

Toll样受体 (TLRs) 的信号转导与免疫调节*

王海坤 韩代书**

(中国医学科学院基础医学研究所, 中国协和医科大学基础医学院细胞生物学系, 北京 100005)

摘要 Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是进化中比较保守的一个受体家族, 至少包括 10 个成员. TLRs 能特异地识别病原相关的分子模式 (PAMPs), 不仅在激活天然免疫中发挥重要的作用, 而且还调节获得性免疫, 是连接天然免疫和获得性免疫的桥梁. 近年来, TLRs 信号转导的研究, 特别是在负调控研究领域, 进展非常迅速. 对 TLRs 信号通路新进展以及 TLRs 在抗感染免疫中的作用进行了综述.

关键词 Toll样受体, 天然免疫, 获得性免疫, 信号转导

学科分类号 Q939.91

天然免疫是机体免疫重要的组成部分, 但是长期以来被认为是免疫应答的一种低等形式, 不具有免疫特异性和免疫记忆的特征. 随着对免疫系统的深入认识, 特别是模式识别受体的发现, 意识到天然免疫并不是简单地发挥非特异吞噬、清除作用, 而是涉及复杂的抗原识别机制, 与获得性免疫一样能够正确区分“自己”和“非己”, 并且进一步调控获得性免疫. 十几年前, 免疫学家 Janeway 前瞻性地提出了模式识别理论, 认为机体存在模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 特异地识别病原微生物进化中保守的抗原分子, 即病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 从而有效地监测病原微生物的入侵以及诱导机体免疫应答反应^[1]. Toll样受体 (Toll-like receptor, TLRs) 就是一种模式识别受体, 识别病原微生物进化中保守分子, 如脂多糖 (LPS)、肽聚糖、酵母多糖以及病原微生物的核酸等等. 脂多糖受体 TLR4 是发现的第一个 TLRs, 目前已经陆续发现十余种 TLRs. TLRs 不仅在天然免疫系统中发挥重要的作用, 而且还调节获得性免疫, 是近年来免疫学一项重大进展. 本文将综述这一领域的最新进展.

1 TLRs 的发现

Toll是在昆虫中发现的一个受体蛋白, 参与昆虫胚胎发育时背腹极性的建立. 进一步研究发现,

Toll胞内区与哺乳动物中白介素-1受体 (IL-1R) 的胞内区具有很高的同源性, 下游的信号转导通路通过 NF- κ B 样因子发挥作用. IL-1R 是免疫相关分子, 而且昆虫中抗微生物的多肽基因上游大多有 NF- κ B 样因子结合位点, 是否 Toll 蛋白也参与昆虫的天然免疫反应调控? 研究证实 Toll 参与昆虫的抗真菌免疫. 真菌感染时果蝇 Toll 通路被激活, 诱导大量的抗真菌肽 Drosomycin, Toll 的突变导致果蝇极易受到真菌的感染^[2]. 哺乳动物存在 Toll 的同源分子, 即 TLRs. TLRs 是一个受体家族, 在人中已经发现 10 个成员, 即 TLR1~10, 小鼠中不表达 TLR10 但发现了人没有的 TLR11~13^[3].

2 TLRs 信号转导

2.1 TLRs 的结构

TLRs 是 I 型跨膜蛋白, 胞外区均有 19~25 个富含亮氨酸的重复序列 (LRR motif) XLXXLXLXX (X 代表任何氨基酸, L 为亮氨酸), 每个 LRR 由 24~29 个氨基酸组成, 为 β 折叠-环- α 螺旋的结构. 整个 LRR 结构域形成一个马蹄型的结构, 参与识别各种病原体. TLRs 的胞内区含有 Toll/IL-1 受体同源区 (Toll/IL-1 receptor homologous region,

*国家自然科学基金资助项目 (30470878, 30570678).

** 通讯联系人.

Tel: 010-65296457, Fax: 010-65296466

E-mail: daishu@public.bta.net.cn

收稿日期: 2006-04-05, 接受日期: 2006-06-15

TIR), 其中包括 3 个保守盒(conserved boxes), 参与信号转导. TIR 是一保守结构, TLRs 信号转导通路上的许多蛋白质, 如 MyD88、IL-1 相关蛋白激酶(IRAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 等都具有 TIR 结构域^[4].

2.2 TLRs 配体

TLRs 配体按来源可分为外源性和内源性配体

(表 1). 外源性配体主要来自病原微生物, 是微生物进化过程中的保守成分, 如细菌的脂多糖、胞壁酸、肽聚糖以及细菌和病毒的核酸等. 内源性配体来自宿主细胞, 如热休克蛋白、细胞外基质降解成分等等, 内源性配体在机体应激或是组织损伤时释放.

Table 1 TLRs and their ligands^[4,5]
表 1 TLRs 的主要配体及其来源^[4,5]

受体	配体	配体来源
TLR1	三脂酰脂肽 (triacyl lipopeptides)	细菌, 分枝杆菌
TLR2	肽聚糖	革兰氏阳性菌
	胞壁酸	革兰氏阳性菌
	非典型的脂多糖 (atypical LPS)	革兰氏阴性菌
	糖肌醇磷脂 (glycoinositolphospholipids)	锥形虫
	脂蛋白	分枝杆菌
	酵母多糖 (zymosan)	真菌
	热休克蛋白 70	宿主
TLR3	双链 RNA	病毒
	Poly I : C	合成化合物
TLR4	LPS	革兰氏阴性菌
	紫杉醇	植物
	F 蛋白	呼吸道合胞病毒
	热休克蛋白 60	宿主
	热休克蛋白 70	宿主
	透明质酸的寡糖	宿主
	硫酸肝素的多糖成分	宿主
	纤粘连蛋白	宿主
	纤维蛋白原	宿主
TLR5	鞭毛	细菌
TLR6	二脂酰脂肽	支原体
	胞壁酸	革兰氏阳性菌
	酵母多糖	真菌
TLR7	咪唑并喹啉 (imidazoquinoline)	合成化合物
	洛索立宾 (loxoribine)	合成化合物
	单链 RNA	病毒
TLR8	咪唑并喹啉	合成化合物
	单链 RNA	病毒
TLR9	CpG-DNA	细菌或病毒
TLR10	未知	未知
TLR11 (小鼠)	尿路致病菌来源蛋白	尿路致病菌
	肌动蛋白抑制蛋白 profilin 样蛋白	寄生虫
TLR12 (小鼠)	未知	未知
TLR13 (小鼠)	未知	未知

2.3 TLRs 信号通路

TLRs/IL-1 受体识别配体后, 发生二聚化, 进而发生构像变化募集下游的信号分子. 下游的信号分子包括髓样分化因子 88 (MyD88)、IL-1 相关蛋

白激酶(IRAKs)、 β 转化生长因子激活的蛋白激酶 (TAK1)、TAK1 结合蛋白 1 和 2(TAB1, TAB2)、肿瘤坏死因子受体活化因子 6 (TRAF6)、NF- κ B 抑制蛋白激酶 (IKKs) 以及 NF- κ B、AP-1、IRFs 等

(图 1)。MyD88 分子是大多数 TLRs 信号转导中的接头分子, 它的 C 端含 TIR 结构域与 TLRs 胞内区的 TIR 结合, N 端通过死亡结构域 (death domain, DD) 募集下游含有 DD 结构域的信号分子使信号下传, 可激活 NF- κ B 和 AP-1, 控制炎症因子的分泌。

TLR7/8/9 还可通过 MyD88-TRAF3 通路激活干扰素调节因子 7 (IRF7), 诱导 I 型干扰素的分泌^[6]。MyD88 的缺陷导致许多 TLRs 功能受损, 包括 TLR2、TLR5、TLR7 和 TLR9^[3,7]。不过, MyD88 功能缺陷并不能完全终止所有的 TLRs 信号, 如脂

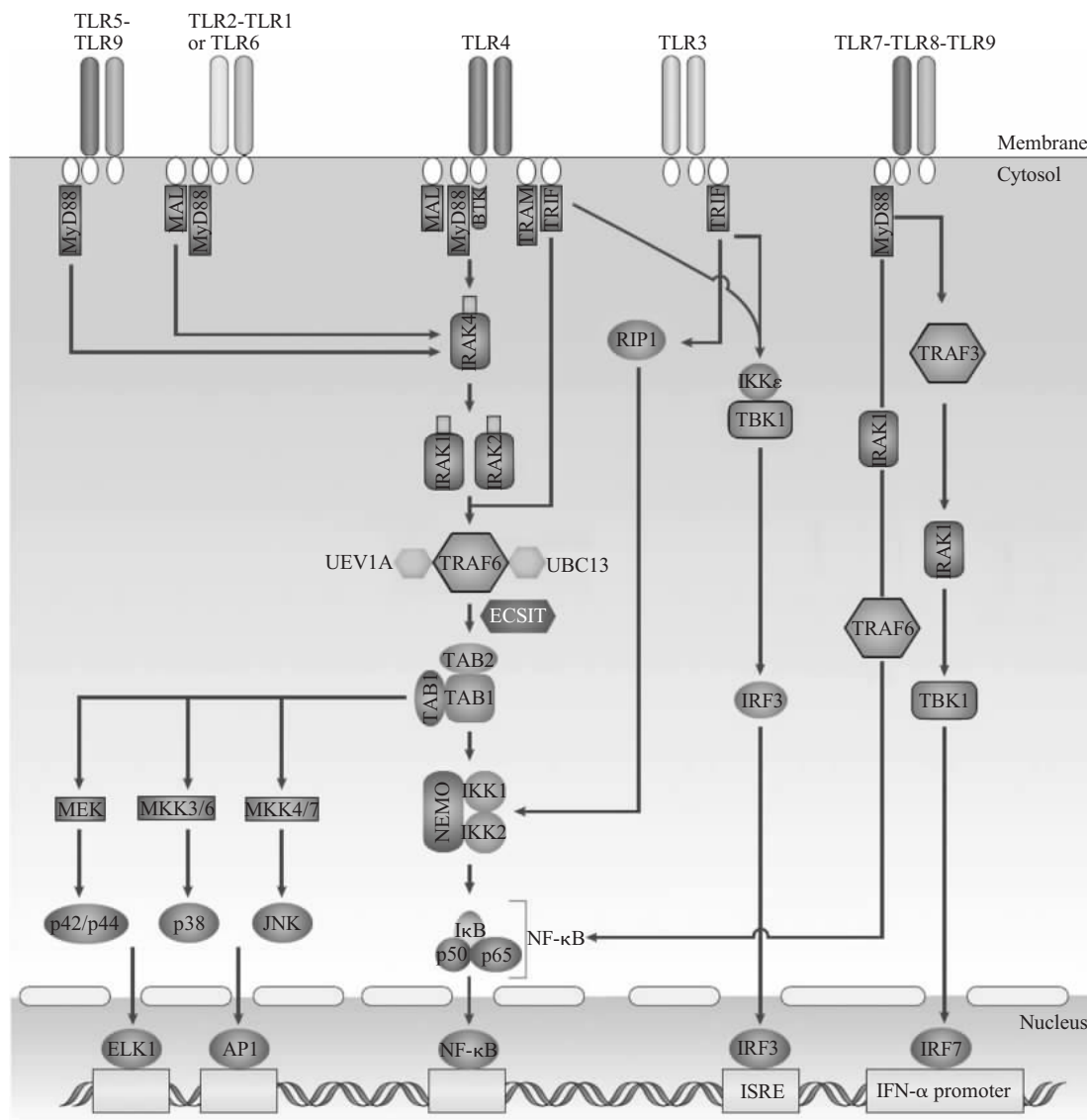


Fig. 1 TLR-signaling pathways [8,9]

图1 TLRs 信号通路 [8,9]

除 TLR3 外所有的 TLRs 都可以通过 MyD88 介导下游的信号转导, 通过 MyD88 和 IRAK 家族相互作用而募集 TRAF6, 最终导致 NF- κ B, 或 MAPK 如 P42/44, 或 JNK 的激活, 此信号通路称为 MyD88 依赖信号通路, 可诱导一些细胞因子如 TNF 及其他前炎症因子的产生. MyD88 还可通过干扰素调节因子 7 (IRF7) 诱导 α 干扰素的分泌. MyD88 依赖信号通路中 TLR2 和 TLR4 信号通路需要特殊的接头分子 MAL 以帮助 MyD88 的募集. TLR3 的信号通路是 MyD88 非依赖的信号通路, 通过 TRIF (Toll/IL-1 domain containing adaptor protein inducing IFN- β) 激活 TBK1 (TRAF-family-member-associated NF- κ B activator-binding kinase), 进而促进 IRF3 的激活, 诱导 IFN- β 等基因的表达. TRIF 还可与 RIP1 (receptor-interacting protein 1) 相互作用, 激活 IKK1-IKK2-NEMO 复合体, 进而激活 NF- κ B. TLR4 的 MyD88 非依赖信号通路需要接头分子 TRAM 帮助募集 TRIF. 图中简写分别是: UEV1A 和 UBC13, 泛素连接酶; AP1, 激活因子 1; BTK, Bruton 酪氨酸激酶; ECSIT, Toll 信号通路中进化保守的连接蛋白 (evolutionarily conserved signaling intermediate in Toll pathway); ISRE, 干扰素刺激反应元件; MKK, MAPK 激酶; TAB2, 转化生长因子激活激酶 (TAK) 的结合蛋白 2.

多糖 (LPS, TLR4 的配体) 仍然能够激活 NF- κ B 和 AP-1^[10]. 所以, TLRs 信号转导除了 MyD88 依赖途径外还存在 MyD88 非依赖信号途径. 目前认为, TLR3 和 TLR4 可以通过接头分子 Trif 介导下游的信号转导, 其中 Trif-RIP1 或者 Trif-TRAF6 通路激活 NF- κ B 诱导炎症因子的分泌, 而 Trif-TBK1/IKK ϵ 通路激活 IRFs, 诱导 I 型干扰素分泌^[11].

2.4 TLRs 信号通路的负调控

TLRs 的激活可诱导很强的免疫应答反应, 有

利于机体抗病原微生物感染或组织损伤, 但是过强的免疫反应也会带来不利影响, 如产生内毒素休克、自身免疫性疾病等. 稳态下, 机体存在 TLRs 的负性调节, 适时终止 TLRs 信号, 避免过强的免疫反应. 具体可归结 5 种不同机制 (表 2): 可溶性的 TLRs 竞争相应的配体, 如可溶性 TLR4、TLR2; 通过跨膜负调节分子调节; 利用细胞内的负调控分子; 下调 TLRs 的表达; 诱导 TLRs 信号过强细胞的凋亡.

Table 2 Negative regulators of TLRs[Ⓐ]
表 2 TLRs 的负性调节 [Ⓐ]

负调节分子	受调节的 TLRs	可能的机制
*sTLR2	TLR2	拮抗 TLR2
*sTLR4	TLR4	阻碍 TLR4 与 MD2 的相互作用
RP105	TLR4	竞争 TLR4 的配体 ^[12]
MyD88s**	TLR4	拮抗 MyD88
IRAKM	TLR4、9	抑制 IRAK1 的磷酸化
SOCS1	TLR4、9	抑制 IRAK 活性 加速 MAL 的降解 ^[13]
NOD2	TLR2	抑制 NF- κ B
PI3K	TLR2、4、9	抑制 p38、JNK、NF- κ B
TOLLIP	TLR2、4	抑制 IRAK1 的自我磷酸化
A20	TLR2、3、4、9	TRAF 6 去泛素化
β arrestin	TLR4	抑制 TRAF 泛素化 ^[14]
ST2L	TLR2、4、9	抑制 MyD88 和 MAL
SIGIRR	TLR4、9	与 TRAF 6 和 IRAK 相互作用
TRAILR	TLR2、3、4	稳定 I κ B α
TRIAD3A	TLR4、9	泛素化 TLRs

*s: 可溶性的; s**: 分子质量较小的剪接体.

3 TLRs 与免疫调节

3.1 TLRs 在免疫系统的表达

由于目前缺乏有效的抗体从蛋白质水平上检测 TLR 家族不同成员在不同细胞中的表达, TLRs 表达研究主要基于 mRNA 水平的研究. TLR 在免疫系统广泛存在, 不仅表达于各种免疫细胞, 还大量表达于各种上皮和内皮细胞等天然免疫的第一道防线, 如肠上皮、呼吸道、泌尿道生殖上皮及血管内皮等. 虽然 TLRs 在免疫系统广泛分布, 但是不同细胞的 TLRs 表达水平并不相同. 单核细胞 / 巨噬细胞以及中性粒细胞是表达 TLRs 种类最多的细胞, 表达除 TLR3 外的所有 TLRs^[15,16]; B 淋巴细胞也较为丰富, 但不表达 TLR3 及 TLR8^[16]; 嗜酸性粒细

胞表达 TLR1、TLR4、TLR7、TLR9 和 TLR10^[17]; 而 T 细胞只表达 TLR1 及 TLR4, 是否表达 TLR3 存在异议^[18]. TLRs 在树突状细胞 (DC) 的分布较为复杂 (表 3 和表 4), 并在某种程度反映了 DC 亚群相应的功能. 人浆细胞样的 DC (pDC) 是近年来较受关注的一类特殊的细胞群, 表达 TLR7 和 TLR9, 双链 DNA 和单链 RNA 病毒能诱导此类细胞分泌大量的 I 型干扰素^[19,20]. pDC 不表达 TLR2、TLR4、TLR5, 所以对细菌产物如 LPS、肽聚糖、鞭毛没有反应, 而 CD11c⁺的人髓系 DC 或者单核细胞却可以识别这些来自菌体 TLR 的配体. 另外 CD11c⁺表达 TLR3, 可能在抗双链 RNA 病毒发挥重要作用.

Table 3 TLR expression by human DC subsets^[21]表 3 人不同亚型 DC 的 TLR 表达^[21]

	体内分离的细胞			体外诱导分化的 DC
	单核细胞	*mDC	**pDC	GM-CSF + IL-4
TLR1	++	++	+	++
TLR2	++	++	-	++
TLR3	-	++	-	++
TLR4	++	-	-	++
TLR5	++	+	-	+/-
TLR6	++	++	++	++
TLR7	+/-	+/-	++	-
TLR8	++	++	-	++
TLR9	-	-	++	-
TLR10	-	+	+	

*髓系 DC; **浆细胞样的 DC.

Table 4 TLR expression by mouse DC subsets^[21]表 4 小鼠不同亚型 DC 的 TLR 表达^[21]

	体内分离的 DCs				体外诱导分化的 DC
	CD4 ⁺	CD8 ⁺	双阴性	**pDC	GM-CSF + IL-4
TLR1	++	++	++	++	
TLR2	++	++	++	++	
TLR3	-	++	++	-	
TLR4	++/-	++/-	++/-	++/-	++
TLR5	++	-	++	+	
TLR6	++	++	++	+	
TLR7	++	-	++	++	
TLR8	++	++	++	++	
TLR9	++	++	++	++	++

**浆细胞样的 DC.

3.2 TLRs 调节感染部位免疫细胞的募集

免疫系统一个显著的特征是免疫细胞的迁移, 通过迁移有效地监视、攻击和清除入侵的病原体. 免疫细胞的迁移有两种类型: 一是稳态下的细胞迁移, 另一种是通过诱导发生的迁移. 诱导迁移通常由 PRR 活化而激发, 使免疫细胞到达感染部位. 当病原体入侵时, 机体的天然免疫系统可通过 TLRs 识别病原体保守的 TLRs 配体促进细胞的迁移. 首先, 感染时内皮细胞受 TLRs 刺激, 上调选择素的表达, 促进白细胞出脉管过程^[22]. 其次, 通过 TLRs 识别 PAMP 诱导大量的趋化因子的分泌, 以及上调趋化因子受体基因的表达. 炎症反应中关键的趋化因子包括 IL-8 (CXCL8)、GRO- α (growth-related oncogene- α , CXCL1)、MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1)、MCP-2、MCP-3、MCP-4、MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α)、MIP- β 以及 RANTES. 这些趋化因子结合在脉管内表面激活白细胞, 并诱导白细胞表面

整合素构象的改变, 使白细胞牢固结合于内皮表面^[23]. 整合素配体 (如 ICAM 分子) 的表达也受 TLRs 的调节, 这种调节可以是直接的, 或者 TLRs 先激活巨噬细胞, 其分泌的 TNF 和 IL-1 间接上调内皮细胞的整合素配体. 脉管内皮细胞 TLRs 的表达可直接调节细胞的迁移, 在 TLR4 缺陷的嵌合小鼠 (白细胞的 TLR4 功能缺陷或是内皮细胞的 TLR4 功能缺陷) 中, 注射 LPS 诱导中性粒细胞快速肺浸润需要内皮细胞 TLR4 表达, 而不是中性粒细胞的 TLR4^[21]. 所以, TLRs 在调节免疫细胞募集中扮演重要的角色.

3.3 TLRs 激活天然免疫细胞

天然免疫的细胞, 如单核细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞, NK 细胞等, 都不同程度地表达 TLRs. 病原体入侵时, TLRs 被相应的 PAMP 所激活, 除了通过刺激天然免疫细胞分泌大量的细胞因子、趋化因子诱导炎症反应外, 还可直接增强天然免疫系统对病原微生物的清除能

力. 一方面, TLRs 增强吞噬细胞的吞噬能力, 如 TLRs 激活后中性粒细胞、巨噬细胞的吞噬能力明显增强^[15,24], 相反的抑制 TLRs 的信号通路, 吞噬功能降低^[25]. 实验表明, TLRs 能上调 MACRO、SR-A、CD36、LOX-1 等与吞噬相关的基因表达^[24]. 另一方面, TLRs 的激活增强天然免疫细胞的杀伤能力, 如 TLR2 诱导小鼠巨噬细胞产生一氧化氮杀死胞内的结核杆菌^[26], TLRs 还可以激活维生素 D 介导的杀菌反应^[27].

3.4 TLR 激活上皮细胞

上皮层如肠道、呼吸道、泌尿道上皮是天然免疫防线的第一道屏障, 也表达许多类型的 TLRs^[28,29]. 通过 TLRs 识别病原体, 诱导上皮细胞产生细胞因子、趋化因子以及抗微生物多肽. 上皮细胞分泌的趋化因子能够扩散至周围局部组织以及淋巴组织脉管内皮表面, 参与细胞的募集. 抗微生物多肽是进化过程中保守的天然免疫分子, 从昆虫到人甚至是植物都有这类多肽的存在. 抗微生物多肽能够直接杀死细菌或者真菌, 在宿主的天然免疫中起重要作用, 在果蝇中存在抗真菌肽 Drosomycin 或抗革兰氏阴性菌肽 Diptericin, 两者分别受 Toll 和 IMD 途径调控, 若 Spätzle/IMD 突变, 果蝇将易于被微生物感染^[2]. 在哺乳动物中也发现了许多抗微生物多肽, 如 α -defensin、 β -defensin 等, 这些多肽表达于肠道上皮、呼吸道、泌尿生殖道上皮细胞^[30]. 有研究表明, LPS 或者细菌能够刺激胃肠道 lieberkühn 隐窝深部的潘氏细胞表达 α -defensin^[31], 而细菌的脂蛋白通过激活 TLR2 能诱导肺上皮细胞系 A549 分泌 β -defensin^[32]. 所以, 通过 TLRs 能够诱导上皮细胞分泌抗微生物多肽, 直接参与清除病原体.

3.5 TLRs 调节获得性免疫

TLRs 不仅在天然免疫中发挥重要的作用, 而且还可以调节获得性免疫^[23,33,34]. TLRs 主要通过 DC 及其分泌的细胞因子来调节获得性免疫. DC 可以激活 T 淋巴细胞分化成 TH1、TH2、CTL 等各种不同的效应细胞. DC 摄取抗原、活化、迁移到次级淋巴组织, 激活初始 T 细胞, 这一过程涉及抗原吞噬、共刺激分子的表达、不同趋化因子受体的开关表达、细胞因子和趋化因子的分泌以及抗原递呈等复杂的事件. 所有这些事件都受 DC 表面的 PRR 对病原微生物识别信号以及所处相应的微环境调控. DC 表面的 PRR 有很多, 如 C 型选择素, 甘露糖受体、清道夫受体、TLRs 等等, 其中 TLR

家族代表了一组在抗感染免疫反应中最重要的 PRR.

3.6 TLRs 对 T 细胞和 B 细胞的激活

获得性免疫始于 DC 细胞捕获病原微生物抗原, 捕获抗原的 DC 迁移至次级淋巴组织将抗原呈递给初始 T 细胞, 介导 T 细胞的激活. 不成熟的 DC 受 TLRs 配体刺激导致炎症趋化因子受体如 CCR6 的下调^[35,36], 而归巢受体如 CCR7 上调^[37,38], 有利于 DC 的迁移. 不成熟 DC 在迁移过程中逐步转变为成熟, 获得刺激 T 细胞能力, 在淋巴结的 T 细胞区, 诱导抗原特异的 T 细胞激活并分化为相应的效应细胞. DC 细胞激活 T 细胞需要两种信号: 第一种是抗原肽-MHC 分子复合物提供的抗原特异信号; 第二种是共刺激分子, 如 B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86)、CD40 提供的共刺激信号. 第一种信号的提供跟 TLRs 密切相关, 近期《Nature》的文章报道 DC 吞噬抗原后是否能够有效地将抗原肽递呈给 T 细胞和 B 细胞, 取决于抗原中是否存在 TLR 有效配体, DC 有选择地递呈病原微生物抗原, 而不递呈不含 TLRs 配体的凋亡细胞抗原^[39]. 在抗感染免疫中, 第二种信号主要由 TLRs 提供, TLRs 识别 PAMPs 使 DC 表达共刺激分子. DC 活化 T 细胞还需要抑制周围调节型 T 细胞 (T_{reg}) 的活性, TLRs 能够刺激 DC 细胞分泌 IL-6 等细胞因子作用于调节型 T 细胞, 从而抑制它们的活性^[40,41]. 在获得性免疫中 B 细胞的激活同样需要 TLRs 的刺激. 研究表明, 单纯的 CD4⁺T 细胞激活还不足以诱导 B 细胞产生抗原特异的 T 细胞依赖型抗体, 需要 TLRs 对 B 细胞的激活^[42].

3.7 TLRs 诱导 I 型干扰素 (IFN) 表达

I 型干扰素包括 IFN- α 、IFN- β 、IFN- ε 和 IFN- λ , 是连接天然免疫和获得性免疫关键的枢纽分子, 除了在抗病毒方面起着重要的作用外, 还在促进获得性免疫方面发挥重要的功能. TLRs 可诱导 DC 产生 I 型干扰素, 进而促进 DC 的成熟及分泌 TH1 型的细胞因子^[43,44]. 不同的 TLRs 诱导产生 I 型干扰素能力并不相同, TLR3/4/7/9 能诱导产生 IFN α/β , 而 TLR1/2/5/6 却不能. I 型干扰素的产生跟 DC 亚群有密切的关系, pDC 是 I 型干扰素分泌细胞 (type 1 interferon-producing cells, IPC), 高表达 TLR7 和 TLR9, 受到相应配体刺激时诱导大量的 IFN- α ^[45], 而 mDC 虽然也表达 TLR7 和 TLR9, 但是受体被激活后产生的细胞因子是 IL-12. 在生理情况下, 一种病原体往往带有多种 TLRs 配体的组

合,理论上 TLRs 应该能够识别其中一种配体,诱导 I 型干扰素 (IFN) 的产生来调节天然免疫或获得性免疫。

3.8 TLRs 调节 TH1/TH2 免疫反应的平衡

TH0 细胞激活后向何种效应 T 细胞分化受很多因素的控制,如 DC 亚群、细胞所处的微环境。TLR4 和 TLR9 能够诱导 DC 分泌 IL-12,使 TH0 偏向 TH1 细胞分化。相应地使用 LPS、CpG DNA 和完全弗氏佐剂 (含多种 TLRs 的配体) 为佐剂免疫小鼠,可诱导 TH1 型免疫反应和产生 TH1 依赖的抗体^[46]。然而,两种 LPS,一种来自大肠杆菌 (TLR4 的配体),另一来自牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) (被认为是 TLR2 配体),诱导不同的反应,前者诱导 TH1 型反应,而后者诱导 TH2 型反应。造成两者差别的原因在于 *E.coli* LPS 能够诱导 CD8⁺DC 分泌 IL-12,而来自 *P. gingivalis* 的则不能^[47]。所以,DC 的 TLRs 信号在决定 TH1 和 TH2 免疫反应平衡中起了重要的作用。在 MyD88 缺陷小鼠中,完全弗氏佐剂不能诱导 TH1 型免疫反应,相反的出现 TH2 型免疫反应^[33,48]。还有文献报道,低剂量的 LPS 吸入可刺激肺 DC 诱导 TH2 型免疫反应和过敏性的炎症反应,而相同情况下高剂量的 LPS 却诱导 TH1 免疫反应^[49]。TLRs 对 TH1/TH2 分化的调节非常复杂,有待于进一步的研究。

总之,TLRs 对免疫系统具有重要的调节作用,可以说它的发现是免疫学发展的一个重要里程碑。它不仅在观念上改变了以往对天然免疫的看法,而且在实际应用中也展示其广阔的应用前景,如佐剂的应用、临床上内毒素休克的治疗、自身免疫性疾病的治疗等。相信随着研究的深入,将推动免疫学理论的进一步发展。

参 考 文 献

- Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1989, **54** Pt 1, 1~13
- Lemaitre B. The road to Toll. Nat Rev Immunol, 2004, **4** (7): 521~527
- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. Annu Rev Immunol, 2003, **21**: 335~376
- Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol, 2004, **4** (7): 499~511
- O'Neill L A. TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat. Trends Immunol, 2004, **25** (12): 687~693
- Hacker H, Redecke V, Blagoev B, et al. Specificity in Toll-like receptor signalling through distinct effector functions of TRAF3 and TRAF6. Nature, 2006, **439** (7073): 204~207
- Adachi O, Kawai T, Takeda K, et al. Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1- and IL-18-mediated function. Immunity, 1998, **9** (1): 143~150
- Liew F Y, Xu D, Brint E K, et al. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. Nat Rev Immunol, 2005, **5** (6): 446~458
- Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. J Allergy Clin Immunol, 2006, **117** (5): 979~987
- Kawai T, Adachi O, Ogawa T, et al. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. Immunity, 1999, **11** (1): 115~122
- Kawai T, Akira S. TLR signaling. Cell Death Differ, 2006, **13** (5): 816~825
- Divanovic S, Trompette A, Atabani S F, et al. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by the Toll-like receptor homolog RP105. Nat Immunol, 2005, **6** (6): 571~578
- Mansell A, Smith R, Doyle S L, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 negatively regulates Toll-like receptor signaling by mediating Mal degradation. Nat Immunol, 2006, **7** (2): 148~155
- Wang Y, Tang Y, Teng L, et al. Association of beta-arrestin and TRAF6 negatively regulates Toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling. Nat Immunol, 2006, **7** (2): 139~147
- Hayashi F, Means T K, Luster A D. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. Blood, 2003, **102** (7): 2660~2669
- Hornung V, Rothenfusser S, Britsch S, et al. Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides. J Immunol, 2002, **168** (9): 4531~4537
- Nagase H, Okugawa S, Ota Y, et al. Expression and function of Toll-like receptors in eosinophils: activation by Toll-like receptor 7 ligand. J Immunol, 2003, **171** (8): 3977~3982
- Zarembek K A, Godowski P J. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. J Immunol, 2002, **168** (2): 554~561
- Lund J, Sato A, Akira S, et al. Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. J Exp Med, 2003, **198** (3): 513~520
- Diebold S S, Kaisho T, Hemmi H, et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. Science, 2004, **303** (5663): 1529~1531
- Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. Nat Immunol, 2004, **5** (10): 987~995
- Huang Q, Liu D, Majewski P, et al. The plasticity of dendritic cell responses to pathogens and their components. Science, 2001, **294** (5543): 870~875
- Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. Immunol Today, 1999, **20** (6): 254~257
- Doyle S E, O'Connell R M, Miranda G A, et al. Toll-like receptors induce a phagocytic gene program through p38. J Exp Med, 2004, **199** (1): 81~90
- Blander J M, Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. Science, 2004, **304** (5673): 1014~1018
- Thoma-Uszynski S, Stenger S, Takeuchi O, et al. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors.

- Science, 2001, **291** (5508): 1544~1547
- 27 Liu P T, Stenger S, Li H, *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, **311** (5768): 1770~1773
 - 28 Ashkar A A, Bauer S, Mitchell W J, *et al.* Local delivery of CpG oligodeoxynucleotides induces rapid changes in the genital mucosa and inhibits replication, but not entry, of herpes simplex virus type 2. *J Virol*, 2003, **77** (16): 8948~8956
 - 29 Zhang D, Zhang G, Hayden M S, *et al.* A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science*, 2004, **303** (5663): 1522~1526
 - 30 Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 2002, **415** (6870): 389~395
 - 31 Ayabe T, Satchell D P, Wilson C L, *et al.* Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol*, 2000, **1** (2): 113~118
 - 32 Birchler T, Seibl R, Buchner K, *et al.* Human Toll-like receptor 2 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein. *Eur J Immunol*, 2001, **31** (11): 3131~3137
 - 33 Schnare M, Barton G M, Holt A C, *et al.* Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol*, 2001, **2** (10): 947~950
 - 34 Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2001, **2** (8): 675~680
 - 35 Sallusto F, Schaeferli P, Loetscher P, *et al.* Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation. *Eur J Immunol*, 1998, **28** (9): 2760~2769
 - 36 Dieu M C, Vanbervliet B, Vicari A, *et al.* Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J Exp Med*, 1998, **188** (2): 373~386
 - 37 Forster R, Schubel A, Breitfeld D, *et al.* CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell*, 1999, **99** (1): 23~33
 - 38 Gunn M D, Kyuwa S, Tam C, *et al.* Mice lacking expression of secondary lymphoid organ chemokine have defects in lymphocyte homing and dendritic cell localization. *J Exp Med*, 1999, **189** (3): 451~460
 - 39 Blander J M, Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. *Nature*, 2006, **440** (7085): 808~812
 - 40 Pasare C, Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4⁺ CD25⁺ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science*, 2003, **299** (5609): 1033~1036
 - 41 Yang Y, Huang C T, Huang X, *et al.* Persistent Toll-like receptor signals are required for reversal of regulatory T cell-mediated CD8 tolerance. *Nat Immunol*, 2004, **5** (5): 508~515
 - 42 Pasare C, Medzhitov R. Control of B-cell responses by Toll-like receptors. *Nature*, 2005, **438** (7066): 364~368
 - 43 Hoshino K, Kaisho T, Iwabe T, *et al.* Differential involvement of IFN-beta in Toll-like receptor-stimulated dendritic cell activation. *Int Immunol*, 2002, **14** (10): 1225~1231
 - 44 Hoebe K, Janssen E M, Kim S O, *et al.* Upregulation of costimulatory molecules induced by lipopolysaccharide and double-stranded RNA occurs by Trif-dependent and Trif-independent pathways. *Nat Immunol*, 2003, **4** (12): 1223~1229
 - 45 Colonna M, Trinchieri G, Liu Y J. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol*, 2004, **5** (12): 1219~1226
 - 46 Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 2003, **3** (2): 133~146
 - 47 Pulendran B, Kumar P, Cutler C W, *et al.* Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses *in vivo*. *J Immunol*, 2001, **167** (9): 5067~5076
 - 48 Kaisho T, Hoshino K, Iwabe T, *et al.* Endotoxin can induce MyD88-deficient dendritic cells to support T(h)2 cell differentiation. *Int Immunol*, 2002, **14** (7): 695~700
 - 49 Eisenbarth S C, Piggott D A, Huleatt J W, *et al.* Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med*, 2002, **196** (12): 1645~1651

Toll-like Receptors Signaling and Regulation of Immune Response*

Wang Hai-Kun, Han Dai-Shu**

(Department of Cell Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Abstract Toll-like receptors (TLRs), a large family consisting of at least 10 members, are evolutionarily conserved to recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). TLRs activation not only initiates innate immunity, but also regulates enhance antigen-specific acquired immunity, and thus associates innate and adaptive immunity. In recent years, studies on the TLRs signaling, especially their negative regulation, rapidly progressed. TLRs signaling pathway and their roles in regulating immune responses against invading pathogens were reviewed.

Key words Toll-like receptor, innate immunity, adaptive immunity, signal transduction

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30470878, 30570678).

**Corresponding author. Tel: 86-10-65296457, Fax: 86-10-65296466, E-mail: daishu@public.bta.net.cn

Received: April 5, 2006 Accepted: June 15, 2006