



分泌型磷脂酶PLA2G5的生物学功能 及其抑制剂研究进展*

慈钰莹¹⁾ 张伟东¹⁾ 蔺勇²⁾ 苏晶³⁾ 张扬^{1)**}⁽¹⁾ 吉林大学药学院, 长春 130022; ⁽²⁾ 长春市中心医院, 长春 130051; ⁽³⁾ 吉林省肿瘤医院, 长春 130012

摘要 分泌型磷脂酶PLA2G5属于磷脂酶A₂超家族的一员, 在免疫细胞和非免疫细胞中均有表达. 研究表明, PLA2G5参与生物学事件的发生发展, 在特定的病理条件下具有诱导作用. 本文简要阐述了PLA2G5的来源、结构特征、生物学功能和在疾病中的作用, 以及现有或潜在的PLA2G5抑制剂, 以期探索基于PLA2G5的治疗新靶标.

关键词 分泌型磷脂酶PLA2G5, 信号传导, 脂质代谢, 气道炎症疾病, 关节炎, 抑制剂

中图分类号 Q519, Q71

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0322

磷脂酶A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 是酶的一个超家族, 其特征是能够在膜甘油磷脂的sn-2位点水解酯键, 释放包括花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 在内的游离脂肪酸和溶血磷脂, 并启动二十烷类级联. 事实上, PLA₂是二十烷类级联反应的上游调节因子, 向环氧合酶 (cyclooxygenase, COX)、脂氧合酶和细胞色素P450提供游离脂肪酸, 从而产生各种炎症介质, 如前列腺素 (prostaglandins, PGs)、白三烯 (leukotrienes, LTs)、脂氧素和血栓素等^[1]. 由于参与多种炎症疾病的发生和发展, PLA₂作为药物靶点引起了人们广泛兴趣. 近年来, 许多学者将目光转向V型分泌型磷脂酶A₂ (phospholipase A₂ group V, PLA2G5/sPLA₂-V/GV-PLA₂), 利用PlA2g5转基因和基因敲除小鼠进行一系列研究, 揭示了PLA2G5的生物学功能和病理生理学作用, 并对其抑制剂进行了深入研究.

1 磷脂酶A₂超家族简介

在哺乳动物中, PLA₂超家族由6种不同类型的酶组成: GIV PLA₂ (胞浆型钙依赖性PLA₂, cPLA₂)、GVI PLA₂ (钙非依赖性PLA₂, iPLA₂)、GV PLA₂ (分泌型PLA₂, sPLA₂)、两组血小板活化因子乙酰水解酶PLA₂ (PAF-AHs或GVII和

GVIII PLA₂)、GXV PLA₂ (溶酶体PLA₂, LPLA₂)和GXVI PLA₂ (脂肪PLA₂, AdPLA₂)^[2], 它们是具有不同结构和生物学功能的水溶性结合酶. 其中分泌型PLA₂ (secretory phospholipase A₂, sPLA₂)由低分子质量和Ca²⁺依赖性的酶组成, 具有His-Asp二聚体结构, 包括11种亚型 (I B、II A、II C、II D、II E、II F、III、V、X、XII A、XII B) (图1)^[3]. 除sPLA₂-XII B无催化活性之外, 其余亚型均具有催化活性.

2 PLA2G5的来源及结构特征

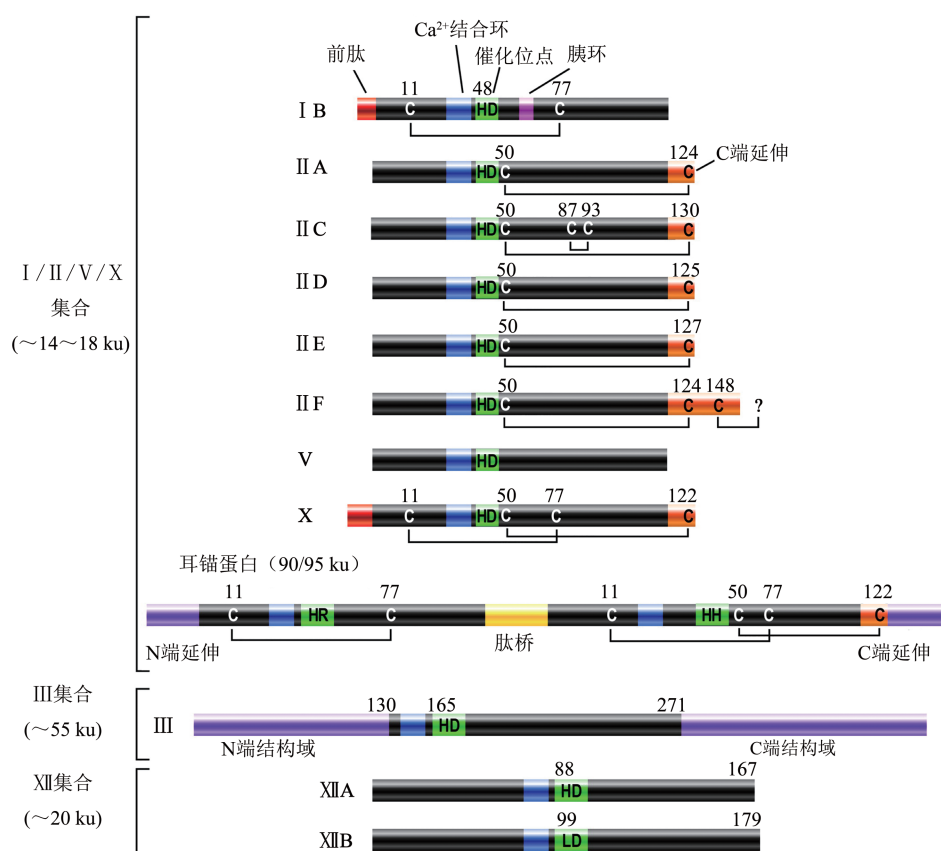
研究人员早期对V型磷脂酶A₂ (PLA2G5)的基本性质进行了鉴定. 它属于分泌型Ca²⁺依赖性磷脂酶A₂, 其基因位于小鼠4号染色体 (PlA2g5) 和人类1号染色体 (PLA2G5) 上, 在含有6个PLA₂s (PlA2g2a、PlA2g2c、PlA2g5、PlA2g2d、PlA2g2e和PlA2g2f) 的基因簇中^[4]. 亦有鸡肺PLA₂-V (ChPLA₂-V) 表达和表征的报道^[5]. PLA2G5是一种最小的sPLA₂, 分子质量为14 ku^[3], 它具有高

* 吉林省科技厅自然科学基金 (20180101302JC) 和吉林省卫计委青年科技骨干培养计划 (2017Q020) 资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0431-85619252, E-mail: zyang@jlu.edu.cn

收稿日期: 2021-01-04, 接受日期: 2021-04-06

Fig. 1 Schematic structure of mammalian sPLA₂ [3]图1 哺乳动物sPLA₂结构简图 [3]

度保守的Ca²⁺结合环和酶结合位点,其催化水解磷脂需要微摩尔级的钙离子. PLA2G5没有N端前肽、I型和II型sPLA₂的特异性疏键、插入及C端延伸,仅含6个二硫键^[3]. 目前PLA2G5的晶体结构尚未报道,但Mouchlis等^[6]建立了其同源模型.

PLA₂具有组织和细胞特异性的表达^[7]. PLA2G5在巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞、上皮细胞、骨髓源性肥大细胞、人中性粒细胞和T细胞等中均有表达. 另外,除肾小管上皮细胞、肾成纤维细胞和男性生殖器官外,在人梗死心肌细胞和人肺上皮细胞中PLA2G5也有所表达. 基于以往qPCR结果分析,鸡肺PLA₂-V的表达模式与哺乳动物相似,在心脏、肠和肝脏中表达水平较高^[5]. 另外,不同哺乳动物的sPLA₂并不是同工型,序列同源性仅有15%左右^[8-9]. sPLA₂具有不同的酶学特性^[10],并且表现出不同的组织分布模式,从而发挥着不同的生物学功能,这可能依赖或独立于它们的酶活性^[8, 11-12]. 目前,人们已从鸡、人、大鼠和小鼠物种中克隆出PLA2G5.

3 PLA2G5的生物学功能

3.1 PLA2G5与信号传导

膜脂的脂酰基具有多种生物学功能,如信号传导. PLA2G5既能通过一簇带负电荷的残基与硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)结合,又能以高亲和力结合膜磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC),释放AA. AA是二十烷类化合物的共同前体,其与磷脂相互作用,进一步转化为二十烷类脂质信号传导介质. PLA2G5参与AA动员以及随后二十烷类化合物的生物合成,胞浆型PLA₂α(cytosolic phospholipase A₂α, cPLA₂α)是此过程的关键酶. 一般来说,PLA2G5通过活性依赖或非依赖机制放大cPLA₂α的作用^[13]. 人PLA2G5的31位色氨酸残基对结合富含PC的质膜至关重要^[3]. 在某种程度上,PLA₂具有底物偏好性. 相对来说,PLA2G5更偏向于单(或低)饱和脂肪酸. 最近的脂质组学研究表明^[14-15],PLA2G5从细胞膜、脂蛋白甚至纯磷脂囊泡中,优先释放不

饱和度较低的脂肪酸（如肉豆蔻酸、棕榈酸、油酸和亚油酸等）而不是AA。通过单分子膜技术比较鸡肺 PLA₂-V（ChPLA₂-V）、鸡肠道磷脂酶 PLA₂-II A（ChPLA₂-II A）和鸡胰腺磷脂酶 PLA₂-IB（ChPLA₂-IB）的脂解动力学，研究发现 ChPLA₂-V 同样具有更容易水解短链脂肪酸而非长链脂肪酸的底物选择性偏好^[16]。在头部基团方面，PLA₂G5 能够专一水解 PC，产生溶血磷脂酰胆碱（lysophosphatidylcholine, LPC）和游离脂肪酸^[17]。因此，在探讨 PLA₂G5 的生物学功能时，应考虑 PLA₂G5 动员 AA 衍生二十烷类以外的脂类代谢物的可能性。

有学者研究了 PLA₂G5 在结肠腺癌、急性骨髓性白血病和 Jurkat 白血病细胞等人类恶性细胞株中的表达调控。通过亚硫酸氢盐修饰后测序和甲基化特异性高分辨熔融曲线（MS-HRM）分析，在 PLA₂G5 启动子区域确定了不同的 CpG 位点。分别利用 DNA 脱甲基化试剂（5-氮杂-2'-脱氧胞苷）和组蛋白去乙酰酶抑制剂（曲古抑菌素 A）处理正常人前列腺上皮细胞和前列腺癌细胞系 PC-3、DU-145 细胞以及乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-453 和 Cal-51 细胞，结果表明 PLA₂G5 在癌细胞中的表达水平受表观遗传机制如 DNA 甲基化和组蛋白去乙酰化的调控。其中启动子区 S-1（-166 ~ +39 bp）是 PLA₂G5 遗传表观调控的重要位点。对 PLA₂G5 基因 5'侧翼区启动子扫描显示，离散的 CpG 位点位于 SP1、NF-κB、p53、C/EBP-β、c-Jun 和 c-Fos 激酶等转录因子潜在结合位点内，这些结合位点可能对进一步利用这些转录因子的药物抑制剂调节 PLA₂G5 的细胞信号通路具有重要意义^[18]。

3.2 PLA₂G5与免疫调节

酵母多糖、脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）和 Th1 细胞因子炎症刺激可以诱导 PLA₂G5 表达。但同时抗炎性 Th2 细胞因子如 IL-4 和 IL-13 等，则对 PLA₂G5 具有更有效的诱导效应^[19]。诸多研究表明，PLA₂G5 是一种 Th2/M2 倾向的 sPLA₂，IL-4 可诱导 M2 巨噬细胞和 Th2 细胞中的 PLA₂G5，使免疫平衡转向 Th2/M2 状态，促进 Th2 型免疫反应（如哮喘），同时减弱 Th1 型免疫反应（如严重的真菌感染）或 Th17 型免疫反应（如关节炎）。由此推测，PLA₂G5 在不同的免疫疾病中发挥促炎或抗炎作用^[20]。需要注意的是，PLA₂G5 的一些生物学功能与环境甚至物种关系密切。在小鼠腹腔巨噬细胞中，PLA₂G5 摄取酵母多糖后转运至吞噬体，并可

能通过依赖或不依赖于二十烷类合成的机制调节吞噬作用。但在人体相同实验条件下，PLA₂G5 不会转移到吞噬体上。这表明，人体 PLA₂G5 调节吞噬过程可能发生在质膜水平上，而不是吞噬体水平上^[13]。在人巨噬细胞中 PLA₂G5 被 IL-4 上调，通过溶血磷脂乙醇胺（lysosphatidylethanolamine, LPE）水解介导吞噬作用^[21]。LPE 是一种 PLA₂G5 衍生物，参与调节吞噬功能。同时，PLA₂G5 衍生的 LPC 可以通过 c-Rel 的转录活性调控 LPS 诱导的巨噬细胞环氧合酶 2 的产生^[22]。另外，PLA₂G5 也可以通过介导细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）和激活 cPLA₂α，调节小鼠肥大细胞 Toll 样受体 2（toll-like receptor-2, TLR2）依赖性的二十烷类化合物的生成^[23]。这些结果表明 PLA₂G5 具有防御病原体、抗原呈递和调节固有免疫反应的能力。

3.3 PLA₂G5与脂质代谢

在 sPLA₂ 亚型中，PLA₂G5 能够有效水解脂蛋白中的磷脂。同时，肥大的脂肪细胞内的脂肪生成和内质网应激诱导 PLA₂G5 产生，人内脏脂肪组织中 PLA₂G5 的表达与低密度脂蛋白（low density lipoproteins, LDL）血浆水平呈负相关^[24]。如前面信号传导中提及，PLA₂G5 优先水解脂肪超载 LDL 中的 PC，释放不饱和脂肪酸（如油酸和亚油酸）。以上表明 PLA₂G5 有助于控制脂质的质量，即脂肪组织微环境中饱和脂肪酸（有害）和不饱和脂肪酸（有益）之间的平衡。

4 PLA₂G5在疾病中的作用

4.1 PLA₂G5与气道炎症疾病

哮喘是以可逆性气流受限和气道高反应性（air hyperresponsiveness, AHR）为特征的慢性气道炎症疾病，是一种典型的 Th2 介导的过敏反应。气道炎症细胞产生半胱氨酰白三烯（CysLTs）和 PGs 等脂质介质，构成相互作用的复杂网络^[25]。在体内 AA 经 COX 分解产生前列腺素 D₂（PGD₂），通过激活 DP1 受体和 CRTH2 受体发挥诱导作用，而前列腺素 E₂（PGE₂）和前列腺素 I₂（PGI₂）可保护下气道的收缩作用。5-脂氧合酶（5-lipoxygenase, 5-LOX）途径产生的白三烯 B₄（LTB₄）和 CysLTs（包括 LTC₄ 和 LTD₄）以及 LPC 来源的血小板活化因子（platelet activating factor, PAF），促进了哮喘的病理变化。PLA₂G5 在支气管上皮细胞和肺泡吞噬细胞中表达，参与脂质介质的

生成和表面活性物质的降解, 这些紊乱的过程可能导致气道疾病如哮喘和急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndromre, ARDS) 的发生.

过表达 PLA2G5 会导致新生儿因呼吸窘迫而死亡, 这是由于 PLA2G5 能够有效水解二棕榈酰基磷脂酰胆碱 (肺表面活性物质的主要成分), 从而造成肺泡内液体表面张力增大而致肺泡萎陷. 其他 sPLA2 的转基因小鼠并未表现出相同的表型, 这意味着 PLA2G5 在肺微环境中具有以 sn-2 棕榈酸 (C16:0) 水解 PC 的特殊能力^[17].

在卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 免疫诱导的过敏性气道炎症疾病模型中, 内源性 PLA2G5 对支气管周围的上皮细胞、气道平滑肌细胞和炎症细胞浸润肺部具有明显的诱导作用. 在免疫佐剂明矾腹腔注射、OVA 雾化联合诱导小鼠过敏性哮喘模型中观察到, 注射 MCL-3G1 (一种 PLA2G5 的阻断抗体) 可阻断细胞迁移和 AHR 的发生^[26]. 另外, 研究发现 *Pla2g5*^{-/-} 小鼠对屋尘螨 (house dust mite/dermatophagoides farinae, HDM) 引起的 Th2 介导的过敏性肺部炎症有所缓解^[27]. 内源性 PLA2G5 通过多种作用导致过敏性哮喘的发生. 例如, 树突细胞的抗原呈递加工以及激活的巨噬细胞产生趋化因子等^[27-29]. 同时, *Pla2g5*^{-/-} 小鼠反复吸入真菌变应原 *Alternaria alternata* 后, 导致 2 型固有淋巴细胞 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2) 的激活和肺内嗜酸性粒细胞的浸润减少. 巨噬细胞能够通过产生 IL-33、油酸和亚油酸以激活 ILC2^[30].

4.2 PLA2G5与心血管疾病

PLA2G5 在心脏高表达, 表明它可能在心脏的内环境稳态中起作用. 在发生心肌梗死和高血压等心脏应激之后, 多个种群心肌细胞参与重塑过程. PLA2G5 在心肌损害中可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径上调心肌 cPLA₂ α mRNA 表达水平. 通过心肌缺血/再灌注模型研究发现, PLA2G5 的缺失可降低心肌损伤^[31]. PLA2G5 也存在于人主动脉瓣中, 定位于表达 CD68 和 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscles actin, α -SMA) 的细胞内. 研究表明, PLA2G5 的表达与促成骨分子、骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的表达呈正相关. 下调瓣膜间质细胞中 PLA2G5 的表达, 促成骨分子的表达也随

之显著降低, 证实了其在主动脉瓣膜钙化中的作用^[32]. 然而最近研究发现, PLA2G5 通过动员内源性血管保护性脂质, 降低了主动脉夹层风险. 在血管紧张素 II (angiotensin II, AT-II) 诱导主动脉夹层的主动脉中, 内皮 PLA2G5 动员油酸和亚油酸以减轻内质网应激, 增加赖氨酰氧化酶的表达, 从而稳定主动脉的细胞外基质^[33].

LDL 中磷脂的水解和巨噬细胞及泡沫细胞的形成是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块形成的一些早期事件. PLA2G5 在体外能够诱导巨噬细胞形成泡沫细胞. 在 LDL 受体基因缺陷小鼠中, PLA2G5 的过表达导致 AS 病变面积增加, 而骨髓中 PLA2G5 缺乏则降低了主动脉弓和胸主动脉的 AS 病变面积^[34]. 此外, PLA2G5 水解 LDL 和 HDL, 可产生促进平滑肌细胞增殖, 诱发 AS 的产物^[35]. PLA2G5 促进了 AT-II 诱导的腹主动脉瘤的发生与发展, 但对载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因缺陷小鼠 AT-II 诱导的心脏纤维化具有保护作用^[36]. PLA2G5 对 LDL 及血管周围纤维化的双重作用表明, PLA2G5 在不同细胞类型中表达, 或是参与了心血管疾病诊断或治疗过程中细胞的不同激活过程. 一项新的研究表明, 人类至少有一种 PLA2G5 基因多态性表达与早发冠状动脉疾病的易感性有关^[37].

4.3 PLA2G5与关节炎

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性炎症性疾病, 最近学者发现代谢对于滑膜组织及关节软骨具有重要作用, 炎症介质、代谢中间体和免疫细胞均会影响 OA 病理生理中的细胞反应^[38]. 最新数据表明, LPC (18:2) 与 PC (44:3) 的血清水平比值, 可能是检测膝关节 OA 疾病进展的潜在生物标志物. 实验数据显示, 该比值与膝关节 OA 患者外侧室软骨体积整体减少具有高度相关性. LPC (18:2) /PC (44:3) 比值与软骨降解生物标志物软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 和基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1) 水平存在显著相关性, 是检测软骨损伤的标志之一^[39]. 进一步研究表明, 血浆总 LPC/PC 比值对十年内行全关节置换术患者具有预测作用. PC 转化为 LPC 主要由血液中卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT) 和组织中 sPLA₂ 亚型 PLA2G5 催化, 其中组织中 PLA2G5 为主要因素. 在 OA 软骨和滑膜中 PLA2G5 表达显著升高,

促炎细胞因子 IL-6 参与该过程, 促进 PLA2G5 水平升高. 另外, LPC 也被称为溶血磷脂, 是一种有效的膜溶解剂. 它可以使吞噬细胞特异地重新聚集到凋亡部位, 诱导细胞凋亡. 软骨细胞凋亡与 OA 的软骨损伤和发病机制密切相关. 同时, 溶血磷脂是 PAF 的潜在前体, PAF 在炎症反应和介导中发挥重要作用^[39]. *Pla2g5*^{-/-}小鼠表现为关节炎加重, 其原因可能是 *Pla2g5*^{-/-}巨噬细胞清除炎症关节中免疫复合物的能力减弱^[40]. 注射人重组 PLA2G5 蛋白可通过促进巨噬细胞吞噬免疫复合物来改善关节炎.

此外研究表明, PLA2G5 通过激活滑膜成纤维细胞内皮蛋白 C 受体 (endothelial protein C receptor, EPCR), 促进软骨降解、引发炎症, 进而在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 中发挥作用^[41]. EPCR 作为天然抗凝剂活化蛋白 C (activated protein C, APC) 的特异性受体, 介导 APC 的细胞保护作用, 在 RA 滑膜组织中有所表达.

4.4 PLA2G5与代谢综合征

代谢综合征主要是脂代谢紊乱和低度炎症 (low-grade inflammation), 包括肥胖和胰岛素抵抗, 进而引发的一系列代谢性疾病. 研究发现肥大的脂肪细胞可诱导 PLA2G5, 当喂食高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 时, *Pla2g5*^{-/-}小鼠表现为高脂血症. PLA2G5 水解 LDL 中的 PC 释放不饱和脂肪酸, 抑制饱和脂肪酸 (如棕榈酸) 诱导的 M1 巨噬细胞极化, 使免疫平衡转向 M2 状态, 从而对抗脂肪组织炎症、胰岛素抵抗、高脂血症和肥胖^[42]. 同时有学者研究发现 PLA2G5 在胰岛 β 细胞中具有双重作用^[43]. PLA2G5 通过自分泌或旁分泌的方式增强葡萄糖刺激胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS). PLA2G5 的缺乏可导致离体胰岛 β 细胞的 GSIS 减少. 然而对于 *PLA2G5* 基因敲除小鼠, 其胰岛体积增大, 胰岛 β 细胞数量显著增加, 从而补充逆转了由 PLA2G5 缺失而引起的 GSIS 减少, 其总体效应是使 GSIS 分泌增加. 由此可以推测, PLA2G5 很可能是保护胰岛素抵抗中 GSIS 受损的潜在靶点.

4.5 PLA2G5与感染性疾病

多种 sPLA₂ 具有体外杀菌活性. 人 sPLA₂ 对革兰氏阳性菌的抗菌活性排序为: IIA > X > V > XIIA > IB、IIF. *Pla2g5*^{-/-}小鼠对白色念珠菌和大肠杆菌感染更为敏感, 其注射白色念珠菌后, 与野生型小鼠相比, 真菌感染和死亡率增加^[44]. 在 PLA2G5 缺

失的巨噬细胞中, 早期成熟的吞噬体数量减少, 对白色念珠菌的吞噬和杀灭作用有所减弱. 在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中, 气管内给药 24 h 后, 在上皮细胞和肺实质中检测到 PLA2G5 的表达. PLA2G5 的缺失减少了中性粒细胞在肺内的募集^[45]. 此外, 在 LPS 诱导的细胞迁移模型中, PLA2G5 通过上调细胞间黏附因子 (intercellular cell adhesion molecule, ICAM) 和血管细胞黏附因子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM) 及早补充了小鼠气囊灌洗液中白细胞的数量^[46]. 有研究表明, ChPLA₂-V 在体外表现出较强的对革兰氏阳性和阴性菌的杀菌活性, ChPLA₂-V 的相对表达水平在鸡肺病毒感染中显著升高^[5].

4.6 PLA2G5与视网膜变性

良性家族性视网膜斑点 (benign familial fleck retina, BFFR) 是一种先天性眼部发育异常疾病, 其特征是分散在后视网膜多灶性、小而圆、弥漫性的黄白色斑点状病变. 这种斑点是由视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层的交联脂质和蛋白质组成的脂褐素样聚集体, 可引起局部增厚. 脂褐素通常被认为是未消化的细胞物质聚集体, 是膜、线粒体和溶酶体损伤的标志. 人 *PLA2G5* 基因位于 1 号染色体短臂 p36 和 p34 之间, 在人 RPE 细胞中表达. BFFR 是一种常染色体隐性遗传病, 研究发现其发病与 *PLA2G5* 基因的双等位基因突变有关^[47]. 对一例三胞胎近亲家庭 BFFR 研究发现, *PLA2G5* 外显子 3 的区域出现 p.Gly45Cys 突变, 导致 PLA2G5 蛋白第 45 位甘氨酸被半胱氨酸取代. 人 PLA2G5 含有 12 个半胱氨酸, 其中巯基被氧化形成 6 个二硫键, 从而形成胱氨酸, 以稳定其三级结构. PLA2G5 第 45 位的突变产生了额外的半胱氨酸, 错误折叠引起其构象改变, 功能丧失^[48]. 目前, *PLA2G5* 基因突变导致 BFFR 的具体机制尚未阐明. 亦有报道表明, 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 (lysophosphatidylcholine acyltransferase1, LPCAT1) 的缺失也会导致视网膜的退化^[19], 提示 PLA2G5 和 LPCAT1 在 PC 代谢中对视网膜稳态可能存在潜在关联, 为疾病治疗提供可能.

4.7 PLA2G5与肿瘤

越来越多的证据表明, sPLA₂ 参与了多种人类肿瘤的发生与发展, 其中的一些成员被认为是潜在的治疗靶点. 卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是女性生殖系统中恶性程度最高的肿瘤, 复发率较高, 因

此改善OC的预后尤为重要. 有学者通过计算OC的肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB), 分析得到了包括 *PLA2G5* 在内的5个中枢基因. 利用这5个中枢基因构建肿瘤突变负荷相关特征模型, 能够精准预测OC的复发风险. 通过肿瘤免疫微环境分析发现, TMB与肿瘤浸润性免疫有关, 但对于 *PLA2G5* 在OC中如何发挥作用仍需进一步探讨^[49].

神经胶质瘤是中枢神经系统的原发性恶性肿瘤. Wu等^[50]对1047例胶质瘤患者sPLA₂编码基因的表达水平和生存信息分析发现, *PLA2G5*是唯一与高级别胶质瘤 (high-grade gliomas, HGGs) 和低级别胶质瘤 (low-grade gliomas, LGGs) 的不良预后相关的sPLA₂, 并且其基因表达水平与世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 肿瘤分级相关. 过表达 *PLA2G5* 基因可能通过促进胶质瘤的增殖、迁移和血管生成, 在胶质瘤的发生发展过程中发挥作用. 上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在肿瘤细胞转移和化疗耐药的发生中发挥重要作用. 研究表明, AA通过诱导波形蛋白 (vimentin, VIM)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 和基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 的分泌增加, 降低E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 连接水平, 从而促进EMT过程. 同时, AA也可以通过调控E-钙黏蛋白1 (epithelial cadherin/E-cadherin/cadherin 1, CDH1)、VIM和twist家族BHLH转录因子1 (twist family BHLH transcription factor 1, TWIST1) 基因的表达, 加速EMT过程. 另外, 研究发现LGGs和HGGs中野生型易感异柠檬酸脱氢酶1 (isocitrate

dehydrogenase 1, IDH1) 状态与高 *PLA2G5* 基因表达之间存在相关性. 这表明 *PLA2G5* 与IDH1的相互作用影响胶质瘤患者的预后. 然而, *PLA2G5* 作用的确切机制仍有待进一步研究.

5 PLA2G5抑制剂的现状

5.1 合成类抑制剂

a. 吡啶类. 吡啶类化合物能够有效抑制 *PLA2G5*, 迄今为止较为成功的抑制剂是伐瑞拉迪 (varespladib, 别名LY315920) 及其前体药物甲基伐瑞拉迪 (别名LY333013). 这两者均可抑制 *PLA2G5* 活性, 对于炎症疾病有一定的治疗效果^[51].

b. 酰胺类. 2-氧酰胺类化合物类似于底物磷脂或者过渡状态, 可与 *PLA2G5* 的活性位点相结合, 抑制酶的活性^[52]. 其(R)- γ -去甲基亮氨酸衍生物 (图2a) 是 *PLA2G5* 的选择性抑制剂, 但不影响细胞内GIVA PLA₂和GVIA PLA₂的活性^[53].

c. 联苯衍生物. 阿斯利康制药公司曾设计了一系列联苯衍生物, 其中化合物AZD2716 (图2b) 显示良好的跨物种临床前药代动力学特性, 可以抑制 *PLA2G2A*、*PLA2G5* 和 *PLA2G10* (IC_{50} 值分别为10、40和400 nmol/L), 是一种新型、高效的 *PLA2G5* 抑制剂^[54].

d. 硅导向识别的抑制剂 (1,3,5-三氮卓-2,6-二酮类). Muller等^[55]通过高通量对接, 从蛋白质数据库中筛选出2150个给药活性位点, 以确定共享1,3,5-三氮卓-2,6-二酮支架的靶标组合. 实验表明, 该类化合物对 *PLA2G5* 具有微摩尔级亲和力, 能够抑制其活性.

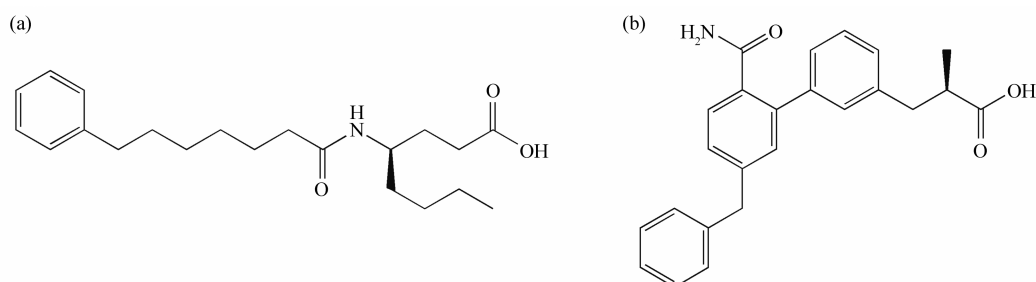


Fig. 2 Chemosynthetic inhibitor of PLA2G5

图2 PLA2G5化学合成抑制剂

(a) 2-氧酰胺(R)- γ -去甲基亮氨酸衍生物; (b) AZD2716.

5.2 磷脂类似物

鞘脂 (sphingolipids) 是一类含有鞘脂基骨干的磷脂, 是生物膜结构的重要组成部分, 参与各种重要的细胞信号传导和生理过程. 有研究发现 sPLA₂ 的活性受神经酰胺和鞘磷脂 (sphingomyelin, SM) 等鞘脂的调节. SM 是 PC 的不可水解结构类似物, 可竞争性地抑制 sPLA₂, 补充外源性 SM 可以逆转 PLA2G5 诱导的 AA 释放. 因此, SM 在调节 PLA2G5 活性和酶诱导的细胞毒性中起着重要作用, 对 PLA2G5 有抑制作用^[56].

5.3 天然抑制剂

a. 黄细心. 黄细心 (*Boerhaavia diffusa* L.), 别名黄寿丹、沙参, 是紫茉莉科 (Nyctaginaceae) 黄细心属 (*Boerhaavia*) 多年生蔓性草本植物. Giresha 等^[57] 研究发现, 黄细心乙醇提取物 (ethanolic extract of *Boerhaavia diffusa*, EEBD) 可抑制体内和体外 sPLA₂, 进而缓解炎症. 实验表明, EEBD 对蝰蛇毒磷脂酶 A₂ (VRV-PLA₂-V) 活性具有明显抑制作用. 体外抗氧化活性与 sPLA₂ 抑制活性呈正相关, 并且提取物对 sPLA₂ 诱导的小鼠脚掌水肿和间接溶血活性有保护作用.

b. 齐墩果酸. 齐墩果酸 (oleanolic acid) 是一种三萜类化合物, 存在于多种重要药用植物中. Dharmappa 等^[58] 早期研究表明, 齐墩果酸对蛇毒磷脂酶 V (VRV-PL-V) 具有浓度依赖性抑制作用, 其 IC₅₀ 值为 3.08 μmol/L. 将 Ca²⁺ 浓度从 2.5 mmol/L 增至 15 mmol/L, 或将底物浓度提高至 180 nmol/L 时, 均不影响其抑制作用. 齐墩果酸增强了 VRV-PL-V 的相对荧光强度. 在齐墩果酸作用下, VRV-PL-V 的远紫外圆二色谱发生了明显的位移, 证明齐墩果酸与 sPLA₂ 酶活性中心直接相互作用, 形成 sPLA₂-齐墩果酸复合物, 属于不可逆性抑制作用^[58]. 这为研究 PLA2G5 的抑制剂用于治疗关节炎等炎性疾病提供可能.

c. 叙利亚牛至. Alonazi 等^[59] 对沙特阿拉伯利雅得北部 AL-Amariah 地区采集的叙利亚牛至 (*Origanum syriacum*) (沙特国王大学编号 KSU: No24304) 利用蒸馏水和乙醇提取浓缩, 进而采用超气相色谱——三重四级杆质谱联用仪 (triple quadrupole mass spectrometer, TSQ) 分别对其提取物中的有机成分及相对浓度进行鉴定分析, 结果在水提取物中得到 3 种化学成分, 分别是香芹醇 (carvacrol) (酚类单萜)、百里香醌 (thymoquinone) 和葛缕醇 (carveol) (单萜醇).

在乙醇提取物中得到了 12 种次级代谢产物, 其中香芹醇及其异构体百里香醌的含量最高, 分别为 44.49 % 和 15.67 %. 体外活性研究表明, 50 mg/L 和 100 mg/L *O. syriacum* 水提取物对 PLA2G5 均有一定抑制作用, 而 *O. syriacum* 乙醇提取物在相同条件下对 PLA2G5 抑制作用更强, 抑制率分别达到了 99.35 % 和 100.00 %. 细胞毒性实验研究显示, *O. syriacum* 水提取物没有细胞毒性, 而 *O. syriacum* 乙醇提取物对不同细胞系的细胞毒性不一. *O. syriacum* 乙醇提取物在 25~200 mg/L 浓度范围内对人结肠癌细胞系 HCT-116 细胞和 Lovo 没有明显的细胞毒性. 但 *O. syriacum* 乙醇提取物对人乳腺癌细胞系 MCF7 具有明显的抗增殖活性, 其 IC₅₀ 值为 6.40 mg/L. 因此 *O. syriacum* 水和乙醇提取物仍有待进行更深入的研究, 探索其成为 PLA2G5 有效抑制剂的可能.

6 总结与展望

PLA2G5 属于一类特殊的磷脂水解酶, 近年来有关该酶的生物学功能和在炎症、肿瘤、AS 等疾病中的作用多有报道, 但以其为靶点的相关实验药物研究较少. 相信对 PLA2G5 在机体内作用机制深入的研究, 将促进以其为靶点的新型药物的研发.

参 考 文 献

- [1] Nikolaou A, Kokotou M G, Vasilakaki S, *et al.* Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, **1864**(6): 941-956
- [2] Vasquez A M, Mouchlis V D, Dennis E A. Review of four major distinct types of human phospholipase A2. *Adv Biol Regul*, 2018, **67**: 212-218
- [3] Murakami M, Taketomi Y, Girard C, *et al.* Emerging roles of secreted phospholipase A2 enzymes: lessons from transgenic and knockout mice. *Biochimie*, 2010, **92**(6): 561-582
- [4] Samuchiwal S K, Balestrieri B. Harmful and protective roles of group V phospholipase A2: current perspectives and future directions. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, **1864**(6): 819-826
- [5] Karray A, Bou Ali M, Kharrat N, *et al.* Antibacterial, antifungal and anticoagulant activities of chicken PLA2 group V expressed in *Pichia pastoris*. *Int J Biol Macromol*, 2018, **108**: 127-134
- [6] Mouchlis V D, Chen Y, Mccammon J A, *et al.* Membrane allostery and unique hydrophobic sites promote enzyme substrate specificity. *J Am Chem Soc*, 2018, **140**(9): 3285-3291
- [7] Masuda S, Murakami M, Ishikawa Y, *et al.* Diverse cellular localizations of secretory phospholipase A2 enzymes in several

- human tissues. *Biochim Biophys Acta*, 2005, **1736**(3): 200-210
- [8] Valentin E, Singer A G, Ghomashchi F, *et al.* Cloning and recombinant expression of human group IIF-secreted phospholipase A(2). *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **279**(1): 223-228
- [9] Rouault M, Bollinger J G, Lazdunski M, *et al.* Novel mammalian group XII secreted phospholipase A2 lacking enzymatic activity. *Biochemistry*, 2003, **42**(39): 11494-11503
- [10] Singer A G, Ghomashchi F, Le Calvez C, *et al.* Interfacial kinetic and binding properties of the complete set of human and mouse groups I, II, V, X, and XII secreted phospholipases A2. *J Biol Chem*, 2002, **277**(50): 48535-48549
- [11] Scott K F, Graham G G, Bryant K J. Secreted phospholipase A2 enzymes as therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*, 2003, **7**(3): 427-440
- [12] Ishizaki J, Suzuki N, Higashino K, *et al.* Cloning and characterization of novel mouse and human secretory phospholipase A(2)s. *J Biol Chem*, 1999, **274**(35): 24973-24979
- [13] Astudillo A M, Balboa M A, Balsinde J. Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, **1864**(6): 772-783
- [14] Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, *et al.* Recent progress in phospholipase A(2) research: from cells to animals to humans. *Prog Lipid Res*, 2011, **50**(2): 152-192
- [15] Mouchlis V D, Dennis E A. Phospholipase A2 catalysis and lipid mediator lipidomics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, **1864**(6): 766-771
- [16] Karray A, Madiha B A, Raida J, *et al.* Hydrolysis of three different head groups phospholipids by chicken group V phospholipase A2 using the monomolecular film technique. *Biosci Rep*, 2020, **40**(1): BSR20192053
- [17] Murakami M, Sato H, Taketomi Y. Updating phospholipase A2 biology. *Biomolecules*, 2020, **10**(10): 1475-1488
- [18] Menschikowski M, Hagelgans A, Nacke B, *et al.* Epigenetic control of group V phospholipase A2 expression in human malignant cells. *Tumor Biol*, 2015, **37**(6): 8097-8105
- [19] Murakami M, Sato H, Miki Y, *et al.* A new era of secreted phospholipase A2. *J Lipid Res*, 2015, **56**(7): 1248-1261
- [20] Sato H, Taketomi Y, Murakami M. Metabolic regulation by secreted phospholipase A2. *Inflamm Regen*, 2016, **36**(1): 7-13
- [21] Rubio J M, Rodriguez J P, Gil-De-Gomez L, *et al.* Group V secreted phospholipase A2 is upregulated by IL-4 in human macrophages and mediates phagocytosis *via* hydrolysis of ethanolamine phospholipids. *J Immunol*, 2015, **194**(7): 3327-3339
- [22] Ruiperez V, Casas J, Balboa M A, *et al.* Group V phospholipase A2-derived lysophosphatidylcholine mediates cyclooxygenase-2 induction in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J Immunol*, 2007, **179**(1): 631-638
- [23] Kikawada E, Bonventre J V, Arm J P. Group V secretory PLA2 regulates TLR2-dependent eicosanoid generation in mouse mast cells through amplification of ERK and cPLA2alpha activation. *Blood*, 2007, **110**(2): 561-567
- [24] Sato H, Kato R, Isogai Y, *et al.* Analyses of group III secreted phospholipase A2 transgenic mice reveal potential participation of this enzyme in plasma lipoprotein modification, macrophage foam cell formation, and atherosclerosis. *J Biol Chem*, 2008, **283**(48): 33483-33497
- [25] Nolin J D, Murphy R C, Gelb M H, *et al.* Function of secreted phospholipase A2 group-X in asthma and allergic disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, **1864**(6): 827-837
- [26] Munoz N M, Meliton A Y, Arm J P, *et al.* Deletion of secretory group V phospholipase A2 attenuates cell migration and airway hyperresponsiveness in immunosensitized mice. *J Immunol*, 2007, **179**(7): 4800-4807
- [27] Giannattasio G, Fujioka D, Xing W, *et al.* Group V secretory phospholipase A2 reveals its role in house dust mite-induced allergic pulmonary inflammation by regulation of dendritic cell function. *J Immunol*, 2010, **185**(7): 4430-4438
- [28] Henderson W R J, Ye X, Lai Y, *et al.* Key role of group V secreted phospholipase A2 in Th2 cytokine and dendritic cell-driven airway hyperresponsiveness and remodeling. *Plos One*, 2013, **8**(2): e56172
- [29] Ohta S, Imamura M, Xing W, *et al.* Group V secretory phospholipase A2 is involved in macrophage activation and is sufficient for macrophage effector functions in allergic pulmonary inflammation. *J Immunol*, 2013, **190**(12): 5927-5938
- [30] Yamaguchi M, Samuchiwal S K, Quehenberger O, *et al.* Macrophages regulate lung ILC2 activation *via* Pla2g5-dependent mechanisms. *Mucosal Immunol*, 2018, **11**(3): 615-626
- [31] Ishikawa Y, Komiyama K, Masuda S, *et al.* Expression of type V secretory phospholipase A in myocardial remodelling after infarction. *Histopathology*, 2005, **47**(3): 257-267
- [32] Suzuki K, Takahashi S, Watanabe K, *et al.* The expression of groups IIE and V phospholipase A2 is associated with an increased expression of osteogenic molecules in human calcified aortic valves. *J Atheroscler Thromb*, 2014, **21**(12): 1308-1325
- [33] Watanabe K, Taketomi Y, Miki Y, *et al.* Group V secreted phospholipase A2 plays a protective role against aortic dissection. *J Biol Chem*, 2020, **295**(30): 10092-10111
- [34] Bostrom M A, Boyanovsky B B, Jordan C T, *et al.* Group V secretory phospholipase A2 promotes atherosclerosis: evidence from genetically altered mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**(3): 600-606
- [35] Pruzanski W, Kopilov J, Kuksis A. Hydrolysis of lipoproteins by sPLA2's enhances mitogenesis and eicosanoid release from vascular smooth muscle cells: diverse activity of sPLA2's IIA, V and X. *Prostag Oth Lipid M*, 2016, **122**: 64-68
- [36] Boyanovsky B B, Bailey W, Dixon L, *et al.* Group V secretory phospholipase A2 enhances the progression of angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms but confers protection against angiotensin II-induced cardiac fibrosis in apoE-deficient

- mice. *Am J Pathol*, 2012, **181**(3): 1088-1098
- [37] Vargas-Alarcon G, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, *et al.* The (G > A) rs11573191 polymorphism of PLA2G5 gene is associated with premature coronary artery disease in the mexican mestizo population: the genetics of atherosclerotic disease mexican study. *Biomed Res Int*, 2014, **2014**: 931361
- [38] Mobasher A, Rayman M P, Gualillo O, *et al.* The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, **13**(5): 302-311
- [39] Zhai G, Pelletier J-P, Liu M, *et al.* Activation of the phosphatidylcholine to lysophosphatidylcholine pathway is associated with asteroarthritis knee cartilage volume loss over time. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 9648-9748
- [40] Boilard E, Lai Y, Larabee K, *et al.* A novel anti-inflammatory role for secretory phospholipase A2 in immune complex-mediated arthritis. *EMBO Mol Med*, 2010, **2**(5): 172-187
- [41] Xue M, Shen K, Mckelvey K, *et al.* Endothelial protein C receptor-associated invasiveness of rheumatoid synovial fibroblasts is likely driven by group V secretory phospholipase A2. *Arthritis Res Ther*, 2014, **16**(1): R44
- [42] Sato H, Taketomi Y, Ushida A, *et al.* The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab*, 2014, **20**(1): 119-132
- [43] Shridas P, Noffsinger V P, Trumbauer A C, *et al.* The dual role of group V secretory phospholipase A2 in pancreatic β -cells. *Endocrine*, 2017, **58**(1): 47-58
- [44] Balestrieri B, Maekawa A, Xing W, *et al.* Group V secretory phospholipase A2 modulates phagosome maturation and regulates the innate immune response against *Candida albicans*. *J Immunol*, 2009, **182**(8): 4891-4898
- [45] Munoz N M, Meliton A Y, Meliton L N, *et al.* Secretory group V phospholipase A2 regulates acute lung injury and neutrophilic inflammation caused by LPS in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, **296**(6): L879-887
- [46] Lapointe S, Brkovic A, Cloutier I, *et al.* Group V secreted phospholipase A2 contributes to LPS-induced leukocyte recruitment. *J Cell Physiol*, 2010, **224**(1): 127-134
- [47] Khan M I, Hariprasad G. Human secretory phospholipase A2 mutations and their clinical implications. *J Inflamm Res*, 2020, **13**: 551-561
- [48] Bin N J, Heng H M, Poh R, *et al.* Phospholipase A2 group V in benign familial fleck retina in a set of triplets. *Retina*, 2015, **35**(6): 1266-1272
- [49] Bi F, Chen Y, Yang Q. Significance of tumor mutation burden combined with immune infiltrates in the progression and prognosis of ovarian cancer. *Cancer Cell Int*, 2020, **20**: 373
- [50] Wu C W, Su J, Wang X Y, *et al.* Overexpression of the phospholipase A2 group V gene in glioma tumors is associated with poor patient prognosis. *Cancer Manag Res*, 2019, **11**: 3139-3152
- [51] Dennis E A, Cao J, Hsu Y-H, *et al.* Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem Rev*, 2011, **111**(10): 6130-6185
- [52] Six D A, Barbayianni E, Loukas V, *et al.* Structure-activity relationship of 2-oxoamide inhibition of group IVA cytosolic phospholipase A2 and group V secreted phospholipase A2. *J Med Chem*, 2007, **50**(17): 4222-4235
- [53] Antonopoulou G, Barbayianni E, Magrioti V, *et al.* Structure-activity relationships of natural and non-natural amino acid-based amide and 2-oxoamide inhibitors of human phospholipase A(2) enzymes. *Bioorg Med Chem*, 2008, **16**(24): 10257-10269
- [54] Giordanetto F, Pettersen D, Starke I, *et al.* Discovery of AZD2716: a novel secreted phospholipase A(2) (sPLA(2)) inhibitor for the treatment of coronary artery disease. *ACS Med Chem Lett*, 2016, **7**(10): 884-889
- [55] Muller P, Lena G, Boilard E, *et al.* In silico-guided target identification of a scaffold-focused library: 1,3,5-triazepan-2,6-diones as novel phospholipase A2 inhibitors. *J Med Chem*, 2006, **49**(23): 6768-6778
- [56] Nakamura H, Wakita S, Yasufuku K, *et al.* Sphingomyelin regulates the activity of secretory phospholipase A2 in the plasma membrane. *J Cell Biochem*, 2015, **116**(9): 1898-1907
- [57] Giresha A S, Pramod S N, Sathisha A D, *et al.* Neutralization of inflammation by inhibiting *in vitro* and *in vivo* secretory phospholipase A(2) by ethanol extract of *Boerhaavia diffusa* L. *Pharmacognosy Res*, 2017, **9**(2): 174-181
- [58] Dharmappa K K, Kumar R V, Nataraju A, *et al.* Anti-inflammatory activity of oleanolic acid by inhibition of secretory phospholipase A2. *Planta Med*, 2009, **75**(3): 211-215
- [59] Alonazi M A, Jemel I, Moubayed N, *et al.* Evaluation of the *in vitro* anti-inflammatory and cytotoxic potential of ethanolic and aqueous extracts of *Origanum syriacum* and *Salvia lanigera* leaves. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, **28**(16): 19890-19900

Advances in Biological Functions and Inhibitors of Secretory Phospholipase PLA2G5*

CI Yu-Ying¹⁾, ZHANG Wei-Dong¹⁾, LIN Yong²⁾, SU Jing³⁾, ZHANG Yang^{1)**}

(¹⁾College of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130022, China;

²⁾Changchun Central Hospital, Changchun 130051, China; ³⁾Jilin Cancer Hospital, Changchun 130012, China)

Abstract Phospholipase A₂ is an important enzyme with many family members. As a special member of the phospholipase A₂ superfamily, secretory phospholipase PLA2G5 is expressed in both immune and non-immune cells. Studies have shown that PLA2G5 is tissue and cell specific, and its biological functions are even related to species and environment. Many researchers have studied PLA2G5 in humans as well as in transgenic and knockout mice, and have gained a deeper understanding of its biological and pathophysiological effects. The *PLA2G5* gene is located on mouse chromosome 4 and human chromosome 1. It encodes a protein with a molecular mass of 14 ku, highly conserved Ca²⁺ binding loop and enzyme binding site, and contains only 6 disulfide bonds without specific sulfur bonds of group I and II sPLA₂, N-terminal propeptide, insertion and C-terminal extension. PLA2G5 has a variety of biological functions. It can not only bind to heparan sulfate proteoglycans through a cluster of negatively charged residues, but also bind to membrane phosphatidylcholine with high affinity, release arachidonic acid, initiate eicosanoid cascade reaction, and then conduct signal transduction. Meanwhile, it can help against pathogens, present antigens, serve as Th2/M2 to regulate the innate immune response, and play an anti-inflammatory or pro-inflammatory role in different immune diseases. In addition, PLA2G5 can effectively hydrolyze phospholipids in lipoproteins, which helps to control the quality of lipids and participate in lipid metabolism. PLA2G5 induces airway inflammatory diseases such as asthma and acute respiratory distress syndrome. It is closely related to cardiac homeostasis and can reduce the risk of aortic dissection, but it can also aggravate atherosclerosis and has dual effects on low density lipoprotein and perivascular fibrosis. It is a potential biomarker for detecting the progression of knee osteoarthritis and can trigger inflammatory response in rheumatoid arthritis. It can improve metabolic syndrome, fight against adipose tissue inflammation, insulin resistance, hyperlipidemia and obesity. It has antibacterial activity against Gram-positive bacteria, and *Pla2g5*^{-/-} mice are more sensitive to *Candida albicans* and *Escherichia coli* infection. Besides, mutations in *PLA2G5* gene site 45 produce extra cysteine, causing conformational changes that lead to the development of benign familial retina macular disease. Mutation or overexpression of PLA2G5 can also affect the occurrence and development of human malignant tumors. Studies have shown that overexpression of PLA2G5 is a marker of poor prognosis for gliomas. A tumor mutation load model based on *PLA2G5* gene can accurately predict the recurrence risk of ovarian cancer. Furthermore, several synthetic inhibitors, including silicon-directed recognition inhibitors of indole-amide-biphenyl derivatives, phospholipid analogs, and potential natural inhibitors such as olanolic acid syrenic oregano, have certain inhibitory effects on PLA2G5. These results provide theoretical bases for novel therapeutic approaches targeting PLA2G5.

Key words secretory phospholipase PLA2G5, signal transduction, lipid metabolism, airway inflammation disease, arthritis, inhibitors

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0322

* This work was supported by grants from the Science and Technology Development Plan of Jilin Province (20180101302JC) and the Youth Technology Backbone Training Program of Health Department of Jilin Province (2017Q020).

** Corresponding author.

Tel: 86-431-85619252, E-mail: zyang@jlu.edu.cn

Received: January 4, 2021 Accepted: April 6, 2021