

[综述]

磷脂酶 C-β(PLC-β) 在药物成瘾及其他精神疾病的研究进展*

徐星** 张朋 毛紫娟 阮焰倩 许梦杰 刘昱***

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

摘要: 磷脂酶 C-β(PLC-β) 是磷脂酶 C 的 β 型同工酶, 一类在真核细胞内信号转导过程中起重要作用的酶家族, 并对神经元的发育以及活动具有重要的调控作用。PLC-β 在大脑的不同区域都高度表达, 神经递质、神经营养因子和激素能够刺激 PLC-β 所介导的信号通路, 从而影响脑区的各种活动。研究表明, PLC-β 在阿片类药物、尼古丁、可卡因、大麻等成瘾性药物中扮演重要的角色, 此外, 还与精神分裂症、癫痫、亨廷顿舞蹈症、抑郁症等脑部疾病密切相关。本文就 PLC-β 在药物成瘾及其他精神疾病中的研究进展进行综述。

关键词 磷脂酶 C-β; 药物成瘾; 精神疾病

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.04.002

中图分类号 R749

1 PLC-β

磷脂酶 C-β(PLC-β)

磷脂酶 C(Phospholipase C, PLC) 是磷脂酰肌醇信号通路的关键酶, 是在真核细胞内信号转导过程中起重要作用的酶家族。主要负责内质网组分磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸的水解, 产生第二信使一肌醇-1,4,5-三磷酸(IP₃) 和二酰基甘油(DAG)^[1], 其在细胞内的信号转导过程中起关键作用。IP₃ 自由扩散并与 IP₃ 特异性受体相结合, 导致细胞内 Ca²⁺ 的释放, DAG 与 Ca²⁺ 一起激活蛋白激酶 C(PKC)。这一系列的过程与许多生理过程相关, 包括/例如肌肉收缩^[2]、趋化性^[3]、细胞增殖^[4] 以及阿片样物质敏感性等^[5-6]。

迄今为止, 我们已经鉴定了 13 种哺乳动物 PLC 的同工酶, 分为六个亚型: PLC-β(1-4); γ(1, 2); δ(1, 3, 4); ε; ζ 和 η(1, 2)^[7]。这些酶是 G 蛋白偶联受体(GPCR) 的 Gαq 亚家族的下游靶标, 并且在心血管功能、趋化性以及神经元信号传导中发挥突出的作用。PLC 的同工酶中高度保守的区域包括催化 X 和 Y 结构域, 以及不同的调控结构域, 包括 C2 结构域, EF 指型结构域和 PH 结构域。但是, 每

个 PLC 亚型具有独特的结构域并在不同的组织中差异表达^[7]。在 PLC 同工酶中, PLC-β1、PLC-β4 和 PLC-γ1 在大脑的不同区域高度分布和表达, 并且每个 PLC 同工酶在大脑的不同区域中都具有特殊的作用。虽然 PLC-β 是 PLC-γ 的同工酶, 有着相似的催化功能, 但研究表明, 它们在大脑中扮演着截然不同的角色。

大脑神经元活动会影响突触分子的基因转录和局部蛋白质合成, 最终调节突触分子的突触功能和大脑的发育。大量细胞外配体的神经元活性, 呈浓度依赖性的释放(例如神经递质, 神经营养因子和激素) 会影响神经元的发育、突触功能, 导致神经紊乱^[8]。这些细胞外配体激活主要依靠 PLC, PLC-β(1-4) 和 PLC-γ(1/2) 通过 G 蛋白偶联受体(GPCRs) 和受体酪氨酸激酶(RTKs) 激活^[9-10]。

通过刺激 GPCR 激活 Gαq 亚基时, 来自磷脂的 PLC-β 裂解 PIP₂, 会产生 IP₃ 和 DAG。通过激活 IP₃ 依赖性 Ca²⁺ 通道, IP₃ 消耗细胞内 Ca²⁺ 储存, 从而增加细胞内 Ca²⁺ 浓度。Ca²⁺ 直接或间接的与钙调蛋白结合后调节转运蛋白酶的活性, 影响基因的转录。二酰基甘油激活蛋白激酶 C(PKC), 使其通过磷酸化调节下游蛋白。G 蛋白调节因子 2(RGS2) 通过 GTP 酶的激活 GDP 的蛋白表达水平从而加速 G 蛋白的失活。EC, 细胞外; IC, 胞质溶胶; ER, 内质网。

* 国家自然科学基金项目(81671323)、宁波大学研究生科研创新基金资助

** E-mail: xuxingim@163.com

*** 通信作者: E-mail: liuyu@nbu.edu.cn

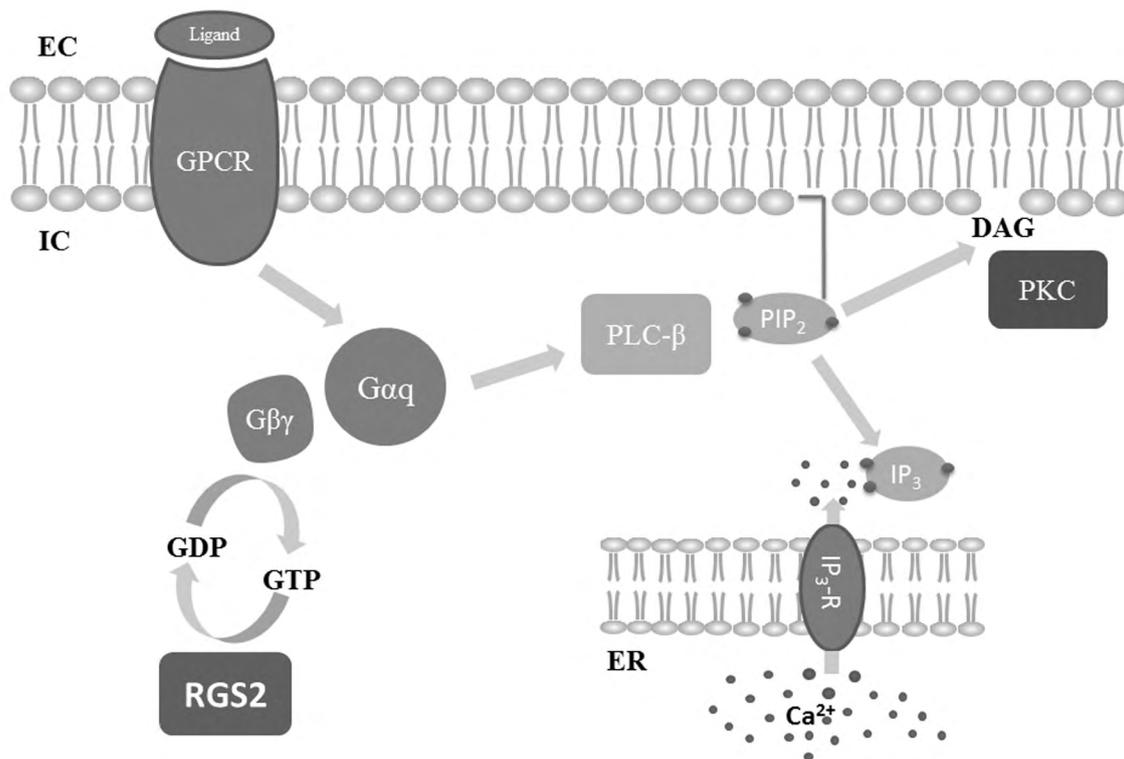


图1 Gαq 依赖性信号传导途径^[11-12]

PLC-β1 基因位于第 20 条染色体 (20p12) 的短臂上并产生两种剪接变体: PLC-β1a (150kDa) 和 PLC-β1b (140kDa), 可以通过 C 端序列及其定位进行区分^[13]。PLC-β1 在大脑中的很多部位都大量表达, 包括大脑皮层、海马、杏仁核、外侧隔、嗅球等区域^[14-15]。它可以通过调节海马的乙酰胆碱受体信号, 调节皮质的发育和突触可塑性^[16-17]。PLC-β1 介导的大脑内信号传导途径还与癫痫、精神分裂症和双向情感障碍有关^[18-19]。PLC-β2 主要分布在脑白质, 神经胶质细胞中的少突胶质细胞中; PLC-β3 在小脑蒲肯野细胞 (Purkinje cell) 中大量存在; PLC-β4 在蒲肯野细胞、丘脑、脑中隔、小脑和视网膜中高度表达, 但在前脑中很少表达^[20]。PLC-β4 的异常表达可能会引起脊髓小脑性共济失调、癫痫和视觉处理缺陷等疾病^[19, 21]。此外, 研究发现在人体中观察到 PLC-β4 的异常表达还可能引发神经退行性疾病, 如亨廷顿氏舞蹈症^[22]。

2 PLC-β 与药物成瘾

2.1 PLC-β 与阿片类药物成瘾

长期以来, 已知吗啡作用于中枢神经系统细胞上的阿片受体, 有缓解疼痛和镇静的作用。动物的

学习和记忆也受到阿片类药物和阿片受体拮抗剂的影响, 而吗啡往往会干扰这些过程并产生遗忘症。给进行学习训练后的小鼠和大鼠体内注射吗啡, 会损害它们的记忆过程。阿片类受体拮抗剂 (主要是纳洛酮) 能促使正常动物在各种任务中的滞留, 例如被动回避。阿片类物质可以产生不同的神经化学类物质, 抑制腺苷酸环化酶, 激活向内整流的 K⁺ 通道和抑制电压激活的 Ca²⁺ 通道。此外, 越来越多的证据表明磷酸肌醇特异性磷脂酶 C (PI-PLC) 的调节, 可以改变肌醇 1,4,5-三磷酸/甘油二酯 / Ca²⁺ 信号的形成, 在阿片类药物作用中起关键作用。PLC 是阿片类药物作用中仅有的两种信号传导效应酶之一, 另一种是腺苷酸环化酶, 它们的活性直接受阿片类药物调节。PLC 受到阿片类药物的正向调节, 并且在一些生理学研究中发现, 其参与体内疼痛调节和阿片样物质耐受性的调节^[23-24]。

阿片类受体偶联于不同的信号传导, 包括抑制或激活 PLC, 并通过将膜磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸酯水解成甘油二酯和 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP₃), 增加依赖 IP₃ 的 Ca²⁺ 释放并储存在细胞内。PLC 和 μ-阿片受体 (μ-OR) 在行为和细胞水平上介导的反应有着密切的联系。在经典的 G 蛋白信号级联

反应中,在细胞表面激活相关受体后, $G\beta\gamma$ 亚基以 α 亚基复合物的形式被释放。

在PLC- β 的亚家族中,四种成员 $\beta 1-\beta 4$ 与被激活的G蛋白受体偶联。PLC- $\beta 1$ 和PLC- $\beta 4$ 仅由 $G\alpha_q$ 亚基激活,而PLC- $\beta 2$ 和PLC- $\beta 3$ 对 $G\beta\gamma$ 复合物也较敏感^[25]。最近发现一种新的分子—M119,它可以通过抑制G蛋白 $\beta\gamma$ 亚基的N端与PLC- $\beta 2$ 和PLC- $\beta 3$ 直接结合的部分来阻断PLC- $\beta 2/3$ 的活化^[23]。在对小鼠进行被动回避记忆任务实验中,给药训练后的小鼠体内注射吗啡和M119,测量小鼠在测试24小时休克之前的记忆能力。实验中,给小鼠共同注射吗啡和M119组与单独注射吗啡组相比,共同注射吗啡和M119组诱导小鼠停留时间增加70%,这表明当PLC- $\beta 2/3$ 的活性被阻断时,可能导致小鼠的记忆障碍加重。PLC- β 是调节多种信号传导效应物的关键因子,因此,缺乏PLC- β 的激活可能会诱发行异常^[26]。实验研究发现,给小鼠体内注射不同浓度的吗啡,在前额叶皮层和海马组织中,发现PLC- $\beta 3$ 的活性随着浓度地增加而增强。此外,PLC- $\beta 3$ 还参与吗啡引起的镇痛和遗忘效应,将PLC- $\beta 2/3$ 阻断剂M119与吗啡共同作用会导致镇痛效果显著增强^[23]。并且与野生型小鼠相比,PLC- $\beta 3$ 基因敲除小鼠对吗啡的镇痛作用要敏感10倍^[27]。

2.2 PLC- β 与尼古丁成瘾

尼古丁是一种具有难闻苦味、无色易挥发的脂溶性液体,它通常以烟草的形式存在。烟草的长期使用像其他滥用药物一样会导致吸烟者成瘾。尼古丁会刺激大脑奖赏通路,增加大脑伏隔核中多巴胺的效应,产生尼古丁的依赖。虽然在慢性尼古丁处理后,大脑中神经机制的分子和细胞变化还不完全明确,但是会增加大脑中的烟碱受体结合位点。已经有研究表明,与胞嘧啶结合的烟碱受体结合位点的增加是由于 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 烟碱受体蛋白的增加,而不是由于大鼠和小鼠皮质中 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 的mRNA水平的变化。为了进一步寻找尼古丁依赖的治疗策略,重要的是要明确大脑中治疗慢性尼古丁成瘾的神经机制。神经元烟碱受体被认为是配体门控离子通道,但是在支气管肺泡巨噬细胞(BAM)和神经细胞(PC12)中烟碱类药物通过 Ca^{2+} 增加磷脂酰肌醇(PI)的水解,与此同时,伴随着DG激活PKC^[28]。这

也表明,PI信号系统同样也可能通过PKC调节烟碱受体的脱敏状态。

我们还不清楚治疗慢性尼古丁成瘾是否与大脑中磷酸肌醇信号转导系统的受体位点($G\alpha_q/11$, PLC)相互作用。肌醇磷脂特异性的PLC催化磷脂酰肌醇的水解以产生两种第二信使,IP₃和DG,它们分别通过释放 Ca^{2+} 和激活PKC来控制多种重要的细胞功能。为了验证对尼古丁与PLC之间的相互作用,大鼠分别皮下注射尼古丁(2 mg/kg,相当于0.7 mg/kg尼古丁碱)和酒石酸氢盐(或生理盐水)。观察到用尼古丁处理(10 d)的大鼠前额叶皮层(PFC)中PLC- $\beta 1$ 的蛋白表达显著增加。但是,PLC- $\gamma 1$ 和 $\delta 1$ 同工酶的蛋白表达在大鼠PFC中没有显著改变。此外,Western blot结果也显示,慢性尼古丁处理对大鼠皮质 $G\alpha_q/11$ 蛋白的表达没有明显影响。因此,这些结果表明慢性尼古丁处理对大鼠皮质中的 $G\alpha_q/11$ 蛋白偶联PLC- $\beta 1$ 同工酶的作用具有选择性。PLC- $\beta 1$ 蛋白表达的增加可能与烟草成瘾有关的神经适应机制密切相关。

治疗慢性尼古丁成瘾可以改善老年大鼠受损的学习和记忆能力,但是作用于大脑的具体部位和作用机制还是尚未明确的。Subhash C. Pandey认为,这可能是由于长期尼古丁处理后导致大脑内烟碱受体的增加。研究发现,老龄F344大鼠大脑皮质中PLC- $\beta 1$ 而不是PLC- $\gamma 1$,PLC- $\delta 1$ 的表达显著降低。因此,在慢性尼古丁成瘾治疗期间,PLC- $\beta 1$ 的蛋白质表达增加还可能与老龄大鼠的学习和记忆的改善密切相关^[28]。

2.3 PLC- β 与可卡因成瘾

可卡因成瘾是一种复杂的慢性脑部疾病,其中潜在的具体作用机制还不清楚。重要的是,可卡因诱导的大脑内受体神经信号的传导,在停止使用可卡因后其信号的传导还可以持续。根据行为学和神经内分泌学等相关研究的结果显示,在可卡因早期戒断期间,血清素2A(5-HT_{2A})受体的活性增强是一重要的影响因素^[29-30]。此外,治疗或者戒断可卡因成瘾,会使5-HT_{2A}受体介导的磷脂酶C- β (PLC- β)的活性在前额叶皮层(PFC)中大大增加^[31]。每天用生理盐水(1 ml/kg)和可卡因(15

mg/kg) 分别腹腔注射的 SD 大鼠,持续 7 d,研究可卡因在前额叶皮层(PFC)对 5-HT_{2A} 受体信号传导。在注射可卡因 7 d 后的大鼠大脑的前额叶皮层中检测到 5-HT_{2A} 受体介导激活磷脂酶 C-β(PLC-β) 的增强。5-HT_{2A} 受体与 Gα_q 和 Gα₁₁ 蛋白偶联,会激活包括 PLC-β 和胞外调节激酶 1/2(ERK1/2) 在内的几种信号转导通路^[32]。PLC-β 的激活磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP₂) 合成肌醇三磷酸(IP₃) 的同时,还会诱导 PIP₂ 相关转录因子的释放^[33]。

2.4 PLC-β 与大麻成瘾

大麻(marijuana 或 cannabis sativa) 是一种全球滥用最广泛的违禁物质,其耐受性和依赖性受到密切关注,它能够改变感官知觉并引起机体快感。大麻中的主要精神活性成分是四氢大麻酚(THC)。大麻素是指结构上与四氢大麻酚相关的所有复合物。内源性大麻素是一种生物活性脂质,主要通过两种 G 蛋白偶联受体(CB1 和 CB2) 发挥作用^[34-35]。CB1 受体主要分布在中枢和一些周围的组织中,并介导外源性大麻素(如大麻的活性成分—四氢大麻酚) 的相关作用。在大脑中,内源性大麻素与轴突末端上的 CB1 大麻素受体结合并调节离子活性和神经递质的释放^[36]。与 CB1 受体的结合,可以增强内源性大麻素的活性,有镇痛以及其他多种作用,包括运动和温度控制的调节等等。CB2 受体主要分布在中枢周围的组织和一些炎症组织中,并且可以介导内源性大麻素和植物源性大麻素的抗炎作用^[37]。

内源性大麻素由突触后细胞“按需”合成,并起逆行信号分子的作用,通过突触扩散与突触前 CB1 受体结合,从而减少突触传递的释放^[38]。内源性大麻素主要以生物合成磷脂的方式生成。两种主要内源性大麻素是花生四烯酰胺(AEA) 和 2-花生四烯酰甘油(2-AG)。AEA 最常见的生物合成途径是通过 N-乙酰转移酶(NAT) 催化,经过一系列反应转化为 AEA。而 2-AG 通常是通过磷脂酶 C-β(PLC-β) 将 sn-2 位置上的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP₂) 水解为二酰甘油(DAG) 而合成的。然后通过二酰基甘油脂肪酶(DAGL) 将 DAG 水解成 2-

AG。在 PLC-β 基因敲除的小鼠中进行的研究表明通过 M1/M3 毒蕈碱受体激活 PLC-β₁ 和通过 1-mGluR 刺激 PLC-β₄ 可以分别触发海马和小脑中 2-AG 的释放^[39]。

3 PLC-β 与其他精神疾病

3.1 PLC-β 与精神分裂症

精神分裂症是一种病因未明的精神疾病。常见的症状包括错误信念,思维混乱,妄想、幻觉、幻听、社会参与和情绪表达的程度减少。多数精神分裂症患者都有吸毒、滥药或摄取过多的酒精的经历。安非他命、可卡因、酒精、尼古丁、大麻等药物的滥用都可能是精神分裂症的诱发因素。精神分裂症的潜在机制的复杂性与受影响的几个大脑区域有关(例如,前额叶皮层、海马和杏仁核)^[40]。虽然精神分裂症的病理生理学的分子机制尚不完全清楚,但是在遗传学和分子生物学上的研究已经确定了一些易感基因和相关途径,包括多巴胺能、血清素能、毒蕈碱和谷氨酸能的信号传导等。研究发现,长时间的多巴胺或 SKF83959(D1-D2 多巴胺受体激动剂) 的刺激,会通过 PLC 介导的皮质神经元信号传导,诱导神经元细胞的凋亡^[41]。并且 PLC-β₁ 参与了海马中的毒蕈碱受体信号传导以及大脑皮层中的谷氨酸受体(mGluR5) 介导的信号传导^[42]。在精神分裂症患者的大脑前额叶皮层和颞叶皮层观察到有异常的 PLC-β₁ 表达,这表明在精神分裂症发病机制中可能涉及到 PLC-β₁ 信号传导的参与。此外,还在精神分裂症患者的左侧颞上回发现血清素 2A 受体-Gα_q-PLC-β₁ 的级联反应的衰退^[43]。

我们可以通过观察精神分裂症患者 PLC-β₁ 基因敲除和背侧前额叶皮层中的 PLC-β₁ 的 mRNA 水平降低,来研究 PLC-β₁ 在精神分裂症发病机制中的关键作用^[44-45]。实验研究结果显示,PLC-β₁ 基因敲除小鼠会表现出与精神分裂症相关的异常行为,包括多动、对声惊吓反应的前脉冲抑制、社交行为异常等等^[46-47]。除此之外还发现,在 PLC-β₁ 基因敲除小鼠中观察到的异常行为还与 GPCR-PLC-β₁ 信号、毒蕈碱型乙酰胆碱、血管加压素 V1B、催产素和代谢型谷氨酸受体有关^[48]。

3.2 PLC-β 与癫痫症

癫痫是一种由于神经元活动失调而导致的慢性神经系统疾病。临床研究发现,癫痫的发生有多种原因,但是由分子和细胞作用机制引起的神经元异常还不是完全明确,对于大多数的患者来说依然是病因不明^[49]。目前,基因研究已经发现并报道了 PLC-β1 与癫痫之间的关联。

在使用 PLC-β1 基因缺陷型小鼠的研究中,可以观察到早发性严重强直性癫痫发作^[19]。对海马区相邻颗粒细胞的电刺激,会导致含有生长激素抑制素的中间神经元死亡。在 PLC-β1 基因缺陷型小鼠中,躯体内神经元生长激素抑制素的缺失会导致海马兴奋。毒蕈碱乙酰胆碱受体,特别是 M1, M3 和 M5 是与 Gαq/11 偶联的 G 蛋白偶联受体(GPCR)。Gαq 可以通过激活 PLC-β1 来介导多种生物功能,包括胆碱能癫痫发作,运动和药物成瘾^[50]。PLC-β1 的缺失,会损害由毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChRs)介导的信号传导^[19]。与 PLC-β1 基因缺陷型小鼠的癫痫表型一致的是,小儿癫痫性脑病也可能与人类中 PLC-β1 的基因突变,导致其纯合子功能丧失有关^[51]。Annapurna 等人的一项研究观察到了婴儿期恶性迁移性癫痫发作患者中 PLC-β1 基因的缺失^[52]。这些发现都揭示了 PLC-β1 介导的信号传导在癫痫发作过程中起重要的作用。

失神性发作是一种典型的非惊厥性癫痫发作,其特征是短暂的意识丧失和恢复。这种癫痫发作通常发生在短时间内,多见于儿童和少年期,没有先兆。神经丘脑电路引起的癫痫发作(SWDs),是失神性癫痫脑电图中的—种^[53]。有研究发现在丘脑中检测到 PLC-β4 的高度表达,这或许是失神发作的神经生理学上重要的发现。重要的是,降低丘脑皮质特异性的 PLC-β4 表达和敲除 PLC-β4 基因的小鼠,在自发性失神发作的同时伴随着动作缓慢和自发尖峰放电(SWDs)的出现^[21]。

3.3 PLC-β 与亨廷顿氏舞蹈症

亨廷顿氏舞蹈症(HD)是一种具有迟发性、遗传性的神经退行性疾病,它会导致身体不受控制的运动、情绪障碍和认知能力的受损。亨廷顿氏舞蹈症是由于亨廷顿(HTT)基因中扩增的、不稳定的三

核苷酸序列的重复次数会出现异常增加所引起的。这种基因突变被翻译成 HTT 基因的氨基末端的一段谷氨酰胺残基,会导致在纹状体和皮层上的毒性增加^[54]。

纹状体神经元的功能障碍和死亡是由几个复杂的分子机制所导致。在这些机制中,许多研究表明 BDNF 控制着纹状体神经元的生存和功能,并且通过 BDNF-TrkB 信号通路在亨廷顿氏舞蹈症的发病机制中起着至关重要的作用^[55]。研究发现,在尾状核神经元中的 BDNF 表达水平降低,亨廷顿氏舞蹈症的患者中的皮质神经元也随之减少^[56]。Eleonora Marchina 等人通过对亨廷顿氏舞蹈症周围组织皮肤成纤维细胞的基因表达谱(GEP)分析发现,与对照细胞相比,PLC-β4 的 mRNA 水平在亨廷顿氏舞蹈症成纤维细胞中表达上调。尽管还需要进一步的研究来证明 PLC-β4 在亨廷顿氏舞蹈症中的具体作用,但是根据目前的发现,表明在亨廷顿氏舞蹈症的研究进展中,PLC-β4 介导的信号传导可能参与其中^[22]。

3.4 PLC-β 与抑郁症

抑郁症(重度抑郁症)是一种常见的严重情绪障碍。在海马的应激和抑郁的情况下,会诱导神经元体积缩小和损失,但是异常的海马可以通过慢性抗抑郁药治疗恢复正常^[57]。抗抑郁治疗在缓解抑郁症的同时还提高了 BDNF 的表达水平^[58]。抗抑郁药治疗也增强了 CREB 的磷酸化,CREB 蛋白在海马中的过度表达会增强大鼠的抗抑郁行为效应^[59]。并且进一步的研究发现,大多数患有抑郁症的自杀者的大脑与正常人的大脑相比,BDNF 的表达较低^[60]。基于对信号通路的分析,显著观察到有多个与抑郁症相关的通路。其中 PLC-β1 是与抑郁症有关的主要相关信号通路中的关键因子^[61]。微阵列分析显示,使用具有抗抑郁作用的药物,喹硫平(QTP)长期治疗抑郁症,海马中的 PLC-β1 的 mRNA 水平会发生改变,这可能是喹硫平(QTP)的分子作用靶点^[62]。

4 展望

磷脂酶 C-β 是连接 G 蛋白偶联受体(GPCR)的信号级联反应中的一个关键因子,PLC-β 的激活可以调节大脑中的多条信号通路。虽然许多研究

的结果表明 PLC- β 与阿片类、尼古丁、可卡因和大麻等成瘾性物质, 和多种脑部疾病密切相关, 但是 PLC- β 如何参与大脑疾病的发病机制和药物成瘾中的调控作用还不清楚。因此, 在深入了解 PLC-

β 结构和功能的基础上, 有望进一步研究其关键机制, 以及它在药物成瘾中的重要作用, 以治疗精神疾病和神经退行性疾病。

5 参考文献

- [1] Ramazzotti G, Faenza I, Fiume R, et al. PLC- β 1 and cell differentiation: An insight into myogenesis and osteogenesis [J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 63: 1-5.
- [2] Woodcock EA, Grubb DR, Filtz TM, et al. Selective activation of the "b" splice variant of phospholipase C β 1 in chronically dilated human and mouse atria [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(5): 676-683.
- [3] Li Z, Jiang H, Xie W, et al. Roles of PLC- β 2 and - β 3 and PI3K γ in chemoattractant-mediated signal transduction [J]. *Science*, 2000, 287(5455): 1046-1049.
- [4] Newton AC. Protein kinase C: poised to signal [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(3): E395-402.
- [5] Mathews JL, Smrcka AV, Bidlack JM. A novel G β 2 γ subunit inhibitor selectively modulates μ -opioid-dependent antinociception and attenuates acute morphine-induced antinociceptive tolerance and dependence [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(47): 12183-12189.
- [6] Wu YL, Pei G, Fan GH. Inhibition of phospholipase C blocks opioid receptor-mediated activation of Gi proteins [J]. *Neuroreport*, 1998, 9(1): 99-103.
- [7] Rhee SG. Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C [J]. *Annu Rev Biochem*, 2001, 70: 281-312.
- [8] Flavell SW, Greenberg ME. Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 563-590.
- [9] Follo MY, Manzoli L, Poli A, et al. PLC and PI3K/Akt/mTOR signalling in disease and cancer [J]. *Adv Biol Regul*, 2015, 57: 10-16.
- [10] Yang YR, Follo MY, Cocco L, et al. The physiological roles of primary phospholipase C [J]. *Adv Biol Regul*, 2013, 53(3): 232-241.
- [11] Sarveswaran S, Ghosh J. OXER1, a G protein-coupled oxoecisatetraenoid receptor, mediates the survival-promoting effects of arachidonate 5-lipoxygenase in prostate cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 336(1): 185-195.
- [12] Toth AB, Shum AK, Prakriya M. Regulation of neurogenesis by calcium signaling [J]. *Cell Calcium*, 2016, 59(2-3): 124-134.
- [13] BahkYY, Song H, Baek SH, et al. Localization of two forms of phospholipase C- β 1, a and b, in C6Bu-1 cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1389(1): 76-80.
- [14] Ross CA, MacCumber MW, Glatt CE, et al. Brain phospholipase C isozymes: differential mRNA localizations by in situ hybridization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(8): 2923-2927.
- [15] Takenawa T, Homma Y, Emori Y. Properties of phospholipase C isozymes [J]. *Methods Enzymol*, 1991, 197: 511-518.
- [16] Hannan AJ, Kind PC, Blakemore C. Phospholipase C- β 1 expression correlates with neuronal differentiation and synaptic plasticity in rat somatosensory cortex [J]. *Neuropharmacology*, 1998, 37(4-5): 593-605.
- [17] Spires TL, Molnár Z, Kind PC, et al. Activity-dependent regulation of synapse and dendritic spine morphology in developing barrel cortex requires phospholipase C- β 1 signalling [J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(4): 385-393.
- [18] Garcia del Cano G, Montaño M, Aretxabala X, et al. Nuclear phospholipase C- β 1 and diacylglycerol LIPASE- α in brain cortical neurons [J]. *Adv Biol Regul*, 2014, 54: 12-23.
- [19] Kim D, Jun KS, Lee SB, et al. Phospholipase C isozymes selectively couple to specific neurotransmitter receptors [J]. *Nature*, 1997, 389(6648): 290-293.
- [20] Tanaka O, Kondo H. Localization of mRNAs for three novel members (β 3, β 4 and γ 2) of phospholipase C family

- in mature rat brain[J]. *Neurosci Lett*, 1994, 182(1): 17-20.
- [21] Cheong E, Zheng Y, Lee K, et al. Deletion of phospholipase C beta4 in thalamocortical relay nucleus leads to absence seizures [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(51): 21912-21917.
- [22] Marchina E, Misasi S, Bozzato A, et al. Gene expression profile in fibroblasts of Huntington's disease patients and controls [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 337(1-2): 42-46.
- [23] Bonacci TM, Mathews JL, Yuan C, et al. Differential targeting of Gbetagamma - subunit signaling with small molecules [J]. *Science*, 2006, 312(5772): 443-446.
- [24] Esmaili - Mahani S, Shimokawa N, Javan M, et al. Low - dose morphine induces hyperalgesia through activation of G alphas, protein kinase C, and L - type Ca²⁺ channels in rats [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(2): 471-479.
- [25] Rebecchi MJ, Pentylala SN. Structure, function, and control of phosphoinositide - specific phospholipase C [J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1291-335.
- [26] Suh PG, Park JI, Manzoli L, et al. Multiple roles of phosphoinositide - specific phospholipase C isozymes [J]. *BMB Rep*, 2008, 41(6): 415-434.
- [27] Xie W, Samoriski GM, McLaughlin JP, et al. Genetic alteration of phospholipase C beta3 expression modulates behavioral and cellular responses to mu opioids [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(18): 10385-10390.
- [28] Galzi JL, Changeux JP. Neuronal nicotinic receptors: molecular organization and regulations [J]. *Neuropharmacology*, 1995, 34(6): 563-582.
- [29] Filip M, Bubar MJ, Cunningham KA. Contribution of serotonin (5-HT) 5-HT₂ receptor subtypes to the discriminative stimulus effects of cocaine in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 183(4): 482-489.
- [30] Carrasco GA, Van de Kar LD, Sullivan NR, et al. Cocaine - mediated supersensitivity of 5-HT_{2A} receptors in hypothalamic paraventricular nucleus is a withdrawal - induced phenomenon [J]. *Neuroscience*, 2006, 143(1): 7-13.
- [31] Carrasco GA, Van de Kar LD, Jia C, et al. Single exposure to a serotonin 1A receptor agonist, (+)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin, produces a prolonged heterologous desensitization of serotonin 2A receptors in neuroendocrine neurons in vivo [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(3): 1078-1086.
- [32] Schmid CL, Raehal KM, Bohn LM. Agonist - directed signaling of the serotonin 2A receptor depends on beta - arrestin - 2 interactions in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(3): 1079-1084.
- [33] Ikeda S, Ikeda A, Naggert JK, et al. Towards understanding the function of the tubby gene family in the retina [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 533: 309-314.
- [34] Pertwee RG. Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(3): 397-411.
- [35] Brown AJ. Novel cannabinoid receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152(5): 567-575.
- [36] Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(11): 873-884.
- [37] Munro S, Thomas KL, Abu - Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids [J]. *Nature*, 1993, 365(6441): 61-65.
- [38] Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long - term potentiation [J]. *Nature*, 1997, 388(6644): 773-778.
- [39] Maejima T, Oka S, Hashimoto Y, et al. Synaptically driven endocannabinoid release requires Ca²⁺ - assisted metabotropic glutamate receptor subtype 1 to phospholipase Cbeta4 signaling cascade in the cerebellum [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(29): 6826-6835.
- [40] Shenton ME, et al. A review of MRI findings in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2001, 49(1-2): 1-52.
- [41] Zhang L, Yang H, Zhao H, et al. Calcium - related signaling pathways contributed to dopamine - induced cortical neuron apoptosis [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(3): 281-294.
- [42] Hannan AJ, Blakemore C, Katsnelson A, et al. PLC - beta1, activated via mGluRs, mediates activity - dependent

- differentiation in cerebral cortex[J]. *Nat Neurosci* ,2001 ,4(3) :282 –288.
- [43] Shirakawa O ,Kitamura N ,Lin XH , et al. Abnormal neurochemical asymmetry in the temporal lobe of schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* ,2001 ,25(4) :867 –877.
- [44] Lo Vasco VR ,Cardinale G ,Polonia P. Deletion of PLCB1 gene in schizophrenia – affected patients[J]. *J Cell Mol Med* ,2012 ,16(4) :844 –851.
- [45] Udawela M ,Scarr E ,Hannan AJ , et al. Phospholipase C beta 1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex from patients with schizophrenia at different stages of illness[J]. *Aust N Z J Psychiatry* ,2011 ,45(2) :140 –147.
- [46] Koh HY ,Kim D ,Lee J , et al. Deficits in social behavior and sensorimotor gating in mice lacking phospholipase Cbeta1 [J]. *Genes Brain Behav* ,2008 ,7(1) :120 –128.
- [47] McOmish CE ,Burrows E ,Howard M , et al. Phospholipase C – beta1 knockout mice exhibit endophenotypes modeling schizophrenia which are rescued by environmental enrichment and clozapine administration [J]. *Mol Psychiatry* ,2008 ,13(7) :661 –672.
- [48] Koh HY. Phospholipase C – beta1 and schizophrenia – related behaviors[J]. *Adv Biol Regul* ,2013 ,53(3) :242 –248.
- [49] Chang BS ,Lowenstein DH. Epilepsy [J]. *N Engl J Med* ,2003 ,349(13) :1257 –1266.
- [50] Nathanson NM. A multiplicity of muscarinic mechanisms: enough signaling pathways to take your breath away [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* ,2000 ,97(12) :6245 –6247.
- [51] Kurian MA ,Meyer E ,Vassallo G , et al. Phospholipase C beta 1 deficiency is associated with early – onset epileptic encephalopathy [J]. *Brain* ,2010 ,133(10) :2964 –2970.
- [52] Poduri A ,Chopra SS ,Neilan EG , et al. Homozygous PLCB1 deletion associated with malignant migrating partial seizures in infancy [J]. *Epilepsia* ,2012 ,53(8) :e146 –150.
- [53] Huguenard JR ,McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations [J]. *Trends Neurosci* ,2007 ,30(7) :350 –356.
- [54] Gusella JF ,MacDonald ME. Molecular genetics: unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Neurosci* ,2000 ,1(2) :109 –115.
- [55] Baquet ZC ,Gorski JA ,Jones KR. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain – derived neurotrophic factor [J]. *J Neurosci* ,2004 ,24(17) :4250 –4258.
- [56] Ferrer I , et al. Brain – derived neurotrophic factor in Huntington disease [J]. *Brain Res* ,2000 ,866(1 –2) :257 –261.
- [57] Warner – Schmidt JL ,Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment [J]. *Hippocampus* ,2006 ,16(3) :239 –249.
- [58] Rantamaki T ,Hendolin P ,Kankaanpää A , et al. Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain – derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase – Cgamma signaling pathways in mouse brain [J]. *Neuropsychopharmacology* ,2007 ,32(10) :2152 –2162.
- [59] Chen AC ,Shirayama Y ,Shin KH , et al. Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect [J]. *Biol Psychiatry* ,2001 ,49(9) :753 –762.
- [60] Karege F ,Vaudan G ,Schwald M , et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs [J]. *Brain Res Mol Brain Res* ,2005 ,136(1 –2) :29 –37.
- [61] Kao CF ,Jia P ,Zhao Z , et al. Enriched pathways for major depressive disorder identified from a genome – wide association study [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* ,2012 ,15(10) :1401 –1411.
- [62] Orsetti M ,Di Brisco F ,Rinaldi M , et al. Some molecular effectors of antidepressant action of quetiapine revealed by DNA microarray in the frontal cortex of anhedonic rats [J]. *Pharmacogenet Genomics* ,2009 ,19(8) :600 –612.

收稿日期: 2018 –03 –15

修回日期: 2018 –08 –01