

磷脂酶 C- γ 功能研究进展

张兵^{1,2}, 吴乔^{1*}

(¹ 厦门大学生命科学学院细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室, ² 厦门大学医学院, 厦门 361005)

摘要: 磷脂酶 C- γ (PLC- γ)被激活后, 通过两种不同的活化机制催化水解 PIP₂, 产生 IP₃ 和 DAG。IP₃ 和 DAG 分别介导钙离子从钙泵中释放以及激活蛋白激酶 C, 从而形成一个关键的跨膜转导信号组分。现已知道, PLC- γ 在细胞周期、细胞转化、生长和发育、细胞凋亡以及调控细胞肌动蛋白骨架等生命活动过程中起着重要的调节作用。另外, PLC- γ 与其他转导信号, 如 PKC、Ras、Ca²⁺ 等存在 cross-talk 关系。

关键词: 磷脂酶 C- γ (PLC- γ); 信号转导

中图分类号: Q257 文献标识码: A 文章编号: 0253-9977(2004)02-93-05

磷脂酶 C(Phosphoinositide-specific phospholipase, PLC)在哺乳类胚胎期和成年期的各种细胞中广泛存在^[1,2]。许多细胞外因子,如细胞表面抗原、免疫球蛋白、细胞因子、生长因子等都可以借助该酶的生化途径作用于细胞, 调控细胞代谢。

PLC 通常包含三种亚型: PLC β 、PLC γ 和 PLC δ , 新近又发现存在第四种亚型 PLC ϵ ^[3], 它们各自又分为不同的亚类, 具有 40%~60% 的同源结构域。近年来发现 PLC γ 分子结构中存在着一个特定的区域, 具有不同的活化机制和生物学功能^[4]。PLC- γ 有两种亚类, 即 PLC- γ 1 和 PLC- γ 2, 正常状态下存在于细胞质内, 激活后可以结合到细胞膜上^[5]。本文就 PLC- γ 综述目前国内外的研究进展并介绍我们课题组的一些研究结果。

1 PLC- γ 的分子结构

图 1 显示 PLC 分子常见的三种亚型的结构异同点, 它们均含有 PH、EF-hand、X/Y-box 和 C2

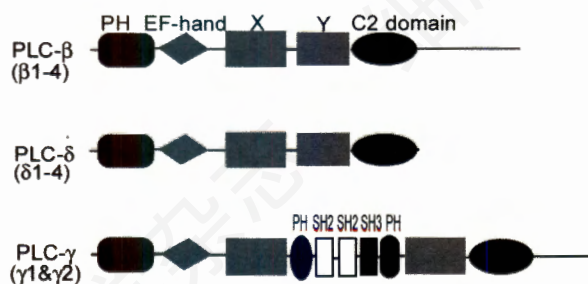


图 1 三种 PLC 亚型同源结构域示意图^[6]

domain 等同源结构域。位于氨基端的 PH domain 因为缺乏明显的催化成分, 并且在一些情况下可以和膜结合, 因此 PH domain 作为调节子或限制子, 连接它们所属的蛋白到膜表面^[1]; EF-hands 共有四个, 都包含一个 helix-loop-helix 结构, 该位点能够与离子结合, 但在 PLCs 中缺乏关键的结合金属的氨基酸残基^[1], 因此其结合离子的功能尚待确定; 由 X-box 和 Y-box 组成的水解区域对蛋白水解敏感, PLC- γ 在 X-box 和 Y-box 之间还存在由 400 个氨基酸组成的特定区域, 又称为 Z 区域, 其中含有 PH-SH2-SH2-SH3-PH 结构域, PH 为 PLC- γ 提供局部蛋白和脂类连接的位点, SH2 和 SH3 与酪氨酸激酶结合使 PLC- γ 具有不同于 PLC β 和 PLC δ 亚型的活化机制^[1]; 位于羧基端的 C2 domain 则在脂类信号转导过程中起作用^[1]。

2 PLC- γ 活化机制

PLC- γ 活化主要表现为被磷酸化, 可以通过两种途径进行。

2.1 蛋白酪氨酸激酶(PTK)活化途径(图 2)

2.1.1 受体依赖性 PTK 磷酸化 PLC- γ 一些受体本身具有 PTK 活性, 当多肽生长激素如 PDGF、EGF 和 FGF 等与其受体结合后, 受体内在的 PTK 活化, 导致受体自身磷酸化并具有活性, 进而磷酸化其他

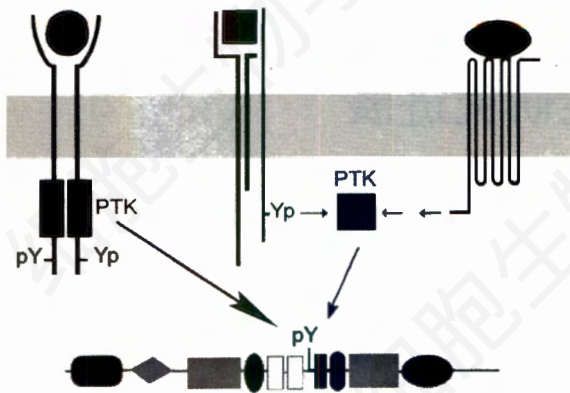


图2 PLC- γ 蛋白酪氨酸激酶活化途径示意图^[6]

(1)受体依赖性PTK磷酸化PLC- γ (左);(2)受体非依赖性PTK磷酸化PLC- γ :PTK偶连一个多链受体(中)及一个7螺旋受体(右)。pY/Yp代表磷酸化酪氨酸。

相关蛋白,包括PLC- γ ^[7,8]。PLC- γ 发生磷酸化的位点为:Tyr-771、-783和-1254。在NIH3T3细胞中,当Phe替换Tyr-783位点时,由PDGF诱导的PLC- γ 活性完全被阻断^[7-9]。

2.1.2 受体非依赖性PTK磷酸化PLC- γ T细胞抗原受体、IgG、和IgA等受体、以及CD20和CD38等因子自身并没有PTK活性,结合配体后可以活化许多受体非依赖性PTK,例如Src、Syr和Jak/Tyk家族。这些被活化的PTK通过PLC- γ 的SH2连接受体而使PLC- γ 磷酸化^[8,9]。现已发现在细胞中PLC- γ 可以和Src或Syr直接连接;而在体外PLC- γ 可以被各种可溶性PTK,包括Src、Fyn、Lck、Lyn和Hck磷酸化^[8,9]。

2.2 非依赖蛋白酪氨酸激酶活化途径(图3)

在缺乏酪氨酸磷酸化的情况下,PLC- γ 可以直

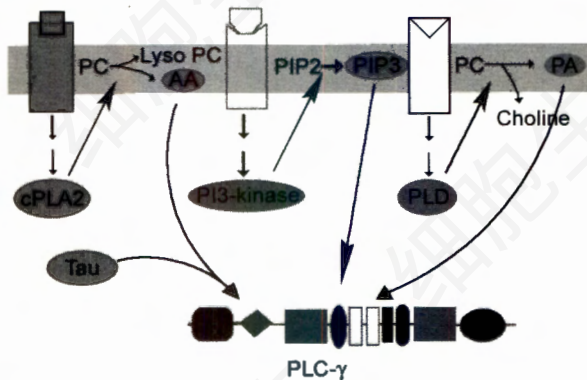


图3 PLC- γ 非依赖性蛋白酪氨酸激酶活化途径示意图^[6]

通过cPLA2产生的微管相关蛋白tau,花生四烯酸(AA)(左)活化PLC- γ ,由PI3K产生的PIP3(中)活化PLC- γ ,由PLD产生的磷脂酸(PA)(右)活化PLC- γ 。

接被几种脂类诱导的第二信使激活。例如:(1)受体激活的细胞内磷脂酶A2(cPLA2)通过水解磷脂酰胆碱(PC)所产生的花生四烯酸(AA)和微管相关蛋白(tau)或tau类似蛋白可以共同作用PLC- γ ,这种作用反过来可以被PC所抑制^[10];(2)受体激活后导致磷酸肌醇3激酶(PI3K)活化,再通过PI3K磷酸化磷酸肌醇2磷酸(PIP2)的D3位点以产生磷酸肌醇3磷酸(PIP3),PIP3通过结合PLC- γ 的SH2 domain活化PLC- γ ^[11]。在NIH3T3细胞中PLC- γ 与PIP3孵育导致细胞内钙离子浓度的瞬时增高,诱导钙离子释放,而PLC- γ 的抑制剂能够阻断这种效应^[11];(3)与受体偶联的磷脂酶D(PLD)在缺乏酪氨酸磷酸化作用的情况下能够水解PC形成磷脂酸(PA),通过PLC- γ 变构而活化PLC- γ ^[6]。

3 PLC- γ 的生物学功能

现已确定,PLC- γ 被各种细胞外因子激活后水解PIP2,由此产生两种胞内产物:肌醇3磷酸(IP3)和甘油二酯(DAG)^[7],前者诱导细胞内钙离子释放,激活胞内钙信号通路;后者作用于蛋白激酶C(PKC),触发一系列生化反应,从而调节细胞生长、分化和凋亡等生命活动。综合起来,PLC- γ 具有以下生物学功能。

3.1 参与细胞周期调控

许多生长因子通过其受体可以激活PLC- γ 以调控细胞生长。当导致PLC- γ 1失活的特定抗体显微注射细胞后,由原癌基因Ras诱导的细胞生长过程则被阻断^[12]。显微注射Z区域(X/Y BOX),刺激PLC- γ 的SH2和SH3特定区域能够促进成纤维细胞和PC-12细胞生长,调控细胞周期^[13]。当细胞受到外界刺激时,PLC- γ 能够调控细胞生长、保护细胞。如在低剂量过氧化氢诱导后,细胞中PLC- γ 1高表达则促进细胞生长,抑制细胞凋亡^[14]。

3.2 促进细胞转化

现已发现PLC- γ 1的表达水平与转化表型和肿瘤生长之间存在着密切的联系。PLC- γ 1在乳腺癌中高表达^[15],尤其在家族性腺息肉患者的息肉中高度表达被认为是诱发直肠癌的条件之一^[15]。另外,在培养细胞中过度表达的PLC- γ 1能够促进细胞非依赖性停泊生长,降低细胞对血清的需求和诱发细胞过度生长,从而导致细胞生长周期紊乱,促进细胞转化^[16]。细胞转化潜能的差异可以归结于对PLC- γ 上游和下游因子的调节,例如生长因子EGF或NGF的

转化潜能就受到其与 PLC- γ 亲和力强弱的影响^[17]。

3.3 调控肌动蛋白细胞骨架

以肌动蛋白结构为基础的细胞骨架的聚合与解聚, 是通过受体酪氨酸激酶、整合蛋白、G 蛋白耦联受体(GPCRs)等信号传导分子, 与 GTPase 的 Rho/Rac/Cdc42 家族的上游或下游因子相互作用完成, PLC- γ 就包括在这些信号分子其中。研究表明, PLC- γ 对粘着斑(Focal adhesion)复合物形成、稳定和迁移具有重要的调节作用^[18]。目前至少有两种途径参与细胞迁移的调节, PLC- γ 作为其中一种参与成分, 与细胞内的酪氨酸激酶受体结合, 并使与受体结合的效应器磷酸化或被活化, 从而调节细胞迁移^[19]。

3.4 与胚胎发育相关

转基因研究表明, PLC- γ 1 在早期胚胎发育中起重要作用, 小鼠中 PLC- γ 1 基因被阻断可以导致 9 天的胚胎死亡^[2]。最新研究表明, EGFR 引起的 PLC- γ 活化可能参与 EGF 调控胚胎发育^[20]。但也发现在缺乏 PLC- γ 偶联的 FGF 受体存在下, 胚胎中胚层的诱导分化依然发生^[21]。所以 PLC- γ 在胚胎发育中的作用待深入研究。

3.5 与细胞凋亡的关系

H₂O₂ 是 PLC- γ 1 的强有力的特定的激活剂, 活化后的 PLC- γ 1 及其下游分子(PIP2-DAG, IP3)参与保护细胞免受 H₂O₂ 的损伤^[14]。我们课题组研究发现, 在胃癌 MGC80-3 细胞中, 佛波酯(TPA)处理可以诱导 MGC80-3 细胞凋亡, 同时 PLC- γ 2 在 TPA 作用下表达量增强, 提示其在 TPA 诱导胃癌 MGC80-3 细胞凋亡的过程中具有一定的作用。进一步研究表明, 在 TPA 的诱导下, PLC- γ 2 触发了蛋白激酶 Ca(PKCa)及其相关的信号途径参与细胞凋亡诱导过程。PLC- γ 2 作为一种信号传递者, 将 TPA 信号传递到 PKCa, 从而激活 PKCa 参与细胞凋亡诱导^[22]。所以可以认为 PLC- γ 可能在细胞中作为一种信号传递者, 将对细胞具有触发作用的信号传递到其下游分子, 激活下游分子由此发挥生物学功能。

综上所述, PLC- γ 从多方面参与细胞代谢调控活动, 但其所起的作用还有争议, 例如过度表达 PLC- γ 1 并不能加强 DNA 合成^[1]; PLC- γ 在胚胎中的表达也发生在胚胎已经发育、器官已经形成的阶段^[1]。因此认为 PLC- γ 对细胞周期及胚胎发育的调控, 尤其在与钙离子相关途径中的作用仅是其中的一条途径, 但并不是细胞生长发育所必需的。

4 PLC- γ 在细胞内的分布和转运

蛋白质在细胞内的分布和转运与其功能密切相关, PLC- γ 的两种亚型存在着不同的胞内转运现象。在 EGF 和 PDGF 刺激下, PLC- γ 1 快速集中在由肌动蛋白支撑的成纤维细胞膜皱褶上^[1]; 在肥大细胞中, PLC- γ 1 和 PLC- γ 2 都可通过与 Fc ϵ R1 受体结合而在酪氨酸位点发生磷酸化, 随后 PLC- γ 1 转运到质膜的皱褶内, 而 PLC- γ 2 却位于质膜下方和细胞核周边^[23]。PLC- γ 1 转运受到 PI3K 和其他肌醇抑制剂抑制, 而 PLC- γ 2 不受影响。PLC- γ 的转运功能还参与调节包括免疫调控在内的细胞代谢过程^[24]。

借助激光共聚焦显微镜技术我们观察到 PLC- γ 2 在静止的 MGC80-3 细胞中主要分布于细胞浆内, 并在细胞核周边聚集形成一个明显亮圈, 这与其他作者在细胞中的观察结果是一致的^[24]。在 TPA 的刺激下, 随着 PLC- γ 2 蛋白表达量的增强, PLC- γ 2 发生入核现象, 最终完全定位在细胞核中^[22], 结果证实了 PLC- γ 2 随功能的改变在细胞内发生转运。

5 PLC- γ 与其他信号转导分子之间的相互作用

PLC- γ 被各种因子激活后产生的两种产物——IP3 和 DAG 参与了一系列的信号转导过程, 同时 PLC- γ 也受到相关信号分子的调节。

5.1 PLC- γ 与 PKC 途径

一方面, PLC- γ 的活化受到 PKC 和 PKA 的抑制。由 PKC 诱导 EGF 受体的 Thr-654 磷酸化能够减弱该受体酪氨酸激酶对 PLC- γ 1 的磷酸化作用, 从而阻止 PLC- γ 1 的活化^[10]。PLC- γ 1 的酪氨酸磷酸化作用降低也是 TPA(PKC 的活化剂)和 cAMP 抑制由 TCR 诱导的 PIP2 水解的结果, 其中 PKA 和 PKC 的作用位点是 PLC- γ 1 的 Ser-1248, 该残基的磷酸化可以改变 PLC- γ 1 同受体非依赖性 PTK 或者同蛋白酪氨酸激酶 PTK 的相互作用^[1]。另一方面, PLC- γ 产生的 DAG 能够活化 PKC。在 NCI-H292 上皮细胞中, IFN- γ 通过上游酪氨酸激酶活化 PLC- γ 2, 从而诱导 PKC α 和 c-Src 或 Lyn 活化, 导致 STAT1 α 和 ICAM-1 启动子的 GAS 激活^[1]。在 T 淋巴细胞活化过程中, PKC δ 的膜转运需要 PLC- γ 产生 DAG^[25]。

我们课题组在研究 PLC- γ 2 和 PKC α 相关性过程中发现, TPA 作为 PKC 的激活剂同时也加强 PLC- γ 2 的表达, 然而当加入 PKC 抑制剂后, PLC-

$\gamma 2$ 的表达水平和转运并没有发生变化^[22]。结合其它结果可以认为 PKC 与 PLC- γ 的相互关系在不同的细胞中表现不同, 它们既有相互促进又有相互拮抗的关系。在胃癌细胞中, PLC- $\gamma 2$ 作为一种信号转运分子将 TPA 信号转运到 PKC α 分子上, 从而触发 PKC α 诱导胃癌细胞凋亡。

5.2 PLC- γ 与 Ras/Raf/MAPK 途径

Src 和 ZAP-70 酪氨酸激酶家族的活化触发信号级联, 进而活化一些酪氨酸蛋白激酶, 最终导致下游的信号效应物包括 PLC- γ 激活, 激活的 PLC- γ 则直接作用于磷酸肌醇的水解和 Ras/MAPK 途径的激活^[26], 通过 Ras/MAPK 途径最终导致包括 AP-1、NF-AT 和 NF- κ B 等转录因子表达水平的上调, 从而在基因转录、细胞增殖和分化中起着重要作用^[26]。另外, 通过 Raf/MAPK 途径, 活化的 PLC- γ 能够调节 MDR1 (multidrug resistance 抗多药蛋白) 基因表达^[27], 这对于深入研究 MDR1 基因产物——P 多糖蛋白介导的细胞对多种抗肿瘤药物的抵抗具有重要意义。

5.3 PLC- γ 参与免疫调节途径

PLC- γ 在 B 淋巴细胞受体 (BCR) 调节中起着重要作用, 在对 BCR 的反应中, Src 和 Syk 相关激酶能够调节部分重叠蛋白 (overlapping protein) 的酪氨酸磷酸化, 而 Src 的特定底物就是 PLC- $\gamma 2$ ^[28]。PLC- $\gamma 2$ 在肥大细胞、单核细胞和巨噬细胞等免疫相关细胞中表达, 并且能够通过 Fc- ϵ 受体或 Fc- γ 受体结合而活化, PLC- $\gamma 2$ 的活化在 Fc- γ 受体介导的皮肤免疫反应中起到不可缺少的作用^[24]。

5.4 PLC- γ 与钙离子调节

IP₃ 作为 PLC- γ 被激活后产生的产物之一, 是一种钙离子调节信号, 与内质网上的 IP₃ 受体结合, 能够促进钙离子从内质网内的钙库中释放出来, 从而调节细胞内相关的钙信号途径^[7]。近年来对其功能的研究更为深入, 不仅进一步确定 IP₃ 是钙离子从内质网中释放的重要信号, 并且证实 PLC- γ 对活化钙离子通过质膜通道进入细胞至关重要^[5]。

6 研究展望

随着对 PLC- γ 以及与其结合的脂质成分的深入研究, 目前国际上研究重点已经转移到探讨这些成分在活细胞中是如何组成以及发挥作用的位点, 验证这些酶是否调节基本的或者特定的细胞反应^[1], 尤其随着研究方法的改善, 蛋白构象水平的改变也

引起人们的关注, Tuzi 等提出 PLC δ 的 PH 区立体构象的改变有利于 PLC δ 与膜的结合^[32]。同时对 PLC- γ 的酪氨酸磷酸化作用机制研究进一步深入, 已经证实 cos-7 细胞在 EGF 刺激下, PLC- $\gamma 1$ 与 PLD₂ 形成的复合物对 PLC- $\gamma 1$ 的酪氨酸磷酸化至关重要^[29]。

有关 PLC- γ 生物学功能方面更侧重于其在免疫系统所起的作用。例如一些实验表明 PLC- $\gamma 2$ 能够在 T 细胞质膜区域锁定 LAT (linker for activation of T 细胞) 位点, 从而与其它信号分子协同累积 LAT、Grb2 和 PLC 等, 活化 T 细胞^[30]。另外, 随着对泛素化 (ubiquitination) 蛋白的研究, 发现 PLC- $\gamma 1$ 能够被泛素化类似蛋白 (ISG15) 调节^[31]。总之, 作为一种质膜上重要的信号传递分子, 对 PLC- γ 的机制和生物学作用研究将更为深入。

参 考 文 献

- [1] REBECCH M J, PENTYALA S N. Structure, function, and control of phosphoinositide-Specific phospholipase C [J]. *Physiol Rev*, 2000, **80**: 1291 - 1335.
- [2] JI Q S, WINNIER G E, NISWENDER K D, *et al.* Essential role of the tyrosine kinase substrate phospholipase C-1 in mammalian growth and development [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 2999 - 3003.
- [3] SCHMIDT M, EVELLIN S, WEERNINK P A, *et al.* A new phospholipase-C-calcium signaling pathway mediated by cyclic AMP and a Rap GTPase [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, **3**: 1020 - 1024.
- [4] PUTNEY J W. PLC- γ : an old player has a new role [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, **4**: E280 - 281.
- [5] FALASCA M, LOGAN S K, LEHTO V P, *et al.* Activation of phospholipase C gamma by PI3-kinase-induced PH domain-mediated membrane targeting [J]. *EMBO J*, 1998, **17**: 414 - 422.
- [6] RHEE S G, BAE Y S. Regulation of Phosphoinositide-specific Phospholipase C Isozymes [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 15045 - 15048.
- [7] RHEE S G, CHOI K D. Regulation of Inositol Phospholipid-specific Phospholipase C Isozymes [J]. *J Biol Chem*, 1992, **267**: 12393 - 12396.
- [8] NOH D Y, SHIN S L, RHEE S G. Phosphoinositide-specific phospholipase C and mitogenic signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, **1242**: 99 - 113.
- [9] LEE S B, RHEE S G. Significance of PIP₂ hydrolysis and regulation of phospholipase C isozymes [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1995, **7**: 183 - 189.
- [10] DECKER S J, ELLIS C, PAWSON T, *et al.* Effects of substitution of threonine 654 of the epidermal growth factor receptor on epidermal growth factor-mediated activation of phospholipase C [J]. *J Biol Chem*, 1990, **265**: 7009 - 7015.
- [11] BAE Y S, CANTLEY L, CHEN C S, *et al.* Activation of phospholipase C-gamma by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 4465 - 4469.
- [12] SMITH M R, LIU Y L, KIM S R, *et al.* Inhibition of serum- and ras-stimulated DNA synthesis by antibodies to phospholipase C [J]. *Science*, 1990, **247**: 1074 - 1077.

- [13] SMITH M R, LIU Y L, KIM S R, *et al.* PLC gamma1 Src homology domain induces mitogenesis in quiescent NIH 3T3 fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, **222**: 186 – 193.
- [14] WANG X T, MCCULLOUGH K D, WANG X J, *et al.* Oxidative stress-induced phospholipase C- γ 1 activation enhanced cell survival [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 28364 – 28371.
- [15] NOH D Y, KANG H S, KIM Y C, *et al.* Expression of phospholipase C-gamma1 and its transcriptional regulators in breast cancer tissues [J]. *Anticancer Res*, 1998, **18**: 2643 – 2648.
- [16] SMITH M R, COURT D W, KIM H K, *et al.* Overexpression of phosphoinositide-specific phospholipase C-gamma in NIH3T3 Cells promotes transformation and tumorigenicity [J]. *Carcinogenesis*, 1998, **19**: 177 – 185.
- [17] OBERMEIER A, TINHOFFER I, GRUNICKE H H, *et al.* Transforming potentials of epidermal growth factor and nerve growth factor receptors inversely correlate with their phospholipase C-gamma affinity and signal activation [J]. *EMBO J*, 1996, **15**: 73 – 82.
- [18] GILMORE A P, BURRIDGE K. Regulation of vinculin binding to talin and actin by phosphatidyl-inositol-4-5-bisphosphate [J]. *Nature*, 1996, **381**: 531 – 535.
- [19] BELA A A, BRUCE Z. Signaling mechanisms in growth factor-stimulated cell motility [J]. *Stem Cells*, 1997, **15**: 259 – 267.
- [20] RAMADURAI S M, CHEN W Y, YEROZOLIMSKY G B, *et al.* Cell-specific and developmental expression of phospholipase C-gamma and diacylglycerol in fetal lung [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, **284**: L808 – 16.
- [21] RYAN P J, GILLEPSPIE L L. Phosphorylation of phospholipase C gamma 1 and its association with the FCF receptor is developmentally regulated and occurs during mesoderm induction in *Xenopus laevis* [J]. *Dev Biol*, 1994, **166**: 101 – 111.
- [22] ZHANG B, WU Q, Ye X F, *et al.* Roles of PLC- γ 2 and PKC α in TPA-induced apoptosis of gastric cancer cells [J]. *World J Gastra*, 2003, (in press)
- [23] BARKER S A, CALDWELL K K, PFEIFFER J R, *et al.* Wortmannin-sensitive phosphorylation, translocation, and activation of Plc-gamma-1, but not Plc-gamma-2, in antigen-stimulated Rb1-2h3 mast cells [J]. *Mol Biol Cell*, 1998, **9**: 483 – 496.
- [24] WEN R, JOU S T, CHEN Y, *et al.* Phospholipase C gamma 2 is essential for specific functions of Fc epsilon R and Fc gamma R [J]. *J Immunol*, 2002, **169**: 6743 – 6752.
- [25] Diaz-Flores E, Siliceo M, Martinez-A C, *et al.* Membrane translocation of PKCtheta during T lymphocyte activation requires PLC-gamma-generated diacylglycerol [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 29208 – 29215.
- [26] TANG J, SAWASDIKOSOL S, CHANG J H, *et al.* SLAP, a dimeric adapter protein, plays a functional role in T cell receptor signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, **96**: 9775 – 9780.
- [27] YANG J M, VASSIL A D, HAIT W N. Activation of phospholipase C induces the expression of the multidrug resistance(MDR1)gene through the Raf-MAPK pathway [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, **60**: 674 – 680.
- [28] KUROSAKI T, MAEDA A, ISHIAI M, *et al.* Regulation of the phospholipase C-gamma2 pathway in B cells [J]. *Immunol Rev*, 2000, **176**: 19 – 29.
- [29] JANG I H, LEE S, PARK J B, *et al.* The Direct Interaction of Phospholipase C- γ 1 with Phospholipase D2 Is Important for Epidermal Growth Factor Signaling [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 18184 – 18190.
- [30] HARTGRVES L C, LIN J, LANGEN H, *et al.* Synergistic Assembly of Linker for Activation of T Cells Signaling Protein Complexes in T Cell Plasma Membrane Domains [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 20389 – 20394.
- [31] MALAKHOV M P, KIM K I, MALAKHOVA O A, *et al.* High-throughput Immunoblotting ubiquitin-like protein ISG15 modifies key regulators of signal transduction [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 16608 – 16613.
- [32] TUZI S, UEKAMA N, OKADA M, *et al.* Structure and dynamics of the phospholipase C-delta1 pleckstrin homology domain located at the lipid bilayer surface [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 28019 – 28025.

Research Advances on Function of PLC- γ

ZHANG Bing^{1,2}, WU Qiao^{1*}

(¹Key Laboratory of the Ministry of Education for Cell Biology and Tumor Cell Engineering, School of Life Sciences, Xiamen university; ²Medical School, Xiamen University; Xiamen 361005, China)

Abstract: Phospholipase C- γ is rapidly activated in response to the activation of more than 100 different cell surface receptors by two different mechanisms, and catalyzes the hydrolysis of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate to inositol 1, 4, 5-trisphosphate and diacylglycerol. They mediate intracellular Ca²⁺ release and the activation of protein kinase C(PKC), respectively. This bifurcating pathway constitutes the cornerstone of a transmembrane signal transduction mechanism that is now known to regulate cell cycle, cell transformation, development, apoptosis of cell, and control actin cytoskeleton. Phospholipase C- γ has a wide crosstalk with the other pathways, for example, PKC, Ras, Ca²⁺ pathway *et al.*. Then, Phospholipase C- γ plays an important role in the metabolism of cell.

Key words: PLC- γ ; signal transduction

*Corresponding author, E-mail: xgwu@xmu.edu.cn