

文章编号 :1004-0374(2011)01-0063-07

Toll 样受体 4 与病毒感染的研究进展

汤贤英^{1,2}, 李 晖^{1*}

(1 武汉大学医学部病毒学研究所暨病毒学国家重点实验室, 武汉 430071 ;

2 遵义医学院免疫学教研室, 遵义 563003)

摘要: Toll 样受体 4(TLR4)是固有免疫系统中能够识别病原相关分子模式的受体家族成员, 可识别革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)而在细菌感染性疾病的发生中起重要作用。近年来越来越多的研究发现, TLR4 还广泛参与病毒感染性疾病的发生和病毒的免疫逃逸, 由于其信号转导通路的独特性和细胞定位的可变性, 再次引起人们极大的研究兴趣。该文将介绍 TLR4 的生物学特性、信号转导通路及 TLR4 与病毒感染的最新研究进展。

关键词: TLR4 ; 信号转导通路 ; 病毒感染

中图分类号: R392 ; R378 **文献标识码:** A

Toll-like receptor 4 and viral infection

TANG Xian-Ying^{1,2}, LI Hui^{1*}

(1 State Key Laboratory of Virology, Institute of Medical Virology, School of Medicine, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2 Department of Immunology, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China)

Abstract: Toll-like receptor 4 (TLR4) is one of the members of TLRs, which can recognize pathogen-associated pattern molecules and activate innate immunity and acquired immunity. TLR4 plays a critical role in bacterial infections by recognizing lipopolysaccharide (LPS). However, there are accumulating evidences indicating that TLR4 involves in viral infections and contributes to the immune escape of viruses. Moreover, the unique TLR4 signaling pathways and its cellular localization aroused our interest. Here we will review the most recent progress on TLR4, TLR4 signaling and viral infections.

Key words: TLR4; TLR4 signaling pathway; viral infection

病毒通过侵入固有免疫系统诱导免疫应答或逃避免疫系统的攻击而致病。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)是参与固有免疫的重要受体, 能特异性地识别病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)或体内的“危险信号”(danger associated molecular patterns, DAMPs), 诱导固有免疫, 促进获得性免疫的形成^[1,2]。目前已在人类发现 11 种 TLRs, 可以识别细菌的细胞膜结构或代谢产物, 如脂蛋白、肽聚糖、脂多糖、鞭毛蛋白等, 或核酸类物质如 dsRNA、ssRNA、甲基化 CpG。其中 TLR4 是最为特殊的 TLRs 家族成员, 不仅能识别细菌又能识别病毒的 PAMPs, 而且是惟一一个能利用四种转接分子 MyD88(myeloid

differentiation primary-response protein 88)、MAL/TIRAP(MyD88-adaptor-like protein, MAL ; TIR-associated protein, TIRAP)、TRIF(TIR-domain-containing adaptor protein-inducing IFN- β)和 TRAM (TRIF-related adaptor molecule)传递信号级联反应、促进炎症因子和干扰素分泌的受体, 在启动固有免疫和适应性免疫中发挥重要作用。近年来越来越多的研究发现, TLR4 广泛参与病毒感染性疾病的发生

收稿日期: 2010-07-26 ; 修回日期: 2010-09-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(30500465, 30810103052)

* 通讯作者: E-mail: huilee6@gmail.com

生和病毒的免疫逃逸^[3,4]，由于其信号转导通路的独特性和细胞定位的可变性再次引起人们广泛的关注。

1 TLR4 的结构与细胞分布

TLR4 基因位于染色体 9q32~33，cDNA 长度为 3 811 bp，其编码产物为 TLR4，包含 879 个氨基酸。TLR4 广泛分布于淋巴细胞、上皮细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、心肌细胞等细胞膜上，属于 I 型跨膜蛋白，由细胞外区、跨膜区和细胞内区三个部分组成。胞外区由 19~24 个亮氨酸重复序列以及半胱氨酸侧翼组成，形成马蹄形，识别 PAMPs；胞内区则为一段保守序列，约 200 个氨基酸残基，由 Toll 同源结构域和分子羧基端长短不同的短尾肽(0~22 个氨基酸)组成，与 IL-1 受体胞内区的保守序列有高度同源性，故被称为 Toll/IL-1 受体结构域(TIR)。因此，TLR4 也属于 IL-1 受体超家族成员。TIR 区域是 TLR4 与其下游相关信号转导分子，如 MyD88、IRAK (IL-1R associated kinase)、TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6)和蛋白激酶等相互作用的关键部位，介导下游信号的转导^[1,5]。

2 TLR4 信号转导通路

TLR4 主要识别革兰氏阴性菌 LPS(脂多糖)和某些病毒蛋白，如呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)F 蛋白、HCV NS5A(nonstructural protein 5A)等，启动 TLR4 信号通路的级联反应。

TLR4 经配体刺激后，通过四种转接分子 TIRAP/MyD88、TRAM/TRIF 连接下游 IRAK 以及 TRAF3 和 TRAF6 传导 TLR4 下游信号，最终活化转录调节因子，如 NF- κ B、AP-1 和一系列的干扰素调节因子(interferon regulatory factors, IRFs)，诱导感染细胞分泌炎症因子和 I 型 IFN(interferon)，启动固有免疫和获得性免疫应答。而活化的 TLR4 选择性招募不同的转接分子，导致 TLR4 有不同的信号通路以及应答。TLR4 包括下游两条信号通路：MyD88 依赖性信号转导通路(TIRAP/MyD88)，主要介导炎症反应；MyD88 非依赖性信号转导通路(TRAM/TRIF)，诱导 I 型 IFN 应答^[6]。

2.1 MyD88 依赖性信号转导通路

在 MyD88 依赖性信号转导通路(图 1)中，同源二聚化的 TLR4 胞内区由 TIRAP 和 MyD88 通过各自的 TIR 结构域相互作用。随后，MyD88 的 N 端死

亡结构域与 IRAK4 和 IRAK1 相互作用，依次磷酸化 IRAK4、IRAK1 和 TRAF6，活化的 TRAF6 再与 TAK1 (TGF β -activated kinase 1)、TAB1 (TRAF-family-member-associated NF- κ B activator binding kinase 1)、TAB2、TAB3 形成复合物。活化 TRAF6 本身作为 E3 泛素化连接酶，与 E2 泛素化连接酶结合形成复合物，在该复合物的作用下，TRAF6 自身泛素化，并激活 TAK1/TAB1/TAB2/TAB3 复合体，后者使 NF- κ B 诱导激酶活化，并使之形成活化的 IKKs (I κ B kinase) 复合体，从而使 I κ B 泛素化降解，使 NF- κ B 从静息状态下的 I κ B/NF- κ B 三聚体中释放出来并被激活，并从细胞质转移至细胞核内，与炎症反应调节基因中启动子区域的 NF- κ B 结合位点相结合，启动炎症细胞因子(IL-6、IL-12、TNF- α 等)和共刺激分子 CD80 及 CD86 基因的转录、翻译和大量释放。此外，TAK1 的活化可激活 MAPK(mitogen-activated protein kinase)，如 JNK (c-Jun N-terminal kinases)、p38 和 ERK(extracellular signal-regulated kinases)，最终激活转录因子 AP-1(activator protein-1)，而 AP-1 有刺激细胞增殖、转化和死亡的作用。最终，炎症细胞因子和趋化因子通过招募各种免疫细胞，如单核细胞、NK 细胞至感染部位，诱导和扩大炎症反应^[1,2,7,8]。

2.2 MyD88 非依赖性信号转导通路(TRAM/TRIF)

该信号通路需 TLR4 内化至内体膜上才能启动(图 1)^[9]，包括 NF- κ B 的迟发激活通路和 IRF3 通路。TLR4 内化至内体膜后通过 TIR 与转接分子中死亡结构域结合，依次招募 TRAM/TRIF 至内体，开始信号级联反应。在 B 细胞，TRAF6 与 TRIF N 端结合，通过 TAK1 依次活化 IKK/NF- κ B 和 MAPK/AP-1 路径(该路径与 MyD88 依赖途径享有共同的末端通路)；而 RIP-1 则可与 TRIF C 端结合，直接激活 IKK/NF- κ B 路径，诱导晚期的炎症细胞因子的分泌。I 型 IFN 的分泌则通过 TRAF3 招募 TBK1 (TANK-binding kinases-1) 及 IKK ϵ 与 TRIF 结合，形成 TRIF/TBK1/IKK ϵ 和 IRF3 的复合体，其中 TBK1/IKK ϵ 可作为 IRF3 的激酶，使 IRF3 活化，而活化的 IRF3 能与干扰素激活反应元件结合，诱导包括 IFN- β 在内的一系列基因的转录，这一途径可诱导 IP-10(interferon induced protein-10)、GARG16(glucocorticoid attenuated response gene-16)、IRG-1 (IFN-regulate gene 1) 表达和 DC 的成熟^[1,10-12]。

而在 VSV(vesicular stomatitis virus)感染中，

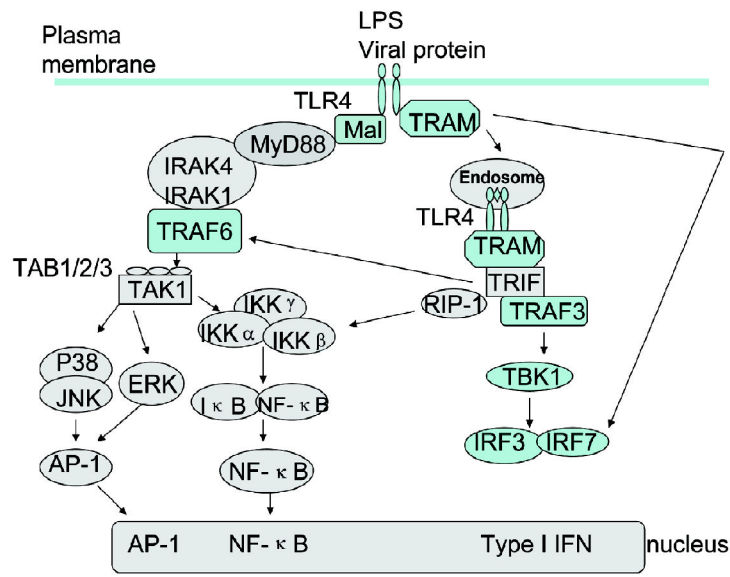


图1 TLR4信号转导模式图

TLR4信号级联反应与经典的TRAM/TRIF/IRF3通路不同, VSV与髓源性树突状细胞(mDC)膜上的CD14-TLR4结合后招募TRAM, 依次活化IRF7, 启动*ifnb1*基因的转录, 合成并分泌I型IFN(IFN- β 、IFN- α)^[13], 形成TLR4-TRAM-IRF7通路。

3 TLR4与病毒感染

在病毒感染过程中, TLR4通过识别病毒蛋白启动固有免疫应答介导炎症反应或抗病毒反应, 参与相应疾病的发生。

3.1 TLR4与RSV

RSV为包膜病毒, 其包膜蛋白包括F蛋白、G蛋白和SH蛋白。F蛋白通过与TLR4和CD14相互作用后诱导NF- κ B和IFN- β 启动子的活化, 产生炎症细胞因子而介导炎症反应^[14]。而RSV感染mDCs后, G蛋白可选择性作用于TLR3/TLR4信号通路中共同的转接分子TRIF, 抑制IRF3的活化而抑制IFN- β 的产生, 使RSV得以存活并抑制mDCs介导的细胞免疫应答。因此, 在RSV感染过程中, 早期可通过F蛋白与TLR4的相互作用诱导微量的IFN- β , 随着病毒复制, G蛋白开始发挥其抑制功能, 阻断F蛋白诱导IFN- β 的作用, 增强了mDC对RSV二次感染的敏感性^[15]。这提示TLR4参与了针对RSV的抗病毒反应。

Gagro等^[16]研究表明, 在婴儿RSV细支气管炎患者体内CD14单核细胞TLR4的表达显著增高, 并

且与RSV感染的严重程度相关。Monick等^[17]研究提示肺泡II型上皮细胞系A549细胞感染RSV后, 上调TLR4的表达, 同时改变其膜定位, 对LPS的敏感性增加。而RSV感染人气管上皮细胞9HTEo后, 下调了TLR4的胞内表达, 而上调了细胞膜表达, 也提出了因感染病毒而导致TLR4表达位点的改变^[18], 提示病毒感染细胞后可改变TLR4表达位点的分布, 即重分布, 而这种重分布可能提高了机体对病毒二次感染的敏感性。

TLR4氨基酸变异也可为机体提供保护, 抵抗RSV的侵袭。有研究表明, TLR4的氨基酸变异在儿童RSV重症感染中并不常见, 而对于野生型等位基因则增加了这种重症感染的风险, 并证实TLR4氨基酸突变体(D259G和T359I)与RSV重症感染相关, 并且在RSV感染后TLR4多态性的单倍型决定个体感染RSV严重程度的遗传差异^[19]。此外, *TLR4*基因的两个单核苷酸多态性Asp299Gly和Ile399Thr与RSV引起的细支气管炎的严重程度相关^[20]。

3.2 TLR4与MMTV

与RSV通过TLR4诱导固有免疫应答不同, 小鼠乳腺瘤病毒(mouse mammary tumor virus, MMTV)则利用宿主抗病原体应答来激活细胞而感染体内静止的细胞致病。MMTV最初通过Env蛋白与TLR4的相互作用直接刺激小鼠肠道派氏淋巴结B细胞的活化而感染B细胞(该作用与病毒的吸附和融合无关), 而感染后B细胞表达并呈递MMTV编码的

超抗原(Sag),作用于TCR V β 链,刺激T细胞产生细胞因子并进一步扩大已感染B细胞的数量和感染其他的活化的靶细胞,如T细胞、乳房上皮细胞、乳腺细胞等。MMTV Env与TLR4的相互作用亦可激活TLR4信号途径,刺激MMTV前病毒转录,促进已感染的细胞的病毒转录和病毒体的形成^[21]。MMTV亦可与mDCs上的TLR4结合而感染mDCs,促进mDCs的成熟,提高其抗原提呈和分泌细胞因子的能力,吸引淋巴细胞到达炎症部位,通过固有免疫和适应性免疫应答进一步感染T、B细胞^[21]。在TLR4存在的情况下,MMTV的感染亦可上调CD71的表达(CD71可与MMTV包膜蛋白结合,使病毒与细胞膜融合而进入细胞,是MMTV侵入细胞的受体^[22]),进而促进了病毒对DC的侵袭,使病毒得以持续感染而有利于病毒的传播^[23]。

3.3 TLR4与肝炎病毒

HCV感染可通过上调TLR2和TLR4的表达,调节固有免疫应答。用TLR2和TLR4激动剂刺激,可增强慢性HCV患者PBMCs分泌细胞因子,如IFN- β 、TNF- α 、IL-6,提示在慢性HCV患者PBMCs中TLR2和TLR4的高表达可促进下游细胞因子的产生,从而增加了免疫病理风险,导致过度的炎症反应和组织损伤^[24]。HCV感染外周血B细胞后,TLR4的表达亦提高了3~7倍,并在Raji细胞中得到进一步证实,其机制为:HCV NS5A能特异性活化肝细胞和B细胞的TLR4基因的启动子,增强其转录功能,上调TLR4的表达,进而激活TLR4信号通路而激活B细胞^[25],增强了细胞分泌IFN- β 和IL-6的功能,诱导了炎症反应和抗病毒效应^[25,26]。

HCV非结构蛋白NS3、NS3/4A、NS4B或NS5A可抑制TLR2、TLR4、TLR7和TLR9信号通路的活化。尤其是NS5A的ISDR(interferon sensitivity-determining region)可与MyD88的死亡结构域结合,阻止IRAK1与MyD88的结合,从而抑制TLR配体介导的细胞因子的产生^[3,27],使得HCV能逃避宿主的免疫监视功能而形成持久的病毒感染。HCV NS3亦可干扰TLR4和TLRs信号通路中IRF-3的功能,抑制抗病毒反应^[28]。提示HCV各种蛋白竞争性活化TLRs或作用于其信号通路,共同参与了HCV的致病。而在小鼠模型中,HCV NS5A诱导的TLR4的上调表达以及活化可与酒精中毒引起的内毒素血症发挥协同作用,通过持续刺激TLR4的活化损伤肝细胞,使肝细胞发生转化,促进肝损伤和肝癌的形

成^[29],其具体的机制是在肝癌形成过程中,活化的TLR4可直接激活Nanog的启动子,促进其转录、表达,共同参与肝癌的形成。因此,Nanog作为TLR4的一个新的下游转录基因,介导了活化的TLR4的致癌潜能,但彼此单独均不能提供有效的致癌效应。提示通过药理学抑制TLR4信号通路可为HCV相关的肝癌提供新的治疗方法。

此外,HBV感染患者肝细胞内TLR4表达明显升高,并且与其肝炎的严重程度呈正相关,提示TLR4的表达与乙肝发病机理有密切联系^[30]。

3.4 TLR4与麻疹病毒

TLR信号转导在麻疹病毒(Measles virus, MV)的致病性和免疫原性方面发挥重要作用。MV通过血凝素与人SLAM的相互作用特异性抑制DC中TLR4信号介导的IL-12的产生^[31],降低DC对病原体的敏感性以及传导危险信号的功能,抑制宿主免疫功能,使得MV能在体内持续存在,并使机体对机会性感染高度易感。该抑制作用即使在LPS的刺激或TLR2、3、7或9配体存在共刺激的情况下也不受影响,且不影响其他细胞因子,如IL-6、TNF- α 的产生。

此外,在MV感染单核细胞系U937和THP-1细胞时,在不影响TLR4和MD2表达的同时,通过MV P蛋白(磷蛋白)间接的与A20启动子的ELIE基序结合,上调A20的表达,而A20作用于TRAF6,稳定TRAF6与IRAK1的结合,抑制TRAF6的泛素化以及活化的TRAF6/TAK1/TAB2复合物的形成,从而抑制TLR4下游信号的传导^[4,32]。提示MV通过作用于TLR4的信号通路而形成潜伏感染并使机体处于免疫抑制状态,继而对二次感染敏感。

TLR4基因中两个不同的杂合突变体SNPs(Gly299Asp和Ile399Thr)在接种麻疹疫苗后与机体分泌大量的IL-4有关^[33],提示其在疫苗诱导的体液免疫中发挥重要作用。

3.5 TLR4与VV

痘病毒(vaccinia virus, VV)编码的A52R可作用于IRAK2、TRAF6的死亡结构域,阻碍TLR4、IL-1R、IL-18R介导的以及其他TLRs通路中NF- κ B的活化^[34,35]。A52R能广泛抑制TLRs胞内信号转导。因此,A52R被认为是导致VV毒力的重要蛋白。VV选择性利用宿主的免疫系统,抑制宿主免疫,进一步证明了TLR在抗病毒应答中的作用。

Hutchens等^[36]研究表明,TLR4亦可识别VV病

毒颗粒后介导抵抗 VV 的保护作用,在抑制早期病毒增殖和传播中发挥重要防御作用,其具体机制不清。TLR4 的这种差异性活化可为我们选择性诱导保护性的免疫反应而避免有害的反应提供了一种策略。

3.6 TLR4与柯萨奇病毒(Coxsackievirus B3, CB3)

在CB3感染诱导的心肌炎小鼠(IL-12Rβ1- 缺陷)模型中, CB3 的急性感染直接导致心脏炎性细胞因子 IL-1β 和 IL-18 的减少,而 TLR4 的缺乏也降低了 CB3 的增殖和 IL-1β 及 IL-18 的分泌。提示 IL-12Rβ1 和 TLR4 对 CB3 感染引起的炎性细胞因子的影响享有共同的信号通路,进一步证实 IL-1β 和 IL-18 在 CB3 感染诱导的心肌炎发病中的重要作用,同时也提示 TLR4 的存在可对抗 CB3 的感染^[37]。

3.7 TLR4 与 HIV

HIV 感染模型中,短尾猴感染 SHIV89.6P(HIV) 急性期, I 型和 II 型 IL-1R、CD14、TLR4 以及调节固有免疫应答的 TLR 家族成员的表达均降低。其中, CD14、TLR4 和 IL-1R 表达的降低可减少病毒特异性 CTL 的活化,从而削弱宿主免疫系统对机会性感染的抵抗作用。在 AIDS 晚期, CD14 和 TLR4 的表达对抵抗 CMV(cytomegalovirus)和白色念珠菌的感染也发挥必要的作用^[38],提示 TLR4 的表达与 AIDS 的严重程度相关。TLR2、TLR4 或 9 与配体结合后,通过 TLR 信号可增强潜伏于细胞内的 HIV-1 的复制或增殖^[39]。

另外,两个 TLR4 SNPs[1063 A/G (D299G)和 1363 C/T (T39901)]连锁不平衡与 HIV-1 感染者体内高病毒载量相关^[40]。

3.8 TLR4 与卡波氏肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi sarcoma herpesvirus, KSHV)

KSHV 感染人淋巴管内皮细胞后, KSHV 结构蛋白和 vGPCR(viral G protein-coupled receptor)激活 ERK,磷酸化的 ERK 作用于 TLR4 启动子上保守的 ETS 结合位点,降低 TLR4 mRNA 水平,从而下调 TLR4 的表达。KSHV 编码的 vIRF1 则可增强 ERK 的下调作用,进一步抑制 TLR4 的表达,从而使 KSHV 逃避免疫系统的攻击,形成潜伏感染(通过抑制 TLR4 而形成的免疫逃逸)。而缺乏 TLR4 的细胞对 KSHV 感染的敏感性增高,提示功能性的 TLR4 可保护细胞免受 KSHV 的感染。在体外,表达 Asp299Gly TLR4 SNP 的淋巴管内皮细胞对 KSHV 易感性增强。而携带 TLR4 等位基因突变体(Asp299Gly

TLR4 SNP)的 HIV-1 感染个体易患多发性卡斯尔曼病(MCD)以及 KSHV 增殖相关的高病毒载量的淋巴组织增生,进一步提示功能性 TLR4 在控制 KSHV 感染中的重要作用,并明确了 TLR4 多态性作为遗传因子在 MCD 形成中的作用^[41]。提示 TLR4 激动剂在治疗 KSHV 相关肿瘤方面具有潜在应用价值。此外, TLR4 通过与 KSHV 包膜糖蛋白(如糖蛋白 B 或 K8.1)直接结合可启动抗病毒应答。而 TLR4 和 LPS 结合后也可诱导 BCBL-1 细胞内 KSHV、CMV 的活化增殖^[42]。

3.9 TLR4与单纯疱疹病毒

在感染单纯疱疹病毒-1(herpes simplex virus, HSV-1)的小鼠模型研究中, TLR4 的缺乏可发生快速而严重的角膜损伤,提示 TLR4 的表达可降低间质性角膜炎的严重程度^[43]。而我们研究小组在 HSV-2 的前期研究中发现, HSV-2 感染其自然宿主宫颈上皮细胞后可上调 TLR4 的表达,并且呈现早期和晚期两个阶段的诱导活性,共转染 TLR4/MD2 的表达则促进 HSV-2 感染细胞所诱导的 NF-κB 基因的转录活性,提示 TLR4 参与了 HSV-2 诱导的免疫应答^[44]。

3.10 TLR4 与 VSV

VSV 糖蛋白 G(gpG)与 mDC 细胞膜上的 CD14-TLR4 结合后,通过 TLR4-TRAM-IRF7 通路^[13]诱导特异性的抗病毒反应。有实验表明, VSV 诱导的这种抗病毒应答反应可通过 PI3K/AKT 通路调节。药物灭活 PI3K 后可削弱 VSV/TLR4 介导的 IFN-β 的产生,导致巨噬细胞对 VSV 的敏感性增强。而来源于 PTEN(phosphatase and tensin homologue)基因(表达产物为 PI3K 拮抗剂)敲除小鼠的巨噬细胞, PI3K 的过度活化可促进 IFN-β 的合成,增强了巨噬细胞对 VSV 感染的抵抗性,提示 VSV 感染后 PI3K-AKT 在 TLR4/TRAM/TRIF 介导的抗病毒应答中发挥重要作用^[45]。因此,靶向 PI3K 的药物可调控抗病毒应答。

4 小结

近年来越来越多的研究发现, TLR4 与病毒感染密切相关。综上所述,病毒主要通过如下方式与 TLR4 相互作用,诱导固有免疫和适应性免疫,参与和(或)介导病毒感染性疾病的发生:(1)病毒以 TLR4 为靶标,干扰 TLR4 的表达而使自身逃避免疫系统的攻击,形成潜伏感染或持续感染,或促进 TLR4 的表达、活化,导致过度的炎症反应和组织

损伤,如 KSHV、HCV、RSV ;(2)病毒包膜蛋白或结构蛋白作用于 TLR4 信号级联反应中的信号分子,干扰或阻断信号转导而抑制宿主免疫功能,利于病毒的增殖或持续感染,如 RSV、HCV、MV、VV 等 ;(3)病毒包膜蛋白或结构蛋白与 TLR4 结合后,利用宿主抗病原体应答反应激活靶细胞而感染宿主,或促进感染细胞表达病毒受体而增强病毒对宿主的侵袭,如 MMTV。

此外,TLR4 突变所致 TLR4 功能异常,或某些细菌、病毒感染后使 TLR4 处于活化状态,易激活潜伏感染的病毒,引起病毒增殖与播散,进一步使机体免疫功能处于低下状态,加重疾病,如 HIV 等。病毒这种通过靶向 PRRs(pattern recognition receptor)的信号级联反应中各种蛋白分子,侵入固有免疫防御系统,克服最初的抗病毒应答而建立感染的方式,为我们抗病毒药物的研制提供了靶标。此外,病毒自身成分或其衍生物亦可用于治疗某些炎症和自身免疫病。因此,进一步深入探讨 TLR4 与病毒感染的关系有助于理解病毒的致病机制,并可利用调节 TLR4 表达和 TLR4 信号级联反应中的信号分子寻找治疗病毒感染的新策略。

[参 考 文 献]

- [1] Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 447-80
- [2] Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*, 2004, 5(10): 987-95
- [3] Abe T, Kaname Y, Hamamoto I, et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates the toll-like receptor-MyD88-dependent signaling pathway in macrophage cell lines. *J Virol*, 2007, 81(17): 8953-66
- [4] Yokota S, Okabayashi T, Yokosawa N, et al. Measles virus P protein suppresses Toll-like receptor signal through up-regulation of ubiquitin-modifying enzyme A20. *Faseb J*, 2008, 22(1): 74-83
- [5] Kubarenko A, Frank M, Weber AN. Structure-function relationships of Toll-like receptor domains through homology modelling and molecular dynamics. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 6): 1515-8
- [6] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(7): 499-511
- [7] Carmody RJ, Chen YH. Nuclear factor-kappaB: activation and regulation during toll-like receptor signaling. *Cell Mol Immunol*, 2007, 4(1): 31-41
- [8] Fitzgerald KA, Palsson-McDermott EM, Bowie AG, et al. Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction. *Nature*, 2001, 413(6851): 78-83
- [9] Kagan JC, Su T, Horng T, et al. TRAM couples endocytosis of Toll-like receptor 4 to the induction of interferon- β . *Nat Immunol*, 2008, 9(4): 361-8
- [10] Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol*, 2003, 4(11): 1144-50
- [11] Seya T, Oshiumi H, Sasai M, et al. TICAM-1 and TICAM-2: toll-like receptor adapters that participate in induction of type I interferons. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(3): 542-9
- [12] Zhang SY, Jouanguy E, Sancho-Shimizu V, et al. Human Toll-like receptor-dependent induction of interferons in protective immunity to viruses. *Immunol Rev*, 2007, 220: 225-36
- [13] Georgel P, Jiang Z, Kunz S, et al. Vesicular stomatitis virus glycoprotein G activates a specific antiviral Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Virology*, 2007, 362(2): 304-13
- [14] Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol*, 2000, 1(5): 398-401
- [15] Shingai M, Azuma M, Ebihara T, et al. Soluble G protein of respiratory syncytial virus inhibits Toll-like receptor 3/4-mediated IFN- β induction. *Int Immunol*, 2008, 20(9): 1169-80
- [16] Gagro A, Tominac M, Krsulovic-Hresic V, et al. Increased Toll-like receptor 4 expression in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Immunol*, 2004, 135(2): 267-72
- [17] Monick MM, Yarovinsky TO, Powers LS, et al. Respiratory syncytial virus up-regulates TLR4 and sensitizes airway epithelial cells to endotoxin. *J Biol Chem*, 2003, 278(52): 53035-44
- [18] Xie XH, Law HK, Wang LJ, et al. Lipopolysaccharide induces IL-6 production in respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells through the toll-like receptor 4 signaling pathway. *Pediatr Res*, 2009, 65(2): 156-62
- [19] Puthothu B, Forster J, Heinzmann A, et al. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease. *Dis Markers*, 2006, 22(5-6): 303-8
- [20] Hawn TR, Verbon A, Janer M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(7): 2487-9
- [21] Rassa JC, Meyers JL, Zhang Y, et al. Murine retroviruses activate B cells via interaction with toll-like receptor 4. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 2281-6
- [22] Ross SR, Schofield JJ, Farr CJ, et al. Mouse transferrin receptor 1 is the cell entry receptor for mouse mammary tumor virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(19): 12386-90
- [23] Burzyn D, Rassa JC, Kim D, et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by a retrovirus. *J Virol*, 2004, 78(2): 576-84
- [24] Wang JP, Zhang Y, Wei X, et al. Circulating Toll-like receptor (TLR) 2, TLR4, and regulatory T cells in patients with chronic hepatitis C. *Apmis*, 2010, 118(4): 261-70
- [25] Machida K, Cheng KT, Sung VM, et al. Hepatitis C virus

- induces toll-like receptor 4 expression, leading to enhanced production of β interferon and interleukin-6. *J Virol*, 2006, 80(2): 866-74
- [26] Hewson CA, Jardine A, Edwards MR, et al. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells. *J Virol*, 2005, 79(19): 12273-9
- [27] Macdonald A, Harris M. Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein. *J Gen Virol*, 2004, 85(Pt 9): 2485-502
- [28] Foy E, Li K, Wang C, et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*, 2003, 300(5622): 1145-8
- [29] Machida K, Tsukamoto H, Mkrtychyan H, et al. Toll-like receptor 4 mediates synergism between alcohol and HCV in hepatic oncogenesis involving stem cell marker Nanog. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(5): 1548-53
- [30] Wei XQ, Guo YW, Liu JJ, et al. The significance of Toll-like receptor 4 (TLR4) expression in patients with chronic hepatitis B. *Clin Invest Med*, 2008, 31(3): E123-30
- [31] Hahm B, Cho JH, Oldstone MB. Measles virus-dendritic cell interaction via SLAM inhibits innate immunity: selective signaling through TLR4 but not other TLRs mediates suppression of IL-12 synthesis. *Virology*, 2007, 358(2): 251-7
- [32] Indoh T, Yokota S, Okabayashi T, et al. Suppression of NF- κ B and AP-1 activation in monocytic cells persistently infected with measles virus. *Virology*, 2007, 361(2): 294-303
- [33] Dhiman N, Ovsyannikova IG, Vierkant RA, et al. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: preliminary results. *Vaccine*, 2008, 26(14): 1731-6
- [34] Bowie A, Kiss-Toth E, Symons JA, et al. A46R and A52R from vaccinia virus are antagonists of host IL-1 and toll-like receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(18): 10162-7
- [35] Harte MT, Haga IR, Maloney G, et al. The poxvirus protein A52R targets Toll-like receptor signaling complexes to suppress host defense. *J Exp Med*, 2003, 197(3): 343-51
- [36] Hutchens MA, Luker KE, Sonstein J, et al. Protective effect of Toll-like receptor 4 in pulmonary vaccinia infection. *PLoS Pathog*, 2008, 4(9): e1000153
- [37] Fairweather D, Yusung S, Frisancho S, et al. IL-12 receptor β 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 β - and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication. *J Immunol*, 2003, 170(9): 4731-7
- [38] Bosinger SE, Hosiawa KA, Cameron MJ, et al. Gene expression profiling of host response in models of acute HIV infection. *J Immunol*, 2004, 173(11): 6858-63
- [39] Sundstrom JB, Little DM, Villinger F, et al. Signaling through Toll-like receptors triggers HIV-1 replication in latently infected mast cells. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4391-401
- [40] Pine SO, McElrath MJ, Bochud PY. Polymorphisms in toll-like receptor 4 and toll-like receptor 9 influence viral load in a seroincident cohort of HIV-1-infected individuals. *Aids*, 2009, 23(18): 2387-95
- [41] Lagos D, Vart RJ, Gratrix F, et al. Toll-like receptor 4 mediates innate immunity to Kaposi sarcoma herpesvirus. *Cell Host Microbe*, 2008, 4(5): 470-83
- [42] Morris TL, Arnold RR, Webster-Cyriaque J. Signaling cascades triggered by bacterial metabolic end products during reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol*, 2007, 81(11): 6032-42
- [43] Sarangi PP, Kim B, Kurt-Jones E, et al. Innate recognition network driving herpes simplex virus-induced corneal immunopathology: role of the toll pathway in early inflammatory events in stromal keratitis. *J Virol*, 2007, 81(20): 11128-38
- [44] Li H, Li X, Wei Y, et al. HSV-2 induces TLRs and NF- κ B-dependent cytokines in cervical epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(3): 686-90
- [45] Schabbauer G, Luyendyk J, Crozat K, et al. TLR4/CD14-mediated PI3K activation is an essential component of interferon-dependent VSV resistance in macrophages. *Mol Immunol*, 2008, 45(10): 2790-6