

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE L'ARGININE-VASOPRESSINE

par

D.G. BICHET*

Les nonapeptides de la famille de la vasopressine sont des régulateurs clés de l'homéostasie hydrique chez les amphibiens, les reptiles et les mammifères. Ces peptides réduisent le débit urinaire, ce sont donc des hormones antidiurétiques. L'ocytocine et l'arginine-vasopressine (AVP) (fig. 1) sont synthétisées dans des populations distinctes de neurones magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. L'ocytocine a un rôle majeur dans la parturition et la lactation,

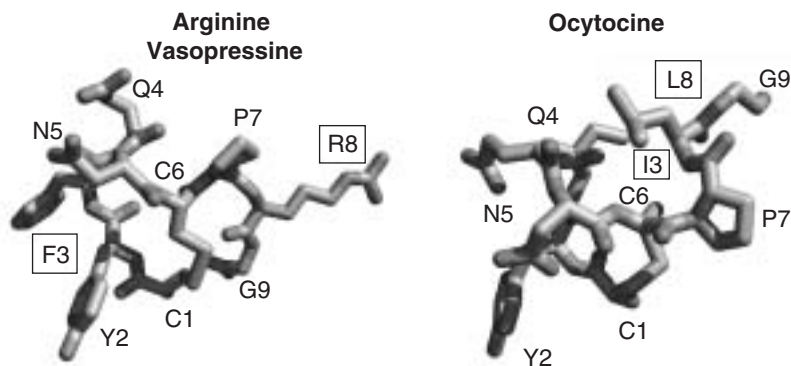


FIG. 1. — Différences de structure entre la vasopressine et l'ocytocine. Ces deux peptides diffèrent respectivement seulement par deux acides aminés : la phénylalanine en 3 est remplacée par l'isoleucine (F3 → I3), l'arginine en 8 est remplacée par la leucine (R8 → L8).

* Département de médecine, Université de Montréal ; Service de néphrologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

et sa pharmacologie a fait l'objet de revues détaillées [1, 2]. Les projections axonales des cellules neuro-sécrétoires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires qui expriment les gènes prépro-AVP-neurophysine II (*prepro-AVP-NPII*) et prépro-OC-neurophysine I (*prepro-OT-NPI*), respectivement pour la vasopressine et son transporteur-chaperon la neurophysine-2 et pour l'ocytocine et la neurophysine I, se font vers la neurohypophyse, mais aussi vers plusieurs zones cérébrales. Ces données anatomiques traduisent la double fonction de la vasopressine et de l'ocytocine comme hormones, mais aussi comme neuropeptide [3].

Des neurones parvocellulaires, dont le diamètre cellulaire est seulement de 10 à 15 μm par rapport au diamètre du corps cellulaire des neurones magnocellulaires de 20 à 40 μm , transportent des concentrations élevées de vasopressine vers l'hypophyse antérieure. L'AVP et la corticolibérine sont les déterminants principaux de la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse antérieure.

PROPRIÉTÉS CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES DES CELLULES NEURO-SÉCRÉTOIRES DU SYSTÈME HYPOTHALAMO-NEUROHYPOPHYSAIRE

Contrastant avec les neurotransmetteurs conventionnels, par exemple, l'acétylcholine, les acides aminés excitateurs ou inhibiteurs, les monoamines, qui sont synthétisés épisodiquement puis transportés vers les terminaisons nerveuses, puis, empaquetés et recyclés localement dans des vésicules membranaires, la biosynthèse et la sécrétion des neuropeptides de type vasopressine et ocytocine requièrent la transcription et la traduction *continue* de protéines et de leurs précurseurs (fig. 2 et 3). Ces précurseurs sont séquestrés dans des granules neuro-sécrétoires et transportés le long de l'axone dans la tige de l'hypophyse postérieure. En route pour la neurohypophyse, le précurseur poursuit sa maturation pour devenir l'hormone active. La prépro-vasopressine a 164 acides aminés encodés par le gène *prepro-AVP-NPII* de 2,5 kb localisé dans la région chromosomique 20p13. Les gènes *prepro-AVP-NPII* et *prepro-OT-NPI* ont un degré d'homologie très élevé et sont orientés de façon opposée sur une courte distance (3 kb chez la souris, 12 kb chez l'humain) témoignant de leur origine ancestrale commune par duplication. L'ocytocine et la vasotocine sont les homologues chez les poissons osseux (téléostéens) des neuropeptides hypothalamiques ocytocine et vasopressine et cette région intergénique est impliquée dans l'expression et la régulation spécifique de ces gènes au niveau des cellules magnocellulaires hypothalamiques. Les éléments *cis* et *trans* responsables de cette expression cellulaire spécifique et de la régulation par la déshydratation sont conservés entre les mammifères et les poissons osseux comme l'ont démontré les expériences de transgénèse [4]. Les 3 produits issus de la voie sécrétoire (*secretory pathway*) sont la vasopressine, la neurophysine et un glycopeptide dont la fonction est mal connue. Ces produits terminaux sont emmagasinés dans des granules de neurosécrétion et libérés par exocytose en présence de stimuli appropriés (voir fig. 2). Le repliement protéique du trio vasopressine-neurophysine-glycopeptide survient dans le réticulum endoplasmique et est sujet, comme toutes les protéines qui empruntent la voie sécrétoire, à un contrôle de qualité rigoureux qui ne tolère aucun repliement anormal généré par des mutations du gène *prepro-AVP-NPII* (fig. 4). Ces mutations sont responsables du diabète insi-

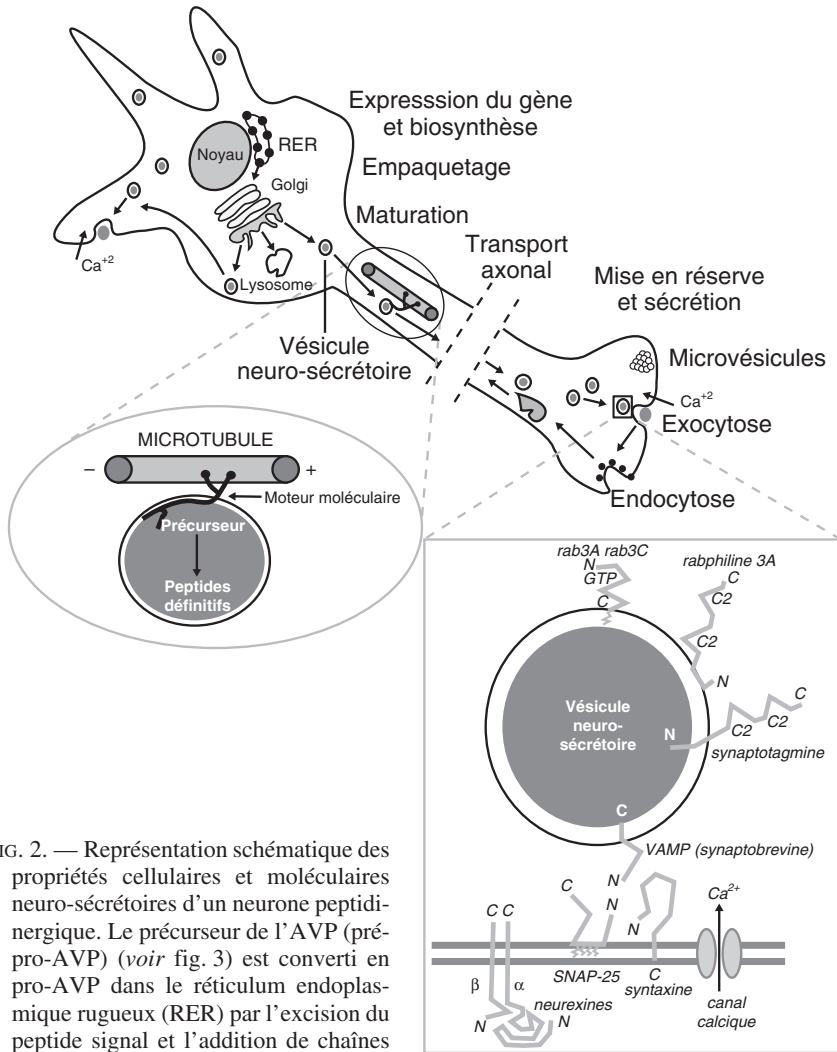


FIG. 2. — Représentation schématique des propriétés cellulaires et moléculaires neuro-sécrétoires d'un neurone peptidnergique. Le précurseur de l'AVP (pré-pro-AVP) (voir fig. 3) est converti en pro-AVP dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) par l'excision du peptide signal et l'addition de chaînes carbohydratées. Les précurseurs de l'AVP reçoivent des radicaux glycosylés additionnels dans le Golgi puis sont empaquetés dans des vésicules neuro-sécrétoires (VNS) à centre dense (*large dense core vesicles*). Des processus protéolytiques additionnels ont lieu au décours du transport axonal, et c'est seulement là que l'AVP, la neurophysine II et la glycoprotéine seront définitivement formées. Les vésicules neuro-sécrétoires sont tractées sur des microtubules dans le transport axonal antégrade (voir encadré sous forme d'ovale). Des stimuli osmotiques déclenchent un potentiel d'action le long de l'axone, des ions calciques envahissent la cellule par les canaux calciques et déclenchent la neuro-sécrétion par exocytose (voir encadré sous forme de rectangle). La fusion des vésicules neuro-sécrétoires à la membrane axonale fait intervenir un processus de reconnaissance classique entre marqueurs vésiculaires et marqueurs de la membrane plasmique (synaptotagmine, synaptobrevine, syntaxine). Les vésicules neuro-sécrétoires peuvent être récupérées par endocytose et rétrotransportées le long de l'axone pour réutilisation ou dégradation dans les lysosomes. (Modifiée d'après Burbach et al. [31].)

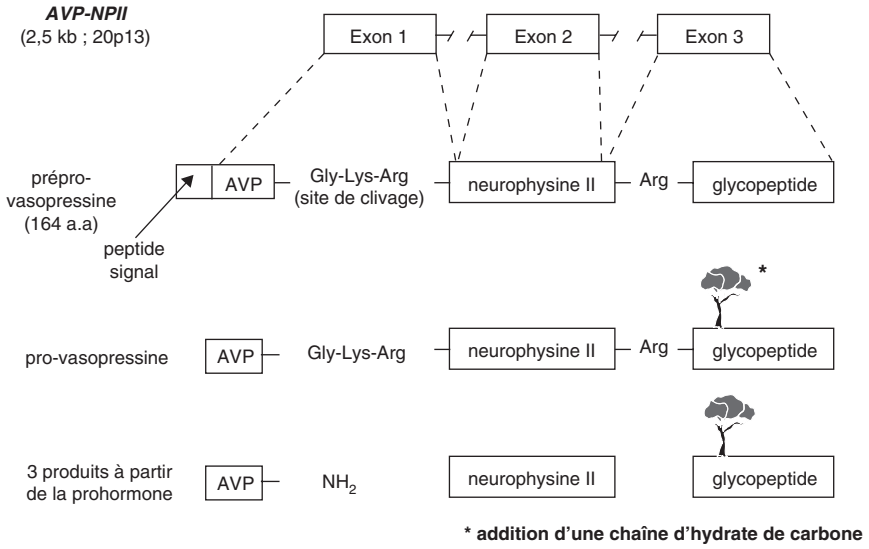


FIG. 3. — Cascade biosynthétique de la vasopressine.

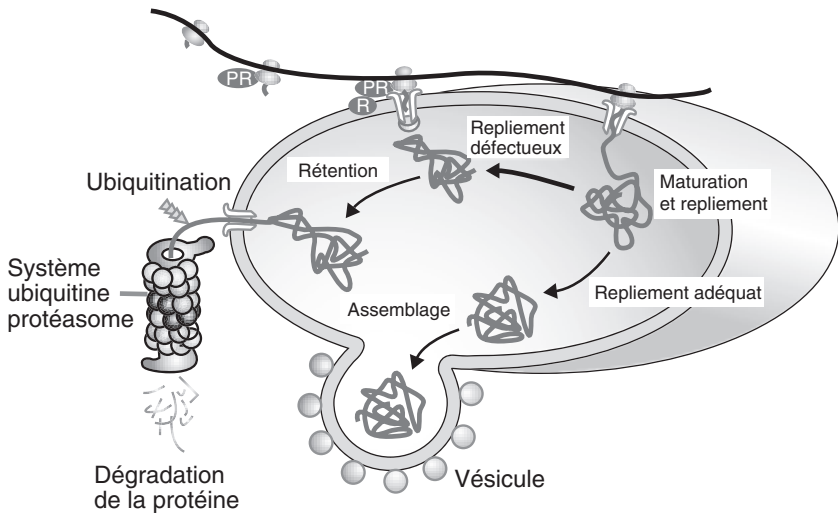


FIG. 4. — Adressage et repliement des protéines sécrétoires dans le réticulum endoplasmique. Les protéines destinées à la voie sécrétoire sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique à la suite d'un système de reconnaissance faisant intervenir un peptide signal et une protéine de reconnaissance (PR) de ce signal. Le complexe diffuse vers le translocon quand la particule de reconnaissance du signal est reconnue par son récepteur (R). Dès sa sortie du translocon, dans la lumière du réticulum, des protéines chaperonnes assurent le repliement de la protéine native qui peut alors poursuivre les étapes de sa maturation vers le Golgi. Les protéines mutantes mal plicaturées sont rétrotransportées dans le cytoplasme et dégradées par le protéosome après ubiquitination [32, 33] (Modifiée d'après Kaufman R.J. [8]).

pide central (neurogénique) autosomique dominant. Expérimentalement, la délétion du domaine vasopressine ou la substitution minimale du résidu tyrosine 2 remplacé par la glycine interrompt totalement le processus normal de maturation et d'adressage vers les granules de neuro-sécrétion [5]. Le domaine vasopressine est donc crucial pour le parcours normal de la prohormone le long de la voie sécrétoire et suggère ainsi que l'association vasopressine-neurophysine permet un repliement adéquat dans le réticulum endoplasmique visant une conformation adéquate pour les étapes subséquentes de maturation et de sécrétion. Des expériences de marquage métaboliques de mutants naturels transfectés dans des cellules neuro-2A ont aussi démontré un défaut de sécrétion dans le milieu de culture de la vasopressine immunoréactive [6]. Finalement, des souris *knock-in* pour la mutation C67X responsable du diabète insipide central autosomique dominant récapitulent non seulement le phénotype polyuro-polydipsique, mais aussi la perte progressive des neurones produisant la vasopressine et l'ocytocine [7]. Le repliement anormal de la prépro-AVP-NPII mutée et l'interaction de la protéine mutante avec les pré-curseurs sauvages conduisent à la mort des cellules magnocellulaires [8]. Le diabète insipide central autosomique dominant est donc un modèle de réponse aux protéines mal repliées conduisant à la mort cellulaire [9-11]. Le déficit en α 1-antitrypsine avec manifestations hépatiques, de même que les mutations de la *Parkinson* responsables de la maladie de Parkinson juvénile autosomique récessive suivent la même voie pathogénique : protéine mutante mal repliée, accumulation dans la cellule et mort cellulaire [8].

VASOPRESSINE : RÉCEPTEURS ET SIGNALISATION

Les actions cellulaires de la vasopressine sont multiples et diversifiées : inhibition de la diurèse, contraction des muscles vasculaires lisses (y compris ceux de l'utérus), agrégation plaquettaire, glyco-génolyse hépatique, mitogenèse, sécrétion d'aldostérone, libération de facteurs de coagulation endothéliaux, modulation de la sécrétion d'ACTH, thermorégulation et dans certaines espèces des modifications du comportement incluant l'agression, les comportements sexuels, affectifs et parentaux [12, 13]. Ces multiples actions résultent de l'interaction de la vasopressine avec au moins 3 types de récepteurs à 7 passages transmembranaires et liés aux protéines G : l'activation des récepteurs V_{1a} (vasculaire, hépatique, surrénales, utérus et cerveaux) et V_{1b} (hypophyse antérieure et système nerveux central) conduit à l'activation des phospholipases C, D et A_2 , à la production de l'inositol 1, 4, 5-triphosphate et au diacylglycérol et à la mobilisation du calcium intracellulaire ; l'activation des récepteurs V_2 au niveau de la membrane basolatérale des cellules principales du tubule collecteur rénal conduit à l'activation de l'adénylate cyclase, à la formation intracellulaire d'AMP-cyclique, puis à la phosphorylation d'un résidu sérine de l'aquaporine 2. Ces canaux à l'eau sont alors incorporés dans la membrane luminale de ces cellules et leur confère une perméabilité très élevée à l'eau. L'eau est alors réabsorbée en transcellulaire et rejoint l'interstitium médullaire concentré par d'autres aquaporines constitutives exprimées à la membrane basolatérale : les aquaporines 3 et 4.

Les gènes codants pour les récepteurs V_{1a} , V_{1b} et V_2 sont identifiés et séquencés. Seules les mutations du gène *AVPR2* codant pour le récepteur V_2 de la vasopressine

induisent une pathologie humaine avec perte de fonction du récepteur V_2 de la vasopressine responsable du diabète insipide néphrogénique lié à l'X [14, 15]. Les duplications et/ou les modifications de la structure du promoteur du gène *AVPR1* chez le campagnol peuvent être à l'origine de modifications sociales et comportementales suggérant un rôle hormonal dans la biologie de l'affection [16].

ANTAGONISTES NON PEPTIDIQUES DES RÉCEPTEURS DE LA VASOPRESSINE

Maurice Manning et collaborateurs ont synthétisé et utilisé de très nombreux agonistes et antagonistes *peptidiques* de la vasopressine et de l'ocytocine [12]. Leur utilisation clinique chez l'humain fut souvent décevante certains antagonistes chez le rat se révélant être des agonistes chez l'humain étant donné, et ceci *a posteriori*, des structures moléculaires et des affinités différentes pour les récepteurs V_2 de la vasopressine chez l'humain et le rat [17]. Des antagonistes non peptidiques V_{1a} , V_{1b} et V_2 de la vasopressine ont été identifiés par criblage de grandes bibliothèques de composés chimiques. Ce sont des composés actifs oralement dont la structure imite sans doute la structure fonctionnelle de l'arginine-vasopressine lorsqu'elle interagit avec ses différents récepteurs. Ces antagonistes, schématiquement, « bloquent » la poche de reconnaissance de la vasopressine bien caractérisée par les travaux de Mouillac et coll. [18] (fig. 5), mais relativement imprécise puisque ces

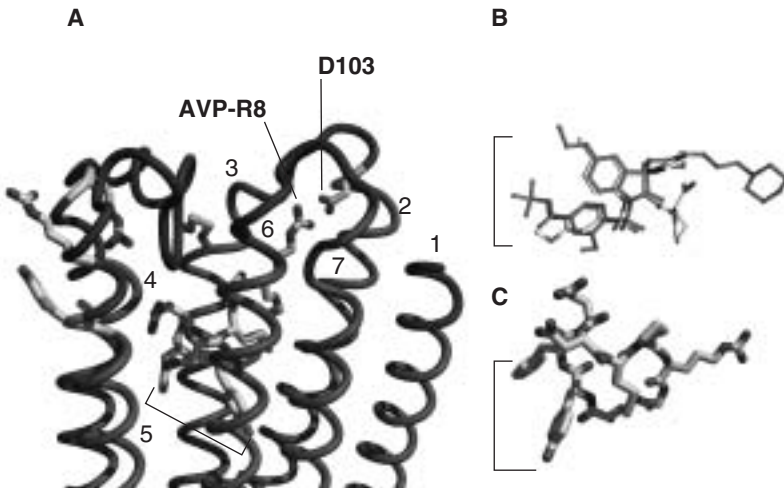


FIG. 5. — A) La vasopressine ancrée dans son récepteur V_1 et l'arginine en position 8 interagit avec le résidu D103 du récepteur. Seule la partie exofaciale du récepteur est représentée ainsi que les passages transmembranaires (1 à 7). La partie hydrophile de l'AVP est située proche de l'extérieur de la poche de reconnaissance, au contraire, la partie hydrophobe (phénylalanine et tyrosine) est enfoncée profondément dans le récepteur. B) Homologie de deux antagonistes non peptidiques : SR121463B (antagoniste V_2 en foncé) et SR49059 (antagoniste V_{1a} en clair). La partie hydrophobe de ces 2 composés mime sans doute la partie hydrophobe de l'AVP (parenthèses). (partie B modifiée d'après Wüller et al. 2004 [29]).

récepteurs aux protéines G ne sont pas cristallisés et leurs éléments structure-fonction sont hypothétiques et reposent sur des modèles de comparaison avec la rhodopsine ou des expériences de mutagenèse ponctuelles [19]. Ces antagonistes peuvent avoir des affinités spécifiques pour les différents récepteurs ou être plus généraux et bloquer à la fois les récepteurs V_1 et V_2 .

Les antagonistes V_{1a} inhibent la réponse vasculaire à la vasopressine, l'agrégation plaquettaire, les contractions utérines et ont un effet favorable sur la dysménorrhée [20] et les manifestations vasospastiques du syndrome de Raynaud [21]. Les antagonistes V_2 induisent une diurèse aqueuse attendue et sont le traitement spécifique des syndromes de sécrétion inappropriée d'ADH. Ils sont à l'étude dans le traitement de la stimulation non osmotique de la vasopressine des états œdémateux tels que l'insuffisance cardiaque ou la cirrhose hépatique décompensée. Le tolvaptan, un inhibiteur non peptidique des récepteurs V_2 de la vasopressine, donné de façon concomitante à un traitement habituel de l'insuffisance cardiaque sévère, améliore la perte liquidienne et l'hyponatrémie chez les patients avec insuffisance cardiaque sévère caractérisée par une fraction d'éjection inférieure à 40 p. 100 [22]. Le traitement aquarétique des rétentions hydriques pures (SIADH) et complexes (rétention hydrique et sodée de l'insuffisance cardiaque et de la cirrhose) s'ajoute donc aux traitements classiques natriurétiques [23].

Les antagonistes V_{1b} pourraient avoir un intérêt thérapeutique dans les tumeurs à ACTH ainsi que dans l'anxiété et la dépression [24]. L'antagoniste non peptidique SSR126768A du récepteur à l'ocytocine à un effet tocolytique marqué et pourrait constituer un nouveau traitement de l'accouchement et du travail prématurés [25].

Nous avons utilisé des antagonistes non peptidiques V_1 et V_2 comme chaperon pharmacologique pour diminuer l'énergie libre des récepteurs V_2 mutés et les replier dans une conformation permettant leur libération du réticulum endoplasmique et le passage dans le Golgi puis leur affichage à la membrane avec la possibilité de transduction normale c'est-à-dire la stimulation de l'AMP-cyclique en présence d'agonistes [26]. Les chaperons sont des protéines endogènes de chaque cellule caractérisées par des régions hydrophobes qui reconnaissent et se lient, dès la sortie du translocon, aux surfaces hydrophobes des protéines en cours de repliement ou mal plicaturées [10, 27]. Ces chaperons facilitent donc le repliement des protéines et favorisent l'assemblage de complexes formés de multiples sous-unités. Ces chaperons empêchent ainsi les interactions dites illicites entre les très nombreuses protéines intracellulaires : plus de 10 000 protéines différentes peuvent être exprimées dans une seule cellule et la prévention de ces interactions est une exigence fonctionnelle majeure. Les chaperons préviennent l'aggrégation de sous-unités protéiniques non assemblées ou partiellement repliées. Les chaperonines facilitent directement le repliement [27]. Les petites protéines n'ont probablement pas besoin de chaperon pour acquérir leur conformation fonctionnelle définitive. Cependant, les protéines de tailles plus conséquentes, comme le récepteur V_2 de la vasopressine et la majorité des protéines membranaires, ont absolument besoin d'une assistance cinétique [28]. Quant aux protéines résultant de mutations, leur repliement est si défectueux, qu'elles sont rapidement rétrotransportées du réticulum endoplasmique au cytoplasme et rapidement détruites après ubiquitination (voir fig. 4). Les protéines mutantes AVPR2 responsables du diabète insipide néphrogénique lié à l'X sont mal repliées et ne sont pas exprimées à la surface des cellules transfectées [26, 29]. Les antagonistes non peptidiques de la vasopressine traversent la surface cellulaire externe, le cytoplasme, puis la double couche lipidique du

réticulum endoplasmique et permettent le repliement des récepteurs V_2 mutés [26, 29]. Tout se passe comme si ces antagonistes permettaient le repliement des récepteurs V_2 instables autour de leur structure en interagissant et cachant les résidus hydrophobes du récepteur. Nous avons administré le SR49059 à 5 patients avec diabète insipide néphrogénique lié à l'X, porteurs de mutations de del62-64, R137H et W164S et nous avons observé des diminutions significatives du débit urinaire, de la prise d'eau et une augmentation significative de l'osmolalité urinaire [30]. Ces données suggèrent que de nombreuses mutations responsables du diabète insipide néphrogénique lié à l'X pourraient être traitées efficacement par des composés antagonistes ou agonistes V_2 ou par des composés antagonistes V_{1a} , V_{1b} ou ocytociques. Ce modèle est applicable à d'autres maladies héréditaires, elles aussi caractérisées par le repliement anormal des protéines mutées comme la mucoviscidose, le déficit en alpha-1-antitrypsine, la polyneuropathie amyloïde familiale secondaire aux mutations de la transthyréline. Le chaperon idéal, qu'il soit endogène, chimique ou pharmacologique, se lie à la protéine cible. La liaison stabilise la conformation de la protéine mutante et permet la poursuite de sa maturation et de son transport le long de la voie sécrétoire.

En conclusion, la pharmacologie clinique de l'arginine-vasopressine bénéficie de nouvelles données physiopathologiques et mécanistiques qui concernent la fabrication de la vasopressine elle-même et son interaction avec ses récepteurs membranaires. L'étape limitante est la conformation des différentes protéines impliquées. Cette conformation vise à une structure spécifique qui déterminera une fonction spécifique. Les protéines mutantes pourraient bénéficier d'une correction fonctionnelle par chaperon chimique, biologique ou pharmacologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILLIAMS PD, PETTIBONE DJ. Recent advances in the development of oxytocin receptor antagonists. *Curr Pharm Design*, 1996, **2**, 41-58.
2. FREIDINGER RM, PETTIBONE DJ. Small molecule ligands for oxytocin and vasopressin receptors. *Med Res Rev*, 1997, **17**, 1-16.
3. WILSON Y, NAG N, DAVERN P et al. Visualization of functionally activated circuitry in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**, 3252-3257.
4. VENKATESH B, SI-HOE SL, MURPHY D et al. Transgenic rats reveal functional conservation of regulatory controls between the Fugu isotocin and rat oxytocin genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**, 12462-12466.
5. DE BREE FM, VAN DER KLEIJ AA, NIJENHUIS M, ZALM et al. The Hormone Domain of the Vasopressin Prohormone is Required for the Correct Prohormone Trafficking Through the Secretory Pathway. *J Neuroendocrinol*, 2003, **15**, 1156-1163.
6. ITO M, JAMESON JL, ITO M. Molecular basis of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. Cellular toxicity caused by the accumulation of mutant vasopressin precursors within the endoplasmic reticulum. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 1897-1905.
7. RUSSELL TA, ITO M, YU RN et al. A murine model of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus reveals progressive loss of vasopressin-producing neurons. *J Clin Invest*, 2003, **112**, 1697-1706.
8. KAUFMAN RJ, SCHEUNER D, SCHRODER M et al. The unfolded protein response in nutrient sensing and differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, **3**, 411-421.
9. BROSS P, CORYDON TJ, ANDRESEN BS et al. Protein misfolding and degradation in genetic diseases. *Hum Mutat*, 1999, **14**, 186-198.
10. BRADBURY J. Chaperones : keeping a close eye on protein folding. *Lancet*, 2003, **361**, 1194-1195.

11. SELKOE DJ. Folding proteins in fatal ways. *Nature*, 2003, **426**, 900-904.
12. THIBONNIER M, COLES P, THIBONNIER A et al. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001, **41**, 175-202.
13. YOUNG LJ, NILSEN R, WAYMIRE KG et al. Increased affiliative response to vasopressin in mice expressing the V1a receptor from a monogamous vole. *Nature*, 1999, **400**, 766-768.
14. BICHET DG, FUJIWARA TM. Nephrogenic diabetes insipidus, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (vol 3), edited by CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Vallee, B Childs, KW Kinzler, B Vogelstein, 8th ed, New York, McGraw-Hill, 2001, pp 4181-4204.
15. BICHET DG, ZELLWEGER M. Diabète insipide néphrogénique. *EMC-Néphrologie*, 2004, **1**, 16-33.
16. INSEL TR, YOUNG LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci*, 2001, **2**, 129-136.
17. OKSCHE A, LEDER G, VALET S et al. Variant amino acids in the extracellular loops of murine and human vasopressin V2 receptors account for differences in cell surface expression and ligand affinity. *Mol Endocrinol*, 2002, **16**, 799-813.
18. MOUILLAC B, CHINI B, BALESTRE MN et al. The binding site of neuropeptide vasopressin V1a receptor. Evidence for a major localization within transmembrane regions. *J Biol Chem*, 1995, **270**, 25771-25777.
19. THIBONNIER M, COLES P, THIBONNIER A et al. Molecular pharmacology and modeling of vasopressin receptors. *Prog Brain Res*, 2002, **139**, 179-196.
20. AKERLUND M, BOSSMAR T, BROUARD R et al. Receptor binding of oxytocin and vasopressin antagonists and inhibitory effects on isolated myometrium from preterm and term pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, **106**, 1047-1053.
21. HAYOZ D, BIZZINI G, NOEL B et al. Effect of SR 49059, a V1a vasopressin receptor antagonist, in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology*, 2000, **39**, 1132-1138.
22. GHEORGHIADU M, GATTIS WA, O'CONNOR CM et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, **291**, 1963-1971.
23. FRANCIS GS, TANG WH. Vasopressin receptor antagonists : will the « vaptans » fulfill their promise ? *JAMA*, 2004, **291**, 2017-2018.
24. SERRADEIL-LE GAL C, WAGNON J, SIMIAND J et al. Characterization of (2S,4R)-1-[5-chloro-1-[(2,4-dimethoxyphenyl)sulfonyl]-3-(2-methoxy-phenyl) -2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-4-hydroxy-N,N-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide (SSR149415), a selective and orally active vasopressin V1b receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, **300**, 1122-1130.
25. SERRADEIL-LE GAL C, VALETTE G, FOULON L et al. SSR126768A (4-chloro-3-[(3R)-(+)-5-chloro-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N-ethyl-N-(3-pyridylmethyl)-benzamide, hydrochloride) : a new selective and orally active oxytocin receptor antagonist for the prevention of preterm labor. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **309**, 414-424.
26. MORELLO JP, SALAHPOUR A, LAPERRIÈRE A et al. Pharmacological chaperones rescue cell-surface expression and function of misfolded V2 vasopressin receptor mutants. *J Clin Invest*, 2000, **105**, 887-895.
27. HARTL FU, HAYER-HARTL M. Molecular chaperones in the cytosol : from nascent chain to folded protein. *Science*, 2002, **295**, 1852-1858.
28. DOBSON CM. Protein folding and misfolding. *Nature*, 2003, **426**, 884-890.
29. WULLER S, WIESNER B, LOFFLER A et al. Pharmacochaperones post-translationally enhance cell surface expression by increasing conformational stability of wild-type and mutant vasopressin V2 receptors. *J Biol Chem*, 2004, **279**, 47254-47263.
30. BICHET DG, BOUVIER M, BROUARD R et al. Decrease in urine volume and increase in urine osmolality after SR49059 administration in five adult male patients with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 40A.
31. BURBACH JP, LUCKMAN SM, MURPHY D et al. Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system. *Physiol Rev*, 2001, **81**, 1197-1267.
32. MARTIN NP, LEFKOWITZ RJ, SHENOY SK. Regulation of V2 vasopressin receptor degradation by agonist-promoted ubiquitination. *J Biol Chem*, 2003, **278**, 45954-45959.
33. FINLEY D, CIECHANOVER A, VARSHAVSKY A. Ubiquitin as a central cellular regulator. *Cell*, 2004, **116**, S29-32, 2 p following S32.