

Cytosquelette, phospho-inositides et transduction du signal

Des résultats très récents indiquent qu'il existe des relations étroites entre le cytosquelette et le métabolisme des phospho-inositides. Ces connexions — surprenantes et inattendues entre deux familles de molécules aussi différentes — se révèlent particulièrement intéressantes et pourraient jouer un rôle majeur dans la régulation des mécanismes de transduction de signaux extracellulaires et de réorganisation du cytosquelette. L'une des protéines clés qui semble intervenir dans ces mécanismes est la profiline, molécule régulatrice capable de moduler à la fois la polymérisation de l'actine et l'hydrolyse des polyphospho-inositides par la phospholipase C γ 1.

Bernard Payraastre

Au cours de l'évolution des cellules eucaryotes est apparu un réseau complexe de filaments protéiques appelé cytosquelette (filaments d'actine, microtubules, filaments intermédiaires). De très nombreux secteurs de recherche s'intéressent plus ou moins directement au cytosquelette, son importance dans divers mécanismes cellulaires justifie cet intérêt. Il est bien admis que le maintien de l'intégrité structurale de la membrane plasmique et par là même de la forme des cellules est fortement dépendante des activités du cytosquelette. La polymérisation d'actine est impliquée dans la croissance, les mouvements et la division des cellules. Aujourd'hui, on pense que des protéines étroitement associées au cytosquelette seraient impliquées dans des mécanismes

moléculaires ayant lieu à l'interface membrane-cytosol. Ainsi, en plus des protéines spécifiques enchâssées dans la membrane plasmique et servant de centre organisateur pour les réseaux cytosquelettiques [1], des interactions entre des phospholipides membranaires et des protéines capables de se lier à l'actine apparaissent d'une grande importance non seulement pour l'association des filaments cytosquelettiques avec la membrane plasmique, mais aussi pour la régulation de l'organisation du cytosquelette et la régulation de certains mécanismes de transduction du signal. Des résultats récents indiquent en effet que le métabolisme des phospho-inositides (*via* les récepteurs influençant leur *turnover*) pourrait être en étroite relation avec l'organisation des filaments d'actine [2, 3, 4]. Il faut également noter que plusieurs des protéines qui

ADRESSE ET TIRÉS À PART

B. Payraastre : boursier post-doctoral, fondation pour la recherche médicale. Inserm U. 326, hôpital Purpan, 31059 Toulouse, France.

m/s n° 2, vol. 8, février 92

RÉFÉRENCES

1. Carraway KL, Carothers Carraway CA. Membrane-cytoskeleton interactions in animal cells. *Biochim Biophys Acta* 1989 ; 988 : 147-71.
2. Lassing I, Lindberg U. Specific interaction between phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate and profilactin. *Nature* 1985 ; 314 : 472-4.
3. Goldschmidt-Clermont PJ, Machesky LM, Baldassare JJ, Pollard TD. The actin-binding protein profilin binds to PIP₂ and inhibits its hydrolysis by phospholipase C. *Science* 1990 ; 247 : 1575-8.
4. Goldschmidt-Clermont PJ, Kim JW, Machesky LM, Rhee SG, Pollard TD. Regulation of phospholipase C- γ 1 by profilin and tyrosine phosphorylation. *Science* 1991 ; 251 : 1231-3.
5. Forscher P. Calcium and polyphosphoinositide control of cytoskeletal dynamics. *Trends Neurol Sci* 1989 ; 12 : 468-74.
6. Isenberg G. Actin binding proteins-lipid interactions. *J Muscle Res Cell Motil* 1991 ; 12 : 136-44.
7. Burn P. Amphitropic proteins : a new class of membrane proteins. *Trends Biochem* 1988 ; 13 : 79-84.
8. Stossel TP, Chaponnier C, Ezzell RM, et al. Non-muscle actin-binding proteins. *Ann Rev Biol* 1985 ; 1 : 353-402.
9. Yin HL. Gelsolin : calcium - and polyphosphoinositide - regulated actin-modulating protein. *Bio Essays* 1988 ; 7 : 176-9.
10. Janmey PA, Stossel TP. Modulation of gelsolin function by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *Nature* 1987 ; 325 : 362-4.
11. Bryan J. Gelsolin has three actin binding sites. *J Cell Biol* 1988 ; 106 : 1553-62.
12. Yin HL, Iida K, Janmey PA. Identification of a polyphosphoinositide-modulated domain in gelsolin which binds to the sides of actin filaments. *J Cell Biol* 1988 ; 106 : 805-12.
13. Otto JJ. Vinculin. *Cell Motil Cytoskel* 1990 ; 16 : 1-6.
14. Sefton BM, Hunter T, Ball EH, Singer SJ. Vinculin : a cytoskeletal target of the transforming protein of Rous sarcoma virus. *Cell* 1981 ; 24 : 165-74.

contrôlent la polymérisation ou la nucléation de l'actine peuvent être activées par des augmentations de concentration de calcium [5].

Interactions phospholipides/ cytosquelette

La liste des protéines capables de se lier spécifiquement à l'actine et aux lipides a considérablement augmenté ces dernières années [6]. Malgré la difficulté des études *in vivo* et les problèmes techniques de relocalisation de certaines protéines après traitement des cellules au Triton X-100, on peut cependant dresser une liste de protéines potentiellement capables de lier l'actine et les phospholipides de façon spécifique et avec une haute affinité (Tableau I). La nature des liaisons non covalentes entre lipides-protéines et protéines-protéines est variée : liaisons hydrogènes, forces de Van der Waals, interactions électrostatiques et hydrophobes [7]. Voici quelques exemples types de ces protéines régulatrices qui contrôlent la polymérisation et/ou se lient à l'actine et aux lipides.

- La **gelsoline** se lie aux monomères d'actine et peut induire la nucléation de l'actine ; elle peut également recouvrir l'extrémité des filaments d'actine [8]. Enfin, la gelsoline peut fragmenter ces filaments de façon dépendante du Ca²⁺ [9]. Le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) et, dans une moindre mesure, le phosphatidylinositol 4-monophosphate (PIP) sont capables d'inhiber de façon spécifique cette fragmentation dépendante du Ca²⁺ [9, 10]. La gelsoline possède trois sites de liaison potentiels pour l'actine, un seul serait inhibé par le PIP₂ [11]. Le domaine de liaison du PIP₂ se trouverait dans la région comprise entre les acides aminés 150 et 160 [12], région qui comprend une séquence hydrophobe capable d'interagir avec les chaînes acyl des phospholipides et les résidus basiques. Il est probable que la gelsoline se lie à des agrégats de molécules de PIP₂, et l'état physique dans lequel se trouvent les PIP₂ et PIP dans la membrane pourrait influencer l'effet inhibiteur.
- La **vinculine** est également une protéine intéressante [13] ; elle joue

son rôle au niveau des plaques d'adhérence ou points de contact focaux de cellule à cellule en permettant l'ancrage des microfilaments d'actine à la membrane plasmique. La vinculine est cytosoluble ; elle se lie à l'actine et s'insère au domaine hydrophobe de la membrane. Cette insertion pourrait se faire de deux façons : soit par liaisons covalentes avec l'acide myristique ou palmitique, soit par interactions électrostatiques avec des lipides négativement chargés tels que phosphatidylinositol (PI), PIP, PIP₂, phosphatidylsérine (PS), phosphatidylglycérol (PG) et acide phosphatidique (PA). Des modifications minimales, locales et réversibles, dans la composition lipidique de la membrane peuvent moduler ces interactions. La vinculine est phosphorylée par la protéine kinase C et des tyrosine kinases telles que le produit de l'oncogène src, la protéine pp60^{src} [14]. A ce sujet, il est intéressant d'établir une corrélation entre, d'une part, la présence et le rôle de la vinculine au niveau des points de contacts focaux et, d'autre part, le net enrichissement de protéine tyrosine kinases à ce niveau.

- La **profiline** est une petite protéine basique se liant avec une haute affinité aux monomères d'actine et empêchant ainsi la polymérisation de l'actine [15]. Elle est abondante dans le cytoplasme de la plupart des cellules eucaryotes et a été très étudiée. Lassing et Lindberg [2] ont, les premiers, démontré que le complexe profiline-actine (profilactine) interagissait spécifiquement et avec une forte affinité avec le PIP₂ et plus faiblement avec le PIP. De façon tout à fait intéressante, l'interaction PIP₂-profiline entraîne la dissociation du complexe profilactine et induit la polymérisation de l'actine *in vitro* [2, 16]. En fait, le PIP₂ et l'actine sont en compétition pour le même site de liaison sur la molécule de profiline. Son affinité pour ce phospho-inositide étant plus forte que pour l'actine, lorsque la quantité de PIP₂ augmente localement, la dissociation du complexe profilactine peut significativement accroître le taux de monomères d'actine à ce niveau. Ainsi, la fonction de la profiline peut être réglée par le métabolisme des polyphospho-inositides ; nous verrons

Tableau I
PRINCIPALES PROTÉINES CONNUES POUR SE LIER À L'ACTINE
ET AYANT UNE AFFINITÉ POUR CERTAINS PHOSPHOLIPIDES ET/OU LE CALCIUM

Protéines	P.M. (kDa)	Fonctions	Lipides	Sensibilité au Ca ²⁺
Myosine I	110-140	Glissement des filaments	PG, PS, PI, PIP ₂	
Profiline	15	Rétention des monomères d'actine	PIP ₂ , PIP	
Gelsoline	90	Fragmentation des filaments et rétention des monomères d'actine	PIP ₂ , PIP	oui
Villine	95		?	oui
Séverine	40		PIP ₂ , PIP	
Spectrine	260 (α) 265 (β)	Ancrage latéral à la membrane plasmique	PS, PG, PE	
Taline	235	Ancrage du cytosquelette à la membrane plasmique, nucléation d'actine	PG, PS, PC, (PIP ₂ ?)	
Vinculine	130	Ancrage du cytosquelette à la membrane plasmique	PS, PI, PG, PA	
Protéine 4.1	78		PIP ₂ , PS	
α-actinine	2 × 100	Formation des faisceaux de filaments	PA, DG	oui
Tropomyosine	2 × 35	Consolidation des filaments		oui

PG : phosphatidylglycérol ; PS : phosphatidylsérine ; PI : phosphatidylinositol ; PA : acide phosphatidique ; PC : phosphatidylcholine ; DG : diacylglycérol.

que la profiline peut elle-même jouer un rôle régulateur sur ce métabolisme. Cette petite protéine nous permet donc d'aborder le paragraphe suivant dans lequel nous développerons les liens possibles entre le cytosquelette et la transduction du signal.

Implication du cytosquelette dans les mécanismes de transduction du signal

• Synthèse des polyphosphoinositides et polymérisation de l'actine

Dans de nombreux cas, on observe que les agonistes capables de stimuler les cellules en augmentant leur concentration calcique, le métabolisme des phospho-inositides, l'activité de la protéine kinase C, etc., entraînent aussi, très rapidement, une réorganisation du cytosquelette et une polymérisation de l'actine. L'intervention des protéines régulatrices

décrites précédemment est envisagée. Il a été suggéré que les PIP₂ étaient potentiellement capables d'entraîner la dissociation pratiquement complète du complexe actine-gelsoline, provoquant une rapide polymérisation de l'actine [5, 17]. Cependant cette suggestion n'est pas de mise dans tous les cas [18].

Au sujet de la profiline, Lassing et Lindberg [2, 16] ont émis l'hypothèse, dès 1985, qu'une augmentation de la concentration de PIP₂ permettrait une dissociation du complexe profilactine, entraînant une polymérisation de l'actine. Ce même groupe a montré que la synthèse des polyphosphoinositides était augmentée après stimulation des plaquettes par la thrombine avant même que ne soit activée la phospholipase C (PLC) [19]. D'autres agonistes, dans d'autres modèles cellulaires, sont également capables d'augmenter cette synthèse de PIP₂ [20]. Des agents capables d'inhiber la formation et

l'hydrolyse des polyphosphoinositides activées par la thrombine réduisent fortement la capacité de cet agoniste à induire la polymérisation de l'actine [21]. Des microdomaines riches en PIP₂ peuvent exister, induisant des changements locaux de l'organisation des filaments d'actine. Cependant, Goldschmidt-Clermont *et al.* [3] ont récemment suggéré que, dans les cellules eucaryotes, la concentration de PIP₂ et celle de profiline seraient assez voisines et, vu leur constante de dissociation et le fait que les PIP₂ peuvent être agrégés en microdomaines dans la membrane, une grande partie des PIP₂ dans la cellule au repos pourrait être complexée avec la profiline. Cette suggestion bouscule un peu l'hypothèse précédente mais permet d'étayer la découverte récente de Goldschmidt-Clermont *et al.* [3, 4] qui met au jour un nouveau rôle pour les protéines régulatrices de la polymérisation de l'actine et capables de lier les lipides,

RÉFÉRENCES

15. Pollard TD, Cooper JA. Actin and actin-binding proteins. A critical evaluation of mechanisms and functions. *Ann Rev Biochem* 1986 ; 55 : 987-1035.
 16. Lassing I, Lindberg U. Specificity of the interaction between phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and the profilin : actin complex. *J Cell Biochem* 1988 ; 37 : 255-67.
 17. Janmey PA, Stossel TP. Gelsolin-polyphosphoinositide interaction. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 4825-31.
 18. Dadabay CY, Patton E, Cooper JA, Pike L. Lack of correlation between changes in polyphosphoinositide levels and actin/gelsolin complexes in A431 cells treated with epidermal growth factor. *J Cell Biol* 1991 ; 112 : 1151-6.
 19. Lassing I, Lindberg U. Polyphosphoinositide synthesis in platelets stimulated with low concentrations of thrombin is enhanced before the activation of phospholipase C. *FEBS Lett* 1990 ; 262 : 231-3.
 20. Payraastre B, Plantavid M, Breton M, Chambaz EM, Chap H. Relationship between phosphoinositide kinase activities and protein tyrosine phosphorylation in plasma membranes from A431 cells. *Biochem J* 1990 ; 272 : 665-70.
 21. Lassing I, Lindberg U. Evidence that the phosphatidylinositide cycle is linked to cell motility. *Exp Cell Res* 1988 ; 174 : 1-15.
 22. Wahl MI, Olashaw NE, Nishibe S, Rhee SG, Pledgder WJ, Carpenter G. Platelet-derived growth factor induces rapid and sustained tyrosine phosphorylation of phospholipase C- γ in quiescent BALB/c3T3 cells. *Mol Cell Biol* 1989 ; 9 : 2934-43.
 23. Nishibe S, Wahl MI, Hernandez-Sotomayor SMT, Tonks NK, Rhee SG, Carpenter G. Increase of the catalytic activity of phospholipase C- γ 1 by tyrosine phosphorylation. *Science* 1990 ; 250 : 1253-6.
 24. Rhee SG. Inositol phosphatidyl-specific phospholipase C : interaction of the γ 1 isoform with tyrosine kinase. *Trends Biochem Sci* 1991 ; 16 : 297-301.
 25. Goldschmidt-Clermont PJ, Machesky LM, Doberstein SK, Pollard TD. Mechanisms of the interaction of human platelet profilin with actin. *J Cell Biol* 1991 ; 113 : 1081-9.
 26. Koch AC, Anderson D, Moran MF, Ellis C, Dawson T. SH2 and SH3 domains : elements that control interactions of cytoplasmic signaling proteins. *Science* 1991 ; 252 : 668-14.
- comme nous le décrivons dans le paragraphe suivant.
- **Intervention de la profiline dans la régulation de l'activité PLC γ 1**
- Le facteur de croissance de l'épiderme (EGF), ainsi que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) sont deux polypeptides capables d'activer par l'intermédiaire de mécanismes de phosphorylation sur des résidus de tyrosine une isoforme cytosolique de la phospholipase C appelée PLC γ 1, entraînant ainsi la production des seconds messagers inositol trisphosphate et diacylglycérol. Les mécanismes d'activation de la PLC γ 1 ont été recherchés activement. Il existe une bonne corrélation entre la phosphorylation sur des résidus de tyrosine de cette enzyme et son activité [22]. Pourtant, l'activité catalytique de la PLC γ 1 mesurée avec des substrats exogènes n'est pas significativement modifiée par phosphorylation sur des tyrosines (sauf dans des conditions particulières en présence d'un détergent [23]). Plusieurs résultats semblent indiquer que l'activation de la PLC γ 1 par les facteurs de croissance est probablement due à la levée d'une inhibition (pour une revue récente consulter [24]). Cet inhibiteur pourrait interagir soit avec l'enzyme elle-même, soit avec son substrat. Un candidat potentiel pour jouer ce dernier rôle vient d'être mis en évidence par Goldschmidt-Clermont *et al.* [3] qui ont montré que la profiline aurait un rôle inhibiteur pour la PLC γ 1 en interagissant avec son substrat. En effet, lorsque les molécules de PIP₂ sont liées à la profiline, la PLC γ 1 non phosphorylée est incapable de les hydrolyser. Cette inhibition est levée dès que la PLC γ 1 est phosphorylée sur des résidus tyrosine bien précis [4], par exemple, par le récepteur du PDGF ou de l'EGF. Ainsi, après activation de ces récepteurs par fixation de leurs agonistes, la PLC γ 1 est phosphorylée et devient active d'un point de vue enzymatique, même en présence de profiline (*m/s n° 5, vol. 7, p. 513*) (figure 1). Après hydrolyse du PIP₂, la profiline se retrouve libre pour se lier à l'actine. De façon inattendue, le même groupe a récemment suggéré que la profiline ainsi libérée pourrait avoir un effet transitoire initiateur plutôt qu'inhibiteur de la polymérisation d'actine en augmentant l'échange de nucléotides (ADP/ATP) et la fixation de cations divalents sur l'actine [25].
- Cet ensemble de résultats récents demande à être complété et précisé, mais il apparaît que la synthèse du PIP₂, son hydrolyse et les complexes profiline-actine ou PIP₂-profiline sont des étapes contrôlées qui pourraient jouer un rôle primordial dans les mécanismes de stimulation cellulaire.
- **Association de molécules indispensables à la transduction du signal avec le cytosquelette**
- D'autres résultats intéressants illustrent le rôle potentiel du cytosquelette dans les mécanismes de transduction du signal.
- De nombreuses molécules clés impliquées dans les mécanismes de transduction du signal possèdent en effet un domaine caractéristique appelé SH3 qui serait responsable de l'association de ces protéines avec le cytosquelette (pour une revue consulter [26]). Nous citerons seulement pour exemple deux protéines impliquées dans le métabolisme des phospho-inositides et possédant ce domaine SH3 non catalytique : la PLC γ 1 et la sous-unité 85 kDa de la phosphatidylinositol 3-kinase. Le domaine SH3 pourrait avoir un rôle régulateur dans l'association de ce type d'enzymes avec des éléments du cytosquelette.
- Un nombre non négligeable de récepteurs transmembranaires tels que le récepteur de l'EGF [27] ou du facteur de croissance nerveux (NGF) sont également, pour une partie, associés au cytosquelette (Tableau II). La population de récepteurs de l'EGF associée au cytosquelette est fortement enrichie en récepteurs à haute affinité, la classe de récepteurs responsable de la majeure partie du signal [28], suggérant que cette association joue un rôle important. Une hypothèse attractive est que le cytosquelette jouerait un rôle de coordination en fournissant une matrice sur laquelle diverses composantes des cascades réactionnelles impliquées dans la transduction du signal seraient associées afin de créer un système hautement efficace pour l'activation d'une enzyme par une autre. Nous avons pu récemment montrer une

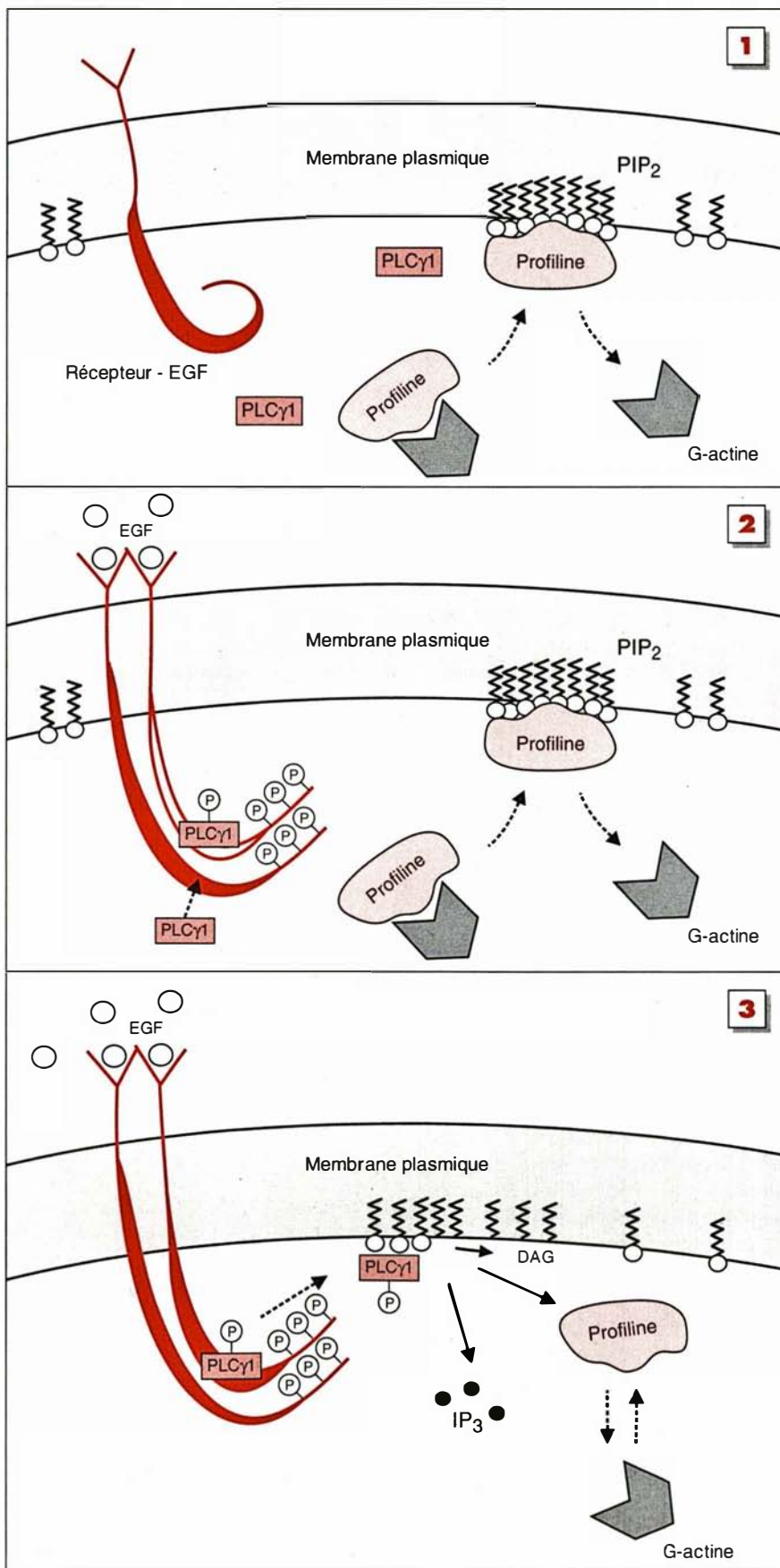


Figure 1. **Modèle possible de régulation du métabolisme des phospho-inositides et de l'organisation du cytosquelette par la profiline.** Lorsque les cellules sont dans un état de repos (1), la profiline pourrait protéger les $PI4,5P_2$ de l'hydrolyse par la $PLC\gamma1$ non phosphorylée. Lors d'une synthèse accrue de $PI4,5P_2$, l'interaction de haute affinité profiline- $PI4,5P_2$ provoquerait une augmentation de la dissociation du complexe profilactine et la libération de G-actine. La liaison de l'EGF à son récepteur (2) induit l'autophosphorylation de ce récepteur et sa dimérisation. La $PLC\gamma1$ forme alors un complexe avec le récepteur autophosphorylé et est phosphorylée sur les résidus de tyrosine 771, 783 et 1284 par le récepteur de l'EGF activé. L'enzyme phosphorylée est libérée (3) pour éventuellement interagir avec le cytosquelette grâce à son domaine SH3 et devient enzymatiquement active, même sur le complexe $PI4,5P_2$ -profiline. Cela entraîne la production de seconds messagers, inositol trisphosphate (IP_3) et diacylglycérol (DAG), et la libération de la profiline. La profiline ainsi libérée pourrait avoir un rôle transitoire initiateur plutôt qu'inhibiteur de la polymérisation d'actine [25].

association des enzymes impliquées dans le métabolisme des phosphoinositides avec le cytosquelette. L'activité de ces enzymes est significativement augmentée dans le cytosquelette après stimulation de plaquettes par la thrombine [29] ou de cellules A431 par l'EGF [30].

Conclusion

De nouvelles notions se dégagent aujourd'hui et indiquent que le cytosquelette peut jouer un rôle essentiel dans les mécanismes directement liés à la transduction des signaux mitogènes ou hormonaux et à la production de seconds messagers. Nous avons vu également que plusieurs protéines régulatrices pouvaient non seulement permettre l'ancrage des filaments d'actine à la membrane plasmique grâce à leur interaction avec les phospholipides, mais aussi jouer un rôle dans la réorganisation du cytosquelette *via* le contrôle de la polymérisation d'actine. Ainsi, le métabolisme des polyphospho-

RÉFÉRENCES

27. Wiegant FAC, Blok FJ, Defize LHK, Linnemans WAM, Verkleij AJ, Boonstra J. Epidermal growth factor receptor associated to cytoskeletal elements of epidermoid carcinoma (A431) cells. *J Cell Biol* 1986 ; 103 : 87-94.

28. Defize LHK, Boonstra J, Meisenhelder J, et al. Signal transduction by epidermal growth factor occurs through the subclass of high affinity receptors. *J Cell Biol* 1989 ; 109 : 2495-507.

29. Grondin P, Plantavid M, Sultan C, Breton M, Maucou G, Chap H. Interaction of pp60c-src, phospholipase C, inositol-lipid and diacylglycerol kinases with the cytoskeletons of thrombin-stimulated platelets. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 15705-9.

30. Payrastra B, Van Bergen en Hennegouwen PMP, Breton M, et al. Phosphoinositide kinase, diacylglycerol kinase and phospholipase C activities associated to the cytoskeleton. Effect of epidermal growth factor. *J Cell Biol* 1991 ; 115 : 121-8.

31. Eberle M, Traynor-Kaplan AE, Sklar LA, Norgawer J. Is there a relationship between phosphatidylinositol trisphosphate and F-actin polymerization in human neutrophils ? *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 16725-8.

32. Yu FX, Johnston PA, Südhof TC, Yin HL. gCap 39, a calcium - and polyphosphoinositide - regulated actin capping protein. *Science* 1990 ; 250 : 1413-5

33. Yonezawa N, Nihisda E, Iida K, Yahara I, Sakai H. Inhibition of the interaction of cofilin, dectin and deoxyribonuclease I with actin by phosphoinositides. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 8382-6.

34. Yang Q, Tonks NK. Isolation of a cDNA clone encoding a human protein-tyrosine phosphatase with homology to the cytoskeletal-associated proteins band 4.1 erzin, and talin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5949-53.

35. Gu M, York JD, Warshawsky I, Majerus PW. Identification, cloning and expression of a cytosolic megakaryocyte protein-tyrosine-phosphatase with sequence homology to cytoskeletal protein 4.1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5867-71.

36. Vojtek A, Haarer B, Field J, et al. Evidence for a functional link between profilin and CAP in the yeast *S. cerevisiae*. *Cell* 1991 ; 66 : 497-505.

37. Goldschmidt-Clermont P, Janmey PA. Profilin, a weak CAP for actin and RAS. *Cell* 1991 ; 66 : 419-21.

Tableau II
PRINCIPAUX RÉCEPTEURS TRANSMEMBRANAIRES CONNUS
COMME ÉTANT ASSOCIÉS AU CYTOSQUELETTE

Récepteurs	Références
Acétylcholine	Prives et al. <i>J Cell Biol</i> 1982 ; 92 : 231-6 ; Styra et Axelrod. <i>J Cell Biol</i> 1983 ; 97 : 48-51 ; Bloch J. <i>Cell Biol</i> 1986 ; 102 : 1447-58.
EGF	Landreth et al. <i>J Cell Biol</i> 1985 ; 101 : 1341-50 ; Wiegant et al. <i>J Cell Biol</i> 1986 ; 103 : 87-94 ; Van Bergen en Henegouwen et al. <i>J Cell Biochem</i> 1989 ; 39 : 455-65.
PDGF	Zippel et al. <i>Eur J Cell Biol</i> 1989 ; 50 : 428-34.
NGF	Schechter et Bothwell. <i>Cell</i> 1981 ; 24 : 867-74 ; Vale et Shooter. <i>J Cell Biol</i> 1982 ; 94 : 710-7.
fMLP	Jesaitis et al. <i>J Cell Biol</i> 1984 ; 98 : 1378-87 ; Särndhal et al. <i>J Cell Biol</i> 1989 ; 109 : 2791-9.
Insuline	Majercik et Bourguignon. <i>Biochem J</i> 1988 ; 252 : 815-23.
Collagène	Fox. <i>J Biol Chem</i> 1985 ; 260 : 11970-7 ; Nakano et al. <i>J Biol Chem</i> 1989 ; 264 : 5400-6.
Fibronectine	Tamkun et al. <i>Cell</i> 1986 ; 46 : 271-282 ; Buck et Horwitz. <i>J Cell Sci</i> 1987 ; 8 (suppl.) : 231-50.
Immunoglobuline E	Menon et al. <i>J Cell Biol</i> 1986 ; 102 : 541-50.

inositides et l'organisation des filaments d'actine sont en étroite relation, notamment grâce à une protéine clé : la profiline. De nombreux travaux sont en cours pour préciser ces interactions et gageons qu'une meilleure compréhension de ces mécanismes verra rapidement le jour. Des publications récentes développant de nouvelles hypothèses illustrent l'activité intense de ce secteur de recherche, notamment l'intervention des « nouveaux » phospho-inositides phosphorylés sur la position 3 du D-inositol comme le phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate (PI3,4,5P₃) [31], de protéines peu connues comme la gCap 39, qui contrôle la polymérisation de l'actine et se lie au PIP₂ [32], ou encore la cofiline et la destrine, qui ont la capacité de se lier aux filaments d'actine et de les dépolymériser de façon dépendante du pH et qui sont inhibées spécifiquement par les phospho-inositides [33]. Dans ce con-

texte, un élément particulièrement intéressant est le clonage des gènes de deux protéines tyrosine phosphatases présentant des homologies avec des protéines du cytosquelette telles que la taline [34, 35]. Enfin, des résultats tout à fait récents suggèrent une relation fonctionnelle étroite entre la profiline et la protéine CAP (*cyclase associated protein*) qui appartient au complexe de l'adénylcyclase de *Saccharomyces cerevisiae* [36, 37]. Cela fournit donc un exemple supplémentaire d'interactions entre le cytosquelette et les voies de signalisation induisant la croissance cellulaire ■

Remerciements

Cette revue est l'occasion de remercier les membres du thème 1 de l'Inserm U. 326 : M. Plantavid, G. Maucou, M. Breton et son directeur, le Pr. H. Chap pour leur aide et la relecture de ce manuscrit.

Summary

Cytoskeleton, phosphoinositides and signal transduction

Recent papers report interactions between cytoskeleton and phosphoinositide-cycle. These unexpected relationship between two different families of molecules seems to be very important for the control and the modulation of cytoskeleton organization as well as the regulation of signal transduction. Despite the difficulties to study *in vivo* the associations of proteins to lipids, the list of calcium and phosphoinositides regulated actin modulating protein is rapidly growing. One of the most interesting proteins from this list is the profilin. This protein binds to actin monomers as well as to phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) and both compete for the same site on the profilin molecule. Since the affinity for PIP₂ is higher, the complex profilin-actin can be dissociated by this phospholipid leading to actin polymerization. However, profilin is also able to control the phosphoinositide metabolism. When PIP₂ binds to profilin, the unphosphorylated phospholipase C γ 1 is unable to hydrolyse PIP₂. However, as soon as phospho-

lipase C γ 1 is phosphorylated on specific tyrosine residues upon growth factor receptor activation, this protein becomes enzymatically active even if PIP₂ binds to profilin, leading to the production of the second messengers inositol trisphosphate and diacylglycerol. A few other proteins similar to profilin, like gelsolin or vinculin, are discussed. On the other hand, it is of interest to note that evidence is accumulating that a population of some growth factor receptors is at least partly associated to the cytoskeleton. Also, a number of enzymes from the signal transduction cascade have in common homologous SH3 sequences. It is suggested that these types of sequences have a regulatory role in the association of proteins to cytoskeletal elements. An attractive hypothesis appears to be a coordinating function of the cytoskeleton. Indeed, cytoskeleton may provide the matrix to which various components of the signal transduction pathway are associated, thus enabling an efficient system for the regulation and the formation of the so-called signal transfer particles.

Jean Hamburger vient de nous quitter. *médecine/sciences* n'oublie pas la part essentielle prise par Jean Hamburger dans la création et la conception de cette revue. Il l'avait souhaitée en langue française, de haute qualité, reconnue internationalement, destinée à mettre en contact la médecine et les sciences biologiques. Toute son œuvre est à l'image de ce projet : faciliter les échanges entre la médecine et les autres sciences du vivant pour mieux comprendre et maîtriser les maladies. Nous avons cherché à être fidèles au vœu de Jean Hamburger et nous n'oublierons pas son message. Que cette revue reste un hommage vivant à sa mémoire.

médecine/sciences