

髓样分化蛋白 -2 在识别和转导 内毒素信号中的作用 *

钟田雨 刘靖华 姜 勇 **

(南方医科大学基础医学院, 广东省功能蛋白质组学重点实验室, 广州 510515)

摘要 脂多糖(LPS)通过 TLR4 介导细胞炎症反应. 研究表明, 髓样分化蛋白 -2(MD-2)通过与 TLR4 形成复合物参与 LPS 诱导的细胞信号过程. TLR4/ MD-2 复合物中的 MD-2 结合 LPS 后, 引起 TLR4 低聚化, 进而激发下游信号. MD-2 合成后, 大部分在内质网/高尔基体和 TLR4 结合, 然后以 TLR4/ MD-2 复合物的形式在细胞表面表达. 这既能调节 TLR4 的胞内分布, 又能辅助 TLR4 识别 LPS. 还有一部分 MD-2 释放到血浆中, 形成可溶性的 MD-2(sMD-2). sMD-2 在 CD14 参与下, 能结合血浆中的 LPS, 形成 LPS-sMD-2 复合物从而辅助只表达 TLR4 而不表达 MD-2 的细胞识别 LPS, 但过度表达的 sMD-2 又能抑制 LPS 信号. MD-2 在 TLR4 介导的内毒素识别和信号转导过程中发挥了重要的调控作用.

关键词 髓样分化蛋白 -2 (MD-2), TLR4, 脂多糖(LPS), 信号转导

学科分类号 Q288

革兰氏阴性(G⁻)菌感染引起的脓毒血症是重症监护病房(intensive care unit, ICU)常见的致死原因. 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是 G⁻菌细胞壁的主要成分, 也是其致病的关键结构, 它被天然免疫系统的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR) TLR4 (Toll-like receptor 4, TLR4)识别. 大量的研究表明, TLR4 是 LPS 跨膜信号转导的主要受体, 但在体外转染了 *TLR4* 的人胚肾细胞(human embryonic kidney-derived 293 cell line, HEK293)和 Ba/F3 细胞(a mouse IL-3-dependent pro-B cell line)只能结构性激活 NF- κ B, 而不能转导 LPS 信号. 随后的研究发现 TLR4 介导的 LPS 信号转导需要一种称为髓样分化蛋白 -2(myeloid differentiation-2, MD-2)的辅助. 从 MD-2 发现至今, 人们对其结构和功能进行了大量的研究, 本文主要阐述目前有关 MD-2 蛋白在内毒素识别中的最新研究进展.

1 MD-2 的一般特性

MD-2 蛋白由 160 个氨基酸组成, 分子质量为 25~30 ku, 其 N 端有一段由 16 个氨基酸残基组成的信号肽, 使 MD-2 具有分泌性^[1]. MD-2 能和 TLR4 在内质网/高尔基体结合, 或直接分泌到细胞外形成可溶性蛋白^[2]. MD-2 属于 MD-2 相关脂质

识别(MD-2-related lipid-recognition, ML)家族, 这个家族还包括尘螨变应原 Der f 2, 溶酶体蛋白 NPC2 和 GM2A 等.

MD-2 广泛分布于造血系统、神经系统和生殖系统, 这说明它可能在生长发育和生存过程中起到一定的作用. 除少数细胞 (如人角膜上皮细胞和初级肺泡上皮细胞只表达 TLR4) 外, MD-2 的表达分布大多和 TLR4 的表达分布相一致, 这也提示两者可能具有共同的作用.

2 MD-2 的结构模式及其结构域

Gruber 等^[3]对比分析了几种与人 MD-2 相关的蛋白质结构, 提出了 MD-2 的空间结构模型. MD-2 的空间结构是一种由 7 条链排列成两层反向平行的 β 片层形成的 β 三明治折叠结构. 推测 MD-2 的碱性氨基酸残基形成 β 三明治结构的疏水核, 而介导 MD-2 功能的区域 Cys³⁷~Cys⁵¹ 和 Cys⁹⁵~Cys¹⁰⁵

*国家重点基础研究发展计划项目(973)(2002CB513005)和国家自然科学基金重点资助项目(30270538).

** 通讯联系人. Tel/Fax: 020-61648231, E-mail: yjiang@fimmu.com

收稿日期: 2006-11-10, 接受日期: 2007-02-10

可能形成两个相互独立的袢环并位于疏水核边缘^[4].

2.1 MD-2 和 TLR4 结合的结构域

目前认为, MD-2 与 TLR4 作用的区域主要是 46~50 位, 79~83 位和 95~105 位氨基酸^[3-6]. MD-2 的 46~50 位氨基酸在 Cys³⁷~Cys⁵¹ 袢环内, 突变这个区域的氨基酸残基, 不影响 MD-2 和 LPS 的作用, 但和 TLR4 结合的能力明显下降^[5]. MD-2 结合 TLR4 的另一个重要区域是 Cys⁹⁵~Cys¹⁰⁵ 袢环. Cys⁹⁵ 和 Cys¹⁰⁵ 突变的 MD-2, 其活性不及野生型 MD-2 的 20%; 保留 Cys⁹⁵ 和 Cys¹⁰⁵, 突变其余半胱氨酸残基, MD-2 仍有高达 45% 的活性^[3]. 这两个位点周围的 Lys⁸⁹, Arg⁹⁰, Lys⁹¹, Asp¹⁰⁰, Tyr¹⁰² 和 Lys¹²⁵ 等带负电荷的亲水性残基也参与 TLR4/MD-2 复合物的形成^[3,4]. 与此相应, TLR4 与 MD-2 作用的区域主要是 N 端的氨基酸残基, 其中 Glu²⁴~Lys⁴⁷ 可能是 TLR4 结合 MD-2 的重要区域.

2.2 MD-2 和 LPS 结合的结构域

MD-2 的 119~132 位氨基酸可能是结合 LPS 的重要区域^[3]. 这个区域类似于 LBP 结合蛋白 (LBP), 富含碱性残基和芳香族氨基酸残基, 能和 LPS 带负电荷的疏水性结构域结合. 其中 Phe¹¹⁹ 和 Phe¹²¹ 及 Lys¹²⁸ 和 Lys¹³² 是结合 LPS 的重要位点, 突变它们中的任何一个位点, 都会明显降低 MD-2 结合 LPS 的能力^[7]. LPS 与 MD-2 相互作用的结构域定位于与右旋 -3- 疏水性十四酰基链 (R-3-hydroxymyristoyl chain) 相连的第 2 条十四酰基链, 它由 *lpxm* 基因编码, 缺乏这条十四酰基链的非致病性五酰 LPS 突变体不能结合 MD-2. Gangloff 等^[8]认为, MD-2 可能利用其疏水核包埋 LPS 的酰基链, 同时 Lys¹²⁸ 和 Lys¹³² 这两个碱性氨基酸残基与脂质 A 的磷酸基团头部之间的静电作用能稳定这种结合. Phe¹¹⁹ 和 Phe¹²¹ 的苯侧链与 LPS 十四酰基链疏水羟基链的作用也有利于两者的结合^[8]. 最近还有研究发现, Gly⁵⁹ 可能是 MD-2 结合 LPS 的另一个重要位点^[9].

虽然 MD-2 与 TLR4 及 LPS 作用的结构域相对独立, 但两者并非完全隔绝. 有研究表明, Lys¹³⁰~Tyr¹³¹ 这两个位点突变时, 其结合 TLR4 和 LPS 的能力都会明显下降^[5]. 还有研究发现, MD-2 位于 119~132 区域内的 Phe¹²⁶ 和 Gly¹²⁹ 不仅对 LPS 的结合具有重要作用, 而且与 TLR4 的聚合也密切相关^[9]. 这都说明 MD-2 和 TLR4 及 LPS 作用的结构域既相互独立, 又互有重叠.

3 MD-2 对 TLR4 分布的影响

野生型小鼠的胚胎成纤维细胞 (embryonic fibroblast) 转染 *TLR4* 后, TLR4 密集于内质网 / 高尔基体和细胞表面, 但是 MD-2^{-/-} 小鼠的成纤维细胞转染 *TLR4* 后, TLR4 主要聚集在内质网 / 高尔基体, 细胞表面几乎没有 TLR4 的分布^[10]. 本实验室用不表达 TLR4 和 MD-2 的细胞株 HEK293 分别或共同转染 *TLR4* 和 *MD-2* 也证实了上述结果^[11]. 提示 MD-2 能促使 TLR4 在细胞表面的表达. 进一步研究发现^[12], 单独转染 *TLR4* 的 HEK293 细胞能检测到分子质量为 110 ku 的 TLR4, 当共同转染 *TLR4* 和 *MD-2* 时, 有 110 ku 和 130 ku 两种形式的 TLR4, 但在细胞表面只能检测到分子质量 130 ku 的 TLR4. TLR4 这种分子质量的改变是因为 Asn⁵²⁶ 和 Asn⁵⁷⁵ 2 个位点发生了糖基化. 当 TLR4 的这 2 个位点突变时, 即使有 MD-2 的存在, TLR4 也不能在细胞表面表达. 因此推测 MD-2 在内质网 / 高尔基体结合 TLR4 后, 能促进 TLR4 Asn⁵²⁶ 和 Asn⁵⁷⁵ 的糖基化, 从而影响 TLR4 的分布. 但 MD-2 并非影响 TLR4 胞内分布的唯一因素, 最近发现的 PRAT4B (protein associated with TLR4) 也能通过促进 TLR4 的糖基化, 影响 TLR4 胞内分布, 因此部分细胞在缺乏 MD-2 时, 仍能在细胞表面表达 TLR4.

4 MD-2 对 LPS 信号的调控作用

血浆中的 LPS 首先和肝脏产生的 LPS 结合蛋白 (LPS binding protein, LBP) 结合, 由 LBP 将 LPS 转运到 CD14 (cluster of differentiation-14). CD14 能募集血浆中的 LPS, 增强单核吞噬细胞的反应, 但是 CD14 缺乏跨膜区和胞浆内段, 不能将 LPS 信号转导到细胞内, 因此它只能将 LPS 传递给下游的 TLR4/MD-2 受体复合物. LPS、TLR4 和 MD-2 之间的关系, 一直困扰着人们, 至今仍缺乏直接的证据. 大量的研究表明, LPS 能和 MD-2 直接作用. Hyakushima 等^[13]运用免疫共沉淀技术发现, LPS 能和细胞表面的 TLR4/MD-2 作用, 证据是将重组的 TLR4 细胞外段与偶联 LPS 的磁珠共同孵育时, 两者不能结合; 将重组 MD-2 与偶联 LPS 的磁珠共同孵育时, MD-2 能结合磁珠, 而且将 MD-2 与重组 TLR4 胞外段和偶联 LPS 的磁珠共同孵育时, 三者也能结合. 这提示可能是 TLR4/MD-2 复合物中的 MD-2 结合 LPS, 而非 TLR4. TLR4 胞外段不能

直接和脂质 A 结合也得到其他实验的证实^[14]. LPS、TLR4 和 MD-2 三者之间关系的最终阐明, 将有赖于 LPS/TLR4/MD-2 三维结构的研究.

TLR4 与 LPS 作用后, 会发生配体依赖的聚合反应. 这种配体依赖的 TLR4 低聚化和细胞表面 LPS-TLR4-MD-2 复合物的形成几乎同步; 如果缺乏 MD-2, 这种低聚化现象就不能发生^[15]. 说明 TLR4 的低聚化引发了 LPS 信号的跨膜转导, 而 MD-2 在这个过程中起着重要作用. 对 MD-2 种属特异性的研究也发现它能影响 TLR4 的聚合. 研究发现脂质 IVa 能激活鼠的 TLR4/MD-2 信号通路, 但人 MD-2 和鼠 TLR4 形成的复合物却不能识别脂

质 IVa. 与此相一致的是, 在脂质 IVa 的刺激下, 与鼠 MD-2 结合的鼠 TLR4 会发生聚合, 而与人 MD-2 结合的鼠 TLR4 则没有这种现象的出现. 这可能是脂质 IVa 改变了鼠 MD-2 的空间构象, 从而激发了鼠 TLR4 的聚合^[16]. Gangloff 等^[9]的研究也提出了类似的观点, 他认为当 LPS 结合 TLR4/MD-2 复合物后, 脂质 A 的酰基链被 MD-2 的疏水核包埋, 导致 MD-2 和 TLR4 的空间构型变化. 这种变化使得 TLR4 的 C 端自主抑制作用减弱, 引起相邻的 2 个 TLR4/MD-2 复合物交联, 最终激发了下游信号 (图 1).

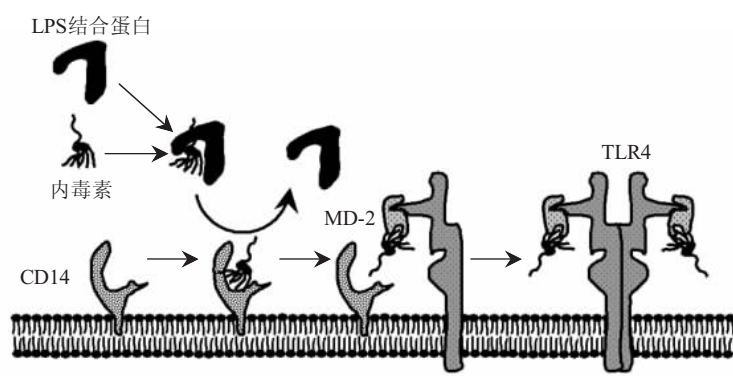


Fig.1 Model for endotoxin recognition and signal transduction

图 1 内毒素识别和信号转导模式图

可溶性的 MD-2(soluble MD-2, sMD-2)是一种不稳定的蛋白质, 37℃下超过 24 h 就会丧失其绝大部分活性^[2]. 在 CD14 的参与下, sMD-2 能和 LPS 形成复合物, 并长期保持活性. LPS-sMD-2 复合物被转运到肺上皮细胞等, 只表达 TLR4 而无 MD-2 的细胞, 促使这些细胞对 LPS 反应. 皮摩尔浓度的 LPS-sMD-2 复合物就能激活只表达 TLR4 而无 MD-2 的细胞. 上述结果表明 sMD-2 对 LPS 的识别具有促进作用. Rallabhandi 等^[17]进一步研究了 MD-2 的表达量对 TLR4 表达及 LPS 信号转导的影响. 在转染了 *TLR4* 和 *CD14* 的 HEK293 细胞中, 逐渐增加 MD-2 的转染量, 结果随着 MD-2 的增加, TLR4 在细胞表面的表达量逐渐增加, NF-κB 荧光素酶报告基因的活性也同时增加, 在达到一个峰值后, 继续增加 MD-2 的量, TLR4 的表达量不再改变, 与此同时, NF-κB 报告基因活性却逐渐降低. 表明适量的 MD-2 能促使 TLR4 的表达, 并有利于 TLR4 对 LPS 的识别, 但过量表达的 MD-2 能和 TLR4/MD-2 竞争性结合 LPS, 抑制 LPS 信号.

Pugin 等^[18]的实验发现, 在正常情况下, 人血浆中检测不到具有生物学活性的 MD-2, 而在脓毒血症病人的血浆中有 sMD-2 的表达. 这些含有 sMD-2 的病人血浆能诱导转染 *TLR4* 的 HEK293 细胞对 LPS 的反应, 与此同时这些血浆又能抑制共表达 TLR4/MD-2 的 THP-1 细胞对 LPS 的反应. 上述结果进一步表明, sMD-2 在内毒素识别和信号转导中具有双重作用.

5 MD-2 与脓毒血症治疗

在病理和生理情况下, 机体就能通过调节 MD-2 的表达水平来调控 LPS 信号. 例如在正常的肠道和呼吸道上皮, MD-2 的表达量都很低, 以此降低长期暴露在高 LPS 环境中的免疫反应. 当有可溶性 MD-2 或 TNF-α 和 IFN-γ 等刺激 MD-2 表达上调时, 呼吸道上皮细胞能获得对 LPS 的反应. 肠道上皮细胞也有类似现象的发生, 当细菌入侵时, IFN-γ 能上调 MD-2 mRNA 的表达, 从而引发炎症反应^[19]. 在另一些情况下, 如内毒素耐受时 TLR4

和 MD-2 的表达量则会明显降低. 这说明对 MD-2 水平的调控有可能成为治疗脓毒血症的有效方法.

5.1 sTLR4/sMD-2

sTLR4 和 sMD-2 分别是可溶性的重组 TLR4 胞外段和重组 MD-2. 共同孵育后的 sTLR4 和 sMD-2 对脂质 A 具有很强亲和力, 能与细胞表面表达的 TLR4/MD-2 竞争 LPS 的结合. 同时加入的 sTLR4 和 sMD-2 能显著减少低浓度 LPS (<25 $\mu\text{g/L}$) 刺激 U937 细胞诱导的 IL-8 释放. 在 LPS 诱导的小鼠肺炎模型中, 同时加入 sTLR4 和 sMD-2 也能明显降低肺组织中性粒细胞渗出和 TNF- α 的释放^[4]. 这些实验表明, 应用 sTLR4 和 sMD-2 能有效抑制 TLR4/MD-2 对 LPS 的结合, 这将成为治疗脓毒血症的一种新方法.

5.2 MD-2B

MD-2B 是 MD-2 的同源异构体, 其 mRNA 缺乏 MD-2 外显子 3 的前 64 个碱基. MD-2B 能和 MD-2 竞争性结合 TLR4, 有效抑制 LPS 激活 NF- κB ^[20]. 所以运用结构类似 MD-2 的物质, 竞争性结合 TLR4, 抑制 LPS 信号, 也可能是治疗脓毒血症的一种方法.

5.3 RP105/ MD-1

RP105/ MD-1 在 B 细胞和髓样细胞表面都有表达. B 细胞上 TLR4/MD-2 表达量很少, RP105/MD-1 和 TLR4/MD-2 形成的异源二聚体有利于 TLR4 的募集、低聚化和信号转导; 在髓样细胞, 当 TLR4/MD-2 高表达时, 由于 RP105 缺乏胞内信号区, 不能转导 LPS 信号, 这种异源二聚体能抑制 TLR4 的同源低聚化和信号转导^[21]. 运用 RP105/MD-1 的这种调控作用, 可能有助于脓毒血症的治疗.

6 展 望

MD-2 的发现和功能鉴定, 使我们对内毒素识别和 LPS 信号转导的认识达到了一个新水平. MD-2 合成后, 大部分可能在内质网/高尔基体结合 TLR4, 随后以 TLR4/MD-2 复合物的形式在细胞表面共表达. 当 LPS 由 CD14 呈递过来时, MD-2 利用其疏水核包埋 LPS 与右旋-3-疏水性十四酰基链相连的第 2 条十四酰基链. 这种结合同时使 MD-2 的空间构型发生了改变, 诱发相邻 TLR4/MD-2 的低聚化, 最终导致 LPS 信号的转导. 还有一部分 MD-2 释放到血浆, 形成活性的、可溶性的 sMD-2. sMD-2 在 CD14 参与下, 能结合血浆

中的 LPS. 这种结合可能有两个方面的作用: 一是辅助只表达 TLR4, 而无 MD-2 表达的细胞识别和转导 LPS 信号; 二是当 LPS 大量存在时, 抑制 LPS 过度激活共表达 TLR4/MD-2 的细胞. 因此, MD-2 的作用可能是一种辅助和调控 LPS 信号的作用. 随着对 MD-2 研究的深入, 在取得进展的同时, 也带给我们许多值得深入思考的问题. 例如, MD-2 依赖的 TLR4 低聚化发生的机制是什么? 以及在该过程中 MD-2 的具体功能是什么? 另外, 虽然 MD-2 能辅助 TLR4 对 LPS 的识别, 但大量的 sMD-2 对 LPS 的结合, 却抑制了 LPS 信号, 这是否是机体维持稳态的一种方式? 还有研究发现, 只有单体形式的 MD-2 能有效辅助 TLR4 识别 LPS, 那么为什么 MD-2 趋向于形成多聚体, 多聚体形式 MD-2 的作用又是什么? 这些问题的解决都有赖于研究的深入. 目前以 MD-2 为靶点的药物研究正成为一个热点, 对 MD-2 进行干预, 将可能成为一种治疗策略, 并为脓毒血症性休克和其他内毒素引起疾病的治疗带来希望.

参 考 文 献

- 1 Shimazu R, Akashi S, Ogata H, *et al.* MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J Exp Med*, 1999, **189** (11): 1777~1782
- 2 Visintin A, Mazzone A, Spitzer JA, *et al.* Secreted MD-2 is a large polymeric protein that efficiently confers lipopolysaccharide sensitivity to Toll-like receptor4. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (21): 12156~12161
- 3 Gruber A, Mancek M, Wagner H, *et al.* Structural model of MD-2 and functional role of its basic amino acid clusters involved in cellular lipopolysaccharide recognition. *J Biol Chem*, 2004, **279** (27): 28475~28482
- 4 Re F, Strominger J L. Separate functional domains of human MD-2 mediate Toll-like receptor 4-binding and lipopolysaccharide responsiveness. *J Immunol*, 2003, **171** (10): 5272~5276
- 5 Viriyakosol S, Tobias P S, Kirkland T N, *et al.* Mutational analysis of membrane and soluble forms of human MD-2. *J Biol Chem*, 2006, **281** (17): 11955~11964
- 6 Mullen G E, Kennedy M N, Visintin A, *et al.* The role of disulfide bonds in the assembly and function of MD-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100** (7): 3919~3924
- 7 Visintin A, Latz E, Monks BG, *et al.* Lysines 128 and 132 enable lipopolysaccharide binding to MD-2, leading to Toll-like receptor-4 aggregation and signal transduction. *J Biol Chem*, 2003, **278** (48): 48313~48320
- 8 Gangloff M, Weber AN, Gay NJ. Conserved mechanisms of signal transduction by Toll and Toll-like receptors. *J Endotoxin Res*, 2005, **11** (5): 294~298
- 9 Kobayashi M, Saitoh S, Tanimura N, *et al.* Regulatory roles for

- MD-2 and TLR4 in ligand- induced receptor clustering. *J Immunol*, 2006, **176**(10):6211~6218
- 10 Nagai Y, Akashi S, Nagafuku M, *et al.* Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution. *Nat Immunol*, 2002, **3** (7): 667~672
 - 11 刘亚伟, 刘靖华, 唐靖, 等. 用 FRET 技术研究 TLR4 和 MD-2 的相互作用. 南方医科大学学报, 2006, **26**(8): 1101~1105
Liu YW, Liu JH, Tang J, *et al.* *J South Med Univ*, 2006, **26** (8): 1101~1105
 - 12 Ohnishi T, Muroi M, Tanamoto K. MD-2 is necessary for the toll-like receptor 4 protein to undergo glycosylation essential for its translocation to the cell surface. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, **10** (3): 405~410
 - 13 Hyakushima N, Mitsuzawa H, Nishitani C. Interaction of soluble form of recombinant extracellular TLR4 domain with MD-2 enables lipopolysaccharide binding and attenuates TLR4-mediated signaling. *J Immunol*, 2004, **173** (11): 6949~6954
 - 14 Mitsuzawa H, Nishitani C, Hyakushima N, *et al.* Recombinant soluble forms of extracellular TLR4 domain and MD-2 inhibit lipopolysaccharide binding on cell surface and dampen lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in mice. *J Immunol*, 2006, **177** (11): 8133~8139
 - 15 Saitoh S, Akashi S, Yamada T, *et al.* Ligand-dependent Toll-like receptor 4 (TLR4)-oligomerization is directly linked with TLR4-signaling. *J Endotoxin Res*, 2004, **10** (4): 257~260
 - 16 Saitoh S, Akashi S, Yamada T, *et al.* Lipid A antagonist, lipid IVa, is distinct from lipid A in interaction with Toll-like receptor 4 (TLR4) -MD-2 and ligand-induced TLR4 oligomerization. *Int Immunol*, 2004, **16** (7): 961~969
 - 17 Rallabhandi P, Bell J, Boukhvalova MS, *et al.* Analysis of TLR4 polymorphic variants: new insights into TLR4/MD-2/CD14 stoichiometry, structure, and signaling. *J Immunol*, 2006, **177**(1): 322~332
 - 18 Pugin J, Stern-Voefferay S, Daubeuf B, *et al.* Soluble MD-2 activity in plasma from patients with severe sepsis and septic shock. *Blood*, 2004, **104** (13):4071~4079
 - 19 Jia HP, Kline JN, Penisten A, *et al.* Endotoxin responsiveness of human airway epithelia is limited by low expression of MD-2. *Am J Physiol*, 2004, **287** (2):L428~437
 - 20 Ohta S, Bahrn U, Tanaka M, *et al.* Identification of a novel isoform of MD-2 that downregulates lipopolysaccharide signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **323** (3): 1103~1108
 - 21 Divanovic S, Trompette A, Atabani SF, *et al.* Inhibition of TLR-4/MD-2 signaling by RP105/MD-1. *J Endotoxin Res*, 2005, **11** (6): 363~368

The Role of MD-2 in The Process of Endotoxin Recognition and Signal Transduction*

ZHONG Tian-Yu , LIU Jing-Hua, JIANG Yong**

(Key Laboratory for Functional Proteomics of Guangdong Province, Basic Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract Lipopolysaccharide(LPS) can induce cell inflammation through interacting with TLR4. Recent studies have revealed that MD-2 participate in the process of LPS induced signal transduction pathway by forming a complex with TLR4. After binding to the MD-2 of the TLR4/MD-2 complex, LPS can induce TLR4-oligomerization and activate the downstream signal pathway. After being synthesized, most MD-2 can bind to TLR4 at the endoplasmic reticulum /Golgi apparatus and express as TLR4/MD-2 complex at the cellular surface. Therefore MD-2 not only can regulate the distribution of TLR4 in the cytoplasm, but also help TLR4 to recognize LPS. Another part of MD-2 can be released into plasma as soluble MD-2(sMD-2). With the help of CD14, sMD-2 would interact with LPS in the plasma to constitute LPS-sMD-2 complex, helping cell who express only TLR4, to recognize LPS, however excessive expressed sMD-2 would repress the LPS signal transduction pathway. In conclusion, MD-2 plays a crucially modulating role in the process of TLR4 mediated endotoxin recognition and signal transduction.

Key words myeloid differentiation-2 (MD-2), Toll-like receptor 4 (TLR4), lipopolysaccharide (LPS), signal transduction

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2002CB513005) and The National Natural Science Foundation of China (30270538).

**Corresponding author . Tel/Fax: 86-20-61648231, E-mail: yjiang@fimmu.com

Received: November 10, 2006 Accepted: February 10, 2007