

天然免疫识别机制及天然免疫受体的相互调节*

张 彩¹⁾ 田志刚^{1, 2)**}

(¹⁾山东大学药学院免疫药理与免疫治疗研究所, 济南 250012; ²⁾中国科学技术大学免疫学研究所, 合肥 230027)

摘要 NK 细胞识别受体(NKR)和 Toll 样受体(TLR)是天然免疫系统最重要的 2 个天然免疫识别受体家族, 位于机体抵抗外来侵袭的第一道防线。二者各自具有独特的识别外来或内源性的危险信号、区分自我和非我的识别机制, 同时又相互协同、相互调节, 成为启动免疫应答的关键分子以及连接固有免疫和适应性免疫的桥梁。以 NK 细胞为载体将 TLRs/NKG2 连接起来, 阐明这 2 类重要的天然免疫受体间的识别和调节关系, 可以较好地反映机体内外环境变化或刺激时固有免疫对适应性免疫的调节作用, 并为有效控制感染、炎症、肿瘤及自身免疫性疾病提供崭新的治疗策略。

关键词 NK 细胞识别受体(NKR), TOLL 样受体(TLR), 模式识别受体(PRR), 天然免疫, 免疫调节

学科分类号 Q

天然免疫系统是生物体固有的、对高危致病因子即时反应的“泛特异性”抵御外来侵袭的第一道防线。主要通过胚系编码的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)识别病原微生物的保守的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP), 实现对外来病原体的早期识别, 进而启动天然免疫的效应机制, 实现细胞吞噬、系列炎症细胞因子及趋化因子的合成和分泌, 上调抗原递呈细胞表面共刺激分子的表达, 诱导T或B淋巴细胞向效应T或B细胞分化, 最终强化获得性免疫。迄今为止, TOLL样受体(Toll-like receptors, TLR)被认为是模式识别受体, 其在天然免疫细胞的表达使机体能够及时感知感染等危险信号。TLR表达于细胞表面或细胞内的内体, 与相应的配体结合后, 可启动快速的信号传递, 引起转录因子NF- κ B的活化或 I 型干扰素的产生^[1~4]。最近的研究发现, TLR亦可以表达于T、B等获得性免疫细胞, TLR的配体可以通过上调共刺激分子或调节调节性T细胞的抑制活性而指导T细胞的应答^[5]。天然免疫系统另一种重要的识别受体为NK细胞识别受体(NKR), 包括活化受体和抑制性受体, 识别经典或非经典的MHC I 类分子、应急诱导的

MHC I 类样分子或非MHC分子^[6~8]。活化受体和抑制性受体及其所传递信号的平衡状态决定着NK细胞的活化与否。通过活化受体和抑制性受体对靶细胞上相应配体的识别, NK细胞得以感受危险信号, 区分正常和异常(受到感染或发生恶性转化)的细胞, 发挥其免疫监视作用。NKR不仅表达于NK细胞, 而且亦表达于其他天然和获得性免疫细胞

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2004CB518807, 2006CB504 300, 2007CB815800)和国家自然科学基金项目(30371302, 30471572)。

** 通讯联系人. Tel: 0531-88381980, E-mail: tzg@ustc.edu.cn

收稿日期: 2007-08-06, 接受日期: 2007-08-10

田志刚 教授 博士生导师。1982 年山西医科大学(本科), 1985 年山东省医学科学院免疫学(硕士), 1989 年白求恩医科大学免疫学研究生(博士)毕业。曾为山东省医科院基础医学所所长(1996~2003), 美国 NIH 国立癌症研究所访问学者(1994~1996; 2000~2001)和日本金泽大学国立癌研所访问教授(2001~2002)。2001 年 10 月“百人计划”进入中国科技大学, 现担任生命科学学院副院长, 免疫学研究所所长和安徽省分子医学重点实验室主任。“国家杰出青年科学基金”获得者, 国家“百千万人才工程”一、二层次专家, 国家卫生部“突出贡献中青年专家”, 中国免疫学会副理事长, 中国免疫学会英文会刊《Cellular & Molecular Immunology》常务副主编(Deputy Editor-in-Chief)。主要科研兴趣为调节性 NK/NKT 细胞亚群的分化与功能、天然免疫识别机制、肝脏疾病的免疫学机理, 其中十余年来主要开展了基于天然免疫识别的肝脏免疫学研究。发表 SCI 论文 60 余篇, 其中以第一/通讯作者在 Proc Natl Acad Sci USA、Hepatology、Journal of Immunology、Journal of Hepatology 等发表论文 40 余篇。

(如活化的巨噬细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、NKT细胞、CD8⁺T细胞等). 因此, NKR和TLR作为启动免疫应答的关键分子以及连接固有免疫和适应性免疫的桥梁, 已引起极大关注. 这两种重要天然免疫识别受体区分自我和非我的识别机制及其相互协调、相互调节成为天然免疫研究领域的热点内容.

1 自然杀伤受体区分自我与非我的识别模式

1990年Kärre等^[9]提出NK细胞识别自我与非我的“Missing-Self”识别模式, 认为由NK细胞抑制性受体识别或监视靶细胞表面MHC I类分子的表达来区分自我和非我, 进而启动或抑制NK细胞的杀伤或细胞因子分泌功能. 当细胞表达正常的MHC I类分子时, NK细胞的抑制性受体识别MHC I类分子, 不发挥杀伤功能. 只有当靶细胞表面MHC I类分子表达降低、丢失或发生变异(如细胞发生恶性转化或病毒感染)时, NK细胞才能活化并启动对靶细胞的杀伤. 抑制性受体保护表达MHC I类分子的正常细胞免受NK细胞的攻击. 由于抑制性受体与其配体结合的亲和力大于活化受体, 因此通常以抑制性信号占优势. NK细胞通过该识别机制与细胞毒性T淋巴细胞(CTL)特异性识别靶细胞的机制(只杀伤表面带有特异性抗原和相应组织相容性复合体的靶细胞)互补, 共同完成机体的免疫监视任务.

随着活化受体NKG2D及其配体的发现和研究深入, 发现NK细胞能够识别靶细胞表面压力(热休克、病毒或细菌感染、恶性转化或高剂量照射等)诱导下所表达的配体(MICA, MICB, ULBP1-4, RAE-I等)而启动活化信号, 而这种活化可以不受NK细胞抑制性信号的控制, 即NKG2D的单独活化足以刺激NK细胞的活化, 并能克服抑制性受体的强势信号. 这种被称为“压力诱导(Induced-Self)”的识别模式使NK细胞能够及时识别各种危险信号^[10-12]. NKG2D受体在NK活化中的独特作用取决于其独特的信号传递途径. 与其他NK细胞活化受体(连接蛋白为DAP12、FcRI或CD3, 均含ITAM基序)不同, NKG2D胞内区与DAP10相连, DAP10是一种小的跨膜连接蛋白, 其胞浆尾含有YxNM基序. YxNM基序的磷酸化可招募并活化磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)的p85亚单位, 进而导致下游的Akt磷酸化、ERK1/2 MAP激酶途径的活化和Ca²⁺内流. 而与CD28协同刺激CD8⁺T细胞的信号途径相似, 后者的胞浆尾亦含有YxxM基

序. 与之不同的是, PI3K介导的信号不仅提供给NK细胞共刺激信号, 更重要的是, 能直接介导NK细胞的活化. NKG2D不仅表达于所有的NK细胞, 而且在CD8⁺T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞和活化的巨噬细胞均有表达. 因此, 在其他免疫效应细胞的活化中也起重要作用. NKG2D可向T细胞活化提供共刺激信号, 并在记忆性T细胞的快速启动和记忆反应中起重要作用.

Long和Michaelsson等^[13,14]提出了另一种NK细胞识别应激状态的靶细胞的“Modified-Self”识别模式. 非经典的HLA-E为CD94/NKG2A或CD94/NKG2C的配体, 其小鼠同源物为Qa-1^b. HLA-E的表达依赖于经典HLA-I类分子和HLA-G的表达及完整的加工递呈机制. 研究发现, 来源于应激蛋白Hsp60信号序列的肽段能够与经典HLA分子的肽段竞争性地与HLA-E结合, HLA-E与Hsp60来源肽段的结合进一步上调HLA-E的表达, 且负载有Hsp60来源肽段的HLA-E不能为CD94/NKG2A或CD94/NKG2C所识别, 因而不能传递抑制性信号, 既而启动NK细胞的活化. “Modified-Self”识别模式认为, 在病毒或细菌感染、细胞发生恶性转化等应激状态下, 细胞HLA-E与应激蛋白Hsp60来源肽段的结合降低了NK细胞活化的阈值进而增强NK细胞的天然免疫监视功能. 由于CD94/NKG2A亦在细胞毒性T淋巴细胞(CTL)广泛表达, 这种应激诱导的免疫监视作用或许亦能启动T细胞的活化进而增强获得性免疫应答.

2 TLRs区分自我与非我的识别模式

TLRs是一类进化保守的胚系编码的模式识别受体(PRR), 通过模式识别的方式识别并结合不同的细菌或病毒的分子结构, 启动机体的天然免疫和引起获得性免疫反应^[1-3]. PAMP被天然免疫系统的受体识别, 使天然免疫系统能够准确无误地区别机体自己成分和病原体相关非己结构. TLRs属于I型跨膜蛋白, 有富含亮氨酸的胞外区、富含半胱氨酸的跨膜区和Toll/IL-1R(TIR)同源的胞内区. TLR1、2、4、5、6、10表达于细胞表面, TLR7、8、9位于内体, TLR3可表达于细胞表面或内体. 细胞表面的TLRs不仅可识别外源微生物的膜成分, 如革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)、革兰氏阳性菌的肽聚糖、脂磷壁酸、磷壁酸及病毒的RNA等, 而且可感受损伤的组织或细胞释放的内源性配体, 诱导天然免疫应答^[2,3]. 如TLR2可识别反应性氧中间

产物和坏死的细胞, TLR4可识别HSP60、HSP70、GP96及纤维蛋白原等。但正常组织代谢过程中产生的凋亡细胞并不作为危险信号, 不会刺激天然免疫应答。位于内体的TLRs主要识别胞内的微生物核酸成分, 如CpG DNA、dsRNA、ssRNA等。病毒颗粒经内吞作用, 在内体或溶酶体被降解而释放出病毒DNA或RNA, 为内体的TLRs所识别。正常自身的RNA存在于胞浆, 自体的DNA多滞留在核内, 而不进入内体, 因此不能为内体的TLRs所识别而活化天然免疫系统。因此, TLRs在细胞的分布位置是机体区分自我和非我RNA的机制之一^[2,3,15]。另外, 某些自身的RNA可天然发生2'O的甲基化修饰, 而避免TLRs的识别^[15]。近年的研究发现, 进入细胞内的siRNA可被内体的TLR3、TLR7或TLR8识别而引起免疫刺激作用, 通过2'O的甲基化修饰可消除I型IFN、TNF- α 等炎症因子的产生^[16]。

尽管目前所发现的TLR家族成员种类有限, 同一细胞或不同细胞间TLRs各成员间的相互组合及与不同协助蛋白共同作用, 以及TLRs与其他PRRs协同作用, 可对相对广泛的病原微生物进行特异性识别, 并通过胞质侧的TIR功能区(Toll/IL-1 receptor homologous region), 以MyD88依赖或TRIF(TIR-domain-containing adaptor protein inducing interferon- β)依赖的方式向胞内传递信号, 引起一系列特异的天然免疫和获得性免疫反应, 以对抗微生物感染乃至慢性炎症(如哮喘)及自身免疫性疾病(如关节炎等)。TLRs的信号受到多种机制的严格控制, 首先, TLRs利用不同连接蛋白的组合, 活化不同的转录因子, 组织有效的天然免疫应答。其次, 表达于胞内的TLRs能够区分自我和非我的核酸。更重要的是, 一系列负调节因子可对TLRs的表达和信号进行控制, 以限制天然免疫和炎症应答, 防止过度的炎症反应^[1~3]。如SIGIRR、ST2L和RP105可拮抗TLR的信号, Triad3下调TLR4和TLR9的表达, IRAK-M、MyD88c、IRAK1c和IRAK2c/d抑制MyD88的下游通路, SOCS1和TRAF1分别下调TIRAP和TRIF的表达。TLRs异常活化或在细胞内的定位错误会导致自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等)的发生。

3 NKR与TLR之间的调节

尽管TLR和NKR的生物学特性逐渐露出端倪, 但贯穿几乎所有天然免疫细胞的这两套受体之间的关系尚不明确。目前已有研究表明, TLR信号可诱

导或上调单核/巨噬细胞或肌肉细胞NK细胞活化受体配体的表达^[17,18], 但有关这两套受体在天然免疫细胞的分布特性, 两类受体的共表达特性, 两类受体的信号转导通路的分工与交叉, 两类受体对相应细胞的终末生物学功能比较等均为空白领域。

研究表明, NK细胞表达TLR2、TLR3、TLR7、TLR8和TLR9, 这些受体的刺激剂均可激发NK细胞的功能。本实验室的系列研究表明, 通过NK细胞的TLR可调节NKR或其配体的表达进而启动NK细胞的活化和功能。应用小鼠肝炎模型, 观察到足够剂量的TLR3配基Poly(I:C)可以有效活化小鼠肝脏的NK细胞, 从而诱发由NK细胞介导的小鼠暴发性肝炎^[19]。有趣的是, 当先注射低剂量ConA(活化NKT但不引起肝损伤), 再注射Poly(I:C), 则会造成严重的肝损伤, ConA对Poly(I:C)所致肝损伤的加重说明活化NKT细胞对NK细胞起正向的调节作用。反之, 若事先予小鼠注射低剂量Poly(I:C), 使肝脏NK细胞活化但不引起肝损伤, 再注射ConA, 小鼠却无肝损伤表现, 提示活化NK细胞对NKT细胞可能起负向的调节作用^[20,21]。进一步的研究发现, 低剂量Poly(I:C)通过活化TLR3下调肝脏Kupffer细胞TLR4的表达, 诱导Kupffer细胞对LPS的耐受, 进而预防或削弱由LPS/甘露糖联合诱发的暴发性肝炎^[22]。低剂量Poly(I:C)还可活化NK细胞, 上调NK细胞NKG2D受体和肝脏星状细胞NKG2D配体RAE-1的表达, 以NKG2D和TRAIL依赖的方式杀伤活化的星状细胞而削弱肝脏的纤维化^[23]。而HBV转基因小鼠对Poly(I:C)诱导的肝损伤特别敏感, 完全依赖于肝脏NK细胞的活化及其分泌的IFN- γ ^[24]。Poly(I:C)亦可以活化小鼠子宫NK细胞, 促进其分泌TNF- α 和IFN- γ , 进而影响子宫螺旋动脉的重建, 促进流产的发生^[25,26]。最近, 我们发现TLR信号可通过诱导NK细胞活化受体的异常表达而打破肠道的自身免疫耐受。Poly(I:C)通过活化TLR3诱导小肠上皮细胞表达NKG2D的配体RAE-1和分泌IL-15, IL-15又可诱导小肠CD8 $\alpha\alpha$ 上皮内淋巴细胞NKG2D的表达, 导致上皮的破坏和黏膜的损伤^[27,28]。而Poly(I:C)处理的NOD小鼠糖尿病的发生率明显降低, 其原因为长期的TLR3信号刺激使NK细胞成为以分泌TGF- β 为主的NK3样表型, 促进小鼠脾脏淋巴细胞呈现Th2优势状态, 从而发挥保护作用^[29]。

另外, DC、单核细胞、巨噬细胞等辅助细胞通过不同的TLRs识别病原体的PMAP, 利用细胞间

接触或分泌可溶性因子的方式传递信号给NK细胞,上调NK细胞的杀伤和细胞因子分泌能力。Hart等^[30]发现,TLR7和TLR8的激活剂R838可激活NK细胞的细胞毒作用,并促进IFN- γ 的产生。与Poly(I:C)可直接活化NK细胞不同的是,R838对NK细胞的激活需要有辅助细胞及其产生的IL-12的存在。同样,在小鼠中亦发现,在IL-12的辅助作用下,TLR2或TLR7的刺激剂可刺激肝脏CD3-DX5+NK细胞产生IFN- γ 和I型趋化因子(如CCL3、CCL4、CCL5等)^[31]。经TLR配体刺激或细菌、病毒感染的辅助细胞可上调NKG2D配体(如MICA、MICB、ULBP、RAE-1等)的表达,进而活化NK细胞^[32]。提示,NK细胞不仅可通过TLRs直接识别病原微生物,而且可与DC、巨噬细胞等协同作用,在微生物感染的早期发挥清除病原体的作用。

以上结果说明,TLR和NKR这两类重要的天然免疫识别受体之间确实存在着cross-talk,二者间的相互调节参与了疾病的发生、免疫调节或免疫耐受。我们认为,NKR是机体对内环境的核心反应体系,当外界环境出现变化时,TLR可引起内环境变化并进而触发NKR。NK细胞可通过TLR直接感应环境变化(突发或慢性刺激)并由此出现NKR的变化,藉此对后续固有免疫或适应免疫进行正或负调节,从而参与或调控疾病过程。其他免疫细胞亦可通过TLR直接感应环境变化并由此出现NKR配基(如MICA,RAE-1,H-60,Mult-1等)的变化,NK细胞可通过已有的NKR对后续固有免疫或适应免疫进行正或负调节。

4 展 望

除了TLR和NKR之外,近年发现的其他天然免疫识别受体,如NOD(nucleotidebinding oligomerization domain)蛋白家族(Nod-like receptor,NLR)、RIG-I/MDA-5家族、TREM(triggering receptors expressed on myeloid cells)家族、C型凝集素家族等日渐受到关注。它们在识别外源病原微生物并启动天然免疫应答、区分自我与非我维持机体自身稳定中亦起重要作用。例如,NLR属于胞浆型PRR,在识别胞内细菌的肽聚糖、鞭毛蛋白及细菌毒素方面发挥更为重要的作用,RIG-I/MDA-5属于胞浆的RNA解旋酶,主要识别病毒的RNA。尽管这些模式识别受体的亚细胞定位、在不同细胞亚群的表达、识别病原体的种类、方式及机制,尤其是在宿主防御、炎症和疾病中的作用尚需深入探讨,

目前的研究结果显示,这些不同的天然免疫识别受体(TLR及其他PRR与NKR)之间存在着交叉或互补的信号传导通路,提示它们作为机体感受病原微生物的感受器,感受危险信号、识别自我与非我,相互协同或相互调节,在天然免疫中发挥独特的功能。我们认为,以NK细胞为载体将TLRs/NKG2连接起来,阐明这两类重要的天然免疫受体间的识别和调节关系,可以较好地反映机体内环境变化或刺激时固有免疫对适应性免疫的调节作用。进一步搞清上述天然免疫受体活化免疫细胞及机体区分自我和外来病原体的确切机制,将为有效控制感染、炎症、肿瘤及自身免疫性疾病提供崭新的治疗策略。

参 考 文 献

- 1 Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol*, 2007, **7** (3): 179~190
- 2 Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin Immunol*, 2007, **19**(1): 3~10
- 3 Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Semin Immunol*, 2007, **19**(1): 24~32
- 4 Moretta L, Bottino C, Pende D, *et al.* Surface NK receptors and their ligands on tumor cells. *Semin Immunol*, 2006, **18** (3):151~158
- 5 Kabelitz D, Medzhitov R. Innate immunity —— cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokines. *Curr Opin Immunol*, 2007, **19** (1): 1~3
- 6 Moretta L, Moretta A. Unravelling natural killer cell function: triggering and inhibitory human NK receptors. *EMBO J*, 2004, **23** (2): 255~259
- 7 Zhang C, Zhang J, Wei H, Tian Z. Imbalance of NKG2D and its inhibitory counterparts: how does tumor escape from innate immunity?. *Int Immunopharmacol*, 2005, **5** (7~8): 1099~1111
- 8 Wu P, Wei H, Zhang C, *et al.* Regulation of NK cell activation by stimulatory and inhibitory receptors in tumor escape from innate immunity. *Front Biosci*, 2005, **10**: 3132~3142
- 9 Ljunggren H G, Kärre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today*, 1990, **11**(7): 237~244
- 10 Raulet D H. Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands. *Nat Rev Immunol*, 2003, **3** (10): 781~790
- 11 Watzl C. The NKG2D receptor and its ligands-recognition beyond the "missing self?". *Microbes and Infection*, 2003, **5** (1): 31~37
- 12 魏海明, 邬 鹏, 田志刚. NK细胞识别的新模式——压力诱导模式. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2005, **12** (2): 85~88
Wei H M, Wu P, Tian Z G. *Chin J Cancer Bioth*, 2005, **12** (2): 85~88
- 13 Long E O, Rajagopalan S. Stress signals activate natural killer cells. *J Exp Med*, 2002, **196** (11): 1399~1402
- 14 Michaëlsson J, Teixeira de Matos C, Achour A, *et al.* A signal peptide derived from hsp60 binds HLA-E and interferes with CD94/NKG2A recognition. *J Exp Med*, 2002, **196** (11):1403~1414

- 15 Sioud M. Innate sensing of self and non-self RNAs by Toll-like receptors. *Trends Mol Med*, 2006, **12** (4):167~176
- 16 韩秋菊, 张 彩, 张 建, 田志刚. 干扰RNA的非靶免疫副作用及其siRNA序列设计与化学修饰. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34** (4): 343~347
Han Q J, Zhang C, Zhang J, Tian Z G. *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34** (4): 343~347
- 17 Hamerman J A, Ogasawara K, Lanier L L. Cutting edge: Toll-like receptor signaling in macrophages induces ligands for the NKG2D receptor. *J Immunol*, 2004, **172** (4): 2001~2005
- 18 Schreiner B, Voss J, Wischhusen J, *et al.* Expression of toll-like receptors by human muscle cells *in vitro* and *in vivo*: TLR3 is highly expressed in inflammatory and HIV myopathies, mediates IL-8 release and up-regulation of NKG2D-ligands. *FASEB J*, 2006, **20** (1):118~120
- 19 Dong Z, Wei H, Sun R, *et al.* Involvement of natural killer cells in PolyI:C-induced liver injury. *J Hepatol*, 2004, **41** (6): 966~973
- 20 Wang J, Sun R, Wei H, *et al.* Pre-activation of T lymphocytes by low dose of concanavalin A aggravates toll-like receptor-3 ligand-induced NK cell-mediated liver injury. *Int Immunopharmacol*, 2006, **6** (5): 800~807
- 21 Wang J, Sun R, Wei H, *et al.* Poly I:C prevents T cell-mediated hepatitis via an NK-dependent mechanism. *J Hepatol*, 2006, **44**(3): 446~454
- 22 Jiang W, Sun R, Wei H, Tian Z. Toll-like receptor 3 ligand attenuates LPS-induced liver injury by down-regulation of toll-like receptor 4 expression on macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (47): 17077~17082
- 23 Radaeva S, Sun R, Jaruga B, *et al.* Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology*, 2006, **130** (2): 435~452
- 24 Chen Y, Sun R, Jiang W, *et al.* Liver-specific HBsAg transgenic mice are over-sensitive to Poly(I:C)-induced liver injury in NK cell- and IFN-gamma-dependent manner. *J Hepatol*, 2007, **47**(2):183~190
- 25 Zhang J, Sun R, Wei H, *et al.* Toll-like receptor 3 agonist enhances IFN-gamma and TNF-alpha production by murine uterine NK cells. *Int Immunopharmacol*, 2007, **7** (5): 588~596
- 26 Zhang J, Wei H, Wu D, Tian Z. Toll-like receptor 3 agonist induces impairment of uterine vascular remodeling and fetal losses in CBAXDBA/2 mice. *J Reprod Immunol*, 2007, **74** (1~2): 61~67
- 27 Zhou R, Wei H, Sun R, *et al.* NKG2D recognition mediates Toll-like receptor 3 signaling-induced breakdown of epithelial homeostasis in the small intestines of mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104** (18): 7512~7515
- 28 Zhou R, Wei H, Sun R, Tian Z. Recognition of double-stranded RNA by TLR3 induces severe small intestinal injury in mice. *J Immunol*, 2007, **178** (7): 4548~4556
- 29 Zhou R, Wei H, Tian Z. NK3-like NK cells are involved in protective effect of polyinosinic-polycytidylic acid on type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *J Immunol*, 2007, **178** (4): 2141~2147
- 30 Hart O M, Athie-Morales V, O'Connor G M, *et al.* TLR7/8-mediated activation of human NK cells results in accessory cell-dependent IFN- γ production. *J Immunol*, 2005, **175** (3):1636~1642
- 31 Sawaki J, Tsutsui H, Hayashi N, *et al.* Type 1 cytokine/chemokine production by mouse NK cells following activation of their TLR/MyD88-mediated pathways. *Int Immunol*, 2007, **19** (3): 311~320
- 32 Newman K C, Riley E M. Whatever turns you on: accessory-cell-dependent activation of NK cells by pathogens. *Nat Rev Immunol*, 2007, **7** (4): 279~291

Recognition and Interaction of Innate Immune Receptors*

ZHANG Cai¹⁾, TIAN Zhi-Gang^{1,2)**}

¹⁾Institute of Immunopharmacology and Immunotherapy, Shandong University, Jinan 250012, China;

²⁾Institute of Immunology, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract NKR and TLR are most important receptor superfamilies in innate immunity and act as first line of host defense against infection. Those receptors exert peculiar recognition mechanisms to sense danger signals and distinguish infectious nonself from noninfectious self. More importantly, they coordinate and regulate each other and therefore play major roles in initiation of innate immunity and also help to direct adaptive immune responses. The importance of recognition and interaction of those receptors are highlighted. The precise mechanisms can be harnessed to aid the rational design of therapy against infection, inflammation, cancer or autoimmune diseases.

Key words NKR, TLR, PRR, innate immunity, immune regulation

* This work was supported by grants from The National Basic Research Program of China (2004CB518807, 2006CB504300, 2007CB815800) and The National Natural Science Foundation of China (30371302, 30471572).

** Corresponding author. Tel: 86-531-88381980, E-mail: tzg@ustc.edu.cn

Received: August 6, 2007 Accepted: August 10, 2007