

Trio : un facteur d'échange des GTPases Rho aux multiples facettes impliqué dans le guidage axonal

Les facteurs d'échanges nucléotidiques (GEF) des GTPases Rho remodelent le cytosquelette d'actine en activant leurs cibles, les GTPases Rho, et sont ainsi impliqués dans de nombreux processus physiologiques. Trio est le premier membre d'une famille de protéines multifonctionnelles possédant deux domaines fonctionnels d'échange dont la spécificité est différente, le premier activant Rac et le second RhoA. Trio possède aussi de nombreux domaines

d'interaction protéine-protéine, et semble donc se situer à un carrefour de différentes voies de signalisation. La liaison de Trio avec des protéines qui lient l'actine, suggère en outre que l'activation des GTPases par Trio est contrôlée par sa localisation spécifique près du cytosquelette. De plus, l'identification d'orthologues de Trio chez les invertébrés a permis de proposer une fonction essentielle de Trio dans le guidage axonal.

Les GTPases de la famille Rho contrôlent l'organisation du cytosquelette d'actine [1, 2], qui joue un rôle capital dans une variété de processus physiologiques tels que la prolifération, la motilité, la morphologie et la différenciation cellulaires. L'effet sur le cytosquelette d'actine des GTPases Rho les plus étudiées a été très bien caractérisé dans les fibroblastes: Cdc42 induit la formation de structures riches en actine appelées les filopodes, Rac promeut la formation de replis membranaires appelés *ruffles*, et RhoA la formation de fibres de tension [1]. RhoG active indépendamment les GTPases Rac et Cdc42 [3]. L'activation de Rac et de Cdc42 est associée à la motilité cellulaire dans de nombreux systèmes, tandis que l'activité de RhoA est associée à l'adhérence à la matrice extracellulaire, indiquant que les voies de signalisation Rac/Cdc42 et RhoA sont en général antagonistes.

La fonction des GTPases dépend de l'équilibre entre leurs formes inactive, liée au GDP, et active, liée au GTP. Sous forme GTP, les GTPases interagissent avec des protéines effectrices spécifiques dont l'activation permet les modifications du cytosquelette d'actine [4]. L'équilibre

entre les formes inactive et active des GTPases est régi par deux types de protéines: les facteurs d'échanges nucléotidiques ou GEF (pour *guanine nucleotide exchange factors*) qui activent les GTPases en accélérant l'échange du GDP pour le GTP, et les *GTPase-activating proteins* (GAP) qui assurent le retour de la GTPase à l'état inactif par la stimulation de l'hydrolyse du GTP [5]. Les protéines GEF qui activent les GTPases Rho, appelées Rho-GEF, appartiennent à une famille caractérisée par la présence d'un domaine DH (pour *Dbl-homology domain*, en référence à l'oncogène Dbl, un des premiers Rho-GEF identifié) qui porte l'activité catalytique d'échange [6]. Au domaine DH de ces GEF est toujours associé un domaine PH (*Pleckstrin-homology domain*) dont le rôle le mieux établi est le ciblage des protéines à la membrane plasmique grâce à sa liaison aux phospholipides [7]. Les domaines PH participent également à des interactions protéine-protéine [8, 9] et peuvent aussi moduler l'activité catalytique du domaine DH adjacent [10, 11]. L'association systématique d'un domaine DH avec un domaine PH suggère que ce module constitue l'unité fonctionnelle minimale pour l'activation des GTPases Rho *in vivo*.

En plus du module DH-PH, les Rho-GEF contiennent aussi de nombreux domaines accessoires d'interaction protéine-protéine, ce qui laisse penser que l'activation des GTPases par les Rho-GEFs peut être contrôlée par différentes voies de signalisation. Ce contrôle participe probablement à la spécificité de la réponse biologique induite par chaque Rho-GEF.

La protéine multifonctionnelle Trio

La protéine humaine Trio de 330 kDa a été isolée au cours d'un crible double-hybride en utilisant comme appât la tyrosine phosphatase transmembranaire LAR (*leucocyte common antigen related*) [12], un homologue de la tyrosine phosphatase spécifique du lymphocyte T CD45. Si la fonction de LAR chez les mammifères est encore mal comprise, son orthologue chez la drosophile semble en revanche impliqué dans le guidage axonal de certains moto neurones [13].

Trio est une protéine ubiquitaire dont l'organisation structurale est relativement complexe (*figure 1*) [14]. En effet, elle possède 3 domaines enzymatiques: deux domaines GEF (GEF1 et GEF2) et un domaine

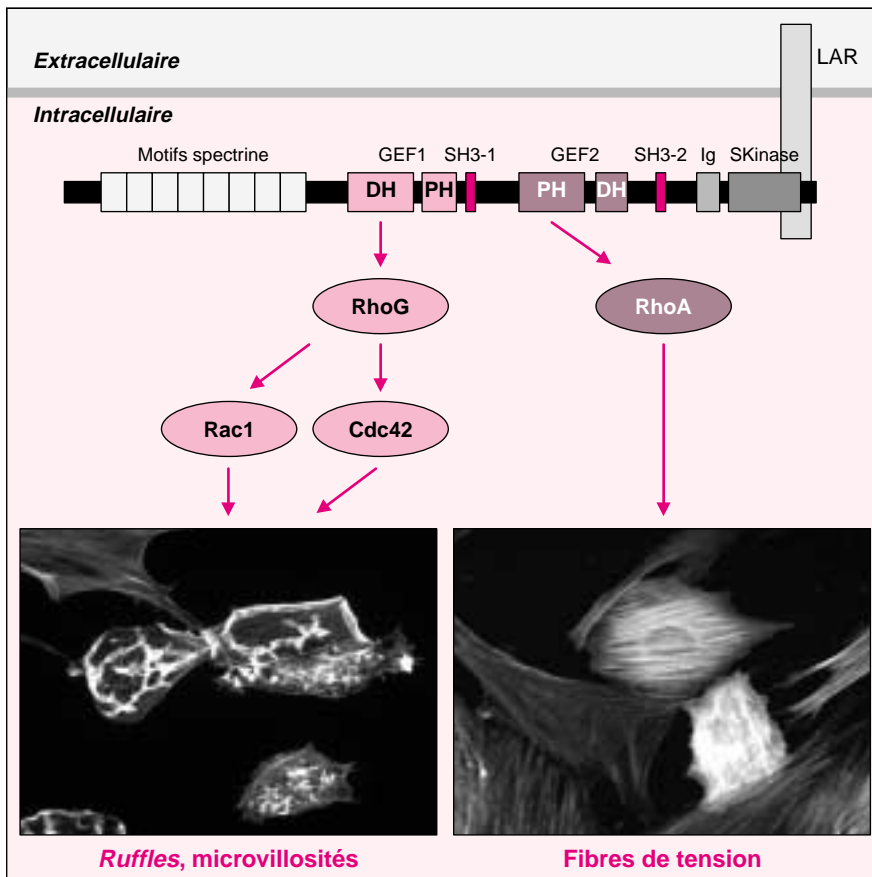


Figure 1. *Trio* est une protéine multifonctionnelle qui contrôle l'activation de plusieurs GTPases *in vivo*. *Trio* est le premier membre d'une nouvelle famille de protéines multifonctionnelles. Elle possède en effet deux domaines GEF (GEF1 et GEF2) de spécificité différente, chacun composé d'un domaine DH associé à un domaine PH. GEF1 active la voie de signalisation Rac/Cdc42 via l'activation directe de la GTPase RhoG, ce qui permet la formation de replis membranaires (ruffles) et de microvillosités. GEF2 active la GTPase RhoA impliquée dans la formation des fibres de tension. *Trio* possède en outre plusieurs domaines d'interaction protéine-protéine comme les motifs spectrine, les motifs SH3, Immunoglobuline-like et un domaine kinase. Ces deux derniers, Ig-like et kinase, sont responsables de l'interaction de *Trio* avec la protéine phosphatase membranaire LAR. GEF: guanine nucleotide exchange factor; DH: Dbl-homology domain; PH: Pleckstrin-homology domain; LAR: leucocyte common antigen related.

kinase fortement homologue à celui de la famille des sérine kinases dépendantes de la calmoduline. *Trio* possède en outre des domaines d'interaction protéine-protéine tels que des motifs SH3, immunoglobuline(Ig)-like et des motifs répétés trouvés dans la spectrine, suggérant que *Trio* puisse être à un carrefour de différents réseaux de signalisation (figure 1). Ce sont les domaines Ig et kinase de *Trio* qui sont responsables de l'interaction avec la phosphatase LAR [14]. Ainsi, la liaison de LAR à

Trio permettrait à la phosphatase d'avoir accès au contrôle du cytosquelette d'actine en modulant l'activité des GTPases Rho.

Trio contrôle l'activation de plusieurs GTPases

Le domaine GEF1 de *Trio* est capable d'accélérer spécifiquement l'échange GDP/GTP sur la GTPase Rac1 *in vitro*, mais surtout sur la GTPase RhoG, qui est un bien meilleur substrat pour ce domaine

que Rac [14, 15]. L'expression du domaine GEF1 de *Trio* dans des fibroblastes provoque la formation de replis membranaires et de microvillosités, effets morphologiques révélateurs de l'activation concomitante de Rac et de Cdc42 par RhoG (figure 1). La GTPase RhoG semble être effectivement la cible directe du domaine GEF1 *in vivo* puisque le remodelage du cytosquelette induit par ce domaine est complètement bloqué par des formes dominantes négatives de la GTPase et de ses effecteurs spécifiques [15].

En revanche, l'expression dans les fibroblastes du domaine GEF2 de *Trio* promeut la formation de fibres de tension, qui est un événement dépendant de RhoA [16] (figure 1). Ceci est tout à fait cohérent avec le fait que ce domaine stimule spécifiquement l'échange GDP/GTP de RhoA *in vitro* [14]. *Trio* est ainsi le premier membre d'une nouvelle famille de protéines complexes possédant deux domaines GEF fonctionnels et de spécificité différente, pouvant relier la signalisation de plusieurs GTPases *in vivo* [16]. D'autres protéines possédant des caractéristiques structurales similaires ont été isolées depuis chez l'homme, le rat, la drosophile et *C. elegans* (figure 2).

Cependant, il reste encore à déterminer si les deux domaines GEF de *Trio* sont actifs simultanément *in vivo*, puisque seul le premier semble jouer un rôle majeur dans la fonction de *Trio*. Ceci est d'autant plus important que ces deux domaines stimulent des voies de signalisation antagonistes.

Les partenaires de Trio

L'organisation structurale de *Trio* suggère que cette protéine multifonctionnelle participe à des complexes multiprotéiques et puisse ainsi intégrer différents signaux lui permettant de contrôler finement l'activation des GTPases Rho. Plusieurs données expérimentales étayent cette hypothèse: deux cribles double-hybride effectués de façon indépendante en utilisant comme appât le premier domaine GEF de *Trio* ont permis d'isoler deux protéines qui

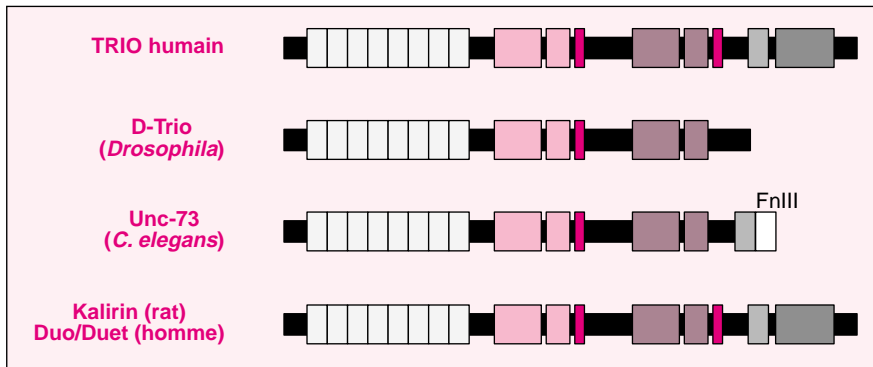


Figure 2. La famille des protéines Trio. Depuis la caractérisation de la protéine Trio humaine, des orthologues de Trio ont été identifiés chez le nématode *C. elegans* et la drosophile. Les membres de cette famille contiennent tous deux domaines GEF activant les GTPases Rho. La séquence entre ces différents orthologues diverge uniquement dans la partie C-terminale, après le domaine GEF2. *unc-73* se termine par un domaine Fibronectine de type III (FnIII). Chez les mammifères, d'autres protéines possédant le même type d'organisation structurale existent, telles que la kalirine chez le rat, et les protéines Duo et Duet chez l'homme.

lient l'actine. La première est la protéine Tara qui semble avoir une activité de stabilisation du cytosquelette d'actine [17] (figure 3). A l'heure actuelle, peu de choses sont connues sur la signification physiologique de l'interaction entre Tara et Trio. La seconde protéine identifiée lie spécifiquement le domaine PH1 de Trio : c'est la filamine, qui réticule l'actine grâce à sa capacité d'homodimérisation [9] (figure 3). La filamine interagit avec de nombreuses protéines transmembranaires dont les intégrines, et permet ainsi de relier la membrane plasmique au cytosquelette d'actine [18]. De nombreux travaux montrent que la filamine est absolument essentielle pour la motilité cellulaire aussi bien en culture qu'*in vivo* lors de la migration des neurones corticaux au cours du développement du cerveau humain [19, 20]. L'importance fonctionnelle de l'interaction Trio/filamine a été démontrée en utilisant une lignée de mélanomes qui n'expriment plus la filamine. Dans ces cellules, le domaine GEF1 de Trio n'induit plus le remodelage du cytosquelette d'actine, alors qu'il en est parfaitement capable dans les mêmes cellules exprimant stablement la filamine [9]. Sachant que la filamine

n'affecte en aucune façon l'activité d'échange *in vitro* de ce domaine GEF1, ces résultats suggèrent que la filamine est une protéine d'ancrage

au cytosquelette, où Trio viendrait se fixer *via* son domaine PH1 pour activer la cascade de signalisation de Rac.

Par ailleurs, le lien entre les GTPases Rho et Trio est encore renforcé par la mise en évidence d'une interaction directe entre le domaine *Ig-like* de Trio et la GTPase RhoA, permettant probablement d'amplifier le signal activé par le domaine GEF2 [21] (figure 3). De façon plus générale, l'activation des GTPases Rho par Trio semble donc être finement contrôlée par la localisation spécifique de Trio, localisation qui est probablement dictée par son interaction avec ses différents partenaires associés au cytosquelette.

Enfin, quelle est la fonction biologique de Trio ?

Le rôle exact de la protéine Trio chez les mammifères est encore mal compris, mais l'analyse de différents modèles génétiques chez les invertébrés permet d'envisager une fonction essentielle de Trio dans la physiologie neuronale chez l'adulte et au

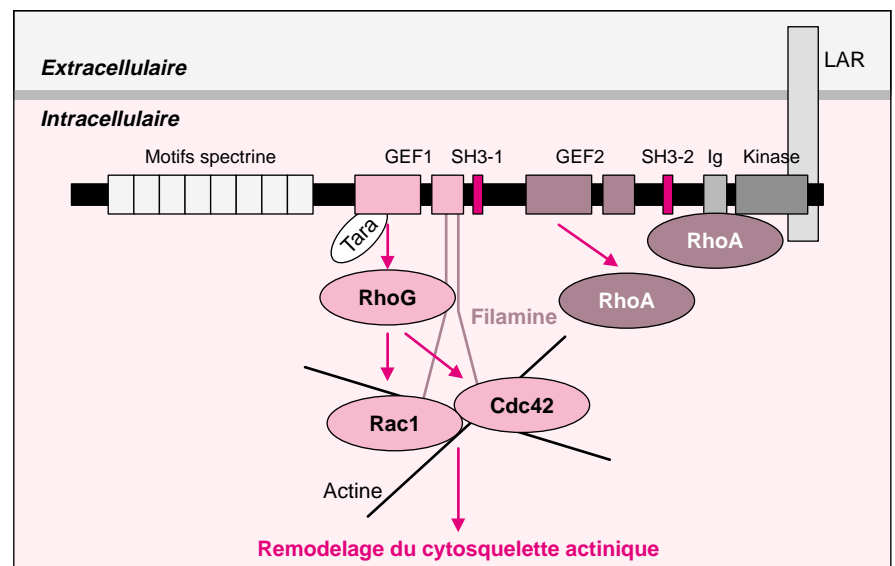


Figure 3. Les partenaires de Trio. Trio participe à des complexes multiprotéiques associés au cytosquelette actinique. En utilisant différentes approches, il a été montré que Trio se lie, par son domaine GEF1, à des protéines liant l'actine telles que la filamine et une nouvelle protéine Tara. Ces interactions semblent jouer un rôle dans le remodelage du cytosquelette d'actine. Trio interagit également, par son domaine Ig, avec la GTPase RhoA ce qui permet probablement d'amplifier le signal activé par le domaine GEF2.

cours du développement, en particulier dans le guidage axonal. Dans ce processus, la croissance des axones vers leur cible appropriée est déterminée par la détection des molécules de guidage par la structure spécialisée présente au bout de l'axone, le cône de croissance. Les cônes de croissance répondent aux signaux attractifs par la production de structures actiniques, dont la formation est dépendante de l'activité des GTPases Rho [22].

L'analyse du mutant *unc-73* (pour *uncoordinated*) chez le nématode *C. elegans* révèle des mutations dans un gène dont l'organisation structurale ressemble fortement à Trio, sauf dans sa partie C-terminale où un domaine fibronectine de type III (FnIII) remplace le domaine kinase (figure 2). Les mutants *unc-73* présentent de nombreux défauts de migration des cellules neuronales, mais aussi de guidage et de fasciculation des axones [23].

Plusieurs études indépendantes ont identifié l'orthologue de Trio chez la drosophile [24-27]. *Drosophila* Trio (D-Trio) a été en particulier isolé par un crible permettant d'identifier des gènes impliqués dans le guidage axonal des cellules photoréceptrices de l'œil [24]. D-Trio possède une forte homologie avec la protéine Trio humaine, mais se termine après le deuxième domaine PH et ne possède donc pas le domaine kinase (figure 2). L'activité du domaine GEF1 de D-Trio, par sa capacité à activer Rac, est essentielle pour une navigation correcte des axones dans ce système, alors que l'activité du GEF2 n'est pas requise. Ceci indique que le premier domaine GEF de D-Trio a un rôle majeur dans le guidage axonal en stimulant la voie de signalisation de Rac, ce qui avait été également observé dans le cas de *unc-73*. De plus, D-Trio interagit génétiquement avec d'autres gènes dont les produits ont été impliqués dans le guidage axonal, tels que la kinase effectrice de Rac, PAK (*p21-activated kinase*), et l'adaptateur moléculaire Dock [24] (figure 4). Sachant que PAK est recrutée à la membrane plasmique par sa liaison avec Dock, il est tentant de proposer qu'une fois PAK recrutée à la mem-

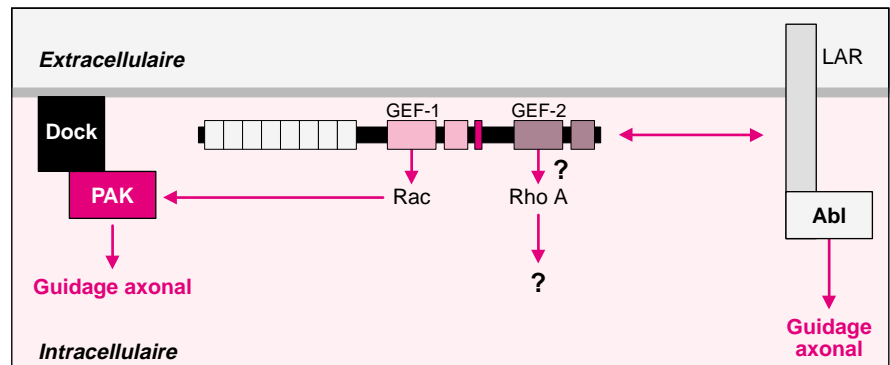


Figure 4. **Fonction de Trio dans le guidage axonal chez la drosophile.** L'analyse des données génétiques chez *C. elegans* et la drosophile a permis d'envisager une fonction essentielle des orthologues de Trio dans le guidage axonal. Ce processus requiert uniquement l'activité du GEF1. D-Trio interagit génétiquement avec la kinase effectrice de Rac, PAK, et l'adaptateur moléculaire Dock pour assurer un guidage axonal correct. Le modèle le plus probable est qu'une fois PAK recrutée à la membrane par Dock, elle soit activée par Trio via Rac. Il semble de plus exister une coopération entre la voie Trio/Rac/PAK et celle impliquant LAR et son substrat Abl, qui sont aussi des acteurs du guidage axonal chez la drosophile. La fonction du GEF2 reste encore obscure, mais des données récentes suggèrent que celui-ci pourrait être impliqué dans la morphologie dendritique, via l'activation de RhoA.

brane plasmique, elle soit activée par D-Trio via Rac.

Si le rôle du premier domaine GEF de Trio semble être prépondérant dans le contrôle du guidage axonal par D-Trio, celui du second domaine reste obscur. Cependant, dans les mutants *trio* chez la drosophile, on observe chez l'adulte une extension anormale des dendrites au niveau d'une structure particulière du cerveau, les corps pédonculés, et ce phénotype est tout à fait similaire à celui observé dans des mutants de la GTPase RhoA [27]. Ainsi, D-Trio activerait Rac via son premier domaine GEF pour contrôler le guidage axonal, et activerait RhoA via son second domaine pour contrôler la morphologie dendritique.

Sachant que Trio a été isolé grâce à son interaction avec la tyrosine phosphatase LAR, il est intéressant de noter que les mutants de l'orthologue de LAR chez la drosophile, *dlar*, présentent des défauts identiques à ceux de D-Trio au niveau de l'extension des moto-neurones et que ces deux protéines pourraient participer à la même voie de signalisation [13, 26, 28]. D'autre part, D-Trio a été également identifié au cours d'un crible génétique visant à

isoler des gènes participant à la voie de transduction de la tyrosine kinase Abl, qui est un substrat de la tyrosine phosphatase DLAR [25]. Toutes ces données suggèrent que D-Trio, via l'activité de son GEF1 ou GEF2, puisse faire le lien entre le complexe DLAR/ABL et la voie de signalisation Rac (figure 4). Cependant, D-Trio ne possédant pas le domaine kinase qui est responsable de l'interaction LAR/Trio chez les mammifères, il est possible que D-Trio et DLAR participent à des voies de signalisation communes aboutissant au contrôle du guidage axonal, mais sans interaction directe entre les deux protéines.

Plus récemment, le gène codant pour Trio a été invalidé chez la souris [29]. Les embryons *trio*^{-/-} meurent au cours de l'embryogenèse tardive entre le stade embryonnaire 15.5 et la naissance. L'analyse des embryons montre un défaut de la myogénèse, puisque certaines myofibrilles des muscles squelettiques présentent une structure sphérique inhabituelle. De plus, la vague de différenciation musculaire correspondant à la myogénèse secondaire ne semble pas se produire chez les embryons *trio*^{-/-}. Peu d'informations sont connues à l'heure actuelle sur le rôle exact de

Trio dans la différenciation musculaire, mais le rôle présomptif de Trio dans ce processus est cohérent avec l'observation selon laquelle les GTPases de type Rho semblent jouer un rôle crucial dans ce phénomène. Il reste toutefois à montrer que le défaut présenté par les embryons *trio*^{-/-} est bien dû à une altération de l'activation des GTPases cibles de Trio.

La perte de l'expression de Trio provoque également des anomalies du développement du cerveau, mais celles-ci sont relativement peu sévères compte tenu des résultats obtenus chez les invertébrés. En effet, on note une désorganisation de la région de l'hippocampe et du bulbe olfactif, mais l'organisation globale du cerveau de ces embryons est peu affectée.

Une hypothèse possible pour expliquer le faible effet de l'absence de Trio sur le développement cérébral est l'existence d'une redondance fonctionnelle avec des protéines de la même famille. En effet, chez les mammifères, la kalirine chez le rat et son orthologue Duo/Duet chez l'homme ont une organisation structurale très similaire à celle de Trio [30-32] (figure 2). L'expression de la kalirine est restreinte au cerveau adulte, et une étude récente a montré qu'elle serait impliquée dans le remodelage du cytosquelette d'actine dans les dendrites de neurones corticaux, réglant ainsi leur morphologie [33]. Au vu de ces données, on peut envisager que le phénotype relativement atténué observé dans le cerveau des embryons *trio*^{-/-} soit dû à une redondance fonctionnelle avec la kalirine.

Conclusions

Trio est donc une molécule tout à fait intéressante par sa capacité à contrôler l'activité des GTPases Rho sur le cytosquelette d'actine. Elle semble contrôler très finement l'activation des GTPases grâce à sa liaison à ses partenaires du cytosquelette. Pour l'instant, seul le premier domaine GEF semble jouer un rôle majeur dans la fonction de Trio, alors que la fonction du second domaine reste encore obscure.

Sachant que les GTPases cibles de ces deux domaines GEF activent des voies de signalisation antagonistes, il est probable qu'ils ne sont pas actifs en même temps. En outre, l'activité des domaines GEF de Trio est probablement réglée par la fonction des nombreux autres domaines de Trio, comme le domaine kinase et les motifs SH3. On peut suspecter qu'ils permettent à Trio d'intégrer d'autres signaux permettant de moduler l'activation des GTPases Rho ■

RÉFÉRENCES

- Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science* 1998; 279: 509-14.
- Ory S, Jurdic P. Microtubules, compartiments cellulaires et GTPases Rho: ménage à trois pour une migration efficace. *Med Sci* 2001; 17: 878-85.
- Gauthier-Rouvière C, Vignal E, Meriane M, Roux P, Montcourier P, Fort P. RhoG GTPase controls a pathway that independently activates Rac1 and Cdc42Hs. *Mol Biol Cell* 1998; 9: 1379-94.
- Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev* 1997; 11: 2295-322.
- Boguski MS, McCormick F. Proteins regulating Ras and its relatives. *Nature* 1993; 366: 643-54.
- Stam JC, Collard JG. The DH protein family, exchange factors for Rho-like GTPases. *Prog Mol Subcell Biol* 1999; 22: 51-83.
- Lemmon MA, Ferguson KM. Signal-dependent membrane targeting by pleckstrin homology (PH) domains. *Biochem J* 2000; 350: 1-18.
- Yao L, Janmey P, Frigeri LG, et al. Pleckstrin homology domains interact with filamentous actin. *J Biol Chem* 1999; 274: 19752-61.
- Bellanger JM, Astier C, Sardet C, Ohta Y, Stossel TP, Debant A. The Rac1- and RhoG-specific GEF domain of Trio targets filamin to remodel cytoskeletal actin. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 888-92.
- Han J, Luby-Phelps K, Das B, et al. Role of substrates and products of PI 3-kinase in regulating activation of Rac-related guanine triphosphatases by Vav. *Science* 1998; 279: 558-60.
- Nimnual AS, Yatsula BA, Bar-Sagi D. Coupling of Ras and Rac guanine triphosphatases through the Ras exchanger Sos. *Science* 1998; 279: 560-3.
- Streuli M, Krueger N, X, Hall LR, Schlossman SF, Saito H. A new member of the immunoglobulin superfamily that has a cytoplasmic region homologous to the leucocyte common antigen. *J Exp Med* 1988; 168: 1523-30.
- Krueger NX, Van Vactor D, Wan HI, Gelbart WM, Goodman CS, Saito H. The transmembrane tyrosine phosphatase DLAR controls motor axon guidance in *Drosophila*. *Cell* 1996; 84: 611-22.
- Debant A, Serra-Pages C, Seipel K, et al. The multidomain protein Trio binds the LAR transmembrane tyrosine phosphatase, contains a protein kinase domain, and has separate rac-specific and rho-specific guanine nucleotide exchange factor domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5466-71.
- Blangy A, Vignal E, Schmidt S, Debant A, Gauthier-Rouvière CPF. TrioGEF1 controls Rac- and Cdc42-dependent cell structures through direct activation of RhoG. *J Cell Sci* 2000; 113: 729-39.
- Bellanger JM, Lazaro JB, Diriong S, Fernandez A, Lamb N, Debant A. The two guanine nucleotide exchange factor domains of Trio link the Rac1 and the RhoA pathways in vivo. *Oncogene* 1998; 16: 147-52.
- Seipel K, O'Brien SP, Iannotti E, Medley QG, Streuli M, Tara, a novel F-actin binding protein, associates with the Trio guanine nucleotide exchange factor and regulates actin cytoskeletal organization. *J Cell Sci* 2001; 114: 389-99.
- Stossel TP, Condeelis J, Cooley L, et al. Filamins as integrators of cell mechanics and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 138-45.
- Cunningham CC, Gorlin JB, Kwiatkowski DJ, et al. Actin-binding protein requirement for cortical stability and efficient locomotion. *Science* 1992; 255: 325-7.
- Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21: 1315-25.
- Medley QG, Serra-Pages C, Iannotti E, et al. The Trio guanine nucleotide exchange factor is a rhoA target: binding of rhoA to the Trio immunoglobulin-like domain. *J Biol Chem* 2000; 275: 36116-23.
- Luo L. Rho-GTPases in neuronal morphogenesis. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 173-80.
- Steven R, Kubiseski TJ, Zheng H, et al. UNC-73 activates the Rac GTPase and is required for cell and growth cone migrations in *C. elegans*. *Cell* 1998; 92: 785-95.

RÉFÉRENCES

24. Newsome TP, Schmidt S, Dietzl G, *et al.* Trio combines with dock to regulate Pak activity during photoreceptor axon pathfinding in *Drosophila*. *Cell* 2000; 101: 283-94.
25. Liebl EC, Forsthoefel DJ, Franco LS, *et al.* Dosage-sensitive, reciprocal genetic interactions between the Abl tyrosine kinase and the putative GEF trio reveal trio's role in axon pathfinding. *Neuron* 2000; 26: 107-18.
26. Bateman J, Shu H, Van Vactor D. The guanine nucleotide exchange factor trio mediates axonal development in the *Drosophila* embryo. *Neuron* 2000; 26: 93-106.
27. Awasaki T, Saito M, Sone M, *et al.* The *Drosophila* trio plays an essential role in patterning of axons by regulating their directional extension. *Neuron* 2000; 26: 119-31.
28. Wills Z, Bateman J, Korey CA, Comer A, Van Vactor D. The tyrosine kinase Abl and its substrate enabled collaborate with the receptor phosphatase Dlar to control motor axon guidance. *Neuron* 1999; 22: 301-12.
29. O'Brien SP, Seipel K, Medley QG, Bronson R, Segal R, Streuli M. Skeletal muscle deformity and neuronal disorder in Trio exchange factor-deficient mouse embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12074-8.
30. Alam MR, Johnson RC, Darlington DN, Hand TA, Mains RE, Eipper BA. Kalirin, a cytosolic protein with spectrin-like and GDP/GTP exchange factor-like domains that interacts with peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase, an integral membrane peptide-processing enzyme. *J Biol Chem* 1997; 272: 12667-75.
31. Colomer V, Engelen S, Sharp AH, *et al.* Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) binds to a Trio-like polypeptide, with a rac1 guanine nucleotide exchange factor domain. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1519-25.
32. Kawai T, Sanjo H, Akira S. Duet is a novel serine/threonine kinase with Dbl-Homology (DH) and Pleckstrin-Homology (PH) domains. *Gene* 1999; 227: 249-55.
33. Penzes P, Johnson RC, Sattler R, *et al.* The neuronal Rho-GEF Kalirin-7 interacts with PDZ domain-containing proteins and regulates dendritic morphogenesis. *Neuron* 2001; 29: 229-42.

Jean-Michel Bellanger
Susanne Schmidt
Soline Estrach
Élodie Portales-Casamar
Sylvie Diriong
Anne Debant

CRBM-Cnrs, 1919, route de Mende,
34293 Montpellier, France.
E-mail : mail.debant@crbm.cnrs-mop.fr

Remerciements

Les travaux du laboratoire sont soutenus majoritairement par la Ligue Nationale contre le Cancer (équipe labellisée) et par une subvention de l'Association de la Recherche contre le cancer.

TIRÉS À PART

A. Debant.

UNE NOUVELLE ÉDITION TRÈS ATTENDUE

le livre
de
l'interne
gastro-
entérologie

2^e édition
Jean-Claude Rambaud
Yoram Bouhnik

2001 - broché - 640 pages et
120 illustrations

LE LIVRE DE L'INTERNE : GASTROENTÉROLOGIE

2^e édition - Jean-Claude RAMBAUD et Yoram BOUHNİK

Confrontés à la rapidité des progrès des connaissances dans cette spécialité, les auteurs ont entièrement revu, mis à jour et augmenté de près de 300 pages, cet ouvrage qui expose de façon pratique, concise et précise les divers aspects de la pathologie digestive : œsophagienne, gastro-duodénale, intestinale, vasculaire, proctologique, péritonéale, etc., sans oublier les affections immunologiques, les maladies endocrines, les localisations digestives des maladies systémiques etc. Il est divisé en quatre parties : méthodes d'exploration, symptomatologie, pathologie et thérapeutique. L'accent a été mis principalement sur les nouvelles méthodes d'imagerie et d'endoscopie et sur tous les nouveaux traitements médicamenteux. Un guide indispensable sous un format de poche pratique.

En vente chez votre librairie spécialisée ou par correspondance

BON DE COMMANDE à retourner à FLAMMARION MÉDECINE
4, rue Cadmus Delaigüe - 75008 PARIS

NOM : Prénom : Adresse :
Code postal : Ville :

Le commandant se règle ci-joint par chèque bancaire à l'ordre de Flammarion (une facture acquittée sera jointe au colis) :

LE LIVRE DE L'INTERNE : GASTROENTÉROLOGIE au prix unitaire TTC de : 296 FF ou 44,92 € + 33 FF ou 4,97 € (coût de port) soit 329 FF ou 49,89 €

venez nous rendre visite sur notre site : www.flammarion.com/medecine

RUE : INSC.12.01