维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)03-0364-02

磷脂肌醇特异的磷脂酶C与高血压关系的研究进展

王鹏飞 综述；凌宗秀 审校
（重庆医科大学第二临床学院急诊科 重庆 400010）

【中国图书分类法分类号】R544.102 【文献标识码】B 【收稿日期】2001-01-17

研究发现，在高血压的发生发展中，磷脂肌醇特异的磷脂酶C（PI－PLC）的活性存在明显的变化。比较一致的观点是，在高血压出现的早期阶段，PLC活性升高，它对高血压的形成起非常关键的作用。许多激素和神经递质通过磷脂肌醇系统来调节细胞的生理功能。PLC催化肌醇磷脂（IP）水解生成1,4,5—三磷酸肌醇（IP_3）和二酯酰甘油（DAG）两种第二信使，IP_3促使细胞内Ca^{2+}浓度在短时间内升高，DAG激活蛋白激酶C(PKC)而引起细胞增殖、分化、收缩、分泌和代谢等功能变化。PLC活性的改变直接或间接地影响组织细胞的功能状态。

1 PLC分类

在1987年，Rhee等从牛脑中分离出了三种PLC同工酶[1]，分别是PLC-β_1、PLC-γ_1和PLC-δ_1。自从发现IP_3和DAG是胞内重要的第二信使以后，对PLC的研究进展非常快，迄今，已在哺乳动物体内发现了10种PLC同工酶。据其蛋白质一级结构和分子量大小，将其归为三个家簇，即PLC-$\beta_{1\text{-}4}$、-$\gamma_{1\text{-}2}$和-$\delta_{1\text{-}4}$，分子量分别约为150Kda、145Kda和85Kda。以前被认为是PLC家簇中一员的PLC-α现在认为是PLC-β、-γ和-δ水解后分子量在62-68Kda的片段，不具有PLC活性，也有人认为是PLC-δ的一个亚型[2]。

PLC各同工酶的分布很广泛，但其在各组织器官中的含量及活性有一定的差异。在大鼠主动脉中含有PLC-γ_1和PLC-δ_1，二者占整个PLC活性的95%以上。

2 结构及功能

哺乳动物的PLC同工酶均由一条多肽链构成，其中含有PH区、EF手型重复区、X区和Y区以及C_2区。在PLC-δ_1中，PH区能使其靠膜，并能与PIP_2结合以提高酶的催化效率。X区和Y区构成了酶的催化中心，分别含有150个和240个氨基酸，二者的氨基酸序列非常保守，在各物种之间它们的同源性分别约为60%和40%。然而，近来发现了另一种PLC同工酶，称为PLC-βx，其X区的5'端被高度切除（仅保留了14－25个氨基酸），但仍具有PLC活性，因而有必要对X区的催化作用重新进行评价[3]。EF手型重复区的功能尚不清楚，但该区如发生突变，将会影响酶的催化效率。另外，在PLC-γ中还含有三个与癌基因Src产物高度同源的序列，分别是SH_2、SH_2和SH_3。其中SH2能识别其它蛋白质磷酸化的酪氨酸残基，与PLC-γ的激活有密切的联系，SH_3则提供了PLC结合到细胞骨架上的位点。

3 PLC在细胞中的作用

在适宜的Ca^{2+}浓度下，活化的PLC水解IP生成IP_3和DAG。细胞中IP主要有三种：磷脂酰肌醇(PI)、4-磷酸磷脂酰肌醇（PIP）和4,5-二磷酸磷脂酰肌醇（PIP_2）。在生理条件下，PLC对PIP_2的作用较强，PLC水解PIP_2的能力依次为PLC-β_1>PLC-δ_1>PLC-γ_1。

PLC对细胞增殖起非常重要的作用。在细胞浆中，PLC本身及其催化IP水解后的产物IP_3和DAG都是细胞有丝分裂的重要因素。Smith等[4]发现抗PLC-γ_1单克隆抗体虽对PLC-γ_1酶的活性影响不大，但可抑制PLC-γ_1引起的有丝分裂。而用缺乏酶活性的PLC-γ_1突变体注射到静态的NIH 3T3细胞中，所引起的DNA合成较正常PLC-γ_1的效力降低了一半。但同时将突变后的PLC-γ_1和IP_3、DAG注射到NIH $3T_3$细胞后，其DNA合成又和正常的PLC-γ_1的作用相近。同样，细胞核中PLC的活化亦可引起细胞周期的变化[5]。另外，PLC对细胞分化、分泌及代谢等都起非常重要的作用。

4 PLC活性的变化与高血压的关系

4.1 PLC活性的调节

4.1.1 鸟苷酸结合蛋白（G蛋白）偶联受体途径 G蛋白由α、β、γ三个亚基构成，偶联于穿膜七次的受体，如α_1肾上腺素能受体、5-羟色胺（5-HT）受体、血管紧张素Ⅱ（ANGⅡ）受体等。配体与上述相应受体结合后，G蛋白解离成Gα和Gβγ。据Gα氨基酸序列同源性不同将其分为Gs、Gi/Go、Gq和G_{12}四类，其中Gq类蛋白是特异地激活PLC-β的G蛋白，它又分Gαq、$G\alpha_{11}$、$G\alpha_{14}$和$G\alpha_{16}$四种。在生理条件下，Gαq、$G\alpha_{11}$、和$G\alpha_{16}$对PLC-β_1和PLC-β_3的活化作用较强。但它们的纯化蛋白对PLC-β各亚型的效应是等同的。早期认为，Gβγ仅具有关闭激活的Gα并增强Gα

作者介绍：王鹏飞(1971-)，男，住院医师，硕士。
主要研究方向：细胞信号转导系统与高血压。

维普资讯 http://www.cqvip.com

与膜结合的作用，后来证实，Gβγ二聚体同样可以调节PLC-β的活性，其激活顺序为PLC-β_3>PLC-β_2>PLC-β_1。PLC-β_4对Gβγ不敏感。如果Mg^{2+}浓度较高（≥2mmol/L），Gαq可进一步激活Gβγ饱和的PLC-β_3，二者的作用呈叠加效应[6]。

通过G蛋白偶联途径还可激活受体或非受体酪氨酸激酶（TPK）来调节PLC-γ_1的活性。另外通过一种叫Gh的G蛋白途径可激活PLC-δ_1[7]。

4.1.2 TPK途径 TPK位于细胞膜受体胞内段或单独位于细胞内。当表皮生长因子（EGF）、血小板源生长因子（PDGF）等与相应受体结合后，受体二聚化，其胞内段TPK中酪氨酸残基自磷酸化，TPK被激活，随后活化的TPK激活PLC-γ。被受体TPK激活的PLC-γ_1的酪氨酸残基位于氨基酸序列的771、783和1254位，其中783位的酪氨酸磷酸化对PLC-γ的激活尤其重要，研究表明，当该处发生点突变后，PLC-γ_1活性将完全丧失[8]。同样非受体TPK也可激活PLC-γ_1，且其磷酸化位点与受体TPK相同。

4.1.3 其他途径 目前已知，PLC的活性主要是通过以上两种途径来调节，但同时也受其他因素的影响。如PLC自身调节，PLC-β_1作为一种GTP酶活化蛋白可促进GTP水解，提高Gαq/11的失活率，从而加快PLC-β_1的失活。另外，底物和PKC对PLC的活性也有影响。

4.2 PLC与高血压

血管平滑肌细胞（VSMC）增殖、收缩所引起的血管壁肥厚、张力增高、管腔缩小是高血压形成的病理生理基础。在高血压形成过程中，VSMC的磷脂肌醇系统被过度激活，PLC活性升高，IP_3和DAG生成增加，Ca^{2+}浓度增高。PLC与高血压的发生发展有着密切的联系。在机体内，有多种与高血压有关的因素可以影响PLC的活性：(1)外周激动因子浓度升高，如血浆中ANGⅡ、去甲肾上腺素（NE）、生长因子等浓度升高。(2)Gq蛋白异常。(3)pLC异常，包括量的异常和结构的改变。这里着重探讨第三种情况。

有文献报道[9-11]，PLC活性在高血压形成之前已升高，并持续到高血压形成之后。Heagerty等[10]报道自发性高血压大鼠（SHR）在5周龄时，虽然血压正常，血管壁未出现病理性改变，但其主动脉平滑肌细胞在有钾存在的情况下，基础IP或NE作用下的IP生成都比京都威斯特大鼠（WKY）高。Uehara等[9]亦得出相同结论，且发现PLC活性与两种大鼠的血压水平呈正相关，14周龄SHR血管壁的PLC活性较WKY明显增强。但同时Heagerty等[10]还发现19周龄SHR,即高血压形成以后一段时间，与WKY相比，NE所引起的IP生成量不是升高，而是降低了。EK等[12]亦报道12～16周龄SHR的主动脉平滑肌细胞中，PI分解减少，表明PLC活性降低。Kato等[11]认为SHR的PLC活力高于WKY主要是PLC-δ_1活性升高所致。但Haynes等[13]研究结果表明：在高血压的发生发展中，相对WKY而言，SHR VSMC总PLC-δ_1的表达是减少的，故认为PLC-δ_1不可能是PLC活性升高的主要因素。到目前为止，虽对人类高血压与PLC关系的研究较少，但却显示出了PLC在高血压中的作用。Bühler等[14]发现原发性高血压（EH）患者的血小板中PIP_2浓度下降，反应出PLC活力增高。

现有的研究显示，在高血压形成过程中，PLC活性升高还与其蛋白质结构改变有明显的关系。Kato等[11]发现，虽然PLC-δ_1在主动脉中的含量随年龄增长而增加，但在SHR和WKY之间，PLC-δ_1蛋白质和mRNA水平没有差别,且发现在低Ca^{2+}浓度下，SHR的PLC-δ_1比WKY更易活化。SHR的PLC米氏常数（km）和最大反应速度都小于WKY，SHR的PLC PH区与WKY不同[9]。PLC基因限制性片段长度多态性（RFLP）分析显示自发性高血压大鼠类（如SHR和SHR-SP）与血压正常大鼠类（如WKY和Donryu等）之间存在差异。对PLC-δcDNA的分析发现三个SHR特异的点突变，其中在1236位和1267位的突变引起了氨基酸改变，都位于催化中心X区，这就是直接导致PLC活性改变的原因[15]。

5 小 结

PLC是细胞磷脂肌醇系统中一种非常重要的酶类，与高血压的形成有密切的关系。作为对人类EH发病机制的探讨，目前这方面的争论还很多，许多问题还不清楚，尚需进一步认识，归纳起来有以下几点：1）PLC各亚型，到底谁在高血压形成中起主要作用。2）在EH中，PLC同工酶的蛋白质结构和含量是否变化，是单一变化还是同时存在，分别有什么不同？3）PLC活性升高是引起高血压的原因还是高血压的结果，因为有研究发现在主动脉缩窄所引起的高血压中，IP_3浓度升高只见于缩窄上游的主动脉平滑肌。4）磷脂肌醇系统只是体内信号转导系统中非常重要的一种，在高血压形成中，与其他的信号转导系统有什么联系，与别的影响血压的因素之间有何关系？从整个机体着手，均有待深入研究。

参 考 文 献

[1] Rhee SG, Such PG, Ryu SH, et al. Studies of inositol phospholiase_specific phospholipase C[J]. Science, 1989;244: 546-550.

[2] Taylor GD, Fee JA, Silbert DF, et al. PI_specific phospholipase C " α " from sheep seminal vesicles is a proteolytic fragment of PI-PLC$_\delta$[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1992;188(3):1176-1183.

[3] Su X, Chen F, Hokin LE. Cloning and expression of a novel, highly truncated Phosphoinositide-specific Phospholipase C cDNA from embryos of the brine shrimp,Artemia[J]. J Biol Chem, 1994;269(17):12925-12931.

（下转第368页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

使硒与糖尿病的关系变得更为复杂。所以，相关的研究必须充分考虑这种复杂性。

参 考 文 献

[1] Hei YJ, Farahbshian S, Chen X, et al. Stimulation of MAP kinase and S6 kinase by vanadium and selenium in rat adipocytes[J]. Mol Cell Biochem, 1998;178(1-2):367-375.

[2] Tong WM, Wang F. Alterations in rat pancreatic islet beta cells induced by Keshan disease pathogenic factors:protective action of selenium and vitamin E [J]. Metabolism, 1998.47(4): 415-419.

[3] 邹文华，刘泽林，饶国华，等. 硒对126例2型糖尿病的疗效[J]. 中国临床药学杂志，1998;7(2):71-74.

[4] 姚文华，孙丽娟. 硒对糖尿病人血抗氧化酶活性和脂质过氧化物含量的影响[J]. 中国糖尿病学杂志，1995;3(2):119-121.

[5] Adnan EI, Legayada E. Urinary selenium in healthy and diabetic Saudi Arabians[J]. Biol Trac Elem Res, 1996; 52(1): 55-63

[6] 张桂珍，任立群，李广生，等. 硒缺乏对大鼠胰岛内分泌细胞功能的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志，1995;1(1):32-35.

[7] 杜红伟，秦新梅，胡克恒，等. 微量元素对链脲佐菌素所致大鼠胰岛β细胞损害预防作用的实验观察[J]. 白求恩医科大学学报，1995;21(1):4-7.

[8] 张桂珍，刘景英，薄立华，等. 糖尿病大鼠心肌胰岛素含量与硒和维生素E的关系[J]. 营养学报，1999;21(2):177-180.

[9] Osamu Ezaki. The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes[J]. J Biol Chem, 1990;265(2):1124-1127.

[10] Iizuka Y. Effects of selenium on the serum glucose and insulin levels in diabetic rats[J]. Nippon Yukurigaku Zasski, 1992;100(2):151-154.

[11] McNeill JH, Delgatty HM, Battell M. Insulin-like effects of odium selenate in streptozoocin-induced diabetic rats[J]. Diabetes, 1991;40(12):1675-1678.

[12] Becker DJ, Reul B, Ozcelikay AT, et al. Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenic enzymes in diabetic rats[J]. Diabetologia, 1996;39(1):3-11.

[13] 刘为民，李广生，张秀云，等. 硒和维生素E不足对大鼠血液流变学影响初探[J]. 营养学报，1995;17(1):22-25.

[14] Douillet C, Bost M, Accominotti M, et al. Effect of selenium and vitamin E supplementation on lipid abnormalities in plasma, aorta, and adipose tissue of Zucker rats[J]. Biol Trace Elem Res, 1998;65(3):221-225.

[15] Sunde RA. Intracellular glutathione peroxidase-structure, regulation and function. In:Selenium in Biology and Human Health[M]. Burk RF ED. Springer-Verlage NY, 1994;45-78.

[16] 阎小君，李广元. 硒对大鼠肝细胞核糖体相关蛋白含量的影响[J]. 中国地方病学杂志，1991;10(1):15-18.

[17] Niwa H, Harrison LC, DeAizpurua HJ, et al. Identification of pancreatic beta cell-related genes by representational difference analysis[J]. Endocrinology, 1997;138(4):1419-1426.

[18] Behne D, Nowak CW, Kalckosch M, et al. Studies on the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins[J]. Analyst, 1995;120:823-825.

（上接第336页）

[4] Smith MR, Liu YL, Matthews NT, et al. PLC- γ1 can induceDNA synthesis by a mechanism independent of its lipase activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994;91(14):6554-6558.

[5] York JD, Majerus PW. Nuclear phosphotidylinositols decrease during S-phase of the cell cycle in Hela cells[J]. J Biol Chem, 1994;269 (11):7847-7850.

[6] Smrcka AV, Sternweis PC.Regulation of purified subtypes of Phosphatidylinositol-specific Phospholipase β by G protein and β γ subunits [J]. J Biol Chem, 1993;268(13):9667-9674.

[7] Feng JF,Rhee SG,Im MJ.Evidence that PLC- δ1 is the effector in the Gh(transglutaminase Ⅱ)-mediated signaling[J].J Biol Chem, 1996;271(28):16451 -16454.

[8] Kim HK, Kim JW, Zilberstein A, et al. PDGF stimulation of inositol phospholipid hydrolysi requires PLC- γ 1 phosphorylation on tyrosine residues 783 and 1254[J]. Cell, 1991;65(3):435-441.

[9] Uehara Y, Ishu M, Isnimitsu J, et al.Enhanced Phospholipase C activity in the Vascular wall of Spontaneous hypertensive rats[J].Hypertension, 1988;11(1): 28-33.

[10] Heagerty AM, Ouerenshaw JD, Swales JD. abnormal vascular phosphoinositide hydrolysis in spontaneouly hypertenive rats[J]. Br J Pharmacol, 1986;89(4):803-807.

[11] Kato H,Fukami K,Shibasaki F,et al.Enhancement of phospholipase C δ 1 activity in the aortas of spontaneously hypertensive rats[J].J Biol Chem,1992;267(10): 6483-6487.

[12] Ek TP, Campbell MD, Deth RC, et al. Reducation of norepinephrine-induced tonic contraction on phosphoinositide turnover in arteries of spontaneously hypertensive rats.A possible role for protein kinase C[J]. Am J Hypertens, 1989;2(1): 40-45.

[13] Haynes JC, Hodson EAM, Lymn JS. Differential expression of phospholipase C δ1 in Wistar Kyoto compared to spontaneously hypertensive rats[J]. Biochem Soci Trans, 1998; 26(2):133.

[14] B ü hler FR, Resink TJ, Tkachuk VA, et al. Abnormal cellular calcium regulation in esential hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1986;8(suppl18):145-149.

[15] Yagisawa H, Tanase H, Nojima H. Phospholipase C - δ gene of the spontaneously hypertensive rat harbors point mutations causing amino acid substitutions in a catalytic domain [J]. J Hypertens, 1991;9 (11):997-1004.