

Comment mettre en route un récepteur nucléaire ? Apport des données structurales

Les récepteurs nucléaires jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires. Ils forment un lien direct entre des signaux extracellulaires et des réponses transcriptionnelles. Leur particularité fascinante est de regrouper en une seule entité protéique la capacité de se fixer à l'ADN, de fixer un ligand et, enfin, de régler la transcription [1]. Ce sont des facteurs de transcription dépendants du ligand qui relaient les effets physiologiques nombreux et variés de leurs ligands en déclenchant des programmes génétiques spécifiques. Parmi ces ligands, on retrouve, par exemple, les hormones stéroïdes (œstrogènes, glucocorticoïdes, progestérone, minéralocorticoïdes, androgènes), les hormones thyroïdiennes mais aussi la vitamine D, l'ecdysone chez les insectes et les acides rétinoïques (isoformes tout-*trans* ou 9-*cis*) [2, 3]. Plus récemment, d'autres molécules ont été proposées comme ligands de récepteurs nucléaires : les acides gras, la 15-désoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandine J_2 , des dérivés du farnesol [4-7]. Toutes ces molécules se fixent spécifiquement sur leur récepteur et entraînent un changement conformationnel de celui-ci qui le rend alors capable de régler la transcription. La plupart des récepteurs nucléaires sont des activateurs de la transcription mais certains d'entre eux peuvent également jouer un rôle de répresseur.

Outre les récepteurs « classiques », cette famille comprend également des récepteurs pour lesquels aucun ligand n'est connu et que l'on appelle « récepteurs orphelins » [8]. L'existence de ces orphelins pose un véritable défi. En effet, soit ces molécules n'ont pas du tout de ligand (et on

doit alors se demander comment elles sont capables d'agir d'une manière constitutive), soit elles ont un ligand mais celui-ci est inconnu. L'étude des récepteurs orphelins est donc une piste intéressante pour la découverte de nouveaux signaux chimiques. De plus, la récente identification des acides gras ou des dérivés du farnesol comme ligands présumés de récepteurs jusque-là orphelins montre bien toute la richesse de cette approche et justifie l'actuel intérêt pour les récepteurs orphelins [5-7].

Les récepteurs nucléaires sont caractérisés par une organisation structurale particulière en domaines fonctionnels indépendants les uns des autres [1-3, 8]. Parmi ces domaines, deux sont bien conservés : celui responsable de la fixation à l'ADN, appelé domaine C et celui responsable de la fixation du ligand, appelé domaine E. Les autres domaines (A/B, D et F) sont beaucoup plus variables et leur rôle est moins bien compris. Le mode de fonctionnement du domaine C, c'est-à-dire la manière dont il reconnaît spécifiquement différentes séquences cibles sur l'ADN et comment il permet à différents types de dimères de se fixer à l'ADN, est maintenant assez bien compris, grâce à la détermination de la structure tridimensionnelle du domaine de différents récepteurs fixé ou non à l'ADN [9-12]. En revanche, le domaine E reste une véritable énigme.

Après les études de mutagenèse réalisées sur de nombreux types de récepteurs on sait que ce domaine E, outre son rôle dans la fixation du ligand, est aussi impliqué dans la dimérisation des récepteurs ainsi que dans la régulation de la transcription dépendante

du ligand [13]. Cette fonction d'activation de la transcription est nommée AF-2. Elle est différente d'une autre fonction transactivatrice, appelée AF-1, présente dans le domaine A/B. La fonction AF-2 a été caractérisée très en détail. Il a ainsi été montré que la région carboxy-terminale du domaine E, assez bien conservée, comportait une région, appelée AF-2 AD, capable d'agir d'une façon indépendante du ligand. L'intégrité de cette région, dont de nombreux auteurs ont proposé qu'elle se repliait sous forme d'une hélice α amphipatique, est absolument essentielle pour l'activation de la transcription dépendante du ligand [14-17]. Ainsi, une mutation ponctuelle dans la région la plus conservée de AF-2 AD des récepteurs de l'acide rétinoïque transforme ces récepteurs en des dominants négatifs, incapables de régler la transcription [15-17]. Grâce à la caractérisation détaillée de cette région, de nombreuses équipes ont isolé, par la technique du double hybride, différents facteurs (appelés coactivateurs ou TIF pour *transcriptional intermediary factors*) capables de reconnaître AF-2 AD [18-21].

Certains récepteurs nucléaires comme le récepteur des hormones thyroïdiennes (TR) peuvent aussi se comporter comme des répresseurs transcriptionnels. Ainsi, en absence d'hormone, TR réprime la transcription d'un gène cible. Il a été récemment démontré que cette répression avait lieu *via* la fixation au récepteur libre d'un corépresseur (appelé NCoR ou SMRT) qui interagirait avec la partie amino-terminale du domaine E (*m/s* n° 2, vol. 12, p. 234). Ce corépresseur serait libéré lors de

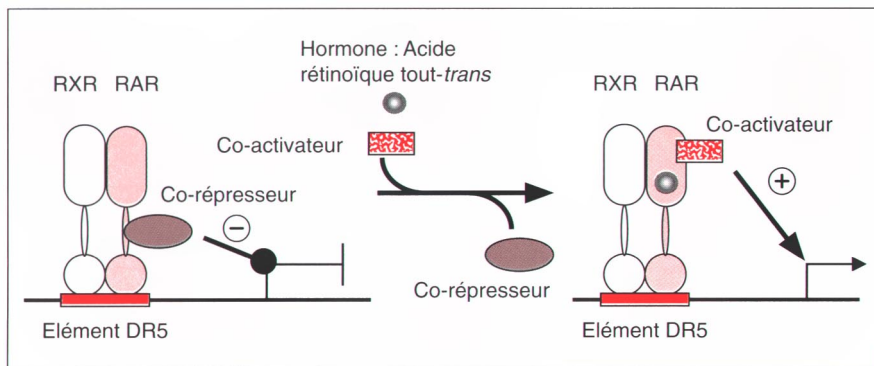


Figure 1. **Mécanisme d'activation des récepteurs nucléaires.** Les hétérodimères entre les récepteurs des acides rétinoïques RAR et RXR se fixent à l'ADN sur un élément de réponse de type DR5 constitué de deux séquences AGGTCA séparées par 5 paires de bases. Selon le modèle simplifié présenté sur cette figure, en absence d'hormone le récepteur RAR est reconnu par un corépresseur qui empêche l'activation de la transcription. En présence d'hormone le corépresseur est libéré, la conformation du récepteur change (voir la figure 2) et un coactivateur se fixe qui va permettre la mise en route de la transcription. Figure modifiée d'après [25]. Pour plus de détails, voir aussi Cavallès et al. [13].

la fixation du ligand, ce qui supprimerait alors son action répressive [22-25]. Dans ce modèle, l'hormone induirait donc un double effet au niveau transcriptionnel : libération de corépresseur(s) et fixation de coactivateur(s) (figure 1).

Dans un tel contexte, il était particulièrement important de comprendre, au niveau structural, quels sont les changements conformationnels induits par l'hormone lorsqu'elle se fixe à son récepteur. Une série d'articles récents viennent de permettre de construire un premier modèle d'activation des récepteurs nucléaires. En effet, après avoir publié la structure tridimensionnelle du récepteur RXR α (récepteur à l'acide 9-*cis* rétinoïque) sans ligand (apo RXR) résolue par cristallographie aux rayons X [26, 27], les équipes de Dinos Moras et Hinrich Gronemeyer à l'IGBMC de Strasbourg dirigé par Pierre Chambon viennent de résoudre la structure du domaine E du RAR γ (récepteur de l'acide rétinoïque tout *trans* et 9-*cis*) en présence de son ligand (holo RAR) [28]. Ces résultats permettent de proposer certaines hypothèses quant à l'action du ligand sur la conformation du récepteur. De plus,

la même équipe, en alignant les séquences d'autres récepteurs nucléaires sur les deux structures obtenues, proposent un modèle conformationnel général très probablement valable pour toute la famille [29]. Enfin, la résolution de la structure tridimensionnelle du domaine de fixation du ligand du récepteur des hormones thyroïdiennes β en présence d'un analogue de la T3 (holo TR), réalisée par les équipes de John Baxter et Robert Fletterick à San Francisco (CA, USA), permet également de confirmer la validité de ce modèle d'activation des récepteurs [30].

Tout d'abord observons la structure générale du domaine de fixation du ligand d'un apo récepteur tel que RXR (figure 2) [26]. Elle comporte onze hélices α et seulement deux brins β . Cette structure est, en fait, constituée d'un sandwich d'hélices α . Les hélices H4, H5, H8, H9 et la partie amino-terminale de l'hélice H11 sont au centre du sandwich tandis que l'on trouve, orientée perpendiculairement, d'un côté les hélices H1, H2 et H3 et, de l'autre, H6, H7 et H10. Les deux brins β , s1 et s2, sont situés au centre de la structure, entre H5 et H6. Les molécules de

RXR α présentes dans le cristal sont sous forme de dimère symétrique, ce qui a permis d'étudier plus en détail les zones importantes pour les interactions entre monomères. Ainsi, chaque monomère contribue pour 11% de sa surface à l'interaction et c'est surtout l'hélice H10 et, pour une moindre part, H9 qui forment l'interface de dimérisation. Des expériences de mutagenèse dans ce domaine avaient suggéré l'importance de certains résidus hydrophobes pour l'activité de dimérisation des récepteurs. Ces résidus, assez régulièrement répartis tout au long de la partie centrale du domaine E, avaient été popularisés sous l'appellation de neuf « répétitions en heptades ». En fait, sauf pour la dernière d'entre elle, présente dans H10, ces répétitions en heptades ne sont pas directement impliquées dans la dimérisation mais, plutôt, dans la stabilisation de la structure du domaine formant le cœur hydrophobe de la molécule.

De façon intéressante, le domaine d'activation de la transcription AF-2 AD est, comme prévu après les expériences de mutagenèse, présent sous forme d'une hélice α amphipatique située au niveau de la partie carboxy-terminale de H12. Dans la structure de l'apo RXR, cette hélice pointe vers l'extérieur de la molécule. Les deux monomères se joignent par leurs hélices H10, et permettent ainsi d'obtenir un dimère arborant une forme « en aile de papillon » avec les hélices H12 de chaque monomère pointant vers l'extérieur. Ainsi, l'hélice contenant AF-2 AD semble être dans une orientation parfaitement compatible avec une interaction avec des coactivateurs. Cependant, l'observation plus détaillée montre que les résidus effectivement importants pour l'interaction avec les coactivateurs ne sont pas accessibles. Pour que RXR active la transcription, il faut donc un changement conformationnel qui réoriente correctement la partie critique de AF-2 AD.

Dans cette structure de RXR sans ligand, les auteurs ont noté l'existence de deux poches hydrophobes internes qui pourraient recevoir l'acide rétinoïque. Toutes les deux sont dans le voisinage des deux brins β , s1

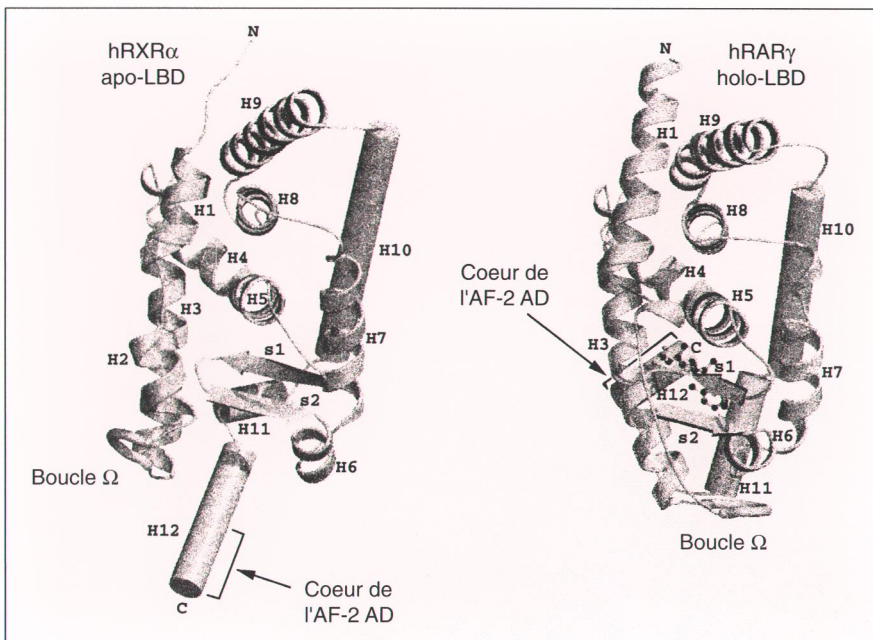


Figure 2. **Comparaison des structures cristallographiques des domaines de fixation du ligand de l'apo-RXR α et de l'holo-RAR γ .** Des changements de conformation engendrent la formation d'un récepteur actif sur la transcription. On voit clairement que l'holo-RAR est beaucoup plus compact que l'apo-RXR. Après modélisation, l'équipe de Strasbourg propose l'existence dans l'apo récepteur d'une seule poche hydrophobe commune à tous les récepteurs qui contiendrait les différents types de ligands possibles. Lorsque le récepteur est inactif, la poche hydrophobe serait ouverte puisque l'hélice H12 pointe vers l'extérieur. Le ligand (ici l'acide rétinoïque tout-trans) se logerait dans le récepteur en entrant par son extrémité carboxylique chargée. L'hélice H11, qui dans RXR occupe une grande partie de la poche hydrophobe, serait poussée par le ligand et repositionnée dans la continuité de H10. Cela induirait un mouvement de H12 et une rotation de la boucle Ω qui se positionnerait juste au-dessous de H6, alors qu'elle était dans le voisinage de H2 et H3 en absence de ligand. Cette boucle emmenant une partie de H3, celle-ci se retrouverait courbée comme un arc. H12 se replierait alors complètement, fermant la poche d'entrée du ligand. Le repositionnement de H12 entraînerait la formation d'une surface accessible aux coactivateurs qui viendraient se fixer au récepteur, faisant un contact avec la machinerie transcriptionnelle [28].

et s2. En s'appuyant sur les données de mutagenèse et de marquage par des ligands photoactivables, les auteurs expriment une préférence pour la poche B située entre H5, H7, s1 et s2. En tous les cas, la position et la structure des poches trouvées dans l'apo RXR suggèrent l'existence de changements conformationnels forts lors de l'entrée du ligand. Cela corrobore parfaitement les expériences de digestion par la protéase des apo et holo récepteurs qui laissent effectivement prévoir des réarrangements majeurs induits par le ligand.

Mais qu'en est-il vraiment? Les deux articles publiés en décembre dernier, bien que rapportant la structure du domaine de fixation du ligand de membres différents de la superfamille (RAR et TR) permettent toutefois de répondre à cette question puisqu'il s'agit de structures de récepteurs en présence du ligand [28, 30]. Une première constatation s'impose : la structure des holo récepteurs est très semblable à celle des apo récepteurs. En effet, on retrouve un grand nombre d'hélices placées de façon identique, notamment dans le cœur

hydrophobe de la molécule. En fait, les structures du holo RAR γ et du holo TR β apparaissent beaucoup plus compactes que celle de l'apo RXR α . La différence majeure qui apparaît immédiatement est la réorientation de la partie carboxy-terminale de la molécule. Ainsi, l'hélice H12 ne pointe plus vers l'extérieur mais, au contraire, se replie sur la molécule. Bien sûr, cette réorientation de H12 affecte également les positions relatives de H10 et H11. Ainsi, le point de cassure entre H10 et H11 dans l'apo RXR α devient un simple coude léger dans l'holo RAR γ et l'ensemble H10-H11 devient plus vertical. Une autre différence importante entre les deux structures est située dans la partie amino-terminale de la molécule. En effet il n'y a pas d'équivalent de l'hélice H2 dans RAR γ . Cette région prend la forme d'une boucle étendue suivie par une boucle Ω que l'on retrouve aussi dans RXR α . Cette boucle est particulièrement importante pour le changement de conformation induit par le ligand.

La poche de fixation du ligand dans RAR γ et dans TR β est située dans la même région mais, bien sûr, les interactions qui stabilisent la molécule de ligand dans le récepteur sont différentes dans ces deux récepteurs. La poche effectivement utilisée dans RAR γ est un compromis entre les poches A et B de RXR α , ce qui reflète bien les changements conformationnels majeurs induits par le ligand. La donnée la plus spectaculaire est le fait que la poche contenant le ligand est entièrement fermée! A première vue, on se demande comment le ligand a pu entrer! En effet, l'hélice H12 qui pointait à l'extérieur s'est repliée et forme un véritable couvercle sur la poche hydrophobe. Si on enlève les dix derniers acides aminés du domaine (dont H12), on révèle alors l'existence d'un large trou qui permettrait l'entrée ou la sortie du ligand. L'entrée de l'acide rétinoïque, par son extrémité carboxylique, serait facilitée par des résidus chargés qui guideraient le ligand depuis la surface jusqu'à sa position définitive à l'intérieur de la molécule. Puisqu'on ne dispose que de la structure de l'apo RXR α et des holo RAR γ

et TR β , il est difficile de savoir si les différences observées sont liées aux différences entre récepteurs ou à la fixation du ligand. Cependant, une modélisation d'autres récepteurs reposant sur les structures existantes a pu être réalisée [30]. Cette modélisation fait suite à la réalisation d'un alignement de séquences fondé sur les structures déterminées. L'un des résultats les plus intéressants de cette modélisation est de proposer l'existence d'une seule poche hydrophobe commune à tous les récepteurs qui contiendrait les différents types de ligands possibles. Bien évidemment des différences de détails (points de contacts avec différents acides aminés, etc.) permettront à chaque récepteur de conserver sa spécificité. On imagine sans peine l'excitation des pharmacologistes... En outre, cette modélisation qui généralise les structures observées permet de décrypter les changements conformationnels produits par le ligand. L'équipe de Strasbourg propose donc un modèle général d'activation du récepteur par le ligand qui pourra être vérifié par la résolution de la structure de l'holo RXR α ou des apo RAR γ ou TR β .

Lorsque le récepteur est inactif, sans ligand, il est reconnu par des corépresseurs qui inhibent son activité transcriptionnelle. La poche hydrophobe est ouverte puisque l'hélice H12 pointe vers l'extérieur comme dans le cas de RXR. De ce fait, le domaine d'activation de la transcription AF2 AD est inaccessible à l'interaction avec les coactivateurs. Lorsque le ligand (ici l'acide rétinoïque *trans*) est présent il se loge dans le récepteur en entrant par son extrémité carboxylique chargée, guidé par différents résidus également chargés. Ce mécanisme de guidage électrostatique lui permet de se loger correctement dans la poche. Une fois dans la poche, le ligand est maintenu à sa place principalement par des interactions hydrophobes. L'hélice H11, qui dans RXR occupe une grande partie de la poche hydrophobe, est poussée par le ligand et repositionnée dans la continuité de H10. Cela doit induire un mouvement de H12 et une rotation de la boucle Ω qui se positionne juste au-dessous de H6, alors qu'elle

était dans le voisinage de H2 et H3 en absence de ligand. Cette boucle emmène tout de même une partie de H3 qui se retrouve ainsi courbée comme un arc. H12 se replie alors complètement et ferme la poche d'entrée du ligand. Ce changement conformationnel ne permet plus l'interaction stable du corépresseur qui quitte alors le récepteur. En revanche, le repositionnement de H12 entraîne la formation d'une surface accessible aux coactivateurs qui viennent se fixer au récepteur et faire un contact avec la machinerie transcriptionnelle. Et le tour est joué.

Bien sûr, ce modèle est encore loin d'être pleinement confirmé et un grand nombre de points d'interrogations restent présents. Il faudra affiner la connaissance des changements conformationnels induits par le ligand et il y aura sûrement des différences intéressantes à étudier d'un récepteur à l'autre. Cependant, on dispose pour la première fois d'un véritable cadre d'étude de ces changements. Il sera intéressant dans l'avenir de connaître plus précisément, d'un point de vue structural et dynamique, comment se produisent les interactions entre récepteurs et corépresseurs et entre récepteurs et coactivateurs [25]. On est encore loin de comprendre de façon détaillée comment le récepteur reconnaît ces deux types de partenaires et comment les changements conformationnels induits par le ligand modifient cette reconnaissance. Ce débat sera particulièrement intéressant pour ce qui concerne l'action des différents antagonistes des récepteurs, si importants dans de nombreuses affections. Sur des bases fonctionnelles, ces antagonistes ont été répartis en plusieurs classes et certains d'entre eux n'agissent que partiellement. Comment ces différences se traduisent-elles d'un point de vue structural? Enfin, ce modèle pose, avec acuité, le problème des récepteurs orphelins. Quelle sera leur conformation? Comment peuvent-ils contrôler la transcription en absence de ligand? Y-a-t'il une poche capable de recevoir un ligand? Y-a-t'il un changement conformationnel et dans ce cas comment est-il induit? Ces questions sont maintenant ouvertes à l'expérimentation ■

Vincent Laudet
Sandrine Delannoy

Cnrs URA 1160, Institut Pasteur de Lille, 59019 Lille Cedex, France.

RÉFÉRENCES

1. Gronemeyer H, Laudet V. Transcription factors 3: nuclear receptors. *Protein Profile* 1995; 12: 1173-308.
2. Lavau C, Jansen J, Weis K, Lamond A, Dejean A. Leucémie aiguë promyélocytaire et acide rétinoïque: le paradoxe. *médecine/sciences* 1994; 10: 817-24.
3. Deutsch J. Ultraspiracle et le récepteur de l'ecdysone ou les relations dans la famille des récepteurs hormonaux nucléaires de la drosoptile aux mammifères. *médecine/sciences* 1993; 9: 701-5.
4. Wahli W, Braissant O, Desvergne B. Peroxisome proliferator activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more... *Current Biology* 1995; 2: 261-6.
5. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell* 1995; 83: 803-12.
6. Kliewer SA, Lenhard JM, Wilson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. A prostaglandin J₂ metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995; 83: 813-9.
7. Forman BM, Goode E, Chen J, Oro AE, Bradley DJ, Perlmann T, Noonan DJ, Burka LT, McMorris T, Lamph WW, Evans RM, Weinberg C. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995; 81: 687-93.
8. Laudet V, Hänni C, Coll J, Catzeflis F, Stéhelin D. Evolution of the nuclear receptor gene superfamily. *EMBO J* 1992; 11: 1003-13.
9. Luisi BF, Xu WX, Otwinowski Z, Freedman LP, Yamamoto KR, Sigler PB. Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA. *Nature* 1991; 352: 497-505.
10. Schwabe JWR, Neuhaus D, Rhodes D. Solution structure of the DNA-binding domain of the oestrogen receptor. *Nature* 1990; 348: 458-61.
11. Rastinejad F, Perlmann T, Evans RM, Sigler PB. Structural determinants of nuclear receptor assembly on DNA direct repeats. *Nature* 1995; 375: 203-11.
12. Gronemeyer H, Moras D. How to finger DNA. *Nature* 1995; 375: 190-1.

13. Cavaillès V. A la recherche des modulateurs de l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires. *médecine/sciences* 1996 ; 12: 229-33.
14. Nagpal S, Friant S, Nakshatri H, Chambon P. RARs and RXRs: evidence for two autonomous transactivation functions (AF-1 and AF-2) and heterodimerization *in vivo*. *EMBO J* 1993 ; 12: 2349-60.
15. Durand B, Saunders M, Gaudon C, Roy B, Losson R, Chambon P. Activation function 2 (AF-2) of retinoic acid receptor and 9-cis retinoic acid receptor: presence of a conserved autonomous constitutive activating domain and influence of the nature of the response element on AF-2 activity. *EMBO J* 1994 ; 13: 5370-82.
16. Danielian PS, White R, Lees JA, Parker MG. Identification of a conserved region required for hormone dependent transcriptional activation by steroid hormone receptors. *EMBO J* 1992 ; 11: 1025-33.
17. Baretino D, Ruiz MdM, Stunnenberg HG. Characterization of the ligand-dependent transactivation domain of thyroid hormone receptor. *EMBO J* 1994 ; 13: 3039-49.
18. Le Douarin B, Zechel C., Garnier JM, Lutz Y, Tora L, Pierrat B, Heery D, Gronemeyer H, Chambon P, Losson R. The N-terminal part of TIF1, a putative mediator of the ligand-dependent activation function (AF-2) of nuclear receptors, is fused to B-raf in the oncogenic protein T18. *EMBO J* 1995 ; 14: 2020-33.
19. Cavaillès V, Dauvois S, L'Horset F, Lopez G, Hoare S, Kushner PJ, Parker MG. Nuclear factor RIP140 modulates transcriptional activation by the estrogen receptor. *EMBO J* 1995 ; 14: 3741-51.
20. Lee JW, Ryan F, Swaffield JC, Johnston SA, Moore DD. Interaction of thyroid-hormone receptor with a conserved transcriptional mediator. *Nature* 1995 ; 374: 91-4.
21. Vom Baur E, Zechel C, Heery D, Heine MJS, Garnier JM, Vivat V, Le Douarin B, Gronemeyer H, Chambon P, Losson R. Differential ligand-dependent interactions between the AF-2 activating domain of nuclear receptors and the putative transcriptional intermediary factors mSUG1 and TIF1. *EMBO J* 1996 ; 15: 110-24.
22. Chen JD, Evans RM. A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. *Nature* 1995 ; 377: 454-57.
23. Hörlein AJ, Näär AM, Heinzel T, Torchia J, Gloss B, Kurokawa R, Ryan A, Kamei Y, Söderström M, Glass CK, Rosenfeld MG. Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. *Nature* 1995 ; 377: 397-404.
24. Kurokawa R, Söderström M, Hörlein A, Halachmi S, Brown M, Rosenfeld MG, Glass CK. Polarity-specific activities of retinoic acid receptors determined by a co-repressor. *Nature* 1995 ; 377: 451-4.
25. Perlmann T, Vennström B. Nuclear receptors: the sound of silence. *Nature* 377: 387-8.
26. Bourguet W, Ruff M, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. Crystal structure of the ligand-binding domain of the human nuclear receptor RXR- α . *Nature* 1995 ; 375: 377-82.
27. Luisi B, Freedman L. Dimer, dimer binding tight. *Nuclear Receptors* 1995 ; 375: 359-60.
28. Renaud JP, Rochel N, Ruff M, Vivat V, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. Crystal structure of the RAR- γ ligand-binding domain bound to all-*trans* retinoic acid. *Nature* 1995 ; 378: 681-9.
29. Wurtz JM, Bourguet W, Renaud JP, Vivat V, Chambon P, Moras D, Gronemeyer H. A canonical structure for the ligand-binding domain of nuclear receptors. *Nature Struct Biol* 1996 ; 3: 87-94.
30. Wagner RL, Apriletti JW, McGrath ME, West BL, Baxter JD, Fletterick RJ. A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. *Nature* 1995 ; 378: 690-7.

TIRÉS À PART

V. Laudet.