

# PIP<sub>2</sub>信号与PIP<sub>2</sub>的再合成

徐佳曦<sup>1</sup> 阎向东<sup>2</sup> 司曼<sup>1</sup> 丁杰<sup>1</sup> 杜雨薇<sup>1</sup> 张海林<sup>1\*</sup><sup>1</sup>河北医科大学药理教研室, 石家庄 050017; <sup>2</sup>河北省中医药科学院, 石家庄 050031)

**摘要** 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>)是一种分布在细胞膜内侧面的微量磷脂。虽然含量很低,但PIP<sub>2</sub>在细胞信号转导以及膜蛋白功能调节等方面却起着十分重要的作用。细胞膜中PIP<sub>2</sub>的含量水平呈动态平衡,在其代谢调节改变时,PIP<sub>2</sub>局部浓度的变化可影响特定蛋白的功能。该文就近二十年来针对PIP<sub>2</sub>信号和PIP<sub>2</sub>代谢调节相关的研究作一综述。

**关键词** PIP<sub>2</sub>; PIP<sub>2</sub>信号特异性; PIP<sub>2</sub>代谢循环

## The Specificity and Turnover of PIP<sub>2</sub> Signal

Xu Jiayi<sup>1</sup>, Yan Xiangdong<sup>2</sup>, Si Man<sup>1</sup>, Ding Jie<sup>1</sup>, Du Yuwei<sup>1</sup>, Zhang Hailin<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Pharmacology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;<sup>2</sup>Hebei Traditional Chinese Medicine Research Institution, Shijiazhuang 050031, China)

**Abstract** Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) is a type of phosphoinositide enriched in the inner leaflet of the plasma membrane. Though PIP<sub>2</sub> only comprises about 1% of plasma membrane phospholipids, it serves as a precursor of the second messengers, and stabilizes or activates many important membrane proteins. Cellular PIP<sub>2</sub> levels are dynamically regulated. When the metabolic regulation of PIP<sub>2</sub> is changed, the resulted changes in the local concentration of PIP<sub>2</sub> will alter the function of a specific protein. This paper reviewed the researches on some aspects of PIP<sub>2</sub> signal and its metabolic characteristics in the last two decades.

**Key words** PIP<sub>2</sub>; specificity of PIP<sub>2</sub> signal; PIP<sub>2</sub> turnover

作为细胞膜中一种重要的磷脂组分,磷脂酰肌醇家族在生物体的生命过程中承担了许多不同的角色。PIP<sub>2</sub>(磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate)是磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)在肌醇环的4,5位发生磷酸化后的产物<sup>[1]</sup>。作为细胞膜内侧面的一种微量磷脂,PIP<sub>2</sub>最为熟知的作用是作为两种重要的第二信使分子二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)和肌醇三磷酸(inositol-1,4,5-trisphosphate, IP<sub>3</sub>)的前体物质:当G<sub>q</sub>蛋白耦联受体或酪氨酸激酶受体被激动后,被激活的磷脂酶C(phospholipase C, PLC)能够将质膜上的PIP<sub>2</sub>水解成

为DAG和IP<sub>3</sub><sup>[2]</sup>。

尽管细胞膜中PIP<sub>2</sub>的含量在总磷脂酰肌醇中所占比例较小<sup>[3]</sup>,但它却在骨架蛋白锚定、离子通道以及其他膜蛋白功能调节等方面起着重要作用<sup>[4]</sup>。在过去的十年中,研究者们已经在PIP<sub>2</sub>调节离子通道及转运体功能等方面获得了诸多有趣的发现<sup>[5]</sup>。除了最早发现的K<sub>ATP</sub>和Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger(NCX)<sup>[6]</sup>外,内向整流钾通道(Kir)<sup>[7]</sup>、M型钾通道(KCNQ, Kv7)<sup>[8-9]</sup>、电压门控型钙通道(voltage-gated calcium channel, VGCC)<sup>[10-11]</sup>以及大部分瞬时受体电位通道(TRP channels)<sup>[12]</sup>等离子通道和转运体的功能均被

收稿日期: 2014-04-23 接受日期: 2014-07-09

国家自然科学基金(批准号: 31270882)和国家重点基础研究发展计划(973计划)(批准号: 2013CB531302)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0311-86265562, E-mail: zhanghl@hebm.edu.cn

Received: April 23, 2014 Accepted: July 9, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31270882) and the National Basic Research Program of China (973 Program) (Grant No.2013CB531302)

\*Corresponding author. Tel: +86-311-86265562, E-mail: zhanghl@hebm.edu.cn

网络出版时间: 2014-10-30 13:43 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.11.0140.html>

发现与细胞膜中的 $\text{PIP}_2$ 有关。随着对 $\text{PIP}_2$ 调节机制研究的深入,人们发现了 $\text{PIP}_2$ 作为一种信号磷脂的作用特性,正是这些特性造就了 $\text{PIP}_2$ 在细胞信号转导中的特殊地位。

## 1 $\text{PIP}_2$ 信号的特异性

$\text{PIP}_2$ 是离子通道/转运体维持功能所需的关键物质<sup>[13]</sup>。经过多年的研究,人们发现 $\text{PIP}_2$ 特殊的结构特点是在离子通道/转运体功能调节过程中发挥重要作用的原因:在细胞膜内侧面富集的 $\text{PIP}_2$ 与通道蛋白的跨膜区域和膜内区域可以发生相互作用。这种相互作用是 $\text{PIP}_2$ 带负电荷的肌醇环头部与通道蛋白上带正电的氨基酸残基通过静电反应实现的,并由此调节通道的功能<sup>[7]</sup>。事实上, $\text{PIP}_2$ 并不是唯一具有此功能的磷脂,其他带有高负电性的脂类同样可以与通道蛋白结合,但它们产生的作用却与 $\text{PIP}_2$ 不尽相同<sup>[14]</sup>。溶血磷酸酯(lysophosphatidic acid, LPA)作为一种单链磷酸酯,对 $\text{Kv}7.2/7.3$ 通道介导的 $\text{K}^+$ 电流具有和 $\text{PIP}_2$ 类似的激活作用<sup>[15]</sup>,但其对 $\text{Kir}2.1$   $\text{K}^+$ 电流的作用却与之相反<sup>[16]</sup>。长链乙酰辅酶A脂(long chain CoA, LC-CoA)对除 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 外的 $\text{Kir}$ 电流都是抑制作用,而 $\text{PIP}_2$ 却能够激活所有类型的 $\text{Kir}$ 电流<sup>[14]</sup>。使用 $\text{PIP}_2$ 的抗体或合成酶抑制剂能够特异性地剥夺HEK293细胞中ATP对 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 通道的激活作用,而外源性加入 $\text{PIP}_2$ 又可使 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 通道的功能恢复<sup>[17]</sup>。对于完整的细胞来说, $\text{PIP}_2$ 对通道的调节作用实际上是

无可替代的。

基于 $\text{PIP}_2$ 信号对许多细胞功能都具有调节作用, $\text{PIP}_2$ 信号在作用的时间和空间上就需要有特异性,从而防止对所有 $\text{PIP}_2$ 依赖的细胞功能产生无差别的非特异性影响。这种特异性产生的机制可能基于以下事实:细胞膜上的 $\text{PIP}_2$ 并不是自由活动的,而是被限制在一定的区域内,也就是所谓的 $\text{PIP}_2$ 微域<sup>[3]</sup>。Wang等<sup>[18]</sup>在Hela细胞系中发现,在G蛋白耦联受体激动剂组胺的刺激下, $\text{IP}_3$ 的生成依赖于 $\text{PIP}_2$ 合成酶—— $\gamma$ 型磷脂酰肌醇-4-磷酸-5-激酶(phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase  $\gamma$ ,  $\text{PIP}5\text{K}\gamma$ )的存在。敲除 $\text{PIP}5\text{K}\gamma$ 只能将 $\text{PIP}_2$ 的含量降低13%,但是却可以把 $\text{IP}_3$ 的生成量降到最低。虽然其中的作用机制不得而知,但这似乎提示了细胞膜中介导特定细胞活动的 $\text{PIP}_2$ 微域存在的可能性。从图1可以看到,当受体激活时,只有受体所在区域附近的 $\text{PIP}_2$ 会受到影响被水解成为下游信号分子,而其他未处在此区域内的 $\text{PIP}_2$ 则保持不变。在这样的设想中,特定的刺激信号通过调节特定区域的 $\text{PIP}_2$ 来影响特定的相关蛋白功能,以作用区域的特异性来实现 $\text{PIP}_2$ 信号的特异性。随着进一步的研究,支持这一设想的证据也越来越多。同样作为 $\text{G}_q$ 蛋白耦联受体,II型缓激肽受体( $\text{B}_2$ 受体)与M受体介导的M型钾电流(以下简称“M电流”)抑制的机制却并不相同,前者由 $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{CaM}$ 介导,而后者则源于细胞膜中 $\text{PIP}_2$ 的水解<sup>[20-21]</sup>。此外,研究发现,细胞内 $\text{PIP}_2$ 配体(相互作用蛋白)的浓度要大于 $\text{PIP}_2$ 的浓度;利用

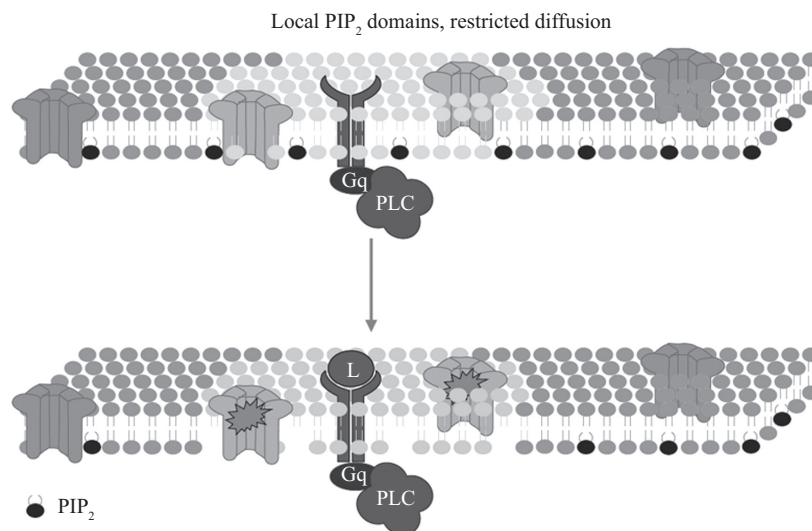


图1 受体-PLC激活水解微域 $\text{PIP}_2$ 的模式图(根据参考文献[19]修改)

Fig.1 Schematic representation of the view on the effect of PLC-coupled receptor stimulation in  $\text{PIP}_2$  domain (modified from reference [19])

荧光显微镜技术也进一步证明, 细胞膜上PIP<sub>2</sub>的分布并不均匀<sup>[22]</sup>。在这种情况下, 细胞内局部PIP<sub>2</sub>分布和代谢的变化要远大于其在胞内总含量的变化, 因此, PIP<sub>2</sub>能够在保持与其蛋白配体相对平衡的条件下, 通过改变局部浓度来完成对特定蛋白配体功能的调节<sup>[23]</sup>。

那么, 这种PIP<sub>2</sub>作用微域是如何形成的? Hilgemann等<sup>[3]</sup>认为, PIP<sub>2</sub>的分布和侧向流动是决定其何时何地、与目的蛋白发生作用的关键。该机制认为PIP<sub>2</sub>信号的一个重要特点是: 在一定区域内行使不同功能的PIP<sub>2</sub>具有不同的侧向流动组织, 行使不同功能的PIP<sub>2</sub>可分为小的可自由扩散的PIP<sub>2</sub>分子、可快速移动的PIP<sub>2</sub>簇以及大而稳定的PIP<sub>2</sub>聚合物<sup>[19]</sup>。这一假设的中心思想是, 细胞膜上存在着许多独立的“PIP<sub>2</sub>池”, 尽管它们的结构和功能不尽相同, 但却能够根据邻近的蛋白配体或局部的脂环境来快速改变它们的组织状态。因此, 研究者们提出了以蛋白配体为基础的PIP<sub>2</sub>聚集假说。最近, Hammond等<sup>[24-25]</sup>通过特异性的生物探针证实了细胞质膜、内质网膜以及高尔基体上的确存在包括PIP<sub>2</sub>前体物质——磷脂酰肌醇-4-磷酸(phosphatidylinositol-4-phosphate, PI4P)在内的磷脂酰肌醇的聚集区域。PIP<sub>2</sub>的这种不均一的侧向流动组织则被认为是细胞膜蛋白调节的结果, 后者能够对细胞膜脂质进行局部修饰、变形甚至重组<sup>[26]</sup>。PIP<sub>2</sub>分子能够与其他相邻的脂质或未折叠的多碱基蛋白域之间发生静电作用。在MARCKS(myristoylated alanine-rich C kinase substrate)蛋白域中, 特定的蛋白使PIP<sub>2</sub>形成簇从而避免了PIP<sub>2</sub>与其他蛋白质发生相互作用, 直到信号转导完成该蛋白与PIP<sub>2</sub>解离<sup>[27-28]</sup>。除此之外, “结构水”的存在也可能限制了PIP<sub>2</sub>的侧向流动<sup>[29]</sup>。

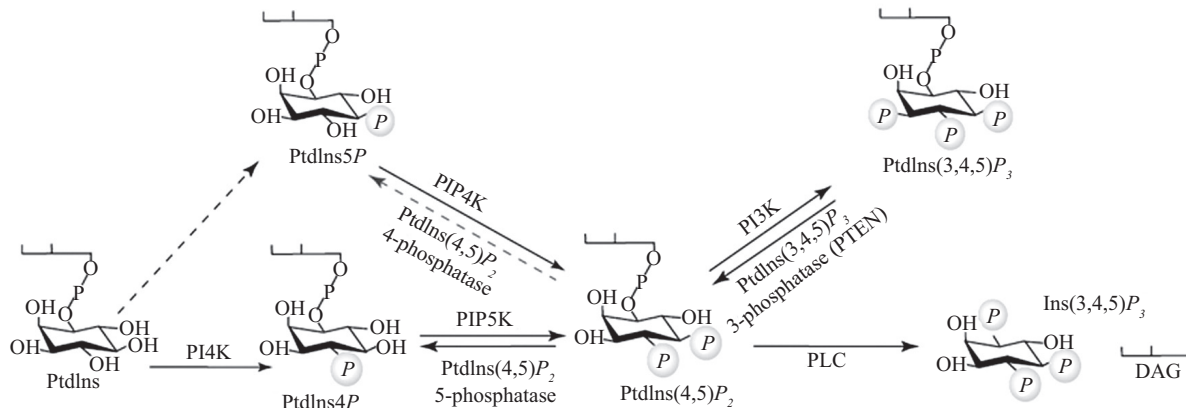
## 2 G<sub>q</sub>PCRs受体介导的PIP<sub>2</sub>水解特征

虽然对于膜PIP<sub>2</sub>微域是否存在以及如何形成的问题还存在争议, 但是由于PIP<sub>2</sub>在细胞膜中较低的流动性<sup>[30]</sup>, 很可能在PIP<sub>2</sub>发生水解的局部即存在一种相对独立代谢机制以使这种重要的信号分子在细胞膜中的含量保持相对稳定。无论是在原代细胞还是表达系统中, G<sub>q</sub>蛋白耦联受体(G<sub>q</sub> protein-coupled receptors, G<sub>q</sub>PCRs), 如血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)受体(AT1)激活后, 都能够引起明显的M型K<sup>+</sup>电流的抑制<sup>[31]</sup>, 但这种抑制作用有明显的去敏现

象, 即在Ang II的持续刺激下被抑制的电流几分钟内即会恢复到正常水平。类似的结果同样出现在对GIRK(G蛋白门控内向整流K<sup>+</sup>通道, G protein-gated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel)电流和NCX电流的研究中<sup>[32-33]</sup>。人们一度认为, Ang II作用的一过性是由于G蛋白耦联受体的脱敏。受体脱敏一般是由受体内吞或受体磷酸化引起的, 脱敏的作用发生很快, 常在受体激活后数秒到数分钟内出现<sup>[34]</sup>。受体一旦脱敏, 细胞外的刺激就不能够再激活受体, PIP<sub>2</sub>继而停止水解, 依赖于PIP<sub>2</sub>水解的M电流抑制因此得到恢复。然而事实并不仅是受体脱敏这么简单, 在渥曼青霉素(wortmannin)存在的条件下, Ang II对M电流的抑制作用不再是一过性而是持续作用, 这说明给予wortmannin处理细胞之后G<sub>q</sub>PCRs的脱敏作用受到了抑制<sup>[31-33]</sup>。Wortmannin是一种磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)抑制剂, 在微摩尔级浓度时能够显著抑制PIP<sub>2</sub>合成关键酶——磷脂酰肌醇-4-激酶(phosphatidylinositol-4-kinase, PI4K)的功能<sup>[35]</sup>。PI4K能够将PI磷酸化成为PI4P, 后者是合成PIP<sub>2</sub>的重要底物。Wortmannin对Ang II作用脱敏的抑制说明M电流的恢复是PIP<sub>2</sub>再合成的结果。相反地, 过表达PIP<sub>2</sub>合成酶PIP5K能够减轻甚至消除G<sub>q</sub>PCRs激动剂引起的电流抑制<sup>[31, 36]</sup>。此外, PIP<sub>2</sub>自身也能够增强G蛋白耦联受体激酶(G protein-coupled receptor kinases, GRKs)的活性<sup>[37]</sup>, G蛋白耦联受体的内吞作用也依赖于细胞膜中PIP<sub>2</sub>的含量水平<sup>[38]</sup>, 这些过程均与受体的脱敏密切相关。

## 3 PIP<sub>2</sub>的再合成与循环(turnover)

在不同的细胞或组织中, 膜PIP<sub>2</sub>的密度约为每平方米20 000~60 000个分子<sup>[39]</sup>。细胞膜中磷脂酰肌醇(PI)的总量约为PIP<sub>2</sub>的20~35倍, 但功能学实验却显示PI的含量其实只有PIP<sub>2</sub>的5倍左右<sup>[3]</sup>。当PLC激活后, PI的水平在10 min内下降了20%(在同一个细胞中这约是基础PIP<sub>2</sub>含量的10倍), 这说明在受体激活后10 min的时间里至少有一半的PIP<sub>2</sub>发生水解同时促使相应的PI向PIP<sub>2</sub>再合成<sup>[3]</sup>(PIP<sub>2</sub>的体内代谢途径见图2)。在正常情况下, PIP<sub>2</sub>水解后即会触发自身代谢循环机制的开始。在肾上腺皮质细胞中, Ang II能够在1 min内引起细胞内PIP<sub>2</sub>含量水平的迅速下降, PIP的含量水平随后也出现了类似的变化, 但在持续刺激几分钟之后细胞内PIP<sub>2</sub>以及PIP的

图2 体内PIP<sub>2</sub>的代谢(根据参考文献[1]修改)Fig.2 *In vivo* metabolism of PIP<sub>2</sub> (modified from reference [1])

含量水平能够恢复如初甚至略有升高<sup>[40]</sup>。如果先以10 μmol/L wortmannin预处理细胞10 min,在水解发生后无论是PIP<sub>2</sub>还是PIP的含量水平均不能出现任何程度的恢复<sup>[40]</sup>。除wortmannin外,其他PI4K的抑制剂如LY294002、氧化苯胂(phenylarsine oxide, PAO)、槲皮素(Quercetin)以及PIK93也能够抑制PIP<sub>2</sub>的再合成<sup>[41-42]</sup>。这些结果说明,PIP<sub>2</sub>水解本身可以触发PIP<sub>2</sub>的再合成。

事实上,在适当长时间或强度刺激的情况下一些常见的G蛋白耦联受体激动剂不仅不会减少甚至有可能增加细胞内PIP<sub>2</sub>的含量。这种PIP<sub>2</sub>含量的改变其实与PIP<sub>2</sub>的水解并不矛盾,并且还从整体角度研究局部PIP<sub>2</sub>代谢过程提供了便利。早在上世纪50年代, Hokin等<sup>[43]</sup>就发现, G<sub>q</sub>PCRs激动剂(如乙酰胆碱)能够显著增加家鸽胰腺以及豚鼠大脑切片中磷脂酰肌醇类脂质的含量。之后,随着分析化学实验技术的日渐进步,在对不同类型的磷脂酰肌醇定量研究后发现,给予G<sub>q</sub>PCRs激动剂卡巴胆碱或苯肾上腺素后豚鼠心脏组织中PIP的水平升高而PIP<sub>2</sub>含量则基本不变<sup>[44]</sup>。结合分析化学与生物化学的实验方法进一步的研究发现,长时间给予NE或Ang II刺激能够显著增加大鼠心肌细胞中PIP以及PIP<sub>2</sub>的含量<sup>[45]</sup>。介于PI4K在PIP<sub>2</sub>再合成中的重要作用,应该有某种途径将PIP<sub>2</sub>水解与再合成的通路联系起来。Chen等<sup>[46]</sup>发现,抑制PLC的活性能够抑制爪蟾卵母细胞中由膜去极化引起的PIP<sub>2</sub>含量的增加,类似地, NE和Ang II对大鼠心肌细胞中PIP<sub>2</sub>含量的增加作用也能够被PLC抑制剂U73122所阻断<sup>[45]</sup>。这说明, PLC水解PIP<sub>2</sub>后产生的下游信号分子可能是激活PI4K以及PIP<sub>2</sub>再合成的关键。

Yaradanakul等<sup>[33]</sup>认为,只有在PLC被持续激活的情况下PI4K才会发挥作用。哺乳动物细胞中所表达的PI4K主要分为两种类型:对wortmannin敏感的III型PI4K以及对wortmannin不敏感但可被微摩尔浓度的腺苷所抑制的II型PI4K<sup>[35]</sup>。并不是所有的PI4K亚型都对G<sub>q</sub>PCRs激活所引起的PIP<sub>2</sub>水解有响应,许多研究证明,只有III型PI4K才是G<sub>q</sub>/PLC信号通路中提供PIP<sub>2</sub>合成底物的关键酶<sup>[4,40,47]</sup>,而II型PI4K可能是维持细胞基础PIP<sub>2</sub>水平的关键<sup>[35,45]</sup>。

作为G<sub>q</sub>/PLC通路的下游信号分子, Ca<sup>2+</sup>能够介导PIP<sub>2</sub>再合成。Shapiro等<sup>[20,48]</sup>发现,神经细胞中缓激肽B<sub>2</sub>受体和嘌呤能(P<sub>2</sub>Y)受体引起的M电流抑制是由Ca<sup>2+</sup>-CaM介导的而非PIP<sub>2</sub>水解。在颈上神经节神经元中, B<sub>2</sub>或P<sub>2</sub>Y受体的激活能够通过IP<sub>3</sub>受体介导的钙库释放机制显著地增大细胞内Ca<sup>2+</sup>的浓度;同样,能够产生IP<sub>3</sub>的M受体或AT<sub>1</sub>受体的激活则不能升高细胞内Ca<sup>2+</sup><sup>[19]</sup>。升高的Ca<sup>2+</sup>水平继而激活NCS-1 (neuronal Ca<sup>2+</sup> sensor-1),后者再通过PI4K介导了PIP<sub>2</sub>的再合成<sup>[49]</sup>。NCS-1普遍表达在机体的各个组织器官中,但表达水平各有不同,在神经系统以及心脏中的表达量较高<sup>[50]</sup>。过表达神经元中的NCS-1能够增高PI4K的活性,从而刺激PIP<sub>2</sub>的合成<sup>[49]</sup>。因此,缓激肽或嘌呤能受体激动剂不引起PIP<sub>2</sub>水平的明显下降,而其他依赖于PIP<sub>2</sub>的离子通道,如N-和P/Q型钙通道或Kir3钾通道,因此也不会受到影响<sup>[51-52]</sup>。此外, Ca<sup>2+</sup>还可以改变PIP<sub>2</sub>的密度和侧向流动性<sup>[53]</sup>,也能够影响膜中的胆固醇<sup>[42,54]</sup>,因此,膜结构也是细胞钙信号的一个重要的效应部位。

除上述的NCS-1之外,蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)也与PIP<sub>2</sub>的再合成密切相关。PKC是G<sub>q</sub>/PLC

信号通路下游重要的效应分子。G<sub>q</sub>/PLC信号能够通过PIP<sub>2</sub>水解生成的DAG或升高的[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>激活下游的PKC<sup>[55]</sup>。而被激活的PKC则能够通过与PI4K发生相互作用来介导PIP<sub>2</sub>的再合成<sup>[45]</sup>。有研究证明,直接激活PKC即能够增加细胞或组织中PIP或PIP<sub>2</sub>的含量<sup>[56]</sup>。PKC在细胞中存在不同的亚型,并不是所有亚型的PKC都能够与PI4K产生相互作用。通过免疫共沉淀的实验发现,只有cPKCs才可与PI4K相互作用,并且在不同类型的细胞中这种相互作用能够被高K<sup>+</sup>、PMA(PKC激动剂)或者Ang II等刺激所增强<sup>[45,56]</sup>。虽然PKC与PI4K之间发生相互作用的具体方式尚不得而知,但这种相互作用的确在PIP<sub>2</sub>再合成的机制中起到了关键作用。此外,有趣的是, cPKCs与PI4K之间相互作用的发生并不绝对地依赖Ca<sup>2+</sup>: 在不同类型的细胞中此过程可能是Ca<sup>2+</sup>依赖的(未发表数据),也可能与Ca<sup>2+</sup>无甚关系<sup>[56]</sup>。

#### 4 维持细胞膜PIP<sub>2</sub>水平的重要性

作为一种能够调节细胞功能的重要磷脂, PIP<sub>2</sub>不仅参与调节了离子通道的功能,还与一些重要的细胞生理过程相关,因此,维持PIP<sub>2</sub>含量稳定对于维持细胞乃至机体的正常功能十分重要。

在神经系统中, PIP<sub>2</sub>在调节离子通道功能方面已经取得了广泛的研究进展。而与PIP<sub>2</sub>关系紧密的离子通道功能的异常通常都会与疾病的发生以及疼痛<sup>[57]</sup>相联系,比如: VGCC功能的异常可能会引起机体运动失衡、精神疾病、癫痫或者偏头痛的发生<sup>[5]</sup>;而包括Kir在内的K<sup>+</sup>通道的功能失调也与癫痫、帕金森氏病等疾病有关<sup>[58]</sup>,其中GIRK通道在酒精成瘾方面已成为研究的新热点<sup>[59]</sup>。

除了与离子通道有关的疾病外,由于其3-位磷酸化的产物(PIP<sub>3</sub>)是调节Akt/PI3K信号通路的重要分子,因此,对PIP<sub>2</sub>的研究也涉及到了由Akt激活所介导的神经细胞的生存等方面<sup>[60]</sup>。通过对比青年小鼠与老年小鼠神经元中Akt/PI3K信号通路相关蛋白以及突触小泡中PIP<sub>2</sub>的含量,发现老年小鼠神经元突触PIP<sub>2</sub>含量的降低可能是衰老器官保持细胞存活的一种途径<sup>[42]</sup>。经短时脑缺血造模后,大鼠大脑海马CA1区锥体神经元中PI4KIII $\alpha$ 的表达水平约下调30%~80%,并因此导致缺血性休克后神经元凋亡的延迟以及PIP<sub>2</sub>水平的降低<sup>[61]</sup>。

PIP<sub>2</sub>是突触囊泡释放以及回收过程中不可缺少

的关键物质,它与突触可塑性之间的关系正是目前神经科学领域研究的热点。突触前膜释放的神经递质通过胞吞作用进入后膜对于维持突触功能的正常十分重要。在海马神经元中, NMDA受体的激活能够引起突触后膜AMPA受体的胞吞作用,而后者控制了神经元突触间的长时程抑制<sup>[62]</sup>。在胞吞的过程中, PIP<sub>2</sub>合成酶PIP5K $\gamma$ 661与网格蛋白配体复合体相互作用介导了内吞小泡的形成,从而能够使正在形成的内吞小泡膜中PIP<sub>2</sub>含量出现明显的增加<sup>[62-63]</sup>。同样在海马神经元中,抑制PIP<sub>2</sub>合成酶PI4K的活性能够显著减小兴奋性突触后电位的改变,从而模拟出老年小鼠神经元中长时程增强的减弱过程<sup>[42]</sup>。Zubenko等<sup>[64]</sup>的研究发现,神经退行性疾病阿尔茨海默症的发病也可能与细胞膜磷脂酰肌醇代谢的异常有关。相比正常人,阿尔茨海默症患者大脑中的磷脂酰肌醇含量和PI4K活性均有较大幅度的下降。在细胞核中负责编码真核细胞磷脂酰肌醇与网格蛋白结合的基因片段(PICALM)也与阿尔茨海默症密切相关。PICALM可与PIP<sub>2</sub>结合从而调节网格蛋白介导的淀粉样蛋白前体的胞吞作用及其后续膜运输过程,从而协助合成A $\beta$ 淀粉样蛋白<sup>[65-66]</sup>。

在心血管系统中, Xu等<sup>[45]</sup>发现, PIP<sub>2</sub>代谢的改变可能与心肌的代偿功能有关。在病理性心肌肥厚模型鼠的心脏组织中PIP<sub>2</sub>的含量要显著少于生理性肥厚以及正常的动物。通过细胞实验也发现, PIP<sub>2</sub>含量的变化与心肌细胞收缩力的改变在时程上存在相关性。虽然具体的机制尚不明确,但介于PIP<sub>2</sub>在细胞存活以及离子通道调节方面的重要作用, PIP<sub>2</sub>代谢功能的改变可能与心肌肥厚、心率失常等心脏疾病有关。

而在细胞的信号转导事件中, PIP<sub>2</sub>与PI3K和PLC分别介导的下游信号通路有关。这两条信号通路的激活能够上调肿瘤细胞的存活率、减缓癌细胞凋亡并刺激细胞迁移,因此,肿瘤细胞中PIP<sub>2</sub>的水平也与这些过程存在相关性<sup>[67-70]</sup>。与正常细胞相比,在肿瘤细胞中如果保持这两条信号通路的激活可能会需要PIP<sub>2</sub>再合成的增加,也就是说癌细胞相对来说是一种PIP<sub>2</sub>“成瘾”状态。此外,处在增殖周期的细胞的分裂沟中PIP<sub>2</sub>的水平也相对较高,使用药物水解PIP<sub>2</sub>会导致细胞分裂延迟或细胞质缺陷<sup>[71]</sup>,抑制PIP<sub>2</sub>合成酶PIP5K的活性甚至能够抑制胰腺癌细胞的增殖<sup>[72]</sup>。因此,抑制癌细胞中PIP<sub>2</sub>的合成可能

成为治疗癌症的一种新方法, 但是如何不影响其他正常细胞中PIP<sub>2</sub>相关的生理功能却是进一步研究的困难。此外, PIP<sub>2</sub>还参与调节了HIV-1感染后病毒骨架蛋白的重排过程<sup>[73]</sup>, 这一过程则与HIV-1感染后的病毒静息期有关。

## 5 结语与展望

细胞中信号事件的发生在时间和空间上都受到了严格而且精密的调控, 这决定了PIP<sub>2</sub>信号的特异性以及它在细胞信号转导中的作用方式。细胞膜中的PIP<sub>2</sub>并不是均匀分布的, 它能够在与蛋白配体保持相对平衡的条件下, 通过改变自身局部浓度来完成对特定蛋白配体的调节功能。由于显微技术的局限性我们并不能看到每个蛋白配体周围的PIP<sub>2</sub>是如何变化的, 因此对于它的作用方式只能通过实验数据来假以猜测。其中, 被接受得较为广泛的理论就是“PIP<sub>2</sub>微域”假说。在这样的一种设想中, PIP<sub>2</sub>的代谢需要局部的信号调控来完成, 这样才能使因受体激活而减少的PIP<sub>2</sub>得到迅速恢复, 从而维持短时间内整个细胞膜中PIP<sub>2</sub>的水平不会出现较大波动。但是, 当刺激的时间和强度都加强之后, 细胞中PIP<sub>2</sub>的含量却很难一直保持不变。就像在持续刺激下心肌肥厚会由代偿期向失代偿期转变一样, PIP<sub>2</sub>的代谢调节可能也经历了这样的变化。在代谢旺盛的肿瘤细胞中PIP<sub>2</sub>的含量一般较高, 而经历退行性病变的神经元中PIP<sub>2</sub>含量却很低。PIP<sub>2</sub>的代谢状态与细胞的生存状态息息相关, 因此它的代谢失衡很可能与疾病的发生有关。从这样的角度来看, 调节PIP<sub>2</sub>的代谢, 包括对PIP<sub>2</sub>的合成以及代谢途径的调节, 具有成为许多相关疾病治疗靶点的潜力。

## 参考文献 (References)

- Halstead JR, Jalink K, Divecha N. An emerging role for PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>-mediated signalling in human disease. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(12): 654-60.
- Harden TK, Waldo GL, Hicks SN, Sondek J. Mechanism of activation and inactivation of Gq/phospholipase C-beta signaling nodes. *Chem Rev* 2011; 111(10): 6120-9.
- Hilgemann DW. Local PIP<sub>2</sub> signals: When, where, and how? *Pflugers Arch* 2007; 455(1): 55-67.
- Balla T. Phosphoinositides: Tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiol Rev* 2013; 93(3): 1019-137.
- Gamper N, Rohacs T. Phosphoinositide sensitivity of ion channels, a functional perspective. *Subcell Biochem* 2012; 59: 289-333.
- Hilgemann DW, Ball R. Regulation of cardiac Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> exchange and KATP potassium channels by PIP<sub>2</sub>. *Science* 1996; 273(5277): 956-9.
- Hansen SB, Tao X, MacKinnon R. Structural basis of PIP<sub>2</sub> activation of the classical inward rectifier K<sup>+</sup> channel Kir2.2. *Nature* 2011; 477(7365): 495-8.
- Zhang H, Craciun LC, Mirshahi T, Rohacs T, Lopes CM, Jin T, *et al.* PIP<sub>2</sub> activates KCNQ channels, and its hydrolysis underlies receptor-mediated inhibition of M currents. *Neuron* 2003; 37(6): 963-75.
- Kasimova MA, Tarek M, Shaytan AK, Shaitan KV, Delemotte L. Voltage-gated ion channel modulation by lipids: Insights from molecular dynamics simulations. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1838(5): 1322-31.
- Suh BC, Leal K, Hille B. Modulation of high-voltage activated Ca<sup>2+</sup> channels by membrane phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *Neuron* 2010; 67(2): 224-38.
- Suh BC, Kim DI, Falkenburger BH, Hille B. Membrane-localized beta-subunits alter the PIP<sub>2</sub> regulation of high-voltage activated Ca<sup>2+</sup> channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(8): 3161-6.
- Meseguer VM, Denlinger BL, Talavera K. Methodological considerations to understand the sensory function of TRP channels. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12(1): 3-11.
- Hilgemann DW. Fitting K<sub>v</sub> potassium channels into the PIP<sub>2</sub> puzzle: Hille group connects dots between illustrious HH groups. *J Gen Physiol* 2012; 140(3): 245-8.
- Tucker SJ, Baukrowitz T. How highly charged anionic lipids bind and regulate ion channels. *J Gen Physiol* 2008; 131(5): 431-8.
- Telezhkin V, Reilly JM, Thomas AM, Tinker A, Brown DA. Structural requirements of membrane phospholipids for M-type potassium channel activation and binding. *J Biol Chem* 2012; 287(13): 10001-12.
- Muessel MJ, Harry GJ, Armstrong DL, Storey NM. SDF-1alpha and LPA modulate microglia potassium channels through rho GTPases to regulate cell morphology. *Glia* 2013; 61(10): 1620-8.
- Ribalet B, John SA, Weiss JN. Regulation of cloned ATP-sensitive K channels by phosphorylation, MgADP, and phosphatidylinositol bisphosphate (PIP<sub>2</sub>): A study of channel rundown and reactivation. *J Gen Physiol* 2000; 116(3): 391-410.
- Wang YJ, Li WH, Wang J, Xu K, Dong P, Luo X, *et al.* Critical role of PIP5K1γ87 in InsP3-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling. *J Cell Biol* 2004; 167(6): 1005-10.
- Gamper N, Shapiro MS. Target-specific PIP<sub>2</sub> signalling: How might it work? *J Physiol* 2007; 582(Pt 3): 967-75.
- Gamper N, Li Y, Shapiro MS. Structural requirements for differential sensitivity of KCNQ K<sup>+</sup> channels to modulation by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin. *Mol Biol Cell* 2005; 16(8): 3538-51.
- Zhang H, Liu Y, Xu J, Zhang F, Liang H, Du X, *et al.* Role of lipid raft in specificity of receptor-mediated modulation of Kv7/M potassium currents. *Neuroscience* 2013; 254: 70-9.
- van Rheenen J, Achame EM, Janssen H, Calafat J, Jalink K. PIP<sub>2</sub> signaling in lipid domains: A critical re-evaluation. *EMBO J* 2005; 24(9): 1664-73.
- van den Bout I, Divecha N. PIP5K-driven PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> synthesis: Regulation and cellular functions. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 21): 3837-50.
- Hammond GR, Machner MP, Balla T. A novel probe for phosphatidylinositol 4-phosphate reveals multiple pools beyond the Golgi. *J Cell Biol* 2014; 205(1): 113-26.
- Hammond GR, Fischer MJ, Anderson KE, Holdich J, Koteci

- A, Balla T, *et al.* PI4P and PI(4,5)P<sub>2</sub> are essential but independent lipid determinants of membrane identity. *Science* 2012; 337(6095): 727-30.
- 26 Rossy J, Ma Y, Gaus K. The organisation of the cell membrane: Do proteins rule lipids? *Curr Opin Chem Biol* 2014; 20C: 54-59.
- 27 Wang J, Gambhir A, Hangyas-Mihalyn G, Murray D, Golebiewska U, McLaughlin S. Lateral sequestration of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate by the basic effector domain of myristoylated alanine-rich C kinase substrate is due to nonspecific electrostatic interactions. *J Biol Chem* 2002; 277(37): 34401-12.
- 28 Suh BC, Hille B. PIP<sub>2</sub> is a necessary cofactor for ion channel function: How and why? *Annu Rev Biophys* 2008; 37:175-95.
- 29 Zheng JM, Chin WC, Khijniak E, Khijniak E Jr, Pollack GH. Surfaces and interfacial water: Evidence that hydrophilic surfaces have long-range impact. *Adv Colloid Interface Sci* 2006; 127(1): 19-27.
- 30 Cho H, Kim YA, Yoon JY, Lee D, Kim JH, Lee SH, *et al.* Low mobility of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate underlies receptor specificity of Gq-mediated ion channel regulation in atrial myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(42): 15241-6.
- 31 Zaika O, Lara LS, Gamper N, Hilgemann DW, Jaffe DB, Shapiro MS. Angiotensin II regulates neuronal excitability via phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate-dependent modulation of Kv7 (M-type) K<sup>+</sup> channels. *J Physiol* 2006; 575(Pt 1): 49-67.
- 32 Cho H, Lee D, Lee SH, Ho WK. Receptor-induced depletion of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate inhibits inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels in a receptor-specific manner. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(12):4643-8.
- 33 Yaradanakul A, Feng S, Shen C, Lariccia V, Lin MJ, Yang J, *et al.* Dual control of cardiac Na<sup>+</sup> Ca<sup>2+</sup> exchange by PIP<sub>2</sub>: Electrophysiological analysis of direct and indirect mechanisms. *J Physiol* 2007; 582(Pt 3): 991-1010.
- 34 Vazquez-Prado J, Casas-Gonzalez P, Garcia-Sainz JA. G protein-coupled receptor cross-talk: Pivotal roles of protein phosphorylation and protein-protein interactions. *Cell Signal* 2003; 15(6): 549-57.
- 35 Clayton EL, Minogue S, Waugh MG. Phosphatidylinositol 4-kinases and PI4P metabolism in the nervous system: Roles in psychiatric and neurological diseases. *Mol Neurobiol* 2013; 47(1): 361-72.
- 36 Kobrinisky E, Mirshahi T, Zhang H, Jin T, Logothetis DE. Receptor-mediated hydrolysis of plasma membrane messenger PIP<sub>2</sub> leads to K<sup>+</sup>-current desensitization. *Nat Cell Biol* 2000; 2(8): 507-14.
- 37 Pitcher JA, Fredericks ZL, Stone WC, Premont RT, Stoffel RH, Koch WJ, *et al.* Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>)-enhanced G protein-coupled receptor kinase (GRK) activity. Location, structure, and regulation of the PIP<sub>2</sub> binding site distinguishes the GRK subfamilies. *J Biol Chem* 1996; 271(40): 24907-13.
- 38 Toth DJ, Toth JT, Gulyas G, Balla A, Balla T, Hunyady L, *et al.* Acute depletion of plasma membrane phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate impairs specific steps in endocytosis of the G-protein-coupled receptor. *J Cell Sci* 2012; 125(Pt 9): 2185-97.
- 39 Nasuhoglu C, Feng S, Mao J, Yamamoto M, Yin HL, Earnest S, *et al.* Nonradioactive analysis of phosphatidylinositides and other anionic phospholipids by anion-exchange high-performance liquid chromatography with suppressed conductivity detection. *Anal Biochem* 2002; 301(2): 243-54.
- 40 Nakanishi S, Catt KJ, Balla T. A wortmannin-sensitive phosphatidylinositol 4-kinase that regulates hormone-sensitive pools of inositolphospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(12): 5317-21.
- 41 Minogue S, Waugh MG. The phosphatidylinositol 4-kinases: Don't call it a comeback. *Subcell Biochem* 2012; 58:1-24.
- 42 Trovo L, Ahmed T, Callaerts-Vegh Z, Buzzi A, Bagni C, Chuah M, *et al.* Low hippocampal PI(4,5)P<sub>2</sub> contributes to reduced cognition in old mice as a result of loss of MARCKS. *Nat Neurosci* 2013; 16(4): 449-55.
- 43 Hokin LE, Hokin MR. Effects of acetylcholine on the turnover of phosphoryl units in individual phospholipids of pancreas slices and brain cortex slices. *Biochim Biophys Acta* 1955; 18(1): 102-10.
- 44 Nasuhoglu C, Feng S, Mao Y, Shammatt I, Yamamoto M, Earnest S, *et al.* Modulation of cardiac PIP<sub>2</sub> by cardioactive hormones and other physiologically relevant interventions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283(1): C223-34.
- 45 Xu JX, Si M, Zhang HR, Chen XJ, Zhang XD, Wang C, *et al.* Phosphoinositide kinases play key roles in norepinephrine- and angiotensin II-induced increase in phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate and modulation of cardiac function. *J Biol Chem* 2014; 289(10): 6941-48.
- 46 Zhang X, Chen X, Jia C, Geng X, Du X, Zhang H. Depolarization increases phosphatidylinositol (PI) 4,5-bisphosphate level and KCNQ currents through PI 4-kinase mechanisms. *J Biol Chem* 2010; 285(13): 9402-9.
- 47 Balla A, Tuymetova G, Tsiomenko A, Varnai P, Balla T. A plasma membrane pool of phosphatidylinositol 4-phosphate is generated by phosphatidylinositol 4-kinase type-III alpha: Studies with the PH domains of the oxysterol binding protein and FAPP1. *Mol Biol Cell* 2005; 16(3): 1282-95.
- 48 Zaika O, Tolstykh GP, Jaffe DB, Shapiro MS. Inositol triphosphate-mediated Ca<sup>2+</sup> signals direct purinergic P2Y receptor regulation of neuronal ion channels. *J Neurosci* 2007; 27(33): 8914-26.
- 49 Winks JS, Hughes S, Filippov AK, Tatulian L, Abogadie FC, Brown DA, *et al.* Relationship between membrane phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate and receptor-mediated inhibition of native neuronal M channels. *J Neurosci* 2005; 25(13): 3400-13.
- 50 Gierke P, Zhao C, Brackmann M, Linke B, Heinemann U, Brauneuwel KH. Expression analysis of members of the neuronal calcium sensor protein family: Combining bioinformatics and Western blot analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323(1): 38-43.
- 51 Gamper N, Reznikov V, Yamada Y, Yang J, Shapiro MS. Phosphatidylinositol [correction] 4,5-bisphosphate signals underlie receptor-specific Gq/11-mediated modulation of N-type Ca<sup>2+</sup> channels. *J Neurosci* 2004; 24(48): 10980-92.
- 52 Delmas P, Coste B, Gamper N, Shapiro MS. Phosphoinositide lipid second messengers: New paradigms for calcium channel modulation. *Neuron* 2005; 47(2): 179-82.
- 53 Slochow DR, Huwe PJ, Radhakrishnan R, Janmey PA. Quantum and all-atom molecular dynamics simulations of protonation and divalent ion binding to phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>). *J Phys Chem B* 2013; 117(28): 8322-9.
- 54 Disterhoft JF, Oh MM. Alterations in intrinsic neuronal excitability during normal aging. *Aging Cell* 2007; 6(3): 327-36.

- 55 Palaniyandi SS, Sun L, Ferreira JC, Mochly-Rosen D. Protein kinase C in heart failure: A therapeutic target? *Cardiovasc Res* 2009; 82(2): 229-39.
- 56 Chen X, Zhang X, Jia C, Xu J, Gao H, Zhang G, *et al.* Membrane depolarization increases membrane PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> levels through mechanisms involving PKC betaII and PI4 kinase. *J Biol Chem* 2011; 286(46): 39760-7.
- 57 Wright BD, Loo L, Street SE, Ma A, Taylor-Blake B, Stashko MA, *et al.* The lipid kinase PIP5K1C regulates pain signaling and sensitization. *Neuron* 2014; 82(4): 836-47.
- 58 Neusch C, Weishaupt JH, Bahr M. Kir channels in the CNS: Emerging new roles and implications for neurological diseases. *Cell Tissue Res* 2003; 311(2): 131-8.
- 59 Bodhinathan K, Slesinger PA. Alcohol modulation of G-protein-gated inwardly rectifying potassium channels: From binding to therapeutics. *Front Physiol* 2014; 5: 76.
- 60 Howes AL, Arthur JF, Zhang T, Miyamoto S, Adams JW, Dorn GW 2nd, *et al.* Akt-mediated cardiomyocyte survival pathways are compromised by G alpha q-induced phosphoinositide 4,5-bisphosphate depletion. *J Biol Chem* 2003; 278(41): 40343-51.
- 61 Furuta Y, Uehara T, Nomura Y. Correlation between delayed neuronal cell death and selective decrease in phosphatidylinositol 4-kinase expression in the CA1 subfield of the hippocampus after transient forebrain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23(8): 962-71.
- 62 Unoki T, Matsuda S, Kakegawa W, van NT, Kohda K, Suzuki A, *et al.* NMDA receptor-mediated PIP5K activation to produce PI(4,5)P<sub>2</sub> is essential for AMPA receptor endocytosis during LTD. *Neuron* 2012; 73(1): 135-48.
- 63 Nakano-Kobayashi A, Yamazaki M, Unoki T, Hongu T, Murata C, Taguchi R, *et al.* Role of activation of PIP5Kgamma661 by AP-2 complex in synaptic vesicle endocytosis. *EMBO J* 2007; 26(4): 1105-16.
- 64 Zubenko GS, Stiffler JS, Hughes HB, Martinez AJ. Reductions in brain phosphatidylinositol kinase activities in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1999; 45(6): 731-6.
- 65 Treusch S, Hamamichi S, Goodman JL, Matlack KE, Chung CY, Baru V, *et al.* Functional links between Abeta toxicity, endocytic trafficking, and Alzheimer's disease risk factors in yeast. *Science* 2011; 334(6060): 1241-5.
- 66 Xiao Q, Gil SC, Yan P, Wang Y, Han S, Gonzales E, *et al.* Role of phosphatidylinositol clathrin assembly lymphoid-myeloid leukemia (PICALM) in intracellular amyloid precursor protein (APP) processing and amyloid plaque pathogenesis. *J Biol Chem* 2012; 287(25): 21279-89.
- 67 DeWald DB, Torabinejad J, Samant RS, Johnston D, Erin N, Shope JC, *et al.* Metastasis suppression by breast cancer metastasis suppressor 1 involves reduction of phosphoinositide signaling in MDA-MB-435 breast carcinoma cells. *Cancer Res* 2005; 65(3): 713-7.
- 68 Halstead JR, van Rheenen J, Snel MH, Meeuws S, Mohammed S, D'Santos CS, *et al.* A role for PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> and PIP5Kalpha in regulating stress-induced apoptosis. *Curr Biol* 2006; 16(18): 1850-6.
- 69 Kisseleva M, Feng Y, Ward M, Song C, Anderson RA, Longmore GD. The LIM protein Ajuba regulates phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate levels in migrating cells through an interaction with and activation of PIPKI alpha. *Mol Cell Biol* 2005; 25(10): 3956-66.
- 70 Fets L, Nichols JM, Kay RR. A PIP5 kinase essential for efficient chemotactic signaling. *Curr Biol* 2014; 24(4): 415-21.
- 71 Emoto K, Inadome H, Kanaho Y, Narumiya S, Umeda M. Local change in phospholipid composition at the cleavage furrow is essential for completion of cytokinesis. *J Biol Chem* 2005; 280(45): 37901-7.
- 72 Waring MJ, Andrews DM, Faulder PF, Flemington V, McKelvie JC, Maman S, *et al.* Potent, selective small molecule inhibitors of type III phosphatidylinositol-4-kinase alpha- but not beta-inhibit the phosphatidylinositol signaling cascade and cancer cell proliferation. *Chem Commun (Camb)* 2014; 50(40): 5388-90.
- 73 Rocha-Perugini V, Gordon-Alonso M, Sanchez-Madrid F. PIP: Choreographer of actin-adaptor proteins in the HIV-1 dance. *Trends Microbiol* 2014; 22(7): 379-88.