

Structure et fonctions des récepteurs AT1 de l'angiotensine II au cours de l'évolution

Colette Auzan et Éric Clauser

Département d'Endocrinologie, Métabolisme et Cancer – Institut Cochin, INSERM U567 – UMR 8104 CNRS – Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Cochin, 24 rue du faubourg St Jacques, 75014 Paris, France

Auteur correspondant : Éric Clauser, eric.clauser@inserm.fr

Reçu le 15 septembre 2009

Résumé – Le récepteur AT1 de l'angiotensine II est un récepteur couplé aux protéines G qui transmet les effets physiologiques (vasoconstriction, sécrétion d'aldostérone) de ce peptide vasoactif. Sur un plan évolutif, il est apparu précocément dans le règne des vertébrés (présent chez les poissons cartilagineux) et a été dupliqué chez les rongeurs sans conséquences fonctionnelles. Le récepteur AT2 de l'angiotensine, dont le rôle est encore discuté, ne semble pas avoir divergé du récepteur AT1 à partir d'un ancêtre commun. Bien que de nombreuses mutations, obtenues par mutagenèse dirigée, inactivent ou au contraire activent le récepteur AT1, il ne semble pas que de telles mutations naturelles aient une place importante dans la genèse des maladies humaines ou la diversité de traits phénotypiques.

Mots clés : Angiotensine / récepteurs couplés aux protéines G / activation constitutive / évolution

Abstract – Structure and functions of the angiotensin II AT1 receptors during evolution.

Angiotensin II AT1 receptor is a G protein coupled receptor, which transduces the physiological effects (vasoconstriction, aldosterone secretion) of this vasoactive peptide. On an evolutionary point of view, this receptor has appeared early in the development of vertebrates, since it is present in cartilaginous fish. It has been duplicated in rodents without any consequence on its functions. It is unlikely that the angiotensin AT2 receptor, whose functions are still debated, has diverged from a common ancestral angiotensin receptor with the AT1 receptor. Numerous activating or inactivating point mutations have been identified by site-directed mutagenesis of the AT1 receptor sequence. However, such natural mutations do not appear to be frequent in the genesis of human diseases or in the diversity of phenotypic traits.

Key words: Angiotensin / G protein coupled receptors / evolution

Introduction

L'évolution des organismes multicellulaires et leur capacité à se doter d'organes de plus en plus complexes sont étroitement liées à la capacité qu'ont su développer leurs cellules à communiquer avec leur milieu environnant. En 1905, John Newport Langley introduit la notion de récepteur pharmacologique (Langley, 1905). Si cette notion était

encore conceptuelle, il y a trente ans, l'explosion des techniques de biochimie et de biologie moléculaire a permis de mettre en évidence la présence de récepteurs spécifiques à l'interface entre les milieux extra- et intracellulaire. Parmi ces récepteurs, les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) constituent la famille la plus grande et la plus diversifiée de récepteurs membranaires de mammifères puisqu'elle représente à peu près 3 à 5 % du génome (Bockaert & Pin, 1999).

Les gènes codant pour ces récepteurs membranaires dérivent d'un gène ancestral commun qui se serait multiplié en se diversifiant au cours de l'évolution.

L'angiotensine II, octapeptide actif de la cascade du système rénine-angiotensine, exerce ses effets sur ses tissus cibles (vaisseaux, cortex surrénal, rein, cerveau etc.) par l'intermédiaire de deux récepteurs membranaires spécifiques. Ces récepteurs appartiennent à la grande famille des RCPG, de structure hepta-transmembranaire, et sont associés à une ou plusieurs protéines G hétérotrimériques, qui activent à leur tour un effecteur, adénylyl-cyclase ou phospholipase C le plus souvent.

Deux récepteurs de l'angiotensine II ont été identifiés sur des bases pharmacologiques et moléculaires et sont appelés AT1 et AT2.

Le récepteur AT1 est le récepteur physiologique, responsable de la plupart des effets de l'angiotensine II, comme la vasoconstriction et la sécrétion d'aldostérone (Hunyady & Catt, 2006). Il s'agit d'un récepteur couplé à la protéine Gq, qui active une phospholipase C pour produire deux seconds messagers : le diacyl-glycérol qui active les protéines kinases C et les inositol-trisphosphates qui libèrent les stocks intracellulaires de calcium. Ces récepteurs sont antagonisés par des inhibiteurs non peptidiques appelés « *angiotensin receptor blockers* » (ARB) ou sartans.

Le récepteur AT2 est aussi un récepteur hepta-transmembranaire, mais ses fonctions physiologiques et sa signalisation restent discutées (Porrello *et al.*, 2009). Il ne s'associerait pas à une protéine G, mais serait impliqué dans l'activation des tyrosine-phosphatases et il pourrait inhiber les fonctions du récepteur AT1. Il est peu exprimé dans les tissus adultes, mais est très abondant dans les tissus mésenchymateux fœtaux. Nous en parlerons peu dans cette revue, qui sera focalisée sur l'évolution et le fonctionnement du récepteur AT1.

Nous évoquerons successivement les aspects évolutifs de cette famille de récepteurs avant d'envisager les recherches effectuées pour identifier les différentes situations où une évolution pathologique du récepteur par mutation activatrice ou inactivatrice peut être envisagée.

1 Évolution des RCPG et des récepteurs AT1

1.1 Évolution des RCPG

Des analyses phylogéniques récentes montrent que les gènes appartenant à la famille des vertébrés ont subi une importante duplication de leur génome à un stade précoce de l'évolution des espèces possédant un cordon

vertébral, il y a entre 600 et 350 millions d'années (McLysaght *et al.*, 2002; Gu *et al.*, 2002).

Il paraît évident que les RCPG ont eux aussi suivi la théorie du big-bang en ce qui concerne la duplication de leurs gènes. S'ils sont absents chez les procaryotes, leur présence chez les insectes et les plantes laisse penser qu'ils ont effectivement une origine très ancienne (Josefsson, 1999). On retrouve également des RCPG dans le génome des levures, des amibes, des paramécies et chez les métazoaires primitifs (600 millions d'années). Chez *Cænorhabditis elegans*, dans la branche des nématodes, ils représentent 1100 des 13500 gènes identifiés dans le génome. Chez l'Homme, ils représenteraient 800 à 1000 des 20 à 25000 gènes du génome, la moitié étant des récepteurs orphelins et le quart correspondant à des gènes de l'odorat et du goût.

Les comparaisons de séquences nucléotidiques ont permis l'élaboration d'un « arbre phylogénique » des RCPG (Fredriksson *et al.*, 2005; Perez, 2005). Ces séquences montrent que tous les RCPG ont un domaine central formé de sept hélices transmembranaires reliées entre elles par trois boucles extracellulaires portant le site de liaison du ligand et trois boucles intracellulaires se liant aux protéines G.

1.2 Évolution des récepteurs AT1

C'est dans les eaux du Dévonien, système géologique s'étendant d'environ 450 à 360 millions d'années (Ma) avant notre ère, qu'est apparu un groupe de poissons plus évolué : la classe des Chondrichtyens ou poissons cartilagineux. La roussette (*Scyliorhinus canicula*), chez laquelle a été retrouvée une séquence protéique se rapprochant de celle du récepteur AT1 humain (54 % d'homologie) (Genbank n° d'accèsion AJ619697), appartient à cette embranchement de la classe des vertébrés.

La séquence du récepteur AT1 retrouvée chez la grenouille d'aquarium, *Xenopus laevis* (300 Ma) montre 62 % d'homologie avec la séquence humaine (Ji *et al.*, 1993) et celle du crapaud marin 65 % (Genbank n° d'accèsion AB274028).

Les pourcentages de cette homologie de séquence vont croissant au cours de l'évolution comme le montre la figure 1, pour atteindre plus de 85 % chez l'opossum (marsupiaux 130 Ma) (Genbank n° d'accèsion XM001371246) et 99 % chez le chimpanzé (Dufour *et al.*, 2000). Cette identité de séquence dépasse les 90 % entre tous les mammifères et est à comparer avec une identité de séquence de 34 % entre les récepteurs AT1 et AT2 (Clauser *et al.*, 1996).

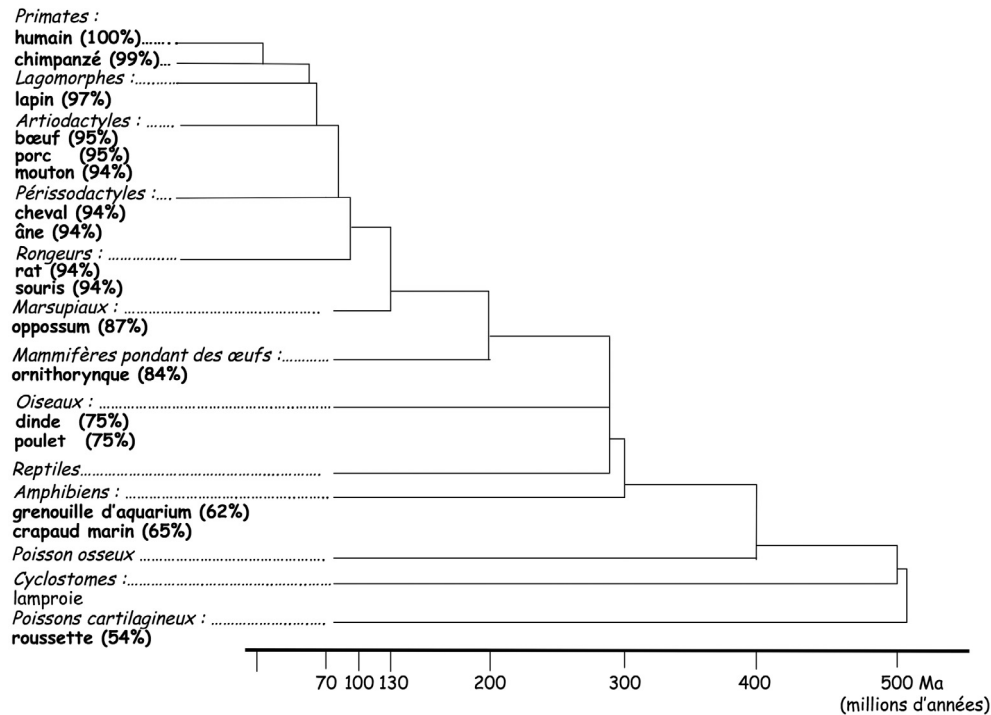


Fig. 1. Évolution des mammifères. Identité de la séquence protéique du récepteur « AT1 » de l'angiotensine II (%) au cours de l'évolution des vertébrés. En abscisse est représentée une échelle en millions d'années, qui permet de situer les dates de divergences entre les espèces.

1.3 Duplication du récepteur AT1 chez les rongeurs

Le récepteur AT1 est codé par un gène unique dans toutes les espèces animales connues à l'exception des rongeurs (rat, souris) chez qui ce gène est dupliqué (Sandberg *et al.*, 1992). Il existe donc deux récepteurs AT1 appelés AT1A et AT1B dans ces espèces, dont l'identité de séquence est grande (95 %), aussi bien chez le rat que chez la souris.

La découverte de ces deux récepteurs a stimulé la recherche de leurs différences physiologiques et fonctionnelles. Il est rapidement apparu que leur différence essentielle résidait dans leur expression tissulaire. La distribution tissulaire comparative des deux récepteurs a été précisée par hybridation *in situ* et RT-PCR quantitative. Très schématiquement, le récepteur AT1A peut être considéré comme le récepteur du système cardiovasculaire, car il est exprimé très majoritairement dans les vaisseaux, le cœur, les reins dans tous les segments du néphron, le foie et les poumons. Le récepteur AT1B est, quant à lui, le récepteur du système endocrine puisque majoritairement identifié dans le cortex surrénal et l'hypophyse. Dans le cortex surrénal, le récepteur AT1B est très fortement exprimé dans la zone glomérulée (aldostérone) alors que le récepteur AT1A est ex-

primé dans tout le cortex surrénal. La situation de l'antéhypophyse est tout à fait remarquable puisque pendant la vie fœtale le récepteur AT1A y est exclusivement exprimé, alors qu'à la naissance et pendant la vie adulte c'est le récepteur AT1B qui est exprimé très majoritairement. Le récepteur AT1B est aussi faiblement exprimé dans de nombreux organes comme les vaisseaux et le rein (glomérule) (Gasc *et al.*, 1994).

Plusieurs études ont recherché des différences fonctionnelles, pharmacologiques ou de signalisation, entre les récepteurs AT1A et AT1B. À ce jour, aucune différence notable n'a été clairement identifiée. Ainsi, la pharmacologie de ces deux récepteurs montre une affinité identique des agonistes et antagonistes peptidiques, ainsi que des analogues non peptidiques spécifiques du récepteur AT1 (ARB) ou spécifiques du récepteur AT2 (Tian *et al.*, 1996).

Les agonistes du récepteur AT1 activent de la même façon le couplage à la protéine Gq, la phospholipase C et les seconds messagers intracellulaires tels que le diacyl-glycérol, les inositol-triphosphates et modifient la concentration de calcium intracellulaire (Figure 2). De plus, ces agonistes induisent de façon identique l'association des deux récepteurs aux β -arrestines et leur internalisation.

Enfin, les récepteurs AT1A et AT1B sont codés par deux gènes différents de structure voisine (un seul exon

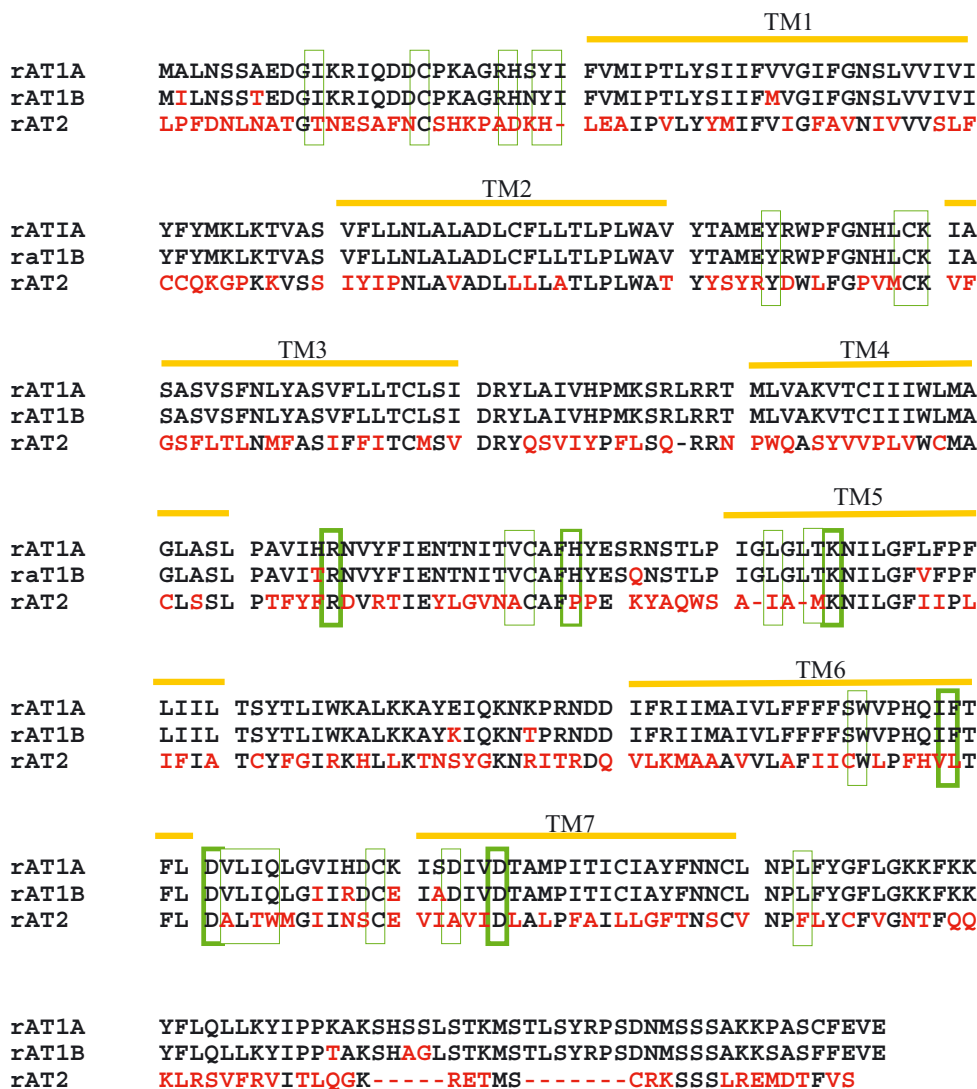


Fig. 2. Alignement des séquences protéiques des récepteurs AT1A, AT1B et AT2 chez le rat. La comparaison des acides aminés (une lettre) avec l'AT1AR montre des acides aminés identiques (noir) ou différents (rouge). Les domaines transmembranaires (TM) sont indiqués. Les acides aminés impliqués dans le site de liaison (rectangles verts) et l'interaction directe avec l'angiotensine II (rectangles rouges) sont entourés.

contenant la séquence codant la protéine et plusieurs exons 5' ou 3' non codants) situés sur les chromosomes 17 (AT1A) et 2 (AT1B). Des variations importantes dans leur promoteur, qui sont en cours d'investigation, expliquent leur expression tissulaire différente et leur régulation différentes (Clauser *et al.*, 1996).

1.4 Évolution du site de liaison AT1/AT2

Les deux récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine II dérivent certes d'un ancêtre commun, mais leur identité de séquence n'est que de 34 % et donc guère plus que l'identité de séquence entre deux RCPG pris au

hasard et qui partagent alors environ 25 % de leurs acides aminés. Cette homologie est d'ailleurs inférieure à l'identité de séquence entre les récepteurs AT1 de l'homme et de la roussette, qui ont divergé il y a plus de 500 millions d'années. Dès lors, on peut fortement penser que les récepteurs AT1 et AT2 ne sont pas nés d'une duplication d'un gène unique pour le récepteur de l'angiotensine, mais dérivent indépendamment d'un ancêtre commun des RCPG.

On peut alors s'interroger sur le mécanisme, unique dans cette famille de récepteurs, par lequel deux récepteurs différents par leur origine peuvent avoir la même affinité pour le même ligand. Ceci

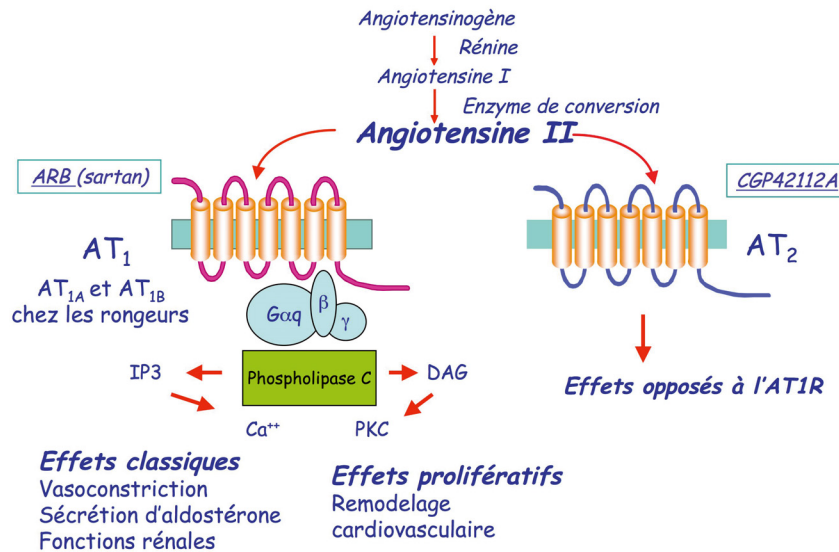


Fig. 3. Structure, pharmacologie, signalisation et fonctions physiologiques des récepteurs AT1 et AT2 de l'angiotensine II.

supposerait, soit un déterminisme imposé par le ligand au cours de l'évolution sur la structure de ces récepteurs, soit un hasard extraordinaire.

Pour essayer d'approcher cette question, nous avons analysé la conservation du site de liaison entre ces deux récepteurs. En effet, de nombreuses informations ont été obtenues, par modélisation et mutagenèse dirigée, sur les séquences et les acides aminés des deux récepteurs impliqués directement ou indirectement dans la liaison de l'angiotensine II. Les séquences impliquées dans la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT₁ sont localisées sur les segments extracellulaires et les parties les plus externes des domaines transmembranaires (Inoue *et al.*, 1997; Servant *et al.*, 1997). Quatre cystéines forment ainsi deux ponts disulfures extracellulaires, qui assurent une certaine rigidité aux RCPG. Ces résidus sont bien sûr conservés entre l'AT₁ et l'AT₂. À côté de ces quatre cystéines, 22 acides aminés sont impliqués directement ou indirectement dans la liaison de l'angiotensine II. Seuls huit de ces acides aminés (36 %) sont conservés entre l'AT₁ et l'AT₂, ce qui est similaire à l'identité globale entre les deux récepteurs. Parmi les 22 acides aminés mentionnés, seuls six forment des interactions directes et démontrées avec l'angiotensine II et quatre d'entre eux (66 %) sont conservés dans l'AT₂ (Figure 3). Ceci laisse donc supposer que, si l'architecture générale du site de liaison de l'angiotensine II s'est forgée de façon différente entre les deux récepteurs, les interactions moléculaires directes entre le ligand et ses deux récepteurs sont de même nature.

Comment, en terme d'évolution, cela a-t-il été possible reste une question ouverte.

2 Évolution pathologique des récepteurs AT1

Chez l'homme et chez les mammifères, les récepteurs couplés aux protéines G ont pu au cours de l'évolution subir des mutations directement responsables de maladies. Ces mutations peuvent déterminer une perte de fonction du récepteur ou au contraire un gain de fonction. Ces deux types de mutations se rencontrent en pathologie humaine ou au cours de l'évolution des mammifères.

2.1 Mutations perte-de-fonction et gain-de-fonction des RCPG

Les mutations perte-de-fonction peuvent toucher théoriquement les fonctions de liaison du ligand, d'activation du récepteur, ou de couplage aux protéines G et à d'autres protéines de signalisation. En pratique, les principales mutations perte-de-fonction décrites introduisent un codon stop précoce aboutissant à une protéine tronquée (mutation non-sens) ou bien sont des mutations faux-sens ponctuelles qui ne permettent pas l'export à la membrane du récepteur, qui est alors dégradé par le protéasome. Ainsi des maladies telles que le diabète insipide néphrogénique (mutations du récepteur V2 de la vasopressine) (Morello

& Bichet, 2001), l'hypogonadisme hypogonadotrophique (récepteur du GnRH) (Conn *et al.*, 2007) ou la rétinite pigmentaire (rhodopsine) (Rao & Oprian, 1996), relèvent de ce mécanisme. D'autres anomalies sensorielles (anomalies de l'odorat, de la vision des couleurs) ou de la couleur de la peau (albinisme chez les mammifères) relèvent aussi de mutations perte-de-fonction des récepteurs correspondants.

Les mutations gain-de-fonction relèvent théoriquement de deux mécanismes principaux : des mutations ponctuelles qui bloquent le récepteur en conformation active (mutation constitutivement activatrice ou CAM) d'une part et des mutations qui bloquent l'internalisation et/ou la désensibilisation du récepteur, modifiant la cinétique du signal, d'autre part. En pratique, seules les CAM ont été décrites en pathologie humaine et en physiologie animale. Ainsi, des CAM sont responsables de l'hyperthyroïdie des adénomes toxiques thyroïdiens (récepteur de la TSH) (Parma *et al.*, 1993), de la chondrodysplasie de Jansen (récepteur de la PTH) (Schipani *et al.*, 1995), d'hypocalcémies familiales (senseur du calcium) (Chattopadhyay *et al.*, 1996), de certaines formes de puberté précoce (récepteur de la LH) (Shenker *et al.*, 1993) ou de certaines rétinites pigmentaires (rhodopsine).

De même, le pelage ou le plumage sombre (noir ou brun foncé) de certaines souches de rongeurs ou d'oiseaux sont dus à des mutations activatrices du récepteur MC1R aux mélanocortines.

2.2 Mutations perte-de-fonction et gain-de-fonction du récepteur AT1

L'existence de mutations perte- ou gain-de-fonction du récepteur AT1 de l'angiotensine II en pathologie humaine est donc théoriquement possible, mais l'identification des maladies en cause s'est révélée ardue.

De très nombreuses mutations perte-de-fonction ont été identifiées par mutagenèse dirigée, touchant le site de liaison de l'angiotensine, les séquences intracellulaires de couplage aux protéines G (Clauser *et al.*, 1995). De très rares mutations naturelles du récepteur AT1 ont été observées dans certaines maladies génétiques rénales, dues à une inactivation d'un des composants du système rénine-angiotensine (voir l'article de M.C. Gubler dans ce numéro). Cette découverte est à mettre en parallèle avec les anomalies du développement rénal observées lors de l'inactivation génique de ces composants chez la souris (KO des gènes de l'angiotensinogène (*AGENE*), de l'enzyme de conversion (*ACE*), et des récepteurs AT1 (*AGTR1A/B*)) (Audoly *et al.*, 2000).

La recherche de mutations gain-de-fonction du récepteur AT1 a débuté dans les années 90 par des travaux de mutagenèse dirigée, s'appuyant sur la

modélisation et l'analogie avec d'autres RCPG. Ainsi, nous n'avons pas pu montrer l'activation constitutive de récepteurs AT1 présentant des mutations du segment distal de la 3^e boucle intracellulaire, alors que de telles mutations sont responsables de l'activation constitutive des récepteurs adrénergiques (Conchon *et al.*, 1997). Par contre, ces approches ont permis à Groblewski *et al.* (1997) d'identifier la première CAM du récepteur AT1 portant sur l'Asn111.

Dans un deuxième temps, nous avons imaginé que l'hyperaldostéronisme primaire et en particulier l'adénome de Conn pouvait être une situation clinique comparable à l'adénome toxique thyroïdien dû à des mutations activatrices du récepteur de la TSH. La production d'aldostérone par la corticosurrénale est régulée par l'angiotensine II *via* le récepteur AT1. L'adénome de Conn est une tumeur bénigne qui sécrète en excès et de façon non régulée de l'aldostérone. L'hypothèse causale de mutations gain-de-fonction du récepteur AT1 était donc logique. Nous avons donc séquencé l'ADN de 17 adénomes de Conn et n'avons pas trouvé de mutation de la séquence codante pour le récepteur AT1, ce qui exclut cette hypothèse (Davies *et al.*, 1997). Ceci a été confirmé ultérieurement sur un groupe de tumeurs corticosurrénales.

Enfin et pour mieux comprendre le mécanisme d'activation du récepteur AT1, nous avons entrepris le travail ambitieux de cartographier l'ensemble des mutations gain-de-fonction du récepteur AT1. Pour cela, une banque de mutants aléatoires du récepteur AT1, obtenue par PCR de l'ADNc, a été exprimée et criblée avec un test fonctionnel d'activation constitutive. Une quinzaine de mutants ont ainsi été identifiés et caractérisés. Ils touchent principalement des acides aminés des domaines transmembranaires. Ces mutants ont un profil pharmacologique, une signalisation basale ou stimulée par l'angiotensine II dont les caractéristiques signalent leur activation constitutive (Parnot *et al.*, 2000). Ils sont aussi constitutivement internalisés et donc partiellement désensibilisés, ce qui peut atténuer le phénotype. Ce travail a donc confirmé que des mutants gain-de-fonction pouvaient être obtenus par mutation ponctuelle du gène, mais ne prouve pas qu'ils puissent exister à l'état naturel et donc être à l'origine d'une pathologie.

Afin de caractériser le phénotype d'une telle anomalie dans le génome, nous avons créé un modèle de souris portant un gène mutant gain-de-fonction du récepteur AT1A à la place du récepteur sauvage, par recombinaison homologe. Le mutant choisi porte une double mutation : la mutation N111S, constitutivement activatrice et une courte délétion C-terminale qui empêche donc l'internalisation et la désensibilisation dues à la mutation activatrice (Billet *et al.*, 2006). Les animaux homozygotes, porteurs

de la mutation, expriment les récepteurs de l'angiotensine à un niveau normal dans les tissus, mais le récepteur AT1A est fonctionnellement hyperactif à l'état basal. Ces animaux développent une hypertension (+20 mm Hg) à rénine basse et surtout une fibrose cardiovasculaire progressive (Billet *et al.*, 2007). Ce phénotype ressemble aux hypertensions familiales à rénine basse, observées chez l'homme. Ceci justifie donc une recherche exhaustive dans cette population.

En conclusion, le récepteur AT1 est le récepteur fonctionnel majeur de l'angiotensine II et il est apparu précocement dans le développement des vertébrés. Sa duplication chez les rongeurs conduit à une expression tissulaire différente des deux sous-types, qui ont un fonctionnement identique. Il ne semble pas qu'au cours de l'évolution des mutations activatrices ou inactivatrices du gène du récepteur de l'AT1 soient survenues de façon fréquente, et soient source de maladies ou de diversité phénotypique.

Références

- Audoly L.P., Oliverio M.I., Coffman T.M., Insights into the functions of type 1 (AT1) angiotensin II receptors provided by gene targeting. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11, 263-269.
- Billet S., Bardin S., Tacine R., Clauser E., Conchon S., The AT1A receptor "gain-of-function" mutant N111S/delta329 is both constitutively active and hyperreactive to angiotensin II. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290, E840-848.
- Billet S., Bardin S., Verp S., Baudrie V., Michaud A., Conchon S., Muffat-Joly M., Escoubet B., Souil E., Hamard G., Bernstein K.E., Gasc J.M., Elghozi J.L., Corvol P., Clauser E., Gain-of-function mutant of angiotensin II receptor, type 1A, causes hypertension and cardiovascular fibrosis in mice. *J Clin Invest*, 2007, 117, 1914-1925.
- Bockaert J., Pin J.P., Molecular tinkering of G protein-coupled receptors : an evolutionary success. *Embo J*, 1999, 18, 1723-1729.
- Chattopadhyay N., Mithal A., Brown E.M., The calcium-sensing receptor : a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocr Rev*, 1996, 17, 289-307.
- Clauser E., Curnow K.M., Conchon S., Davies E., Teutsch B., Vianello B., Monnot C., Corvol P., Molecular structure and mechanisms of action of mammalian angiotensin II receptors. *Curr Opin Endocrinol Diab*, 1995, 2, 404-411.
- Clauser E., Curnow K.M., Davies E., Conchon S., Teutsch B., Vianello B., Monnot C., Corvol P., Angiotensin II receptors : protein and gene structures, expression and potential pathological involvements. *Eur J Endocrinol*, 1996, 134, 403-411.
- Conchon S., Barrault M.B., Miserey S., Corvol P., Clauser E., The C-terminal third intracellular loop of the rat AT1A angiotensin II receptor plays a key role in G protein coupling specificity and transduction of the mitogenic signal. *J Biol Chem*, 1997, 272, 25566-25572.
- Conn P.M., Ulloa-Aguirre A., Ito J., Janovick J.A., G protein-coupled receptor trafficking in health and disease: lessons learned to prepare for therapeutic mutant rescue *in vivo*. *Pharmacol Rev*, 2007, 59, 225-250.
- Davies E., Bonnardeaux A., Plouin P.F., Corvol P., Clauser E., Somatic mutations of the angiotensin II (AT1) receptor gene are not present in aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 611-615.
- Dufour C., Casane D., Denton D., Wickings J., Corvol P., Jeunemaitre X., Human-chimpanzee DNA sequence variation in the four major genes of the renin angiotensin system. *Genomics*, 2000, 69, 14-26.
- Fredriksson R., Lagerstrom M.C., Schioth H.B., Expansion of the superfamily of G-protein-coupled receptors in chordates. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1040, 89-94.
- Gasc J.M., Shanmugam S., Sibony M., Corvol P., Tissue specific expression of type1 angiotensin II receptor subtypes. An *in situ* hybridization study. *Hypertension*, 1994, 24, 531-537.
- Groblewski T., Maigret B., Larguier R., Lombard C., Bonnafous J.C., Marie J., Mutation of Asn111 in the third transmembrane domain of the AT1A angiotensin II receptor induces its constitutive activation. *J Biol Chem*, 1997, 272, 1822-1826.
- Gu Z., Cavalcanti A., Chen F.C., Bouman P., Li W.H., Extent of gene duplication in the genomes of Drosophila, nematode, and yeast. *Mol Biol Evol*, 2002, 19, 256-262.
- Hunyady L., Catt K.J., Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol*, 2006, 20, 953-970.
- Inoue Y., Nakamura N., Inagami T., A review of mutagenesis studies of angiotensin II type 1 receptor, the three-dimensional receptor model in search of the agonist and antagonist binding site and the hypothesis of a receptor activation mechanism. *J Hypertens*, 1997, 15, 703-714.
- Ji H., Sandberg K., Zhang Y., Catt K.J., Molecular cloning, sequencing and functional expression of an amphibian angiotensin II receptor. *Biochem Biophys Res Com*, 1993, 194, 756-762.
- Josefsson L.G., Evidence for kinship between diverse G-protein coupled receptors. *Gene*, 1999, 239, 333-340.
- Langley J.N., On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. *J Physiol*, 1905, 33, 374-413.
- McLysaght A., Hokamp K., Wolfe K.H., Extensive genomic duplication during early chordate evolution. *Nat Genet*, 2002, 31, 200-204.
- Morello J.P., Bichet D.G., Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol*, 2001, 63, 607-630.

- Parma J., Duprez L., Van Sande J., Cochaux P., Gervy C., Mockel J., Dumont J., Vassart G., Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature*, 1993, 365, 649-651.
- Parnot C., Bardin S., Miserey-Lenkei S., Guedin D., Corvol P., Clauser E., Systematic identification of mutations that constitutively activate the angiotensin II type 1A receptor by screening a randomly mutated cDNA library with an original pharmacological bioassay. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97, 7615-7620.
- Perez D.M., From plants to man: the GPCR "tree of life". *Mol Pharmacol*, 2005, 67, 1383-1384.
- Porrello E.R., Delbridge L.M., Thomas W.G., The angiotensin II type 2 (AT2) receptor: an enigmatic seven transmembrane receptor. *Front Biosci*, 2009, 14, 958-972.
- Rao V.R., Oprian D.D., Activating mutations of rhodopsin and other G protein-coupled receptors. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 1996, 25, 287-314.
- Sandberg K., Ji H., Clark A.J., Shapira H., Catt K.J., Cloning and expression of a novel angiotensin II receptor subtype. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 9455-9458.
- Schipani E., Kruse K., Juppner H., A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science*, 1995, 268, 98-100.
- Servant G., Laporte S.A., Leduc R., Escher E., Guillemette G., Identification of Angiotensin II binding domains in the rat AT2 receptor with photolabile angiotensin analogs. *J Biol Chem*, 1997, 272, 8653-8659.
- Shenker A., Laue L., Kosugi S., Merendino J.J.J., Minegishi T., Cutler G.B.J., A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature*, 1993, 365, 652-654.
- Tian Y., Baukal A.J., Sandberg K., Bernstein K.E., Balla T., Catt K.J., Properties of AT1a and AT1b angiotensin receptors expressed in adrenocortical Y-1 cells. *Am J Physiol*, 1996, 270, E831-E839.