

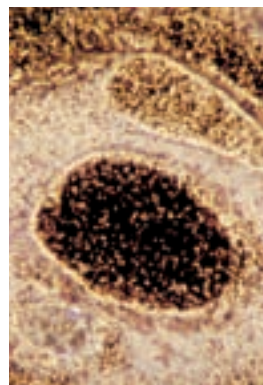
► Les canaux TRP (*transient receptor potential*) représentent une nouvelle grande famille qui comprend plus de 50 canaux perméables aux cations, exprimés de la levure à l'homme. Sur la base des homologies structurales, cette famille est divisée en 7 groupes : TRPC₁₋₇ Canonique, TRPV₁₋₆ Vanilloïde, TRPM₁₋₈ Mélastatine, TRPP₁₋₃ Polycystine, TRPML Mucolipine, TRPA Ankyrine et les TRPN (nompC) non représentés chez les mammifères. Le clonage a permis la caractérisation de ces canaux peu dépendants du potentiel et présentant généralement une perméabilité non spécifique pour les cations. Ils sont activés par des ligands très variés. Certains, tels divers composés ou la température et le pH, agissent directement tandis que d'autres impliquent une cascade de transduction du signal. Ces canaux sont présents dans une grande variété de types cellulaires. Leur rôle est essentiel pour que l'organisme intègre les informations issues du monde extérieur et au niveau cellulaire pour détecter les caractéristiques de l'environnement. L'impact de mutations ou du comportement anormal de ces canaux dans les diverses pathologies humaines est multiple et majeur. ◀

Les canaux ioniques, et particulièrement ceux qui sont perméables au Ca²⁺, occupent une position majeure dans le contrôle des activités cellulaires que relaient les changements de la concentration calcique intracellulaire. Les études électrophysiologiques et de fluorescence ont permis de distinguer les canaux calciques directement activés par le potentiel et dont l'identité moléculaire et la structure tridimensionnelle sont maintenant bien connues, de ceux qui sont activés par la stimulation des récepteurs (*receptor-operated channel*, ROC) ou la déplétion des réservoirs calciques intracellulaires (*store-operated channel*, SOC).

Les canaux TRP (*transient receptor potential*)

Une nouvelle famille de canaux à expression variée

Guy Vassort, Jérémy Fauconnier



Laboratoire de Physiopathologie Cardiovasculaire, Inserm U637, CHU Arnaud de Villeneuve, 371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France.
vassort@montp.inserm.fr
fauconnier@montp.inserm.fr

La nouvelle famille des canaux TRP

Tout récemment est apparue une superfamille très variée de canaux perméables aux cations et présents dans la plupart des types cellulaires des mammifères, les canaux TRP. L'archétype de ce canal a été découvert chez *Drosophila melanogaster* où il joue un rôle dans la phototransduction impliquant un signal calcique ; une mutation de son gène entraîne une réponse transitoire du potentiel bien que la lumière soit maintenue [1]. Chaque sous-unité TRP est constituée de six domaines transmembranaires avec un pore entre les cinquième et sixième segments transmembranaires, structure semblable à celle des canaux potassiques sensibles au potentiel (Figure 1). Comme ces derniers, les TRP s'assemblent en homo- ou hétéro-tétramères pour former un canal cationique non sélectif [2-4]. En fonction des homologies de leurs acides aminés, les TRP sont regroupés en 7 familles : TRPC, TRPM, TRPV, TRPA, TRPP, TRPML et TRPN. Aux 13 membres de cette superfamille de TRP décrits chez la drosophile correspondent 28 membres chez les mammifères où les TRPN ne sont pas représentés. Tous les canaux TRP sont perméables aux cations. La plupart sont perméables au Ca²⁺ avec un rapport de perméabilité P_{Ca}/P_{Na} variant de 0,3 à 10. La structure du pore joue un rôle essentiel dans la perméabilité et la sélectivité d'un canal particulier. L'impact fonctionnel des modifications pore-structure sur les propriétés des

canaux TRP a été récemment résumé [5]. Les canaux TRP sont activés de façon très variée par des messagers intra- ou extracellulaires, des composés chimiques, des stimulations mécaniques ou un stress osmotique [6, 7]. Ils sont peu sensibles au potentiel de membrane ce qui les distingue des canaux dépendant du potentiel dont l'étude a été si fructueuse depuis l'avènement du « patch-clamp ». Certains seraient constitutivement ouverts tandis que d'autres sont activés en fonction de l'état de remplissage des réservoirs calciques intracellulaires. De plus, certains de ces canaux apparaissent localisés dans les membranes intracellulaires. De façon remarquable, les propriétés biophysiques de ces canaux ont été initialement décrites après leur ré-expression hétérologue, même si certaines informations varient de façon marquée avec le type cellulaire utilisé pour la ré-expression, le niveau d'expression et l'environnement. La mise en évidence de leur rôle physiologique ou pathologique dans un type cellulaire donné est rendue très difficile par l'absence de modulateurs naturels ou synthétiques. De plus, un certain nombre des TRP sont des hétéromères et forment des canaux fonctionnels spécifiques. L'utilisation de variants dominant-négatifs ou d'ARN antisens peut perturber tant les homo- que les hétéromères. Enfin, beaucoup de ces canaux ont un très lent renouvellement si bien que leur *knockdown* effectif peut prendre plusieurs jours. Des souris transgéniques pour l'un ou plusieurs de ces canaux sont disponibles. Cependant une certaine redondance fonctionnelle, due à la capacité qu'ont ces canaux d'exécuter des rôles similaires, qui compense l'absence d'une activité protéique, retarde les conclusions définitives.

Les canaux TRPC canoniques

Cette famille, que caractérise une séquence commune EWKFAR (Figure 1), est subdivisée en TRPC1, TRPC2, TRPC3/6/7 et TRPC4/5. Ces canaux sont tous activés en réponse à une stimulation des récepteurs activant diverses isoformes de la phospholipase C, PLC, et sont notablement modulés par la calmoduline et diverses autres protéines fixant le Ca^{2+} [8]. Typiquement les canaux TRPC3/6/7 sont activés plus spécifiquement par le diacylglycérol, DAG, tandis que le mécanisme d'activation des TRPC1/4/5 par la PLC reste controversé (Figure 2).

Il a été suggéré que tous ces canaux canoniques sont activés par la déplétion des réservoirs du Ca^{2+} intracellulaire [9]. De plus, le canal TRPC1 est identifié comme un composant des canaux sensibles à l'étirement chez les vertébrés. TRPC1, en particulier, pourrait être associé à Orail¹ et former un complexe TRPC1-Orail-STIM1 (*stromal interacting molecule*)² contribuant à la fonction SOC [10]. TRPC6 a été la première protéine de cette famille dont on a démontré qu'elle était un élément essentiel de l'activation des canaux cationiques non sélectifs activés par la stimulation α_1 -adrénergique précédemment décrite dans le muscle lisse de la veine

porte du lapin [11]. Le même rôle est dévolu à TRPC3 dans l'artère de l'oreille tandis que, dans ce même tissu, l'angiotensine active les canaux TRPC1 et TRPC6 par des voies spécifiques de transduction du signal, respectivement dépendantes ou non de la PKC [12]. Enfin, l'insuline induit la translocation de TRPC3 dans les cardiomyocytes ventriculaires de souris tandis que cet effet apparaît nettement réduit dans un modèle de souris diabétique, *ob/ob* [13]. TRPC3 est colocalisé avec VAMP2 (*vesicle-associated membrane protein 2*), une protéine SNARE qui régulerait l'expression à la surface de TRPC3 lors d'une stimulation par un agoniste [14, 32] (→).

Ces canaux TRPC peu sélectifs permettent aussi une entrée de Na^+ . Les modifications du gradient sodique vont inter-

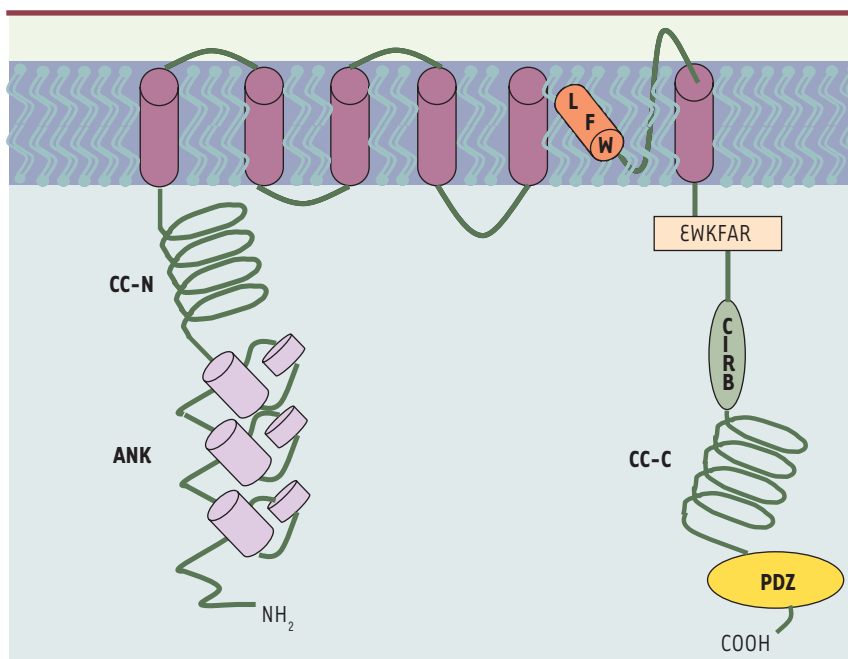


Figure 1. Structure des canaux TRPC. Éléments structuraux communs aux TRPC. ANK : motif ankyrine ; CC-N et CC-C : domaines *coil-coil* amino- et carboxy-terminaux impliqués respectivement dans la dimérisation et dans la liaison avec la calmoduline. CIRB : motif de liaison au récepteur calmoduline/ IP_3 ; PDZ : motif PDZ de liaison à d'autres protéines. Le motif EWKFAR est commun aux TRPC, de même que le motif LFW situé dans la région présumée du pore. Il y a plusieurs sites de glycosylation potentiels sur les boucles externes (non représentés).

¹ Orail1 : protéine responsable de l'entrée capacitive de Ca^{2+} . Protéine constitutive de la membrane plasmique de 33 kDa, ayant 4 domaines transmembranaires qui peuvent former un canal.

² STIM1 : protéine constitutive de la membrane du réticulum endoplasmique de 77 kDa, ayant un seul domaine transmembranaire, et sans séquence de type canal ionique.

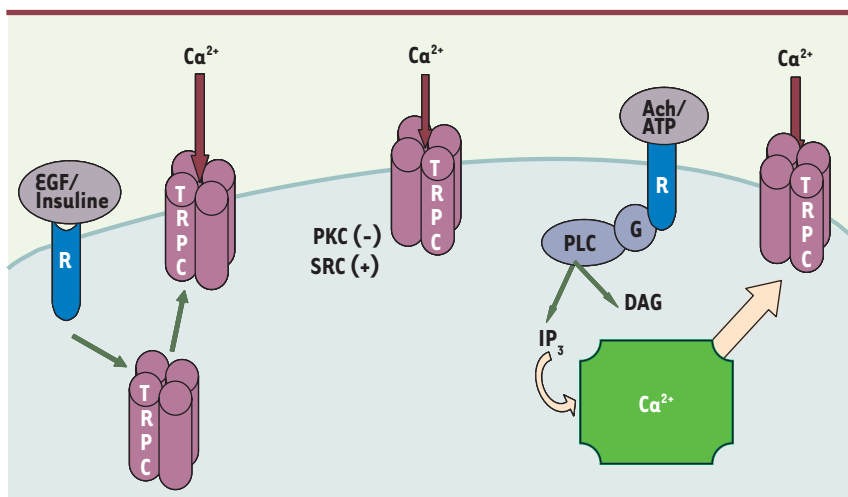


Figure 2. Mécanismes d'activation des canaux TRPC. L'activité de ces canaux, perméables au Ca^{2+} et aux autres cations, peut être accrue au moins potentiellement de trois façons : (1) par une voie de transduction du signal impliquant la PLC et la production de DAG à la suite de la stimulation de divers récepteurs (muscariniques, purinergiques, etc.) et médiée par une protéine G ; (2) par translocation suite à l'activation de récepteurs sensibles à l'EGF et à l'insuline (à gauche), et (3) par la vidange des réservoirs calciques intracellulaires (à droite). Noter aussi que l'activité des TRPC peut être modulée par les protéine kinases C, PKC et la tyrosine kinase, src.

férent avec la distribution des ions Ca^{2+} notamment par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Ainsi une modeste élévation du Na^+ associée à une faible dépolarisation peut être suffisante pour induire une entrée de Ca^{2+} . De plus, il apparaît que le TRPC3 et l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ forment un complexe protéique activable par la PLC dans les cardiomyocytes de rat [15]. De façon similaire, l'association étroite de TRPC7, ré-exprimé dans des cellules HEK, avec la pompe calcique du réticulum sarcoplasmique, SERCA, permet un contrôle local de la concentration calcique et prévient l'inhibition du canal par les ions Ca^{2+} entrant par ce canal lors de son activation [16].

Les canaux TRPV « Vanilloïde »

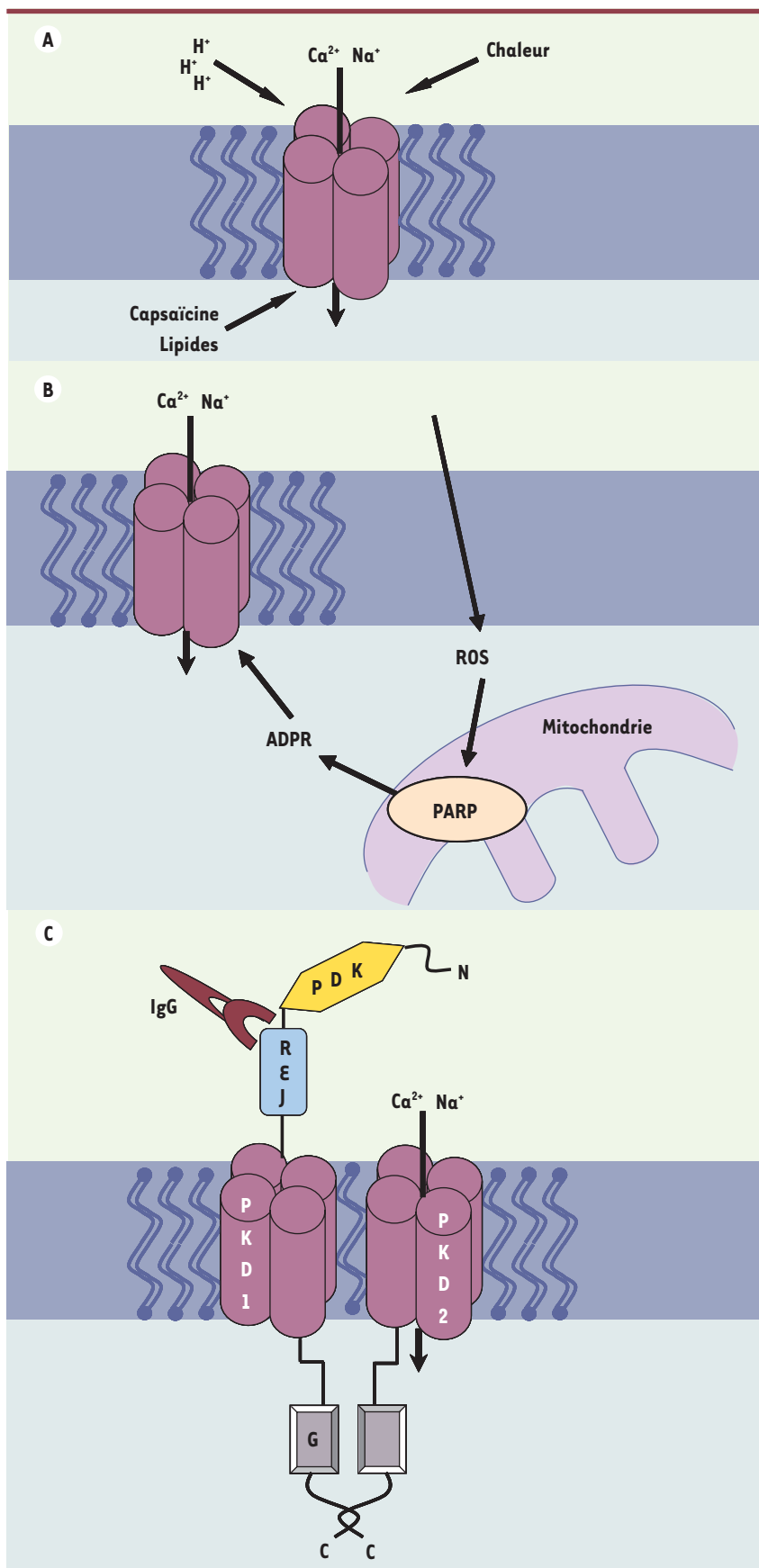
Les six membres de cette famille, TRPV1/TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5/TRPV6 forment des complexes tétramériques qui contiennent trois à cinq résidus ankyrine dans leur domaine amino-terminal. Les canaux TRPV1-4 sont tous activés par la chaleur et agissent comme chimiosenseurs pour un bon nombre de ligands endogènes ou synthétiques [31]. Ils jouent aussi un rôle important comme éléments sensibles à l'étirement dans tout le règne animal [17]. Les canaux TRPV1-4 présentent un rapport de perméabilité $P_{\text{Ca}}/P_{\text{Na}}$ de 1 à 10 tandis que les TRPV5/TRPV6 sont 100 fois plus perméables au Ca^{2+} , même si en l'absence de Ca^{2+} ils laissent passer le Na^+ . Le canal TRPV1 est activé par la capsaïcine, anandamide, divers eicosanoïdes, leucotriènes B4, N-arachidonoyl dopamine, adénosine et 2-amino éthoxyphénylborate (2-APB), le pH acide et une température modérée ($> 43^\circ\text{C}$) (Figure 3A). TRPV2 est un élément sensible à l'hypotonie et à l'étirement dans le muscle lisse vasculaire [18]. TRPV3 est activé par le camphre et 2-APB, et TRPV4 par l' α -phorbol, le 4 α -phor-

bol, et le 12,13-didécanoate, 4- α PDD. Exprimé dans la plupart des tissus et de façon très abondante dans le rein, TRPV4 est aussi activé par l'hypotonie via une phosphorylation en Tyr-253 par une tyrosine kinase [19]. TRPV5 est essentiel à la réabsorption du Ca^{2+} dans le rein, et TRPV6 à la réabsorption du Ca^{2+} dans l'intestin. Ces deux canaux sont régulés par une inactivation dépendante du Ca^{2+} (demi-inactivation $\approx 100 \text{ nM}$). Ils sont aussi bloqués par le Mg^{2+} , propriété qui ne dépend que d'un seul résidu aspartate dans le filtre de sélectivité du pore du canal. Les analyses structure-fonction indiquent que les propriétés de perméabilité et de sélectivité des TRPV5 et TRPV6 sont principalement déterminées par un anneau de quatre résidus aspartate, de façon similaire à l'anneau de quatre résidus chargés négativement (aspartate ou glutamate) du pore des canaux calciques dépendant du potentiel [5].

Les canaux TRPM « Mélastatine »

Les 8 canaux TRPM, TRPM1/TRPM3, TRPM2/TRPM8, TRPM4/TRPM5, TRPM6/TRPM7 ont été ainsi nommés après la découverte de la protéine TRPM1 dont le gène est exprimé dans des cellules de mélanomes y compris métastatiques. Une corrélation inverse existe entre son expression et la progression du mélanome. Tous les autres membres de cette famille TRPM sont aussi liés à des tumeurs humaines [20]. Ces canaux sont impliqués dans la tumorigénèse, la prolifération et la différenciation cellulaires. De plus, TRPM2 et TRPM7 pourraient être des inducteurs de mort cellulaire. Ces canaux montrent une perméabilité très variable pour le Ca^{2+} et le Mg^{2+} : certains sont imperméables au Ca^{2+} (TRPM4, TRPM5), d'autres ont une très forte perméabilité pour les deux cations (TRPM6 et TRPM7, ainsi que des variants de TRPM3).

TRPM2, TRPM6 et TRPM7 sont des canaux couplés à une enzyme et forment des « *chanzymes* » (*channels plus enzymes*), de telle sorte que le domaine enzymatique pourrait réguler l'activité du canal ou *vice versa* [21]. Ainsi TRPM2 montre une activité ADP-ribose hydrolase associée au motif NUDT9 (*human nucleoside diphosphate linked moiety X-type motif 9*) de la zone carboxy-terminale. TRPM2 serait un détecteur du statut redox cellulaire (Figure 3B). Le stress oxydatif active TRPM2 en augmentant le largage d'ADP-ribose de la mito-



chondrie. La délétion du domaine NUDT9 supprime l'activation par H_2O_2 . TRPM6 et TRPM7 participent à l'homéostasie du Mg^{2+} . Ils présentent une forte perméabilité pour cet ion tout en étant régulés par sa concentration intracellulaire. Leur longue queue carboxy-terminale est liée à un domaine ayant une activité α -kinase formant ainsi une protéine bifonctionnelle [22].

TRPM3, le plus proche du canal TRPM1, forme un canal perméable au Ca^{2+} activé par les variations d'osmolarité extracellulaire, la déplétion des réservoirs calciques et la D-érythro-sphingosine. Les canaux TRPM4/TRPM5 sont, quant à eux, imperméants au Ca^{2+} mais conduisent les ions monovalents avec une conductance de 20-25 pS. Ces deux canaux sont de bons candidats pour former le canal cationique non sélectif endogène activé par Ca^{2+} . TRPM4 est exprimé dans les cellules du nœud sino-auriculaire et est impliqué dans le contrôle de l'activité rythmique cardiaque et ses perturbations [23]. PIP_2 est un puissant modulateur de TRPM4 de telle sorte que la dégradation du PIP_2 lors de l'activation des PLC par certains médiateurs (α_1 -adrénergique, muscarinique, angiotensine...) constitue un frein important à l'activité de TRPM4 [24]. TRPM5 est essentiel pour la transduction des goûts sucré, amer et protéique (umami). TRPM8 est activé par le froid et les agents pharmacologiques donnant cette sensation comme le menthol. L'analyse des souris transgéniques

Figure 3. Exemples de mécanismes d'activation succincts de TRPV, TRPM ou TRPML.

A. Les TRPV et notamment TRPV1 sont activés par les divers facteurs indiqués. **B.** Le TRPM2 est activé par les radicaux libres, ROS qui par l'activation de la poly-ADP-ribose polymérase, PARP dans les mitochondries, augmentent la concentration d'ADP-ribose, ADPR. **C.** Activation du complexe PKD1-PKD2. La fixation d'un anticorps, IgG sur le domaine REJ de PKD1 agissant comme un récepteur, démasque une protéine G et entraîne l'activation de PKD2 la sous-unité canal permettant le passage de Ca^{2+} .

déficientes en TRPM8 confirme que ce canal est le principal détecteur de l'environnement au froid [25]. Ce canal apparaît dépendant du voltage pour des potentiels supérieurs à +100 mV (demi-activation $\approx$ +200 mV). Le froid induit un déplacement de la courbe d'activation permettant une activation du canal dans une gamme de potentiels plus physiologiques (demi-activation $\approx$ +25 mV à 5-10°C). Les échanges de segments dans le domaine carboxy-terminal entre le TRPM8, sensible au froid et le TRPV1, sensible au chaud, ont permis de comprendre le rôle d'une séquence d'acides aminés dans l'activation par la température et le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP_2 [26]. Les effets de la température, mais pas ceux du PIP_2 , disparaissent quand les résidus de cette séquence chargés positivement sont neutralisés [27]. Ainsi température, potentiel et PIP_2 interagiraient de façon allostérique pour contrôler l'activité de ce thermo-canal.

Les canaux TRPML « Mucopolipine »

Les trois membres chez les mammifères, TRPML 1-3 sont relativement courts, moins de 600 acides aminés. TRPML1 inclut un domaine lipase. Constitutivement actifs, ces canaux voient leur activité augmentée par le Ca^{2+} , inhibée par l'acidose et bloquée par l'amiloride. Ils sont nécessaires pour la formation et le recyclage des lysosomes. TRPML2 et TRPML3 sont peu caractérisés. TRPML3 serait important pour la maturation des cellules ciliaires ainsi que pour le transport des vésicules intracellulaires.

Les canaux TRPP « Polycystine »

Cette famille comprend deux groupes, les canaux PKD1 (*polycystic kidney disease 1*)-like - TRPP1-like, incluant TRPP1, PKDREJ, PKD1L1, PKD1L2 et PKD1L3 ainsi que les PKD2 (*polycystic kidney disease 2*)-like - TRPP2-like incluant PKD2, PKD2L1 et PKD2L2 aujourd'hui renommés TRPP2, TRPP3 et TRPP5 respectivement. Les mutations de TRPP1 et TRPP2 sont responsables de la maladie polykystique autosomique dominante³ [28]. Ces deux groupes sont structurellement très différents. TRPP1 comprend 11 segments transmembranaires, un très long domaine extracellulaire et un domaine carboxy-terminal qui interagit avec celui de TRPP2 (Figure 3C). Très probablement ces deux protéines doivent être couplées pour former un canal actif. TRPP2 est nécessaire pour les mouvements ciliaires et est impliqué dans le développement du cœur, des muscles squelettiques et des reins. TRPP3 est impliqué dans le développement de la rétine et des poils.

Les canaux TRPA « Ankyrine »

Le seul représentant de cette famille chez les mammifères, TRPA, est activé par le froid intense et par les substances « piquantes » conte-

nant de l'isothiocyanate et de l'allicine, comme l'ail et l'oignon, ainsi que par l'élément psychoactif de la marijuana; mais il est insensible au menthol et à la capsaïcine. Il serait aussi responsable de la transduction mécanosensible impliquée dans la réponse auditive des mammifères.

Les canaux TRPN « NO-mécanosensible »

Caractérisés par une séquence de 29 ankyrines dans le domaine amino-terminal, ces canaux mécano-transducteurs sont impliqués dans l'audition chez les vers, mouches et le poisson zébre. Ils ne sont pas représentés chez les mammifères.

TRP et canalopathies

Des altérations de la fonction des canaux ioniques sont la cause de nombreuses maladies ou canalopathies directement associées à un gène codant pour une protéine-canal. À ce jour, cinq canalopathies sont attribuables à un TRP. L'altération de TRPC6 est responsable d'une maladie rénale protéinurique, la glomérulosclérose segmentale focale, celle de TRPM6 est liée à l'hypomagnésie et une hypocalcémie secondaire, celle de TRPP2 à la polykystose rénale dominante autosomique et TRPML1 à la mucopolipidose de type IV⁴. TRPM7 serait associé à deux pathologies neurodégénératives, la sclérose latérale amyotrophique et la démence parkinsonnienne retrouvée avec une forte incidence dans la population de certaines îles du Pacifique, suggérant une relation complexe entre génome et environnement [29, 30].

De plus, des perturbations des fonctions physiologiques médiées par les canaux ioniques peuvent résulter d'une variation de leur expression ou d'une sensibilisation/désensibilisation conduisant à des réponses anormales à des stimulus physiologiques ou pathologiques. La plupart des TRP sont des cibles potentielles pour les facteurs pathogènes alors que la régulation anormale des fonctions canalaire influence notablement le développement des maladies neurodégénératives, cardiovasculaires [11] et respiratoires. Répondant à des stimulus variés et multiples, les TRP agissent comme des intérateurs de ces signaux externes et internes. Ainsi, les TRP sont impliqués dans la douleur, le vieillissement, le cancer et de nombreuses maladies systémiques. ♦

³ La maladie polykystique rénale autosomique dominante, PKD (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD), est fréquente, survenant chez environ 1/1000. Caractérisée par de multiples lésions kystiques dans le parenchyme rénal, la maladie touche beaucoup d'autres organes (foie, pancréas, vaisseaux cérébraux, valves cardiaques, tractus colique). C'est la plus fréquente des maladies héréditaires rénales. La moitié des cas resteront asymptomatiques pendant toute la durée de la vie. Elle est à l'origine de 10 % à 15 % des insuffisances rénales chroniques terminales.

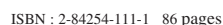
⁴ La mucopolipidose de type IV est une maladie de surcharge lysosomale se traduisant cliniquement par un retard psychomoteur et des anomalies oculaires à type d'opacités cornéennes, de dégénérescence rétinienne ou de strabisme. Il s'agit d'une affection très rare, principalement présente dans la population ashkénaze, au sein de laquelle la fréquence des hétérozygotes est de 1/100 et l'incidence de la maladie de 1 pour 40 000 (site internet *Vaincre les maladies lysosomales*).

Transient receptor potential, TRP channels: a new family of channels broadly expressed

RÉFÉRENCES

1. Montell C, Jones K, Hafen E, *et al.* Rescue of the *Drosophila* phototransduction mutation *trp* by germline transformation. *Science* 1985 ; 230 : 1040-3.
2. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003 ; 426 : 517-24.
3. Schaefer M. Homo- and heteromeric assembly of TRP channel subunits. *Pflügers Arch* 2005 ; 451 : 35-42.
4. Venkatachalam K, Montell C. TRP Channels. *Annu Rev Biochem* 2007 ; 76 : 387-417.
5. Owsianik G, Talavera K, Voets T, *et al.* Permeation and selectivity of TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006 ; 68 : 685-717.
6. Nilius B, Voets T. TRP channels: a TRP through a world of multifunctional cation channels. *Pflügers Arch* 2005 ; 451 : 1-10.
7. Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an overview. *Cell Calcium* 2005 ; 38 : 233-52.
8. Zhu MX. Multiple roles of calmodulin and other Ca^{2+} -binding proteins in the functional regulation of TRP channels. *Pflügers Arch* 2005 ; 451 : 105-15.
9. Vazquez G, Wedel BJ, Aziz O, *et al.* The mammalian TRPC cation channels. *Biochim Biophys Acta* 2004 ; 1742 : 21-36.
10. Ambudkar IS, Ong HL, Liu X, *et al.* TRPC1: the link between functionally distinct store-operated calcium channels. *Cell Calcium* 2007 ; 42 : 213-23.
11. Inoue R, Jensen LJ, Shi J, *et al.* Transient receptor potential channels in cardiovascular function and disease. *Circ Res* 2006 ; 99 : 119-31.
12. Saleh SN, Albert AP, Peppiatt CM, *et al.* Angiotensin II activates two cation conductances with distinct TRPC1 and TRPC6 channel properties in rabbit mesenteric artery myocytes. *J Physiol* 2006 ; 577 : 479-95.
13. Nilius B, Manied R, Prenen J, *et al.* The Ca^{2+} -activated cation channel TRPM4 is regulated by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *EMBO J* 2006 ; 25 : 467-78.
14. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, *et al.* The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 2007 ; 448 : 204-8.
15. Calvino B. L'hypersensibilité à la chaleur au cours de l'inflammation: le rôle du récepteur TRPV1. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 649-51.
16. Brauchi S, Orta G, Mascayano C, *et al.* Dissection of the components for PIP2 activation and thermosensation in TRP channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 10246-51.
17. Fischer E, Pontoglio M. Polarité planaire et polykystose rénale. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 576-8.
18. Kiselyov K, Soyombo A, Muallem S. TRPpathies. *J Physiol* 2007 ; 578 : 641-53.
19. Nilius B, Owsianik G, Voets T, *et al.* Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev* 2007 ; 87 : 165-217.
20. Sharif Naeini R, Ciura S, Bourque CW. Les TRPV, des canaux qui vous donnent soif ! *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1035-7.
21. Tareste D. Énergie libérée par la machinerie de fusion SNAREpin. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 24 : 142-3.

G. Vassort



À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Stress oxydatif et alicaments** : 14 € + 3 € de port = **17 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **E D K**☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard[illegible]

Date d'expiration : | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | |

Signature :