

无脊椎动物先天免疫模式识别受体研究进展*

王金星** 赵小凡

(山东大学生命科学院, 济南 250100)

摘要 免疫系统的基本功能是“自己”与“非己”识别。对入侵物的识别是免疫防御的起始, 最终引发效应物反应系统, 包括吞噬作用、包被作用、激活蛋白酶级联反应和黑化作用以及诱导抗菌肽的合成等, 从而清除或消灭入侵物。研究证明, 这种“非己”识别是因为存在某些特异性的、可溶的或与细胞膜结合的模式识别受体, 可以识别或结合微生物表面保守的、而在宿主中又不存在的病原相关分子模式。模式识别受体通过对病原相关分子的识别启动先天免疫防御。近年来这方面的研究进展很快, 已经在无脊椎动物中确定了多种模式识别受体, 包括肽聚糖识别蛋白、含硫酯键蛋白、革兰氏阴性菌结合蛋白、清除受体、C型凝集素、硫依赖型凝集素、Toll样受体和血素等, 并对其性质和功能进行了研究。

关键词 先天免疫, 模式识别受体, 病原相关分子模式

学科分类号 R392.12

无脊椎动物遭受微生物感染后可引起多种细胞和体液免疫反应的激活, 从微生物侵袭到最终清除病原一般要经过下列几个步骤: 首先这些无脊椎动物必须能够识别外来异物, 称为感染的非己识别(recognition of infectious non-self); 随后, 引发了激活丝氨酸蛋白酶和解除丝氨酸蛋白酶抑制剂的细胞外级联反应, 从而将受到感染的信号放大为更强的“危险”信号或解除错误警报, 这个过程称为信号的调整和放大(signal modulation and amplification); 然后引发信号转导途径(signal transduction pathway), 而导致目的基因的转录活性^[1]; 最后, 激活了效应物反应系统。虽然有很多效应物基因的功能还不为人们所知, 但有3大类效应物系统是很清楚的: 抗菌肽、酚氧化酶依赖性黑化系统和凋亡相关基因系统^[2]。本文主要讨论先天免疫的起始步骤——免疫识别受体研究方面的进展。

免疫系统的基本功能是“自己”与“非己”识别, 也是免疫学研究的根本问题。先天免疫的非己识别在无脊椎动物更为重要, 因为一般认为无脊椎动物缺少适应性免疫。以前对无脊椎动物识别感染微生物的机制了解很少^[3], 近几年来这方面的研究进展很快。现在基本证实这种“非己”识别是因为存在某些特异性的、可溶的或与细胞膜结合的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), 也称为模式识别蛋白(pattern recognition proteins, PRPs)或模式识别分子(pattern recognition molecules, PRMs)。虽然它们没有高等动物B细胞和T细胞系统显著的特异性, 但可以

识别或结合那些微生物表面保守的、而在宿主中又不存在的病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs), 如脂多糖(LPS)、肽聚糖(peptidoglycans)和甘露聚糖(mannans)等。识别后, 这些受体通过激活存在于血淋巴的蛋白酶和利用免疫反应组织的细胞内信号转导途径而引起免疫反应^[3]。PRRs还可以作为促进吞噬的调理素, 也可以是凝集、黑化或其他蛋白质修饰级联反应等免疫过程的起始因子。关于这些PRRs的分类, 不同的作者意见不一, Medzhitov等^[4]将高等动物包括人类中发现的PRR分为7个家族, 即C型凝集素、富亮氨酸蛋白、清除受体、五聚体蛋白、脂类转移酶、整合素和补体调节蛋白。Christophides等^[2](2002年)将在果蝇和按蚊中发现的PRRs分为6种类型: 肽聚糖识别蛋白, 含硫酯键蛋白, 革兰氏阴性菌结合蛋白, 清除受体, C型凝集素和硫依赖型凝集素。而Hultmark^[5](2003年)将Toll受体也归为PRRs。

1 肽聚糖识别蛋白

肽聚糖识别蛋白(peptidoglycan recognition

* 国家重点基础研究发展规划项目(973)(G1999012007), 国家高技术863计划(2001AA621120, 2002AA629090), 欧共体第五框架协议项目(ICA4CT200110023), 高等学校骨干教师资助计划(GG-180-2501001-1995), 国家自然科学基金(30371094)和高等学校博士点专项科研基金(20020422052)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0531-8364620, E-mail: jxwang@sdu.edu.cn

收稿日期: 2003-06-24, 接受日期: 2003-07-31

proteins, PGRPs) 以具有 PGRP 结构域为特征, 在激活昆虫免疫反应中起着重要的和多样性的作用, 包括黑化级联反应、吞噬作用和产生抗革兰氏阳性菌和阴性菌物质的信号转导途径^[6].

该家族的成员都有 1 个或多个 PGRP 结构域, 该结构域约有 160 个氨基酸^[7], 从昆虫到哺乳动物显示出高度保守性. 但在 PGRP 结构域之外, 氨基酸序列差异较大. 根据它们的结构, 肽聚糖识别蛋白可以分为两个亚家族, 长型亚家族 (L) 和短型亚家族 (S).

在果蝇、按蚊、家蚕和人类中, 短型肽聚糖识别蛋白基因都很相似. PGRP 结构域紧接在典型的信号肽之后, 成熟蛋白只有 1 个 PGRP 结构域组成. 该亚家族在果蝇中包括 *PGRP-SA*, *SB1*, *SB2*, *SC1A*, *SC1B*, 在按蚊基因组中有 3 个短亚家族成员 (*S1*, *S2*, *S3*). 长型 *PGRP* 基因, 即 *PGRP-LA* 到 *LE*, 要比短型 *PGRP* 复杂得多. 它们都有 1 个长的转录本, 在许多情况下有几种剪接类型, 没有一种长型基因编码典型单一蛋白. *PGRP-LA*, *LC*, *LD* 有 1 个推定的跨膜区域, 表明它们可能编码膜蛋白. *PGRP-LE* 有高电荷的 N 端结构域与 PGRP 结构域相连, 但没有明显的信号肽或跨膜区域. *PGRP-LB* 只编码 1 个 PGRP 结构域, 与其相连的是相对较长的 5' 非翻译区. 长型基因的剪接方式不同于短型基因, 它们的剪接方式多样化. 如 *PGRP-LA*, 不同的剪接类型编码不同的蛋白质.

第一个肽聚糖识别蛋白是在家蚕的血淋巴中发现的, 它能与肽聚糖结合并能够激活酚氧化酶级联反应^[8]. 在果蝇中, 分泌型 *PGRP-SA* 是激活介导对革兰氏阳性菌起免疫反应的 Toll 信号转导系统的必需成分, 但对真菌不起作用^[9]. 研究表明, 两种 *PGRP-LC* 异构体作为 Imd 免疫信号途径的受体, 导致对革兰氏阴性菌起作用的某些抗菌肽表达^[10], 这使得多年来一直不清楚的 Imd 途径的 PRR 问题得以解决. 果蝇培养细胞基因组范围的 RNAi 扫描表明, *PGRP-LC* 在对革兰氏阴性菌的吞噬作用中也起关键作用.

2 含硫酯键蛋白

含硫酯键蛋白 (thioester-containing proteins, TEPs) 在线虫和人类等许多后生动物中均有发现^[11]. 这类蛋白质作为补体系统的一部分和通用蛋白酶抑制剂在免疫反应中起着重要的作用. 最近该家族的第一个成员即 aTEP-I (现重命名为

TEP1), 已被证实可作为革兰氏阴性菌的补体样调理素^[11]. 已证明这个家族的另一个成员 TEP4 在疟原虫感染的蚊子中被上调^[2]. 该家族的特点是具有保守的硫酯基序 (TE motif), 蛋白质水解活化作用后, TEP 利用硫酯基序与附近的靶标 (病原) 共价结合, 这种结合的病原即被吞噬细胞清除或被膜攻击复合体 (MAC) 破坏.

果蝇基因组包含 6 个 TEP 基因 (*dTep*)^[12]. 按蚊基因组已鉴定出 15 个 TEP 基因, 其中大多数 *TEPs* (果蝇中有 4 个, 按蚊中有 10 个) 表现为物种特异性, 可能是因为这 2 个物种生活环境不同, 多样性的 *TEP* 可对多种不同病原的免疫应答做精细协调. 另外 2 个 *dTEPs* 和 9 个按蚊 *TEPs* 像脊椎动物 C5 一样缺少 TE 特异序列. TE 特异序列或许并不总是昆虫 *TEPs* 功能所必需的.

在线虫中发现的唯一一种硫酯蛋白显示有保守的硫酯基序, 在线虫发育中它多在上皮细胞表达而不被免疫刺激所诱导. 果蝇的 6 种硫酯蛋白 (*dTep*) 都有信号肽, 表明它们是分泌蛋白. *dTep I II* 和 *IV* 是免疫诱导性的, 而 *dTep III* 只在早期发育阶段表达. 按蚊有 10 种以上的 *TEPs*, 这些蛋白质在果蝇和按蚊中可能具有相同的功能^[12].

3 革兰氏阴性菌结合蛋白

革兰氏阴性菌结合蛋白 (Gram negative binding proteins, GNBPs) 的同源性表现在对细菌的 β -1, 3 和 β -1, 3-1, 4 葡聚糖酶的结合区域上. GGBP 与脂多糖 (LPS) 和 β -1, 3 葡聚糖有很高的亲和性, 但对肽聚糖和 β -1, 4 葡聚糖和几丁质没有亲和性. 在不同的昆虫中, 包括家蚕和冈比亚按蚊, GGBP 都可以被细菌感染所诱导^[13]. 果蝇的 GGBP-1 具有可溶的和细胞膜糖基磷脂酰肌糖 (GPI) 锚定 (glycosylphosphatidylinositol-anchored) 的两种形式, 在对细菌 LPS 反应的先天免疫信号转导中起重要作用^[13]. 蚕蛾和按蚊的 GGBP 基因在免疫诱导中为上调, 而果蝇的基因在特定的发育阶段是组成性表达.

按蚊基因组中包括 6 种 GGBP 基因^[2], 与已知的家蚕和果蝇的基因同源, 显示出 2 个不同的序列组 (亚家族 A 和 B). 亚家族 A 包括所有已知的果蝇和家蚕以及 2 种按蚊的序列 (*GNBPA1*, 2). 按蚊的 *GNBPA1*, 2 与果蝇的 *GNBP3* 基因为直系同源. 亚家族 B 是按蚊特有的 (*GNBPB1*, 2, 3, 4), 其中的 3 个成员紧密串联在染色体 13E 亚区.

在甲壳类中也发现有 β -葡聚糖结合蛋白 (BGBP) 与 β -葡聚糖作用形成葡聚糖-BGBP 复合体, 从而诱导酚氧化酶原的活性. 这种蛋白质存在于迄今所研究的所有甲壳类, 并且是高度保守的^[14].

4 清除受体

清除受体 (scavenger receptors, SCRs) 是多样性丰富, 含有多重结构域的跨膜或分泌受体, 在先天免疫和发育中起重要作用^[15]. 它们识别修饰的低密度脂蛋白 (LDL), 多重的多阴离子配体和细胞壁成分, 因此可帮助内吞细菌和清除凋亡细胞^[15]. 一般认为该家族有 3 个主要的类群 A、B 和 C^[2].

SCRA 蛋白质与巨噬细胞有关, 具有胶原和卷曲螺旋状的与多阴离子结合的结构域. 该亚族的有些成员具清除受体富含半胱氨酸结构域 (scavenger receptor cysteine-rich, SRCR), 像在人类蛋白质 (MARCO) 中一样, 可结合革兰氏阳性菌和阴性菌. 果蝇蛋白 Tequila/GRAAL 和按蚊的 SCRASP1 (以前称 Sp22D, 血细胞内含量丰富) 还具有多个几丁质结构域 (CBD) 和 1 个与凝集及激活丝氨酸蛋白酶有关的 C 端结构域 (SP). SCRA SP2 也相似, 但没有 CBDs. SCRAL, 具有人类 Lox 蛋白 (含铜的胺氧化酶, 可以将胺转化成活性醛) 的赖氨酰氧化酶结构域.

有众多成员的 B 亚族 (SCRB) 代表了受体 CD36 家族, 该受体家族与多重配体和疟原虫感染的红细胞吸收有关. 按蚊中的 15 个和果蝇中的 12 个基因属于这一家族. 例如果蝇中的 Croquemort, 是一个介导凋亡小体的结合和吞噬作用的巨噬细胞受体.

第 3 个亚族 (SCRC) 包括 4 个果蝇的成员, 每个成员都具有 2 个补体控制蛋白 (CCP) 结构域和 MAM 结构域 (Merrin A5 antigen and PRTP Mu), 以及 1 个生长调节素 B 样 (BO) 结构域. 有 3 个成员已经被描述为 dSR-C I, C II 和 C III^[16], 并被认为是其功能是先天免疫和吞噬作用的模式识别受体. CCP 和 MAM 在体外可与细菌结合^[17]. 巨噬细胞特异性 dSR-C I 可以识别广阔范围内的多阴离子受体, 很像哺乳动物的 SCRA 同源体. 该亚族在按蚊只有 1 个成员, 与 dSR-C I 和 dSR-C II 相似, 但另人惊奇的是在 N 端和 C 端各有 1 个跨膜结构域.

5 C 型凝集素

这些细胞外蛋白质有 2 种类型: 一种是存在于血淋巴中的可溶性凝集素可以同病原分子等表面的糖基决定簇结合, 从而导致病原或异物的凝集; 另一种凝集素分子存在于细胞膜表面, 血细胞可以通过凝集素分子与异物分子表面结合, 以便对异物分子进行吞噬或包围. 它们都是 Ca^{2+} 依赖性的, 并且具有约 130 个残基的糖识别结构域 (CRD) 和 18 个高度保守的残基, 其中包括 4 个半胱氨酸. 某些昆虫 C 型凝集素 (C-type lectins, CTL) 显示出对 LPS 的亲合性, 在体壁受伤或某特异性阶段含量增加, 这表明凝集素在免疫和发育中起作用^[18, 19]. 它们是通过与糖蛋白或糖脂相互作用凝集细胞或沉淀糖缀合物的糖蛋白. 一般来讲, 根据序列相似性, 凝集素可分为 7 组 (I ~ VII). 在果蝇 (24/34 成员) 和按蚊 (17/22 成员) 第 VII 组占绝对优势, 它具有单个的 CRD 而没有侧翼辅助结构域. 它们都具有 1 个 QPD 3 肽基序, 被认为优先与半乳糖结合 (CTLGA 亚族), 而 1 对显示有 EPN 基序 (CTLMA 亚族) 与甘露糖结合.

6 硫依赖型凝集素

这种硫依赖型凝集素 (galectins, GALEs) 广泛分布于后生动物、海绵和多细胞真菌, 现已在哺乳动物发现 14 种硫依赖型凝集素^[20]. 鉴定该家族成员的标准有 2 个: a. 与 β -半乳糖苷的亲合性; b. 保守的糖识别位点. 1 个保守的 130 残基的核心构成了家族特异性的球状糖识别结构域, 可与 β -半乳糖苷相互作用. 根据其结构域的组成和数量, 硫依赖型凝集素可以分为 3 个亚类^[20]: a. 原始型, 具有 1 个 CRD 结构域; b. 串联重复型, 含有 2 个 CRD 结构域; c. 镶嵌型, 富含脯氨酸和甘氨酸及 CRD 结构域. 硫依赖型凝集素的中心结构序列变异很大, 加之该家族成员的多样性, 表明了它们功能的多样性. 硫依赖型凝集素在发育和免疫中的功能, 在无脊椎动物与细胞增殖、凋亡和先天免疫有关^[21]. 果蝇和按蚊基因组中分别编码 8 和 5 个 GALEs^[22].

7 Toll 样受体

Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 也可以被认为信号转导系统的成员, 关于其结构和功能的综述很多^[22]. Toll 受体是果蝇细胞负责信号传递

的一类跨膜受体. 由胞外区、跨膜段和胞内区三部分组成. 在成体果蝇, Toll 与配体结合能激活胞浆内的转录因子 dif (与 NF- κ B 同源), 诱导针对真菌和革兰氏阳性菌的宿主防御反应^[1,23]. 后来在人类和其他动物中也有发现, 被称为 Toll 样受体 (TLR). 在脊椎动物 TLR 能够识别病原微生物及其细胞壁成分的一类真核细胞所不具备的特殊分子结构, 这类分子称为病原相关分子模式 (PAMPs), PAMPs 作用于 TLRs 所产生的最主要的生物学活性是通过信号转导途径激活转录因子 NF- κ B, 从而引起促炎细胞因子的合成与释放, 促进动物的杀菌和吞噬活性^[24]. 已知同一种属中不同的 TLRs 分子有不同的识别谱, 不同种属的同一种 TLRs 分子也可有不同的表现. 但在无脊椎动物中, Toll 样受体是被特定的配体激活.

另外, 某些无脊椎动物中还发现有一种免疫球

蛋白超家族 (IgSF) 成员——血素 (hemolin)^[25,26]. 越来越多的证据表明, hemolin 在免疫识别和细胞粘着中的作用, 可能起着调理素的作用. hemolin 在果蝇和按蚊中没有发现.

8 问题与展望

自 20 世纪 90 年代开始, 先天免疫识别研究进展很快, 在脊椎动物和无脊椎动物中发现了多种模式识别受体和其所识别的 PAMPs. 这些模式识别受体的共同特征是配体的不专一性, 一种模式识别受体可以引起不同的免疫防御反应. 现将不同模式识别受体的性质和功能总结如表 1. 关于模式识别受体的研究工作还有待于进一步深入, 最具挑战性的是研究这些 PRRs 怎样与微生物结合从而导致免疫防御反应. PRRs 可能不是简单地与 PAMPs 结合, 可能会引起两者的某些构象变化, 从而导致一

Table 1 Characterizations and functions of pattern recognition receptors

表 1 模式识别受体的性质与功能

家族	分布	亚型	结构域	配体	Adapter	功能
肽聚糖识别蛋白 (PGRPs)	血细胞 脂肪体 上皮细胞	长型 (L) 短型 (S)	PGRP	肽聚糖	Imd	引起黑化级联反应, 吞噬作用和信号转导 (Toll 和 Imd 途径)
含硫酯键蛋白 (TEPs)	脂肪体 血淋巴	未发现	α 巨球蛋白 N 端区域	细菌多糖	?	补体作用, 引发细胞吞噬功能
革兰氏阴性菌结合蛋白 (GNBPs)	血细胞 脂肪体 血淋巴	未发现	β -1,3 葡聚糖酶样结构域	脂多糖 (LPS) 和 β -1,3 葡聚糖	?	在对细菌 LPS 反应的先天免疫信号转导中起作用
清除受体 (SCRs)	造血组织 血细胞	A 型 B 型 C 型	胶原, 卷曲螺旋 CD36 CCP, MAM, BO	低密度脂蛋白 (LDL), 重度的多阴离子配体和细胞壁成分	?	参与对凋亡细胞和细菌的吞噬作用及细胞间的黏附作用
C 型凝集素 (CTL)	血淋巴 血细胞 脂肪体	I ~ VII	糖识别结构域 (CRD)	LPS 等多种微生物多糖	?	导致异物的凝集, 介导对异物分子进行吞噬或包围
硫依赖型凝集素 (GALEs)	血细胞 神经组织 肌肉组织	原始型, 串联重复型 镶嵌型	CRD	β -半乳糖苷	?	与无脊椎动物细胞增殖、凋亡和先天免疫有关
Toll 样受体 (TLR)	血细胞 脂肪体 造血组织	TLR110	富含亮氨酸结构域, IL-1 受体同源结构域	Spaetzle, 脊椎动物为多种 PAMPs (详见 [23])	Tube MyD88	Toll 信号转导并最终导致细胞免疫和抗真菌及革兰氏阳性菌肽的合成
血素 (hemolin)	脂肪体 血淋巴	未发现	Ig 结构域	LPS, 脂磷壁酸质	?	引起细菌凝集, 增加吞噬效率

系列的级联反应. 另外还有其他的模式识别受体有待发现, 特别是对寄生虫, 如原生动物和线虫等的分子识别机制. RNA 干扰技术对于鉴定模式识别受体的功能将是一个非常有用的工具. 开展模式识别受体的研究, 实际上是研究先天免疫系统识别“自己”与“非己”的本质, 这对深入了解无脊椎动物的先天免疫功能与调节机制、对免疫学研究的完整性和学科发展具有重要的理论意义, 同时可为经济动物免疫防治策略的制定提供指导. 因此进行该方面的研究具有重要的理论和实际意义.

参 考 文 献

- Hoffmann J A, Kafatos F C, Janeway C A, *et al.* Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*, 1999, **284** (5418): 1313 ~ 1318
- Christophides G K, Zdobnov E, Barillas-Mury C, *et al.* Immunity-related genes and gene families in *Anopheles gambiae*. *Science*, 2002, **298** (5591): 159 ~ 165
- Gregorio E D, Spellman, P T, Rubin G M, *et al.* Genome-wide analysis of the *drosophila* immune response by using oligonucleotide microarrays. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (22): 12590 ~ 12595
- Medzhitov R, Janeway C A J. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol*, 1997, **9** (1): 4 ~ 9
- Hultmark D. *Drosophila* immunity: paths and patterns. *Curr Opin Immunol*, 2003, **15** (1): 12 ~ 19
- Gottar M, Gobert V, Michel T, *et al.* The *Drosophila* immune response against Gram-negative bacteria is mediated by a peptidoglycan recognition protein. *Nature*, 2002, **416** (6881): 640 ~ 643
- Werner T, Liu G, Kang D, *et al.* A family of peptidoglycan recognition proteins in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (25): 13772 ~ 13777
- Yoshida H, Kinoshita K, Ashida M. purification of a peptidoglycan recognition protein from hemolymph of the silkworm, *Bombyx mori*. *J Biol Chem*, 1996, **271** (23): 13854 ~ 13860
- Michel T, Reichhart J M, Hoffmann J A, *et al.* *Drosophila* Toll is activated by Gram-positive bacteria through a circulating peptidoglycan recognition protein. *Nature*, 2001, **414** (6865): 756 ~ 759
- Choe K M, Werner T, Stoven S, *et al.* Requirement for a peptidoglycan recognition protein (PGRP) in relish activation and antibacterial immune responses in *Drosophila*. *Science*, 2002, **296** (5566): 359 ~ 362
- Levashina E A, Moita L F, Blandin S, *et al.* Conserved role of a complement-like protein in phagocytosis revealed by dsRNA knockout in cultured cells of the mosquito, *Anopheles gambiae*. *Cell*, 2001, **104** (5): 709 ~ 718
- Lagueux M, Perrodou E, Levashina E A, *et al.* Constitutive expression of a complement-like protein in Toll and JAK gain-of-function mutants of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (21): 11427 ~ 11432
- Kim Y S, Ryu J H, Han S J, *et al.* Gram-negative bacteria-binding protein, a pattern recognition receptor for lipopolysaccharide and -1, 3-glucan that mediates the signaling for the induction of innate immune genes in *Drosophila melanogaster* cells. *J Biol Chem*, 2000, **275** (42): 32721 ~ 32727
- Vargas-Albores F, Yepiz-Plascencia G. β -glucan binding protein and its role in shrimp immune response. *Aquaculture*, 2000, **191** (1 ~ 3): 13 ~ 21
- Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 2002, **14** (1): 123 ~ 128
- Pearson A, Lux A, Krieger M. Expression cloning of dSR-C I, a class C macrophage-specific scavenger receptor from *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92** (9): 4056 ~ 4060
- Ramet M, Pearson A, Manfrulli P, *et al.* *Drosophila* scavenger receptor CI is a pattern recognition receptor for bacteria. *Immunity*, 2001 **15** (6): 1027 ~ 1038
- Fujita Y, Kurata S, Homma K, *et al.* A novel lectin from *Sarcophaga*. Its purification, characterization, and cDNA cloning. *J Biol Chem*, 1998, **273** (16): 9667 ~ 9672
- Vasta G R, Quesenberry M, Ahmed H, *et al.* C-type lectins and galectins mediate innate and adaptive immune functions: their roles in the complement activation pathway. *Dev Comp Immuno*, 1999, **23** (4 ~ 5): 401 ~ 420
- Liu F T, Patterson R J, Wang J L. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta*, 2002, **1572** (2 ~ 3): 263 ~ 273
- Pace K E, Lebestky T, Hummel T, *et al.* Characterization of a novel *Drosophila melanogaster* galectin. Expression in developing immune, neural, and muscle tissues. *J Biol Chem*, 2002, **277** (15): 13091 ~ 13098
- Takeuchi O, Akira S. Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microbes and Infect*, 2002, **4** (9): 887 ~ 895
- Lemaire B, Reichhart J M, Hoffmann J A. *Drosophila* host defense: differential induction of antimicrobial peptide genes after infection by various classes of microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (26): 14614 ~ 14619
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway C A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997, **388** (6640): 394 ~ 397
- Lanz-Mendoza H, Bettencourt R, Fabbri M, *et al.* Regulation of the insect immune response: the effect of hemolin on cellular immune mechanisms. *Cell Immunol*, 1996, **169** (1): 47 ~ 54
- Yu X Q, Zhu Y F, Ma C, *et al.* Pattern recognition proteins in *Manduca sexta* plasma. *Insect Biochem Mole Biol*, 2002, **32** (10): 1287 ~ 1293

Progress in Pattern Recognition Receptors of Innate Immunity in Invertebrates *

WANG Jin-Xing **, ZHAO Xiao-Fan

(*School of Life Sciences, Shandong University, Jinan 250100, China*)

Abstract Discrimination between self and non-self is the basic function of innate immunity that is found in both vertebrates and invertebrates. A critical first step in any immune response is the recognition of an invading organism as foreign. In the innate immune systems of both vertebrates and invertebrates, such recognition, termed pattern recognition, is mediated by a group of proteins, known as pattern recognition proteins or receptors. Different pattern recognition proteins recognize and bind to molecules (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) present on the surface of microorganisms but absent from animals. Binding of pattern recognition proteins to PAMPs triggers responses such as phagocytosis, nodule formation, encapsulation, activation of proteinase cascades, melanization and synthesis of antimicrobial peptides. The characterizations and functions of several classes of pattern recognition receptors involved in immune responses of the invertebrate, including peptidoglycan recognition proteins, thioester-containing proteins, Gram negative binding proteins, scavenger receptors, C-type lectins, galectins, Toll-like receptors and hemolins were reviewed.

Key words innate immunity, pattern recognition receptors, pathogen associated molecular patterns

* This work was supported in part by grants from The Special Fund for The Major State Basic Research of China (G19990120007), State 863 High Technology R&D Project of China (2001AA621120、2002AA629090), Collaborative Project Supported by the European Commission, (IMMUNAQUA) (ICA4-CT-2001-10023), Key Member Award from The Ministry of Education of China (GG-180- 2501001-1995), Ph D Program Foundation of Ministry of Education of China (20020422052) and The National Natural Science Foundation of China (30371094).

** Corresponding author. Tel: 86-531-8364620, E-mail: jxwang@sdu.edu.cn

Received: June 24, 2003 Accepted: July 31, 2003