

Toll 样受体研究进展

于高水 杨玉荣 梁宏德*

(河南农业大学牧医工程学院, 郑州 450002)

摘要 Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)是近年发现并倍受关注的一种识别受体。人们发现其在先天性和获得性免疫应答过程中起到链接点的作用, 因此, TLRs 在免疫学领域内具有重要地位。目前对 TLRs 的研究涉及到其结构、配体、信号通路以及临床应用等。现就 TLRs 目前的研究进展作一综述。

关键词 Toll 样受体; 免疫; 结构; 配体; 信号通路

Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)最早是在研究果蝇胚胎发育过程中发现的, 它不仅是果蝇胚胎发育过程中的必需蛋白, 而且在免疫应答过程中具有重要作用, 因此, 引起了研究者的极大兴趣。Medzhitov 等^[1]首次鉴别出果蝇同源的第一个人类细胞 TLR, 后被命名为 TLR4。迄今为止, 在动物中已经发现了至少 15 种 TLRs (在人体中已经发现 11 个成员, 即 TLR1~TLR10 和 TLR14, 小鼠中不表达 TLR10, 但发现了人没有的 TLR11~TLR13)^[2], 最近在鸡中又发现了 TLR15^[3]。TLRs 分布十分广泛, 主要表达于单核细胞、巨噬细胞、多形核细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞以及 NK 细胞。目前对 TLRs 相关分子结构、各个受体的特异性配体、受体与配体间的识别及其信号通路和在临床上的应用都有了不同程度的了解。

1 TLRs的组成结构和配体

哺乳动物的 TLRs 同果蝇的 TLRs 一样, 同属于 I 型跨膜蛋白(type I transmembrane protein), 主要由 3 个功能区构成: 胞外区、跨膜区和胞内区。胞外区是富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)的 N 端, 约由 550~980 个氨基酸组成, 参与对病原微生物或其产物的特异性识别; 跨膜区是富含半胱氨酸的结构域; 胞内区与人白介素-I受体(IL-1R)的胞内区结构相类似, 故称为 TIR 结构域(Toll/IL-1R domain, TIR), 约含 200 个氨基酸大小^[4], 是 TLRs 信号传递的关键元件。TLRs 这种特殊的结构便于将识别得到的信号向下游转导, 其关键位点的突变和序列的缺失将会阻断信号转导。

研究发现 TLRs 家族成员的胞外区同源性较差, 提示不同的 TLRs 成员识别不同的配体(表 1), 亦即表

示 LRR 具有决定 TLRs 与配体结合部位的特异性。TLRs 是固有性免疫模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)之一, 通过识别病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)来激活固有性免疫系统。TLR2 与 TLR1 或 TLR6 结合成异源二聚体, 可以识别包括细菌脂蛋白、支原体脂蛋白、酵母菌胞壁酵母多糖、革兰氏阳性菌的肽聚糖(peptidoglycan, PGN)、云芝多糖-A^[5]、克氏锥虫的糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚定蛋白、克雷伯杆菌外膜蛋白 A、结核杆菌的细胞壁相关糖脂等。有文献表明存在 TLR2 同源二聚体, 但其特定配体尚未确定。

TLR4 在介导免疫应答中的作用相当重要, 它主要形成同源二聚体参与配体识别。除了介导脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的信号转导之外^[6], 还可以识别其他一些革兰氏阴性菌的 PAMPs, 包括热休克蛋白 60 (heat shock proteins 60, HSP60)^[7]、纤毛、逆转录病毒的包膜糖蛋白、螺旋体的胞壁酸、分枝杆菌的热休克蛋白 65 (mycobacterial HSP65, mHSP65)等。亦有研究表明, TLR4 是一些内源性配体的受体, 如纤维蛋白原、葡萄糖醛酸、纤维结合素、鼠 β -防御素 2、肺表面活性蛋白 A 等。

TLR3 也可形成同源二聚体, 识别人工合成或病毒的双链 RNA。TLR5 可形成同源二聚体或与 TLR4 形成异源二聚体, 二者都识别鞭毛蛋白(flagellin)^[8]。TLR7 和 TLR8 可识别来自病毒的富含鸟苷和尿苷的单链 RNA (ssRNA), 如可识别免疫缺陷病毒、疱疹病毒等。TLR7 亦可识别咪唑啉。TLR9 可以同

收稿日期: 2008-10-21 接受日期: 2009-03-16

国家自然科学基金资助项目(No.30800812)

* 通讯作者。Tel: 0371-63554600, E-mail: hdiang12@163.com

源二聚体的形式识别细菌DNA中非甲基化CpG基序(unmethylated CpG DNA motif)。TLR1和TLR6不直接识别受体,常与其他TLRs形成异源二聚体参与识别三脂酰脂肽和二脂酰脂肽等。TLR11对预防泌尿系统感染具有重要作用^[9]。提示TLR11的配体常见于泌尿生殖道内,如尿路致病菌来源蛋白等。鼠中的TLR13和其他哺乳动物的TLR10的配体尚不清楚。最近TLR14和TLR15也相继在小鼠和鸡体内发现。有文章称在小鼠和人体内均有TLR14的表达,并且可以识别细菌的LPS^[10],也有文章表示在鱼体内也发现有TLR14存在。TLR15常表达于健康鸡的脾脏、滑液囊和骨髓中,可以识别与TLR2的配体相似或相同的配体^[3]。

2 TLRs的胞内信号转导过程

TLRs信号通路在免疫调节中发挥重要作用。髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)是TLRs信号通路中重要的衔接蛋白,因此,可以根据TLRs的信号转导过程是否有MyD88的参与将TLRs信号通路分为MyD88依赖性和非依赖性信号通路两种^[14]。MyD88依赖性信号通路主要介导炎症细胞因子的产生,而MyD88非依赖性信号通路主要介导调节树突状细胞(DC)的成熟以及其他免疫调节分子如MHC、CD80等的表达。

2.1 MyD88 依赖性信号通路

MyD88有一个N端死亡结构域(death domain)和一个C端TIR结构域,在MyD88依赖的信号通路转

Table 1 TLRs ligands and their origin

Receptor	Ligand	Origin
TLR1/TLR2	Soluble factor	Neisseriameningitidis
	Triacyl lipopeptides	Bacteria
	Yeast polysaccharide	Fungus
	Gpi anchored proteins	Parasite
TLR2/TLR6	Diacyl lipopeptide	Bacteria
	Lipoteichoic acid	Gram-positive bacteria
	Yeast polysaccharide	Fungus
	Gpi anchored proteins	Parasite
TLR3	Double-stranded RNA ^[11]	Virus
	Poly inosinic acid cytosine nucleotide	Synthetic compounds
TLR4	Lipopolysaccharide	Gram-negative bacteria
	Paclitaxel	Plant
	Fibrin	Respiratory syncytial virus
	Heat shock proteins 60	Host
	Heat shock proteins 70	Host
	Heparan sulfate proteoglycans	Host
	Fibronectin	Host
	Fibrinogen	Host
	Flagellum	Bacteria
TLR5		
TLR6	Diacyl lipopeptide	Mycoplasma
	Lipoteichoic acid	Gram-positive bacteria
	Yeast polysaccharide	Fungus
TLR7	Imidazoquinolines	Synthetic compounds
	Loxoribine	Synthetic compounds
	Single-strand RNA	Virus
TLR8	Imidazoquinolines	Synthetic compounds
	Single-strand RNA ^[12]	Virus
TLR9	CPG-DNA	Bacteria or virus
TLR10	Unknown	Unknown
TLR11 (mouse)	Protein of urinary tract pathogen	Urinary tract pathogen
	Profilin-like protein	Parasite
TLR12 (mouse)	Actin-like protein PA19 ^[13]	Protozoa
TLR13 (mouse)	Unknown	Unknown
TLR14	Lipopolysaccharide	Bacteria
TLR15 (similar to or identical with the TLR2's ligand) ^[3]		

导过程中, TIR 结构域与 TLRs 的 TIR 相结合, 而 N 端的死亡结构域可与白介素 1 受体相关激酶(IL-1R-associated kinase, IRAK)的死亡结构域相互作用, 募集 IRAK 到受体复合体。多数 TLRs 均可通过 MyD88 激活 IRAK 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNFR-associated factor 6, TRAF6), TRAF6 被磷酸纤维素化后, 诱导转化生长因子 β 活化激酶 1 (transforming growth factor- β activated kinase 1, TAK1)和促分裂原活化蛋白激酶的激酶(mitogen-activated protein kinase kinase 6, MKK6)激活下游的 NF- κ B、JNK 和促分裂原活化蛋白激酶(MAPK) p38 信号通路, 诱导促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-12 和 TNF- α 等基因的表达^[15]。在众多的 TLRs, 对 TLR4 的信号通路研究的最多。TLR4 对配体的识别需要其他蛋白如 CD14 和 MD-2 等的协同作用: TLR4 对 LPS 具有较低的亲和力但具有信号转导功能, 而 CD14 缺乏信号转导功能但表现出对 LPS 较高的亲和力; MD-2 与 TLR4 结合后可以提高 TLR4 的稳定性以及对 LPS 的敏感性。

2.2 MyD88 非依赖性信号通路

MyD88 同源蛋白的发现和 MyD88 缺失而 TLR4 不缺失的小鼠树突状细胞的成熟均提示 MyD88 非依赖性信号通路的存在。MyD88 同源蛋白是含 TIR 结构域的衔接蛋白(TIR domain-containing adapter protein, TIRAP), 又叫 MyD88 转接样蛋白(MyD88-adaptor-like, Mal), 它在 TLR4 介导的 MyD88 非依赖性信号通路发挥作用。后又发现一种诱导 IFN- β 的含 TIR 结构域的衔接蛋白(TIR domain-containing adapter-inducing IFN- β , TRIF, 也叫 TICAM-1)^[16], 参与 TLR3 和 TLR4 介导的 MyD88 非依赖信号转导途径, 在这一过程中 IFN 调节因子 3 (IFN regulatory factor 3, IRF3)发挥重要作用, IRF3 属于一种磷酸化的蛋白质, 持续表达在所有的细胞中, 主要以无功能的形式(I 型、II 型)存在细胞质中, 它具有一个氨基末端, 包含多个色氨酸, 是 DNA 结合结构域, 和一个羧基末端是 IRF 结合结构域(IAD)及转录激活结构域。IRF3 的转录活性是由羧基末端丝氨酸及苏氨酸磷酸化来控制的^[17]。病毒在复制过程中产生的 dsRNA 可以激活 TLR3, TLR3 激活 TBK1, TBK1 使 IRF-3 的羧基末端丝氨酸残基磷酸化, 磷酸化的 IRF-3 从细胞质转移到细胞核内。然后 IRF3 与干扰素刺激的反应成份(IFN-stimulated response elements, ISRES)诱导目标基因包括 ISG56、IFN- β 的转录和激活^[18]。研究发现钙/钙调素依赖蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-

dependent protein kinase II, CaMKII)除了可以激活 MAPK 和 NF- κ B 信号通路外, 它还可以通过自身的调节区域 N 末端直接结合并磷酸化 TAK1 和 IRF3^[19]。CaMKII 可以被 TLRs 配体所激活, 因此, CaMKII 可以通过激活 TAK1 和 IFN 来触发 TLRs 所介导的免疫应答反应。

3 TLRs 与临床研究

由于 TLRs 是触发先天性和获得性免疫的关键分子, 因此, 其在临床应用领域内具有重要的意义。近年来人们对其相关作用的临床研究成果为治疗各种疑难杂症尤其是免疫性疾病提供了新的思路。Nicol 等^[20]的研究表明 HIV 病毒可以通过对 Toll 样受体免疫应答途径的抑制来降低 TNF- α 的合成量, 从而抑制机体的免疫应答反应。West 等^[21]发现 TLRs 的 MyD88- 依赖信号通路在抗鼻疽杆菌的免疫反应中起到重要作用, Jin 等^[22]研究发现 N- 乙酰半胱氨酸可以抑制肝或肺部的 TLR2 和 TLR4 的活性, 从而减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成, 并且能够显著减轻由于局部缺血再灌注而引起的损伤, 表明 TLR2/TLR4 在缺血再灌注损伤过程中起到关键性作用。TLR2 可以在肺炎球菌的刺激下迅速激活机体免疫系统以清除细菌, 并且还可以通过下游信号转导对炎症反应加以调节, 以减轻机体在患肺炎球菌脑膜炎时所受的损害^[23]。TLR3 对流感病毒(IAV)引起的肺炎具有一定的免疫抑制作用^[24], 实验发现尽管在 TLR3 缺失小鼠体内有大量的 IAV 存在, 但 TLR3 缺失小鼠比对照组的成活几率要高, 表明 TLR3 与 IAV 之间的相互作用弱化了机体免疫应答反应。Oliveira 等^[25]研究发现 TLR2、TLR4 和 TLR9 在布氏杆菌引起的免疫反应中发挥作用, 其中以 TLR9 最为突出。Sheng 等^[26]利用甘露糖化抗原佐剂试验揭示了 TLR4 在小鼠树突状细胞亚群的分化和功能成熟过程中的必要性, 另外还发现 TLR4 ASP299Gly 等的多态性加大了胃癌发生的可能性^[27]。Barber 等^[28]研究表明 TLR4 mRNA 的第 299 位氨基酸残基发生突变后可以引起 TLR4 基因表达产物对 LPS 的敏感性降低, 从而加大了烧伤引起的脓毒血症休克发生的危险。LPS 刺激可增强鼠肠道内 TLR4 和 NF- κ B 的表达和活性^[29], 而盐酸氯苯胺可以抑制 TLR4 在鼠肠道内的表达从而抑制 NF- κ B 的活性。El-Achkar 等^[30]在实验中发现, 在全身性革兰氏阴性脓毒症时, 内毒素可以触发 TLR4 信号通路引起一系列的炎症反应, 同时 TLR4 与其他

协同因子共同作用从而造成肾脏损伤。实验表明碧萝芷(pycnogenol)可以抑制巨噬细胞 TLR4 介导的脂肪分化相关蛋白的表达量^[31], 这有利于阻止动脉粥样硬化的进一步发展。在克罗恩病发病过程中抗鞭毛蛋白抗体可以识别自身抗原TLR5从而诱发单核细胞的活化和提高细胞渗透性^[32]。研究表明 TLR6 与 TLR2的共同作用可以促进耐受性树突状细胞的分化和 1 型调节 T 细胞选择性分泌 IL-10^[33], 而 IL-10 在鼠疫耶氏菌致病因子 LcrV 诱导的免疫应答中发挥重要作用。Pfaffler 等^[34]试验发现梅-维病毒具有 I κ B 激酶 α 无效作用底物的作用, 从而抑制 TLR7/9/MyD88 信号通路介导的干扰素的产生, 这有助于解释梅毒(氏)病毒免疫抑制作用的机制。实验发现 TLR9 可以在各种鼻黏膜细胞中表达, 同时也表达于由于过敏性鼻炎引起的各种白细胞亚群中, 提示在上呼吸道免疫反应过程中 TLR9 起到重要作用^[35]。Baron 等^[36]发现 TLRs 的激活以及随后 IFN- α 的产生都会对 T 细胞的成熟分化产生一定的抑制作用。TLRs 的配体可以作为免疫佐剂而得到广泛的应用, 它们的免疫调节作用主要也是通过 TLR 的激活以及随后 IFN- α 的产生发挥的。Bertin 等^[37]研究表明 CpG 基序可以通过 TLR9 通路诱导啮齿类动物和人类肿瘤细胞的自溶, 为肿瘤的治疗提供了新的切入点。此外还发现人类 TLR10 胞内区的特殊的晶体结构揭示了一种新的推定性的生理二聚体的存在^[38]。

4 展望

目前的研究较集中于 TLR2、TLR3、TLR4、TLR5 和 TLR9, 而对其他 TLRs 研究相对较少。随着研究的进一步深入, 研究者们在取得进展的同时也发现越来越多的关于 TLRs 的问题值得人们更为细致的思考和探究。例如, 在人类和小鼠间的 TLRs 的差异有多大? TLRs 的配体种类究竟有多少? TLRs 之间的相互关系以及在这种关系下的负调节作用的信号转导方式及其分子机制是什么? 除目前发现的 TLRs 信号转导途径是否还存在其他信号途径? TLRs 与 Nods 之间存在有怎样的联系? 等等。这些都需要人们进一步的研究才能找到答案。另外, TLRs 在临床上应用的良好前景使得 TLRs 的临床应用已成为研究的热点。特别是 TLRs 基因多态性与感染性疾病、肿瘤及炎症性肠病等疾病之间的关系研究的相对较深入, 但尚有待进一步深入研究, 希望能为顽固性耐抗生素的感染性疾病和自身免疫性疾病的治疗、新型疫苗

的制备及肿瘤的免疫治疗提供崭新的思路。

参考文献(References)

- [1] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CAJ. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity, *Nature*, 1997, 388(6640): 394-397
- [2] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors, *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 335-376
- [3] Higgs R, Cormican P, Cahalane S, et al. Induction of a novel chicken Toll-like receptor following *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection, *Infect Immun*, 2006, 74(3): 1692-1698
- [4] Seitz M. Toll-like receptors: sensors of the innate immune system, *Allergy*, 2003, 58(12): 1247-1249
- [5] Wang Q, McLoughlin RM, Cobb BA, et al. A bacterial carbohydrate links innate and adaptive responses through Toll-like receptor 2, *J Exp Med*, 2006, 203(13): 2853-2863
- [6] Warren HS. Toll-like receptors, *Crit Care Med*, 2005, 33(12 Suppl): S457- S459
- [7] Cohen-Sfady M, Nussbaum G, Pevsner-Fischer M, et al. Heat shock protein 60 activate B cells via the TLR4-MyD88 pathway, *J Immunol*, 2005, 175(6): 3594-3602
- [8] Vijay-Kumar M, Wu H, Jones R, et al. Flagellin suppresses epithelial apoptosis and limits disease during enteric infection, *Am J Pathol*, 2006, 169(5): 1686-1700
- [9] Herbst-Kralovetz MM, Pyles RB. Quantification of poly(I:C)-mediated protection against genital herpes simplex virus type 2 infection, *J Virol*, 2006, 80(20): 9988-9997
- [10] Ishii A, Matsuo A, Sawa H, et al. Lamprey TLRs with properties distinct from those of the variable lymphocyte receptors, *J Immunol*, 2007, 178(1): 397-406
- [11] Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, et al. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3, *Nature*, 2001, 413(6857): T32-T38
- [12] Ieil F, Hemmi H, Hoehrein H, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8, *Science*, 2004, 303(5663): 1526-1529
- [13] Yarovinsky F, Zhang D, Andersen JF, et al. TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein, *Science*, 2005, 308(5728): 1626-1629
- [14] 杨玉荣, 余锐萍, 梁宏德. Tol1-NF- κ B 信号途径及其介导的功能, *细胞生物学杂志*, 2007, 29(4): 483-486
- [15] O'Neill LA. Signal transduction pathways activated by the IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily, *Curr Top Microbiol Immunol*, 2002, 270: 47-61
- [16] Oshiumi H, Matsumoto M, Funami K, et al. TICAM-1, an adaptor molecule that participates in Toll-like receptor 3-mediated interferon- β induction, *Nat Immunol*, 2003, 4(2): 161-167
- [17] Mori M, Yoneyama M, Ito T, et al. Identification of Ser-386 of interferon regulatory factor 3 as critical target for inducible phosphorylation that determines activation, *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 9698-9702
- [18] Karpova AY, Ronco LV, Howley PM. Functional characterization of interferon regulatory factor 3a (IRF-3a), an alternative splice isoform of IRF-3, *Mol Cell Biol*, 2001, 21(13): 4169-4176

- [19] Liu X, Yao M, Li N, *et al.* CaMKII promotes TLR-triggered proinflammatory cytokine and type I interferon production by directly binding and activating TAK1 and IRF3 in macrophages, *Blood*, 2008, 112(13): 4961-4970
- [20] Nicol MQ, Mathys JM, Pereira A, *et al.* Human immunodeficiency virus infection alters tumor necrosis factor α production via Toll-like receptor-dependent pathways in alveolar macrophages and U1 cells, *J Virol*, 2008, 82(16): 7790-7798
- [21] West TE, Ernst RK, Jansson-Hutson MJ, *et al.* Activation of Toll-like receptors by *Burkholderia pseudomallei*, *BMC Immunol*, 2008, 9: 46
- [22] Jin X, Wang L, Wu HS. N-acetylcysteine inhibits activation of toll-like receptor 2 and 4 gene expression in the liver and lung after partial hepatic ischemia-reperfusion injury in mice, *Hepato biliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(3): 284-289
- [23] Echchannaoui H, Leib SL, Neumann U, *et al.* Adjuvant TACE inhibitor treatment improves the outcome of TLR2^{-/-} mice with experimental pneumococcal meningitis, *BMC Infect Dis*, 2007, 7: 25
- [24] Le Goffic R, Balloy V, Lagranderie M, *et al.* Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR) 3 to influenza A virus-induced acute pneumonia, *PLoS Pathog*, 2006, 2(6): e53
- [25] Oliveira SC, de Oliveira FS, Macedo GC, *et al.* The role of innate immune receptors in the control of *Brucella abortus* infection: Toll-like receptors and beyond, *Microbes Infect*, 2008, 10(9): 1005-1009
- [26] Sheng KC, Kalkanidis M, Pouniotis DS, *et al.* The adjuvanticity of a mannosylated antigen reveals TLR4 functionality essential for subset specialization and functional maturation of mouse dendritic cells, *J Immunol*, 2008, 181(4):2455-2464
- [27] Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, Mendoza-Ibarra SI, *et al.* Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8-251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer, *BMC Cancer*, 2007, 7: 70
- [28] Barber RC, Chang LY, Arndt BD, *et al.* Innate immunity SNPs are associated with risk for severe sepsis after burn injury, *Clin Med Res*, 2006, 4(4): 250-255
- [29] Yu M, Shao D, Yang J, *et al.* Ketamine suppresses intestinal TLR4 expression and NF- κ B activity in lipopolysaccharide-treated rats, *Croat Med J*, 2006, 47(6): 825-831
- [30] El-Achkar TM, Hosein M, Dagher PC. Pathways of renal injury in systemic gram-negative sepsis, *Eur J Clin Invest*, 2008, 38 Suppl: 39-44
- [31] Gu JQ, Ikuyama S, Wei P, *et al.* Pycnogenol, an extract from French maritime pine, suppresses Toll-like receptor 4-mediated expression of adipose differentiation-related protein in macrophages, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(6): E1390-E1400
- [32] Lunardi C, Bason C, Dolcino M, *et al.* Antiflagellin antibodies recognize the autoantigens Toll-like receptor 5 and Pals 1-associated tight junction protein and induce monocytes activation and increased intestinal permeability in Crohn's disease, *J Intern Med*, 2009, 265(2): 250-265
- [33] Depaolo RW, Tang F, Kim I, *et al.* Toll-like receptor 6 drives differentiation of tolerogenic dendritic cells and contributes to LcrV-mediated plague pathogenesis, *Cell Host Microbe*, 2008, 4(4): 350-361
- [34] Pfaller CK, Conzelmann KK. Measles virus V protein is a decoy substrate for I κ B kinase and prevents Toll-like receptor 7/9-mediated interferon induction, *J Virol*, 2008, 82(24): 12365-12373
- [35] Fransson M, Benson M, Erjefält JS, *et al.* Expression of Toll-like receptor 9 in nose, peripheral blood and bone marrow during symptomatic allergic rhinitis, *Respir Res*, 2007, 8: 17
- [36] Baron ML, Gauchat D, La Motte-Mohs R, *et al.* TLR ligand-induced type I IFNs affect thymopoiesis, *J Immunol*, 2008, 180(11): 7134-7146
- [37] Bertin S, Pierrefite-Carle V. Autophagy and toll-like receptors: a new link in cancer cells, *Autophagy*, 2008, 4(8):1086-1089
- [38] Nyman T, Stenmark P, Flodin S, *et al.* The crystal structure of the human toll-like receptor 10 cytoplasmic domain reveals a putative signaling dimer, *J Biol Chem*, 2008, 283(18): 11861- 11865

Progress in Toll-like Receptors

Gao-Shui Yu, Yu-Rong Yang, Hong-De Liang*

(College of Animal and Veterinary Engineering, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China)

Abstract Toll-like receptors (TLRs) are one of pathogen recognition receptors which have been discovered and focused in recent years. TLRs play an important role in junction of innate immunity and adaptive immunity. Recent researches of TLRs involve in their structure, ligand, signaling pathways and clinical application. This review will focus on the research progress in TLRs.

Key words Toll-like receptors; immunity; structure; ligands; signaling pathways

Received: October 21, 2008 Accepted: March 16, 2009

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30800812)

*Corresponding author. Tel: 86-371-63554600, E-mail: hdlia12@163.com