

- Interv Card Electrophysiol, 2009, 26(2): 143-149.
- [7] Novak V, Novak P, Spies JM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. Stroke, 1998, 29(1): 104-111.
- [8] Gupta D, Nair MD. Neurogenic orthostatic hypotension: chasing "the Fall". Postgrad Med J, 2008, 84(987): 6-14.
- [9] Lagi A, Spini S. Clinostatic Hypertension and Orthostatic Hypotension. J Clin Cardiol, 2010, 33(6): E10-E15.
- [10] EHRA, HFA, HRS. Eur Heart J, 2009, 30: 2631-2671.
- [11] Weimer LH. Autonomic Testing Common Techniques and Clinical Applications. Neurologist, 2010, 16(4): 215-222.
- [12] Low PA, Singer W. Update on Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. Lancet Neurol, 2008, 7(5): 451-458.
- [13] Figueroa JJ, Basford JR, Low PA, et al. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. Cleve Clin J Med, 2010, 77(5): 298-306.
- [14] Sampson EE, Burnham PS, Andrens BJ. Functional electrical stimulation effect on orthostatic Hypotension after spinal cord injury. J, Arch Phys Med Rehabil, 2000, 8(2): 139-1431.
- [15] Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine Treatment Trial in Neurogenic. Arch Neurol, 2006, 63(14): 513-518.
- [16] Shibao C, Luis E, Yu C, et al. Comparative Efficacy of Yohimbine Against Pyridostigmine for the Treatment of Orthostatic Hypotension in Autonomic Failure. J Hypertension, 2010, 56(5): 847-851.
- [17] Kaufmann H, L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): a new therapy for neurogenic orthostatic hypotension. Clin Auton Res, 2008, 18(Suppl 1): 19-24.

## 纹状体富集的酪氨酸磷酸酶在阿尔茨海默病发病中的作用

宗黎霞,李昱 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科,辽宁省沈阳市 110001

**摘要:**纹状体富集的蛋白酪氨酸磷酸酶(STEP)作为大脑特有的一种酪氨酸磷酸酶,对突触可塑性、神经元生存及发展等具有重要调节作用。 $A\beta$ 寡聚体在阿尔茨海默病(AD)早期引发级联反应损害突触功能并导致突触及神经元减少,导致认知障碍。在AD转基因动物脑组织及AD患者前额叶,STEP61的表达增高, $A\beta$ 处理的神经元STEP表达及活性升高,本文将探讨STEP的调节功能及STEP与 $A\beta$ 之间的相互作用在AD发病中的意义。

**关键词:**阿尔茨海默病;突触可塑性;纹状体富集的蛋白酪氨酸磷酸酶;认知障碍

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以记忆及认知功能损害为主要临床表现的中枢神经系统变性疾病, $A\beta$ 突触毒性假说认为可溶性的 $A\beta$ 寡聚体引起突触功能障碍和数量减少,导致认知障碍,是AD发病的始动环节。在AD动物模型中,淀粉样斑块形成前已有突触功能的破坏和突触减少;可溶性 $A\beta$ 可以导致突触功能障碍、阻断长时程增强(Long-term potentiation, LTP)并损害动物认知功能,且有证据表明认知功能障碍程度与突触减少及功能障碍呈正相关<sup>[1,2]</sup>。此外,神经元减

少、神经递质异常、氧化应激等也参与了该病的病理过程。

纹状体富集的蛋白酪氨酸磷酸酶(striatal enriched tyrosine phosphatase, STEP)是一种中枢神经系统特有的酪氨酸磷酸酶,对突触可塑性<sup>[3,4]</sup>、神经元生存及发展<sup>[5-7]</sup>等具有重要调节作用。研究表明 $A\beta$ 可以引起STEP水平及活性增高,并通过STEP调节突触膜上NMDAR的内吞<sup>[10-12]</sup>;STEP在AD患者前额叶及一些AD转基因动物脑组织的表达增高,且在AD转基因动物模型(3xTg-AD小鼠和

收稿日期:2011-06-09;修回日期:2011-09-13

作者简介:宗黎霞(1986-),女,在读硕士,主要从事阿尔茨海默病的发病与治疗研究。

通讯作者:曹云鹏(1963-),男,教授,博士,主任医师,博士生导师。Email:ypengcao@yahoo.com。

Tg2576 小鼠)中,即使  $A\beta$  水平较高,STEP 基因敲除也可逆转 AD 相关的细胞分子改变及认知损害<sup>[12,13]</sup>。目前对于 STEP 在 AD 发病中的作用尚无定论,本文将从三个方面即 STEP 对突触可塑性、神经元存亡及  $A\beta$  毒性的调节来分析 STEP 在 AD 发病中的作用。

## 1 STEP 的分布及分子性质

STEP 主要包括广泛表达于海马、杏仁核、纹状体、皮质等脑区的 STEP<sub>61</sub> 和仅有纹状体表达的 STEP<sub>46</sub>。STEP<sub>46</sub> 存在于神经元胞浆中,而 STEP<sub>61</sub> 则存在于神经元突触后致密物及内质网上<sup>[3]</sup>。与其他蛋白酪氨酸磷酸酶一样,STEP 的功能区由酪氨酸磷酸酶催化序列 (protein tyrosine phosphatase, PTP) 和激酶作用位点 (kinase-interaction motif, KIM) 构成。STEP 通过 KIM 与底物激活区域内的酪氨酸位点结合后,通过 PTP 催化该位点去磷酸化进而使底物失活。目前已知的 STEP 的底物有 MAPKs 家族的 ERK1/2 和 p38、酪氨酸激酶 Fyn、谷氨酸受体 NMDAR 的 NR2B 亚基等。STEP 自身的活性也受磷酸化和去磷酸化控制:多巴胺/D1 受体激活后,通过与其偶联的  $G_{\alpha s}$  使细胞内 cAMP 升高,从而激活 PKA,PKA 使 STEP 调节位点内一个丝氨酸残基磷酸化导致 STEP 失活;谷氨酸/NMDA 受体激活则促使  $Ca^{2+}$  内流激活钙调磷酸酶 (calcineurin) 使该丝氨酸残基去磷酸化而激活 STEP。此外,STEP 活性还受局部转录和 (或) 翻译水平、钙蛋白酶水解速度、泛素-蛋白酶体的降解能力及是否形成聚合体的影响<sup>[3,4]</sup>。

## 2 STEP 对突触可塑性的调节

### 2.1 STEP 调节 NMDAR 和 AMPAR 在突触膜表面的表达及功能

NMDAR 是离子型谷氨酸受体,对突触传递、突触可塑性、学习和记忆有重要作用。正常情况下 NMDAR 在突触膜表面的表达处于动态平衡,STEP<sub>61</sub> 作为 NMDAR 复合体的一部分,可以直接使 NR2B 亚基的 Tyr<sup>1472</sup> 去磷酸化,导致 NR2B 与突触后致密蛋白 PSD-95 的结合减弱,引起 NR1/NR2 复合体的内吞;体外实验中,STEP 抗体或干扰 RNA (STEP-RNAi) 均可引起突触表面 NMDAR 升高,同时实验测得刺激 NMDAR 引起的  $Ca^{2+}$  内流峰值增加,细胞  $Ca^{2+}$  内流总值增加,NMDAR 下游信号蛋白如 ERK、CREB 的活化增加<sup>[10,11]</sup>,ERK 也是 STEP 的底物之一,可见 STEP 不仅调节 NMDAR 在突触膜

上的表达,还调控其下游的信号转导。 $A\beta$  能够促进神经元表面 NMDAR 的内吞并抑制其下游信号转导,研究表明这种调节作用是通过 STEP 完成的,STEP 基因敲除后,向神经元培养基中加入  $A\beta$  不能再引起 NMDAR 的内吞。研究表明, $A\beta$  可以结合并激活  $\alpha$ -7 烟碱型乙酰胆碱受体 ( $\alpha$ -7 nAChR),引起  $Ca^{2+}$  内流并激活钙调磷酸酶,使 STEP 去磷酸化而激活<sup>[11]</sup>,此外, $A\beta$  可以抑制泛素-蛋白酶体系统减少 STEP 降解<sup>[12]</sup>。STEP 水平及活性的升高直接或间接 (通过 Fyn) 使 NR2B 去磷酸化增加,进而引起 NMDAR 在突触表面的表达减少及电活动和神经传递的减少。

AMPA 是代谢型谷氨酸受体,其对突触可塑性、谷氨酸神经递质传导同样具有重要作用,STEP 同时也调节 AMPAR 在神经元表面的运输。研究表明代谢型谷氨酸受体激动剂 DHPG 可以引起 AMPAR 的内吞,这与 DHPG/mGluR5 引起的 STEP mRNA 在突触膜的翻译有关,增多的 STEP 使得 mGluR2 亚基去磷酸化而引起 AMPAR 的内吞,用可渗入细胞的突变 TAT-STEP<sup>[C/S]</sup> 能阻止该过程。STEP 基因敲除的小鼠神经元表面 AMPAR 水平升高,且 DHPG 刺激不能再引起 GluR1/GluR2 的内吞,但在加入野生 STEP 后恢复 DHPG 诱导的 AMPAR 内吞,目前 STEP 调节的具体酪氨酸残基位点尚不清楚<sup>[14]</sup>。

### 2.2 STEP 通过对 Fyn 的调节影响突触功能

Fyn 是 Src 家族非受体型酪氨酸激酶的一员,能催化谷氨酸受体 NR2B 亚基的 Tyr<sup>1472</sup> 磷酸化,促进 NMDAR 与突触后致密蛋白 PSD-95 紧密结合,从而调节该受体在突触后膜的表达,STEP 催化 Fyn 的 Tyr<sup>416</sup> 位点 (另有研究认为是 Tyr<sup>420</sup> 位点) 去磷酸化,使 Fyn 失活而抑制该过程。一项研究表明在 AD 鼠模型中 p-Fyn 下调,其可能机制是由于 STEP 活性增高<sup>[15]</sup>;STEP 基因敲除 (KO) 的 AD 三转基因鼠模型 p-Fyn 显著升高并伴有 NMDAR 突触膜表达增高,LTP 增强,突触可塑性及认知功能的提高<sup>[13]</sup>。

### 2.3 STEP 通过 MAPKs 家族的 ERK1/2 调节突触可塑性

ERK1/2 (extracellular regulated kinase 1 and 2) 能激活基因转录,促进蛋白合成,促进长时程增强 (LTP)、增强突触可塑性,维持并巩固记忆。STEP 使 ERK 的 Tyr<sup>204</sup> 位点去磷酸化而失活。可以直接转

染进入细胞的 TAT-STEP 能与 ERK 结合,在胞质中捕获 ERK,进而限制其活动性及下游的信号转导<sup>[4]</sup>;STEP 基因敲除小鼠基础 p-ERK 水平及谷氨酸受体激动剂 DHPG 诱导的 p-ERK 升高水平均显著高于对照组,且 ERK 信号途径下游的转录因子 Elk1 和 CREB 活性升高,在空间学习和记忆的检测中具有更高的行为灵活性及准确性<sup>[16,17]</sup>;AD 转基因鼠脑内 STEP 升高,p-ERK 水平低于正常鼠,STEP 基因敲除后,p-ERK 升高,海马突触可塑性增强,认知功能提高<sup>[13]</sup>。

### 3 STEP 通过 p38 或 ERK 调节神经元存亡

除增强突触可塑性外,ERK 对神经元的生存亦具有重要作用;与 ERK 相比,p38 可诱导长时程抑制(LTD),抑制突触增强,并能激活促凋亡途径,促进神经元死亡。STEP 同时调节二者活性,这似乎矛盾,但研究表明 ERK 的持续激活亦能够激活促凋亡信号途径而诱导神经元凋亡。谷氨酸刺激 NMDAR 后,经 NR2A 亚基介导的  $\text{Ca}^{2+}$  内流可同时快速激活 ERK 及 p38,但随后经 NR2B 亚基介导的更强大的  $\text{Ca}^{2+}$  跨膜内流激活 STEP,使得 p-ERK 及 p38 同时减少<sup>[6,7,18]</sup>。该过程中激活的 STEP 对 ERK 的激活时间起限制作用,同时还抑制 p38 活性,对神经元起保护作用。试验中加入酪氨酸磷酸酶抑制剂可导致海马皮质神经元死亡<sup>[6]</sup>。另一项研究指出突触膜的 NMDAR 激活能促进 STEP61 被泛素-蛋白酶体系统降解,引起 p-ERK 的升高;而刺激突触外的 NMDAR 则促使 STEP 在 KIM 位点内被钙蛋白酶降解,引起 p38 的升高。该研究认为突触和突触之外的 NMDAR 刺激之所以分别选择性的激活 ERK 和 p38,是因为两者分布的差异:p38 主要表达于突触外的膜结构上,而 ERK 在突触及突触外的表达并无明显差别<sup>[19]</sup>。在谷氨酸兴奋毒性模型中,大量谷氨酸持续刺激下,突触外的 NMDAR 被激活,大量  $\text{Ca}^{2+}$  内流导致 STEP 被钙蛋白酶降解,ERK、p38 持续激活,神经元死亡;向谷氨酸兴奋毒性模型中加入 TAT-STEP,可有效避免神经元损伤及减少<sup>[6,7]</sup>。在缺血性卒中、脑外伤及一些神经变性病(如 AD 等)病理情况下,细胞外的谷氨酸明显增加,由 STEP 被钙蛋白酶降解引起的 p38 和 p-ERK 的持续升高是这种情况下神经元死亡的重要原因,而 TAT-STEP 也的确被证明具有神经保护作用<sup>[19]</sup>。此外,研究表明氧化应激可以诱导 STEP61 聚合形成寡聚体而失去活性,从而引起

p38 和 p-ERK 的持续激活。向神经元培养基中加入过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ ),可观察到 STEP61 寡聚体呈剂量、时间依赖性增加,p-ERK 增多<sup>[20]</sup>。AD 病理过程中氧化应激所诱导的神经元死亡可能与 STEP 失活有关。

## 4 STEP 对 A $\beta$ 毒性的调节

### 4.1 STEP 通过 NMDAR 和 AMPAR 调节 A $\beta$ 毒性

近来有研究指出 A $\beta$  寡聚体在突触后膜(树突)的定位需要 NMDAR,尽管 A $\beta$  并不与 NMDAR 直接结合,但下调突触膜 NMDAR 表达后,可引起 A $\beta$  与神经元的结合减少,并可阻止 A $\beta$  寡聚体诱发的氧化应激<sup>[21]</sup>。此外,慢性的突触外 NMDAR 激活能促进淀粉蛋白源性 KPI-APP 的表达,进而促进 A $\beta$  的释放,NMDAR 拮抗剂美金刚可呈剂量依赖性地抑制上述 KPI-APP 源性 A $\beta$  释放<sup>[22]</sup>。AMPA 也参与 A $\beta$  寡聚体在神经元的定位,用药物抑制或去除 AMPAR 在神经元表面的表达后,A $\beta$  寡聚体在神经元的结合减少<sup>[23]</sup>。A $\beta$  引起 STEP 水平和活性的增高,促进神经元表面 NMDAR 或 AMPAR 的内吞,可能是大脑抑制 A $\beta$  毒性的保护机制。

### 4.2 STEP 通过 Fyn 调节 A $\beta$ 毒性

在 AD 患者脑中 Fyn 的表达及分布改变。研究表明 Fyn 参与调节 A $\beta$  对突触的毒性作用。在 hAPP 转基因鼠中,Fyn 过表达增加 A $\beta$  诱导的突触毒性和胎鼠死亡率,而 Fyn 表达减少则降低 A $\beta$  对鼠类海马神经元的毒害效应;Fyn 基因敲除可阻止 A $\beta$  诱导的神经元自发电活动及神经递质传递的减少,应用 Fyn 的磷酸化底物 GSK3、cdk5 的抑制剂,可防止 A $\beta$  诱导的一些突触改变<sup>[8,15]</sup>。在 FYN/hAPP<sub>low</sub> 双转基因鼠中,与增强突触可塑性相关的蛋白如钙结合蛋白(calbindin)、Fos 和 p-ERK 明显减少,空间记忆明显受损,这些表现与高表达 A $\beta$  的 hAPP<sub>high</sub> 鼠相似。该研究指出与单纯 FYN 或 hAPP 转基因鼠比较,hAPP<sub>high</sub> 鼠和 FYN/hAPP<sub>low</sub> 双转基因鼠中 STEP 负反馈升高,起到抑制 Fyn 活性减少 A $\beta$  毒性的作用<sup>[15]</sup>。

## 5 总结

综上所述,STEP 活性升高可引发 NMDAR 和 AMPAR 在突触膜的表达减少、ERK 的活性减低,从而抑制突触功能;但另一方面,STEP 活性的增加则作为一种负反馈机制,通过抑制 NMDAR、AMPA 表达及 Fyn 激活,减少 A $\beta$  毒性;同时,STEP 活性升高可抑制 ERK 的持续激活及 P38 的活性,促进神

神经元生存。但在AD病理过程中,氧化应激或钙超载条件下,STEP活性降低导致ERK、P38持续激活,进而诱发神经元死亡。可见,A $\beta$ 作为AD发病的始动因素,启动一系列级联反应,造成神经元生理功能紊乱,而STEP作为中枢神经系统一种重要的酪氨酸磷酸酶,在AD发病的不同阶段,其活性失衡,造成神经元功能障碍及结构损害。因此STEP将是干预AD进展的有效靶点。已有研究者开始了相关治疗试验,但目前对STEP与AD发病关系的研究较少,在以STEP为靶点进行AD治疗研究的同时,尚需进一步研究STEP在AD发病不同阶段所起作用。

### 参 考 文 献

- [1] Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(2): 101-112.
- [2] Lacor PN, Buniel MC, Chang L, et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci*, 2004, 24(45): 10191-10200.
- [3] Braithwaite SP, Paul S, Nairn AC, et al. Synaptic plasticity: one STEP at a time. *Trends Neurosci*, 2006, 29(8): 452-458.
- [4] Baum ML, Kurup P, Xu J, et al. A STEP forward in neural function and degeneration. *Commun Integr Biol*, 2010, 3(5): 419-422.
- [5] Kim SY, Lee HJ, Kim YN, et al. Striatal-enriched protein tyrosine phosphatase regulates dopaminergic neuronal development via extracellular signal-regulated kinase signaling. *Exp Neurol*, 2008, 214(1): 69-77.
- [6] Paul S, Connor JA. NR2B-NMDA receptor mediated increases in intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration regulate the tyrosine phosphatase, STEP, and ERK MAP kinase signaling. *J Neurochem*, 2010, 114(4): 1107-1118.
- [7] Poddar R, Deb I, Mukherjee S, et al. NR2B-NMDA receptor mediated modulation of the tyrosine phosphatase STEP regulates glutamate induced neuronal cell death. *J Neurochem*, 2010, 115(6): 1350-1362.
- [8] Carmona-Aparicio L, Ordaz B, Balleza-Tapia H, et al. Beta-Amyloid Protein (25-35) Disrupts Hippocampal Network Activity: Role of Fyn-Kinase. *Hippocampus*, 2010, 20(1): 78-96.
- [9] Venkitaramani DV, Lombroso PJ, Chin J, et al.  $\beta$ -Amyloid Modulation of Synaptic Transmission and Plasticity. *J Neurosci*, 2007, 27(44): 11832-11837.
- [10] Braithwaite SP, Adkisson M, Leung J, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking and function by striatal-enriched tyrosine phosphatase (STEP). *Eur J Neurosci*, 2006, 23(11): 2847-2856.
- [11] Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci*, 2005, 8(8): 1051-1058.
- [12] Kurup P, Zhang Y, Xu J, et al. A $\beta$ -mediated NMDA receptor endocytosis in Alzheimer's disease involves ubiquitination of the tyrosine phosphatase STEP61. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5948-5957.
- [13] Zhang Y, Kurup P, Xu J, et al. Genetic reduction of striatal-enriched tyrosine phosphatase (STEP) reverses cognitive and cellular deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(44): 19014-19019.
- [14] Zhang Y, Venkitaramani DV, Gladding CM, et al. The tyrosine phosphatase STEP mediates AMPA receptor endocytosis after metabotropic glutamate receptor stimulation. *J Neurosci*, 2008, 28(42): 10561-10566.
- [15] Chin J, Palop JJ, Massaro C, et al. Fyn kinase induces synaptic and cognitive impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2005, 25(42): 9694-9703.
- [16] Venkitaramani DV, Paul S, Zhang Y, et al. Knockout of striatal enriched protein tyrosine phosphatase in mice results in increased ERK1/2 phosphorylation. *Synapse*, 2009, 63(1): 69-81.
- [17] Venkitaramani DV, Moura PJ, Picciotto MR, et al. Striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP) knockout mice have enhanced hippocampal memory. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(12): 2288-2298.
- [18] 陈艳杏,孙圣刚.阿尔茨海默病中的钙紊乱机制研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(5): 441-444.
- [19] Xu J, Kurup P, Zhang Y, et al. Extrasynaptic NMDA receptors couple preferentially to excitotoxicity via calpain-mediated cleavage of STEP. *J Neurosci*, 2009, 29(29): 9330-9343.
- [20] Deb I, Poddar R, Paul S. Oxidative stress-induced oligomerization inhibits the activity of the non-receptor tyrosine phosphatase STEP61. *J Neurochem*, 2011, 116(6): 1097-1111.
- [21] Decker H, De Felice FG, Bomfim TR, et al. N-Methyl-D-aspartate receptors are required for synaptic targeting of Alzheimer toxic amyloid-beta peptide oligomers. *J Neurochem*, 2010, 115(6): 1520-1529.
- [22] Bordji K, Beceril-Ortega J, Nicole O, et al. Activation of Extrasynaptic, But Not Synaptic, NMDA Receptors Modifies Amyloid Precursor Protein Expression Pattern and Increases Amyloid-Production. *J Neurosci*, 2010, 30(47):

15927-15942.

[23] Zhao WQ, Santini F, Breese R, et al. Inhibition of calcineurin-mediated endocytosis and alpha-amino-3-hydroxy-5-

methyl-4-is-oxazolepropionic acid (AMPA) receptors prevents amyloid beta oligomer-induced synaptic disruption. J Biol Chem, 2010, 285(10): 7619-7632.

## Toll 样受体 4 与癫痫

孙鹏举 综述 刘东,徐德生 审校

天津医科大学第二医院,天津市 300211

**摘要:** Toll 样受体 4 (TLR4) 是最早发现的 Toll 样受体,主要识别细菌细胞壁成分脂多糖 (LPS),在免疫应答和炎症反应中起重要作用。目前认为有髓样分化蛋白 88 (MyD88) 依赖性和 MyD88 非依赖性两条途径参与了 TLR4 的信号转导。近年来研究发现 TLR4 及其介导的信号转导参与了癫痫的发生及发展,对癫痫的发病机制与 TLR4 及其信号传导通路之间联系的深入研究,可能会为癫痫的临床治疗带来新的思路及新的突破点。

**关键词:** Toll 样受体 4; 癫痫; 信号转导; 发病机制; 临床治疗; 炎症损伤

癫痫是由不同病因引起脑部神经元高度同步化,以发作性、短暂性、重复性及刻板性的中枢神经系统功能失常为特征的临床综合征,严重影响了患者的生活质量,但其发病机制仍不完全清楚。目前,越来越多的临床和实验证据表明免疫炎症反应与癫痫发病的病理机制有关,参与了癫痫发作后的脑损伤过程。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是天然免疫系统识别病原微生物的主要受体,在天然免疫反应中具有重要作用。在 TLR 家族中,对 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的结构及其在免疫炎症反应中的作用研究比较透彻。近年来,TLR4 在癫痫发病机理中的作用逐渐引起国内外学者的关注,发现其在癫痫发病过程中有重要的作用。

### 1 TLR4 及其介导的信号传导

#### 1.1 Toll 家族

TLRs 是一类序列高度保守的天然免疫受体家族,广泛存在于植物、昆虫、哺乳动物和人类。至今在哺乳动物发现的 14 种 TLRs 中,11 种存在于人类细胞,在鼠类 13 个<sup>[1]</sup>。对 Toll 样受体的认识最早源自果蝇的研究。Medzhitov 等<sup>[2]</sup>于果蝇体内

发现 Toll 蛋白,因 TLR 胞外段与 Toll 同源而得名。TLRs 是广泛分布在免疫细胞尤其非特异免疫细胞以及某些体细胞表面的一类模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR),它们可对病原相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 进行识别、结合,并引发信号传导,进而导致炎性介质的释放。TLR4 是 Toll 家族成员之一,主要识别细菌细胞壁成分脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS),是 LPS 靶细胞膜上的跨膜受体和自然免疫系统主要的病原模式识别受体。

#### 1.2 TLR4 的结构、组织分布及配体

TLR4 是第一个被发现的哺乳动物 TLRs,由胞外区、穿膜区及胞内区三部分组成,其中胞外区富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeats, LRR) 结构域,可与 CD14 分子中的 LRR 结合而介导蛋白质之间的相互作用。胞内区与 IL-1 受体胞内区的保守序列有高度同源性,被称之为 TIR 区 (TIR/IL-1 homologous region) 的跨膜受体。因此,TLR4 分子也属于 IL-1 受体超家族的成员。TIR 区域是 TLR4 与其下游相关的信号转导分子,如髓样分化蛋白 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、肿瘤坏

**基金项目:** 天津市高等学校科技发展基金计划项目 (20090131); 天津市卫生局科技基金 (04kz40)

**收稿日期:** 2011-07-14; **修回日期:** 2011-09-26

**作者简介:** 孙鹏举 (1982-), 男, 硕士研究生, 主要从事癫痫的放射外科治疗基础研究。

**通讯作者:** 刘东 (1973-), 男, 副主任医师。Email: mrluodong@126.com。