

O24- Étude des relations structure-activité sur la position 6 de l'*urotensine related peptide*.

Etienne Billard, Myriam Létourneau, David Chatenet
Groupe de Recherche en Ingénierie de Peptides et en Pharmacothérapie (GRIPP), INRS - Institut Armand-Frappier, Ville de Laval, Québec, Canada

Malgré les traitements actuels, l'hypertension artérielle pulmonaire continue de demeurer un problème de santé majeur. Le système urotensinergique, composé du récepteur à 7 domaines transmembranaire UT et des ligands peptidiques urotensine II (UII) et *urotensin II-related peptide* (URP), est considéré comme un acteur important du développement et de la progression de cette pathologie. En accord avec leurs activités biologiques semblables mais également distinctes, nous avons suggéré que ces deux peptides pouvaient stabiliser des conformations particulières d'UT, menant ainsi à un profil signalétique différent pour chacun des peptides, phénomène connu sous le nom de sélectivité fonctionnelle. Nous avons alors émis l'hypothèse que certains acides aminés présents dans l'UII et/ou l'URP pourraient avoir une implication différente dans la fixation et l'activation d'UT. En accord avec cette hypothèse, il fut observé que le [Pep⁴]URP se comporte comme antagoniste de la contraction d'anneaux d'aorte de rat induite par l'UII, contrairement à son homologue [Pep⁷]UII qui lui agit comme un agoniste. L'objectif de cette étude est de mieux caractériser les déterminants physico-chimiques du résidu en position 6 de l'URP menant à ces activités différentielles entre l'UII et l'URP. Plusieurs analogues ont ainsi été synthétisés en phase solide et leur profil pharmacologique fut évalué à l'aide d'un test de contraction d'anneaux aortique de rat. Nos résultats démontrent que (1) l'inversion de configuration provoque une baisse importante de la contraction et (2) l'encombrement stérique en para du cycle aromatique semble être un facteur modulant la puissance de contraction.