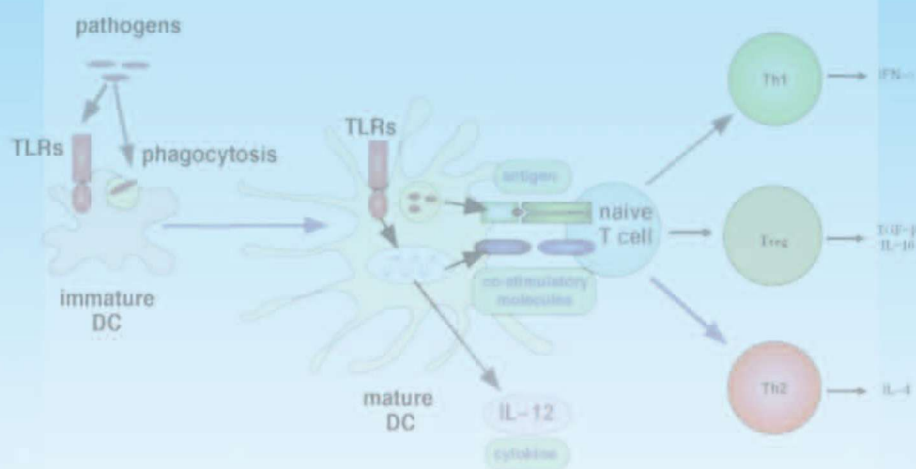


现代免疫学前沿

TLRs and Innate Immunity

TOLL 样受体 与天然免疫

景志忠 主编



兰州大学出版社

现代免疫学前沿

TOLL样受体 与天然免疫

景志忠 主编



兰州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

Toll 样受体与天然免疫/景志忠主编. —兰州:
兰州大学出版社, 2012. 6

ISBN 978-7-311-03925-7

I. ①T… II. ①景… III. ①免疫学 IV.
①Q939. 91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 136925 号

策划编辑 陈红升
责任编辑 陈红升 徐 瑞
封面设计 管军伟

书 名 Toll 样受体与天然免疫
作 者 景志忠 主编
出版发行 兰州大学出版社 (地址:兰州市天水南路 222 号 730000)
电 话 0931-8912613 (总编办公室) 0931-8617156 (营销中心)
0931-8914298 (读者服务部)
网 址 <http://www.onbook.com.cn>
电子信箱 press@lzu.edu.cn
印 刷 兰州德辉印刷有限责任公司
开 本 880 mm×1230 mm 1/16
印 张 20.75 (插页 8)
字 数 433 千
版 次 2012 年 6 月第 1 版
印 次 2012 年 6 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-311-03925-7
定 价 68.00 元

(图书若有破损、缺页、掉页可随时与本社联系)

《Toll样受体与天然免疫》参编人员

主 编 景志忠

参编人员 景志忠 房永祥 何小兵 陈国华 曾 爽
 窦永喜 蒙学莲 贾怀杰 刘太安 崔 青
 管齐赛 颜朝霞 瞿惠玲 段风云 冯海燕
 莫斯科 李小庆 和燕玲 宋世斌 薛 萍
 何延华 周 涛 蔺国珍

审 校 景志忠 房永祥 何小兵

参编人员单位

中国农业科学院兰州兽医研究所(LVRI)

家畜疫病病原生物学国家重点实验室(SKL)

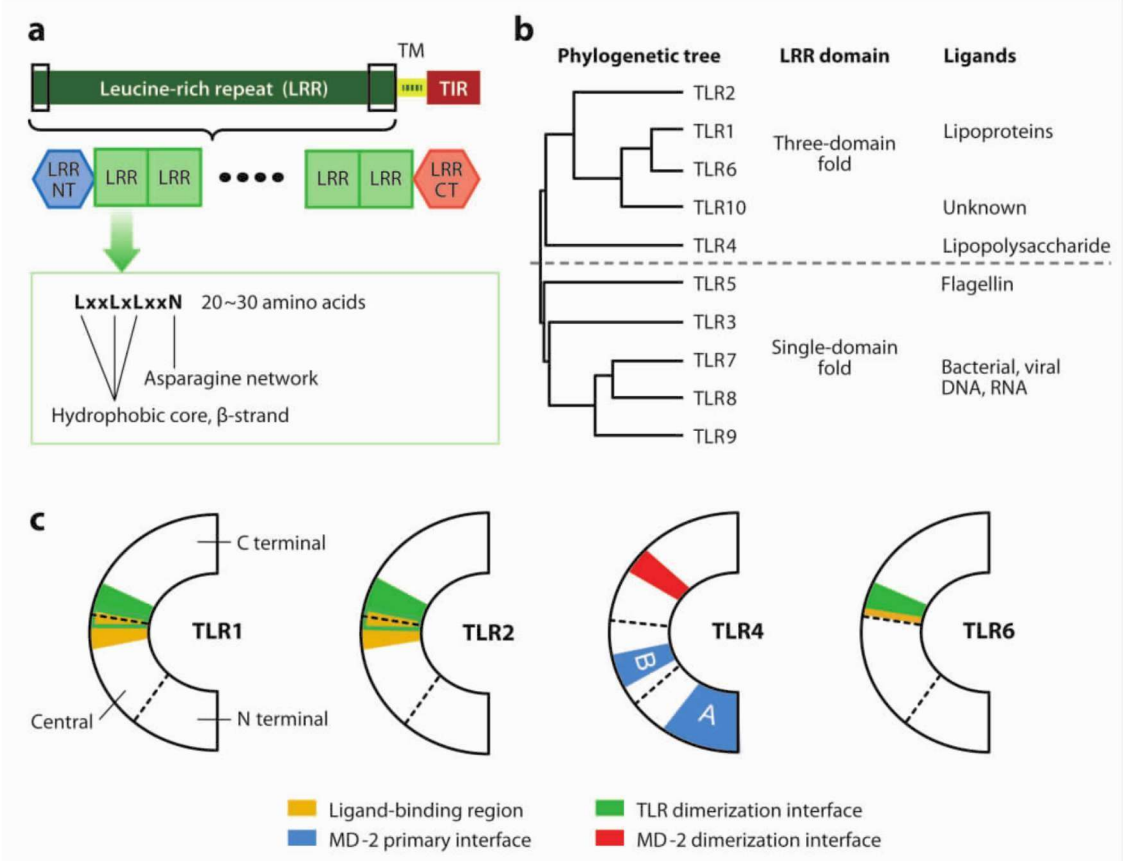


图 2-7 TLRs 结构域的组成与排列方式 (Kang et al, 2011)

a:TLRs 由 LRRs 胞外区、跨膜区(TM)和胞内区(TIR)组成;b:依据遗传演化分析、LRRs 区的结构及其配体的化学属性可将 TLRs 分为 2 个主要亚类;c:界面分为 N-端区、中心区和 C-端区,3 个亚区由虚线分开,重要的区域用彩色表示。A 和 B 区域是 TLR4-MD-2 相互作用的初级界面。

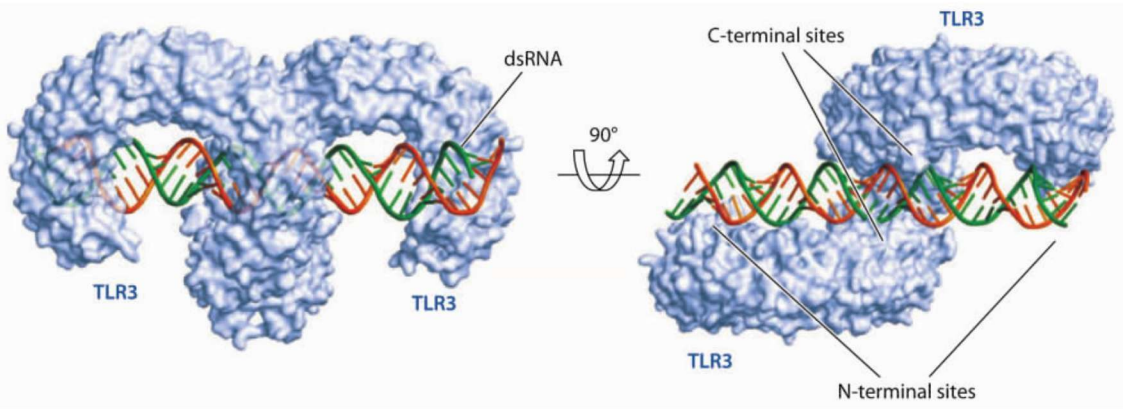


图 2-10 TLR3-dsRNA 复合物的结构 (Kang et al, 2011)

TLR3 和 dsRNA 分别以浅蓝色和绿色/橙色表示, TLR3 N-端和 C-端 的 RNA 相互作用位点用箭头指示。

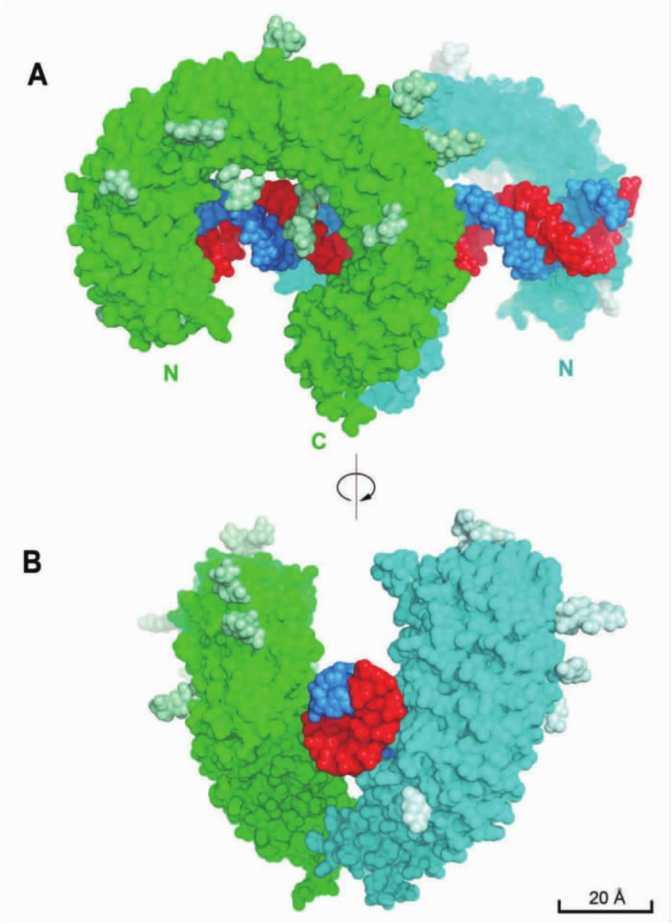


图 2-11 dsRNA 与 TLR3 信号转导复合体 (Liu et al, 2008)

小鼠 TLR3 胞外区 (绿色和天蓝色) 与 dsRNA (蓝色和红色) 形成二聚体结构, N-端为浅绿色和浅蓝色。A: N-端和 C-端的结合位点。B: 两分子的 C-端的接近促成了跨膜螺旋的联合和胞浆 TIR 结构域的二聚体化。

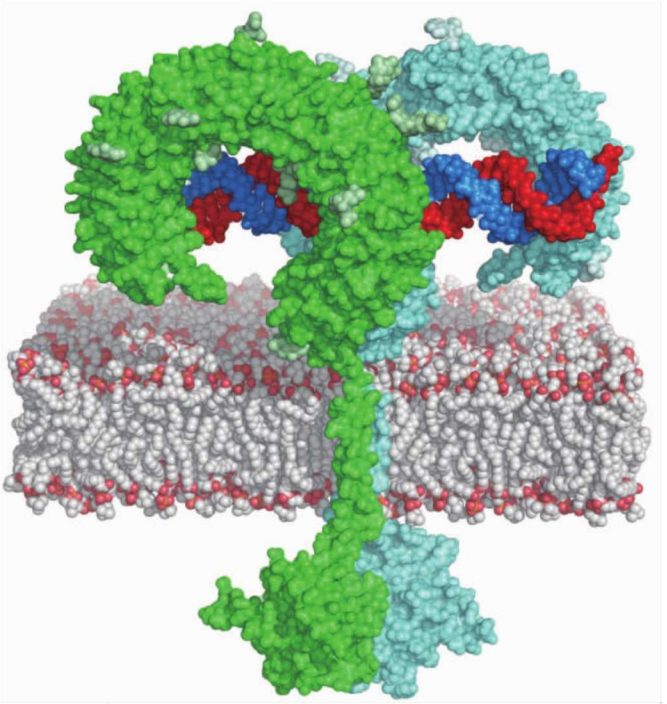


图 2-12 全长 TLR3 与 dsRNA 信号转导复合体模型 (Liu et al, 2008)

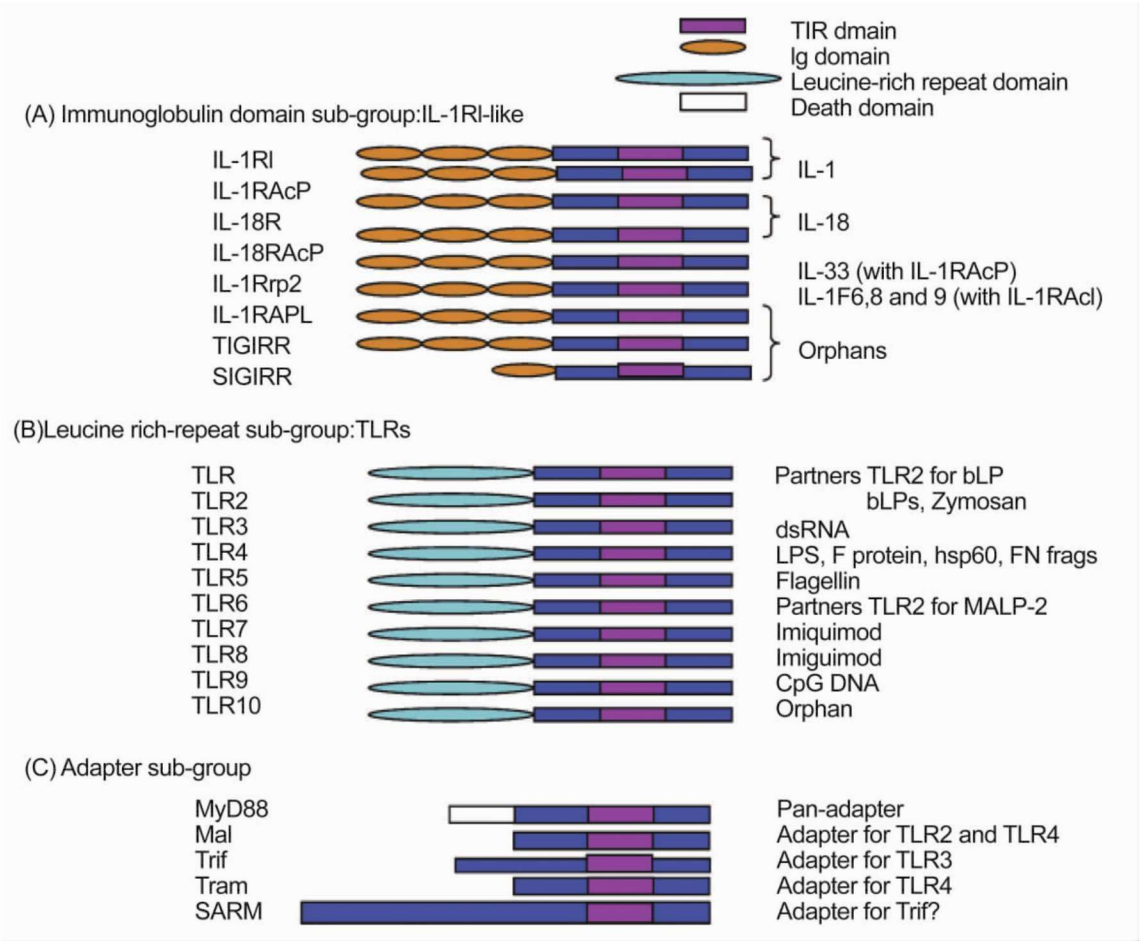


图 2-13 IL-1R/TLR 超家族 (O' Neill, 2008)

IL-1R/TLR 超家族有 24 个成员(Dunne et al,2003),所有的成员都有 1 个 TIR 结构域负责其信号转导。超家族可以分为 3 个亚家族:IL-1R 亚家族(A)在胞外有 1 个 Ig 结构域负责与配体的结合;TLR 亚家族(B)在胞外区有 LRRs,其配体已列出;还有 5 个信号接头分子(C)。

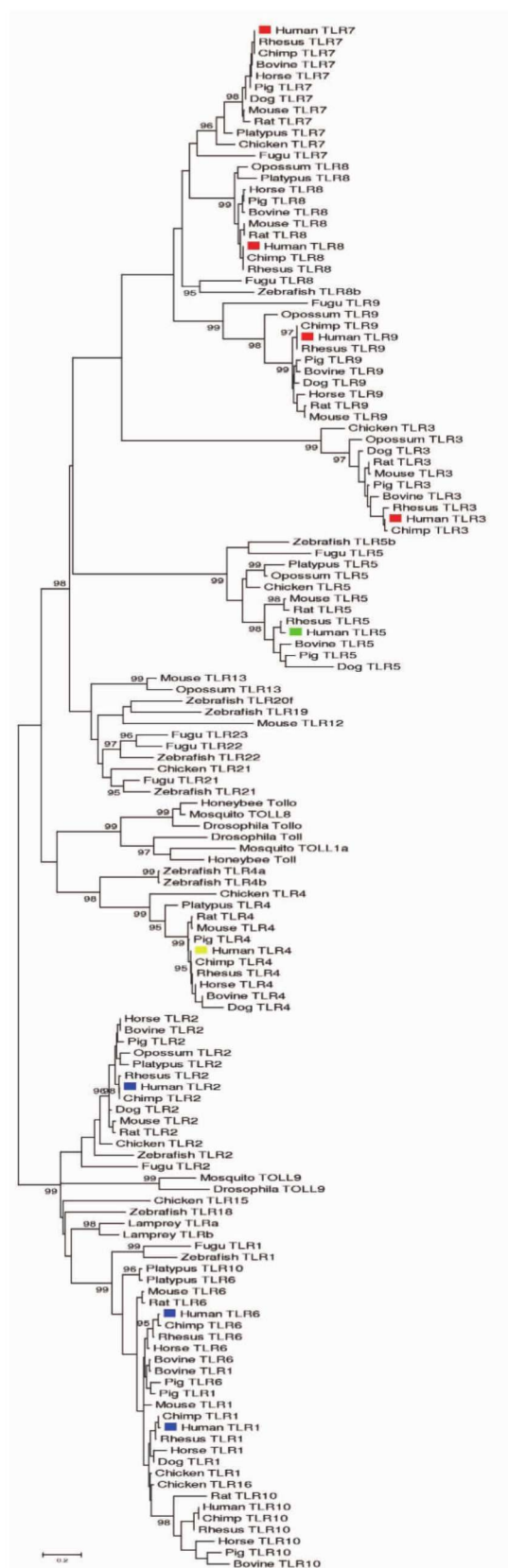


图 2-14 依据各种 TLRs 的 TIR 区差异建立的遗传演化树 (Hughes et al, 2008)

彩色代表人 TLRs 所识别的 PAMPs 类型。蓝色:代表识别脂多肽;黄色:脂多糖;绿色:鞭毛蛋白;红色:核酸

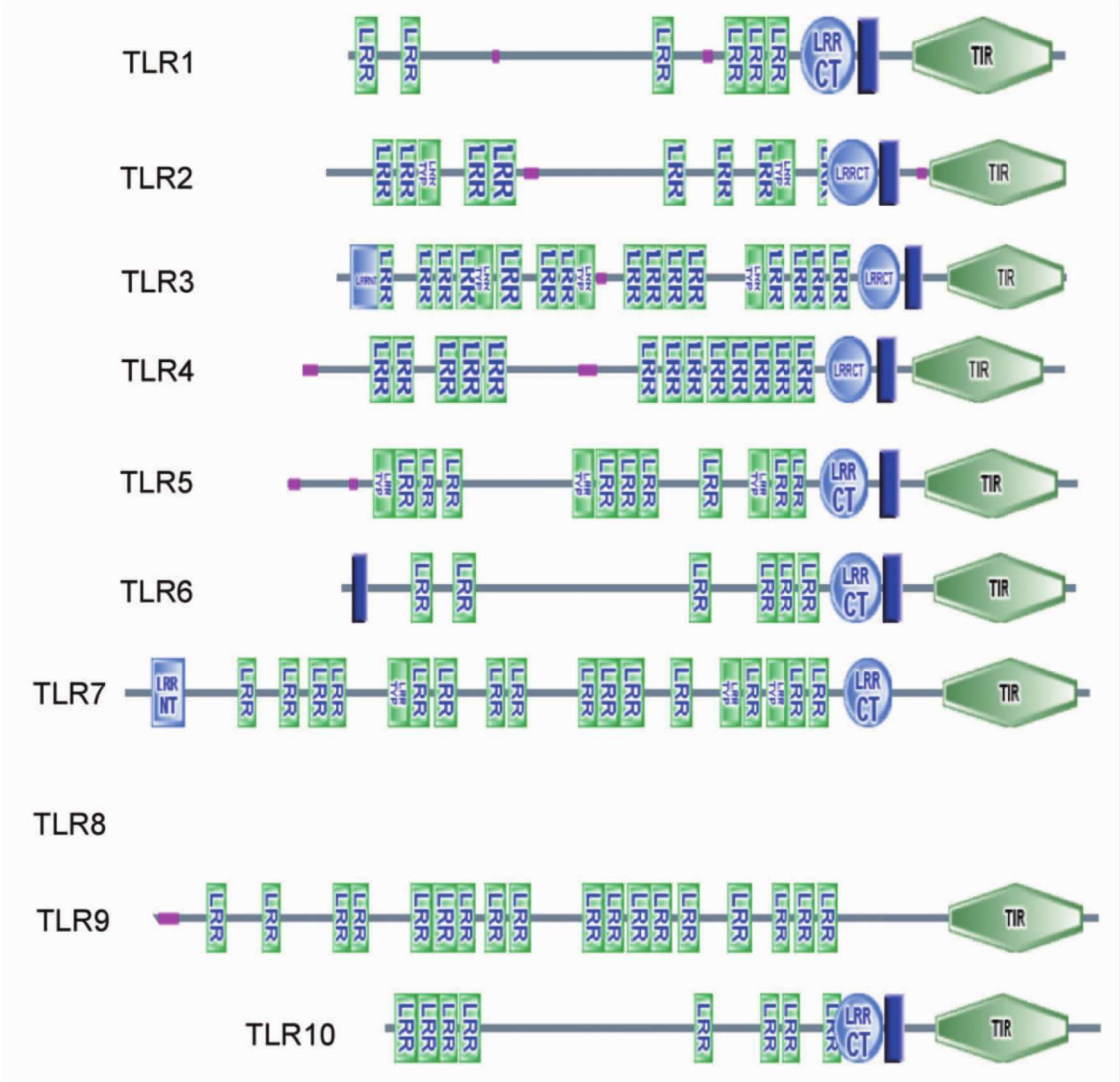


图 2-19 基于 SMART 分析的羊 TLR1~10 的结构模式图 (Chang et al, 2009)

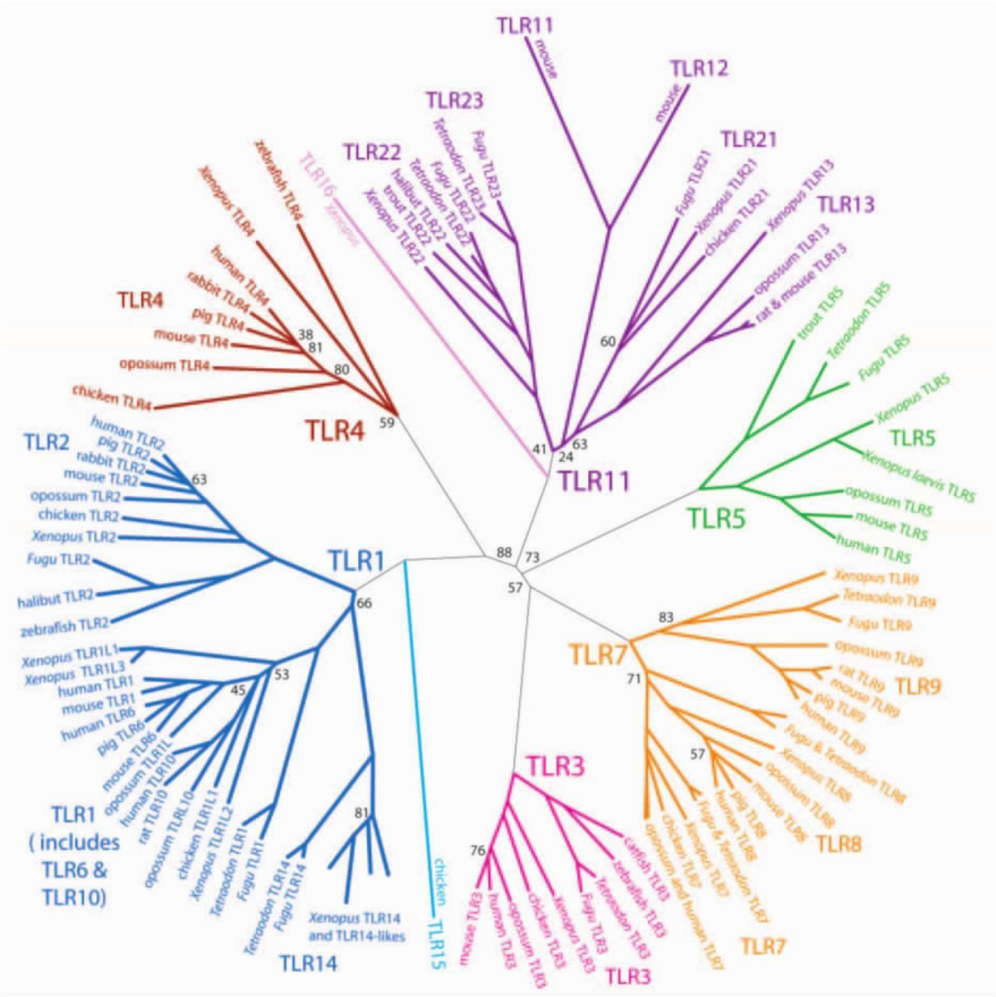
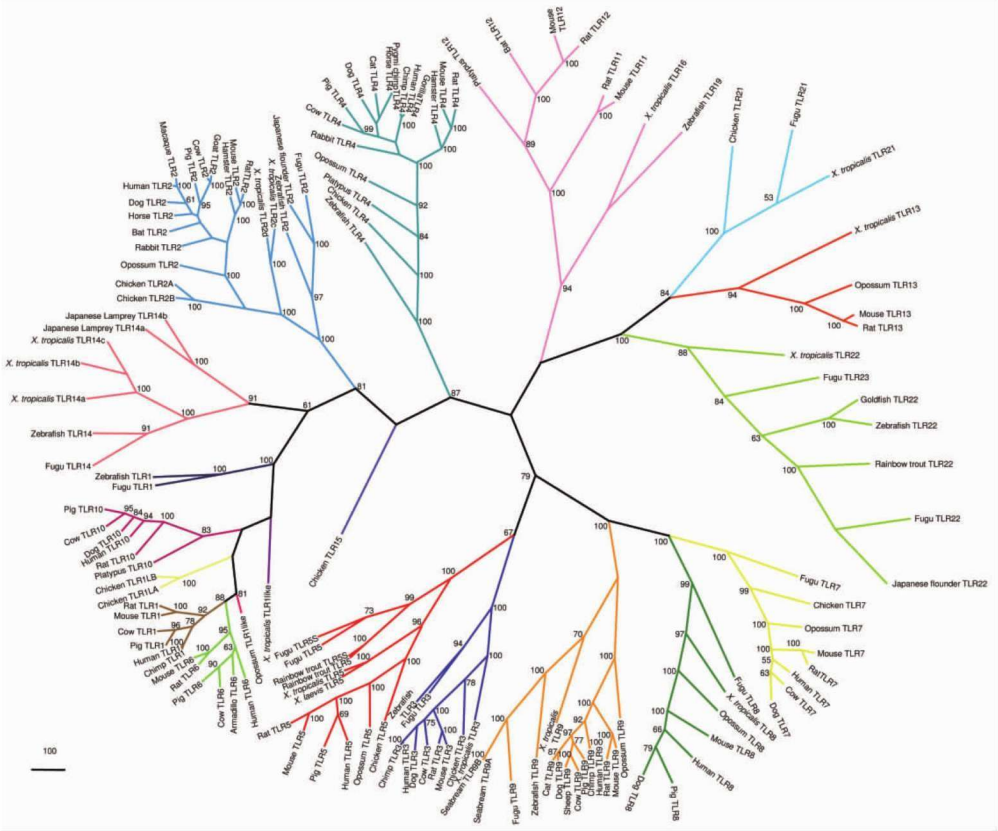


图 2-20 脊椎动物 TLRs 基因家族遗传发生树

A



B

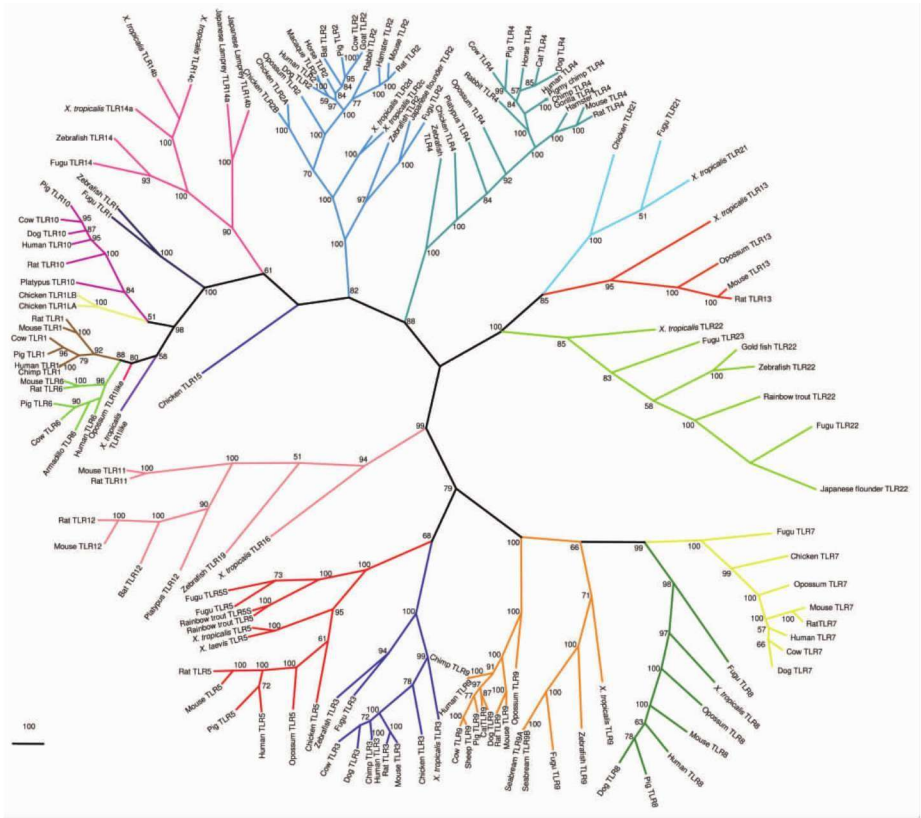


图 2-21 鸡 TLRs 基因遗传进化树 (Temperley et al, 2008)

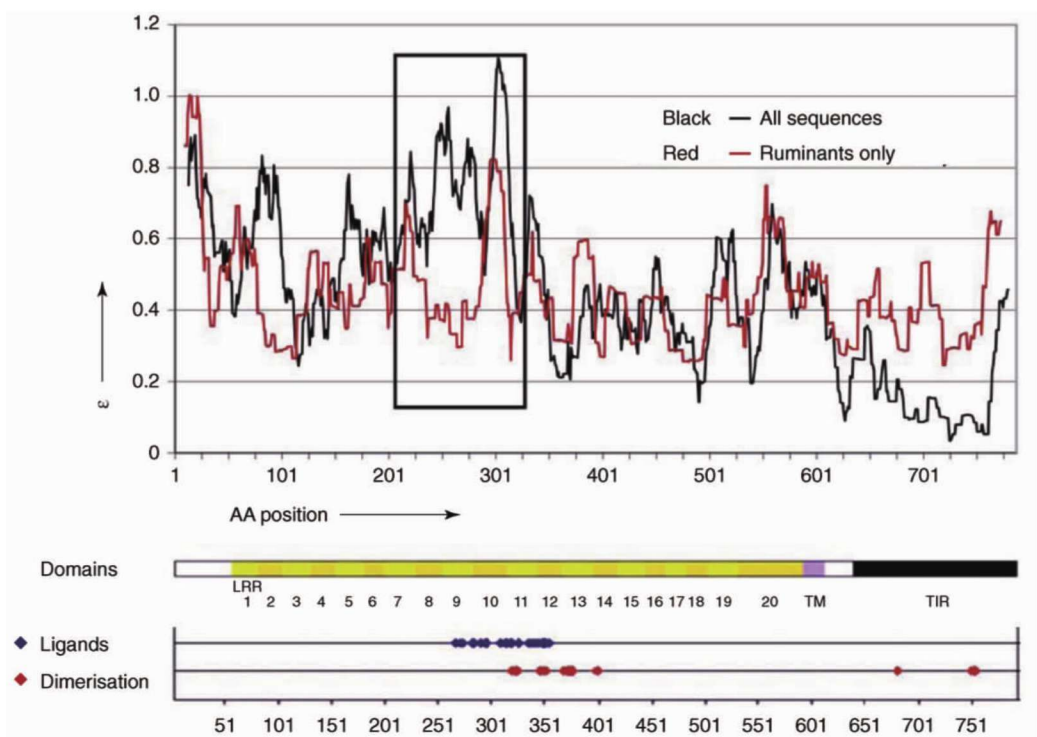


图 2-25 TLR2 蛋白氨基酸序列的平均 dN/dS 比率 (Werling et al, 2009)

此分析是基于 22 种哺乳动物的 TLR2(黑线)与 10 种反刍动物 TLR2(红线)的比较,高值代表阳性选择($w>1$),低值代表纯选择($w<1$)。TLRs 结构域预测表明:黄色和橘色区代表胞外区的 LRRs,紫色区代表跨膜区,黑色区代表胞内 TIR 区,蓝色星点是配体结合的重要部位,红色星点是在人或鼠上发生异二聚体的必需位点。在 LRR8~10 以及 LRR7 和 LRR11 部分区域具有最强的适应性选择压力,用一个黑线条框标注。在胞内 TIR 结构域内有一种强的阴性选择压力,以抵抗氨基酸的变异。

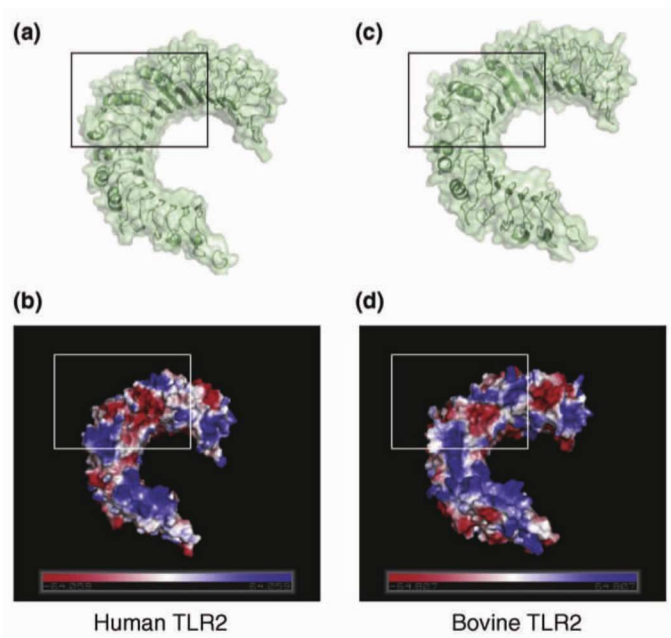


图 2-26 人和牛 TLR2 胞外区的表面分子 (a,c) 和表面电荷 (b,d) 的分布 (Werling et al, 2009)

人 TLR2 胞外区结构是通过晶体衍射得来,而牛 TLR2 胞外区是利用人的晶体衍射结构为模型建立的(红色为负电荷,蓝色为正电荷)。

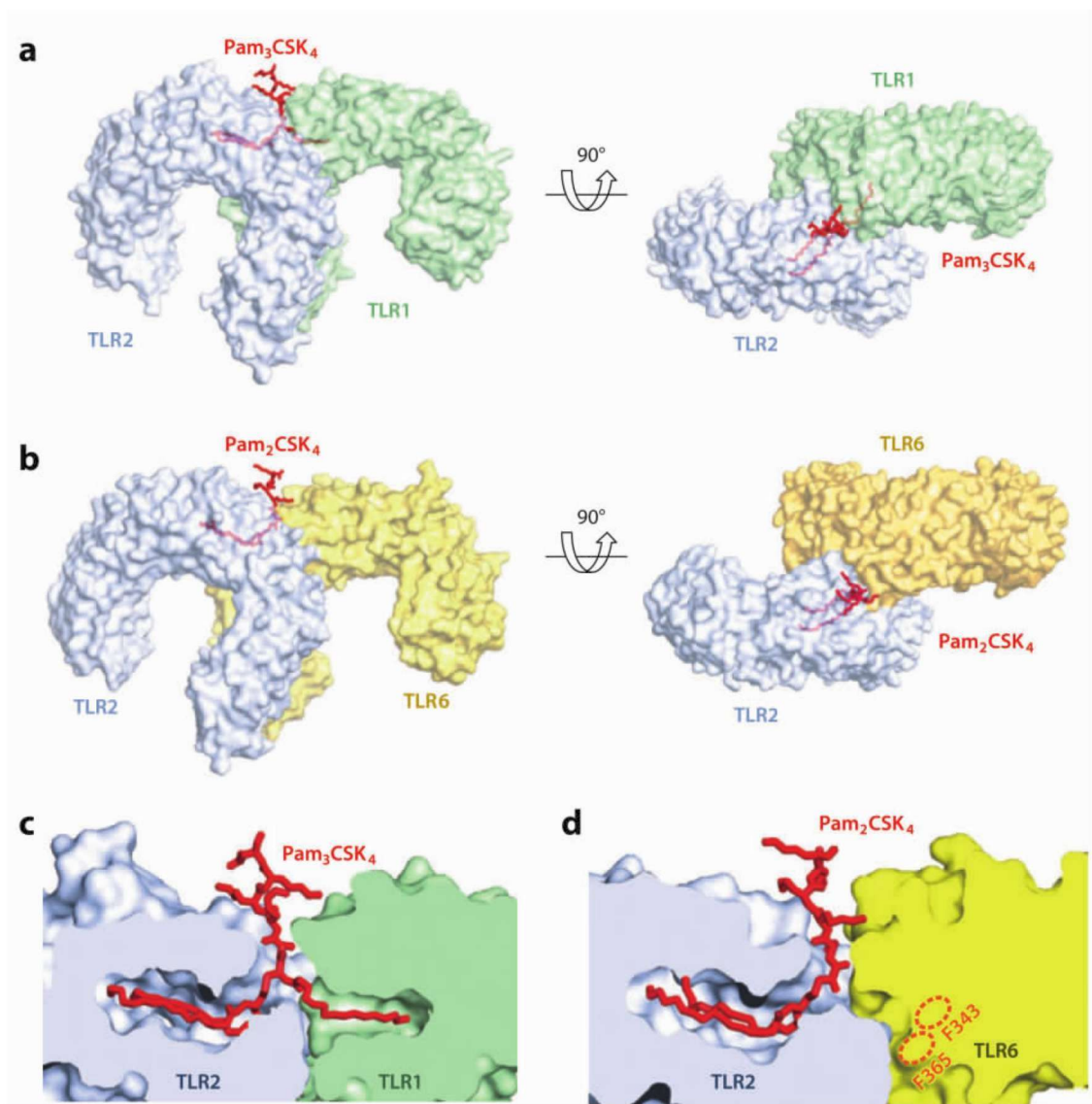


图 3-5 二酰基脂肽、三酰基脂肽诱导的 TLR2-TLR1/6 异二聚体的晶体结构 (Kang et al, 2011)

a: TLR1-TLR2-Pam₃CSK₄ 复合物的结构 (TLR1、TLR2 和 Pam₃CSK₄ 分别用浅绿色、浅蓝色和红色表示); b: TLR2-TLR6-Pam₂CSK₄ 复合物的结构 (TLR2、TLR6 和 Pam₂CSK₄ 分别用浅蓝色、浅黄色和红色表示); c: 在 TLR2-TLR1-Pam₃CSK₄ 复合物中结合脂质的口袋 (剖面图); d: 在 TLR2-TLR6-Pam₂CSK₄ 复合物中结合脂质的口袋 (推测 TLR6 的脂质通道被 F343 和 F365 位的苯丙氨酸所阻断)。

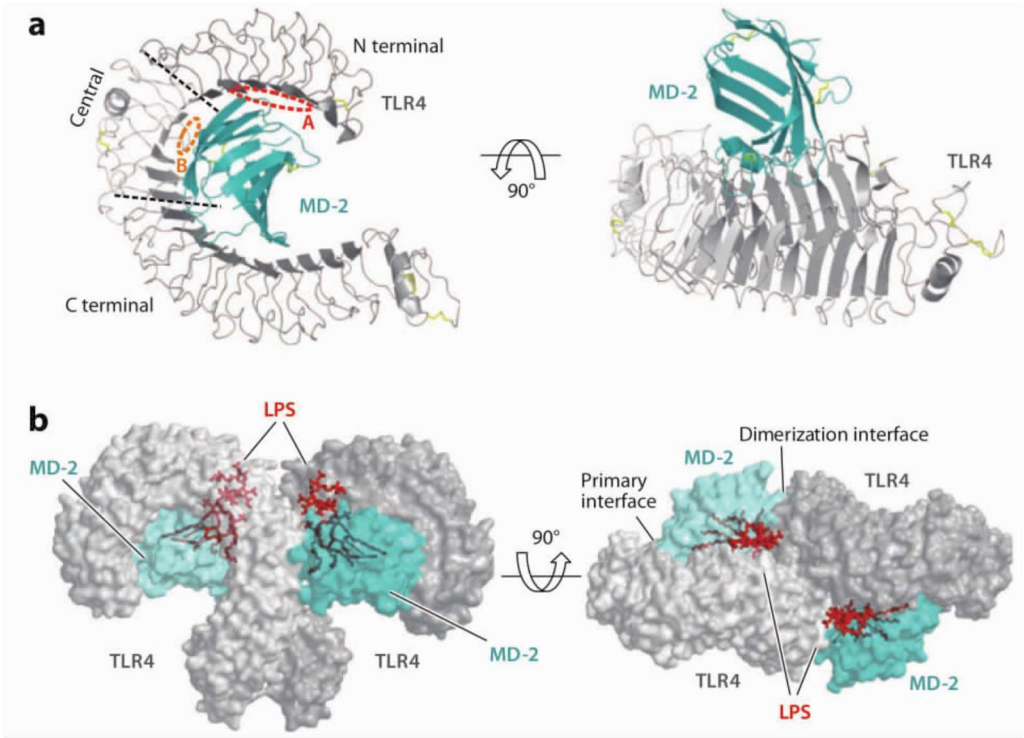


图 3-7 TLR4-MD-2 和 TLR4-MD-2-LPS 复合物的结构 (Kang et al, 2011)

a:TLR4-MD-2 复合物的结构 (TLR4 和 MD-2 分别用灰色和蓝绿色表示,TLR4 被虚线分隔为 N-端区、中心区和 C-端区,TLR4-MD-2 的初级界面 A 和 B 区域分别由红色虚线圈和橘红色圈表示);
b:TLR4-MD-2-LPS 复合物的结构(TLR4、MD-2 和 LPS 分别由灰色、蓝绿色和红色表示)。

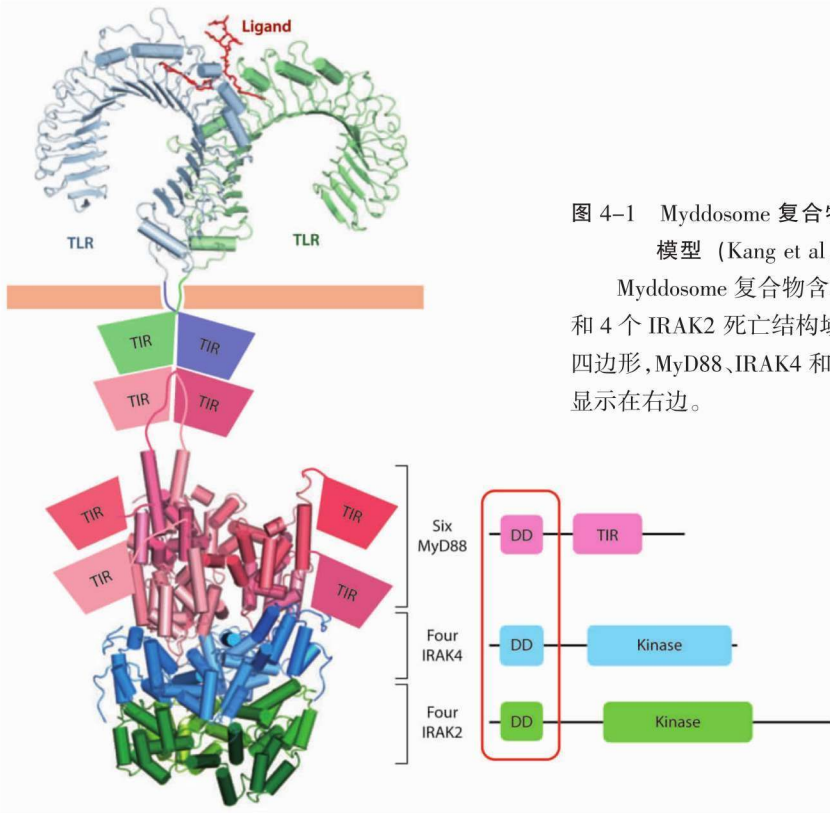


图 4-1 Myddosome 复合物的结构及其 TLRs 活化的模型 (Kang et al, 2011)

Myddosome 复合物含有 6 个 MyD88、4 个 IRAK4 和 4 个 IRAK2 死亡结构域。TIR 结构域显示为平行四边形,MyD88、IRAK4 和 IRAK4 的结构域排列顺序显示在右边。

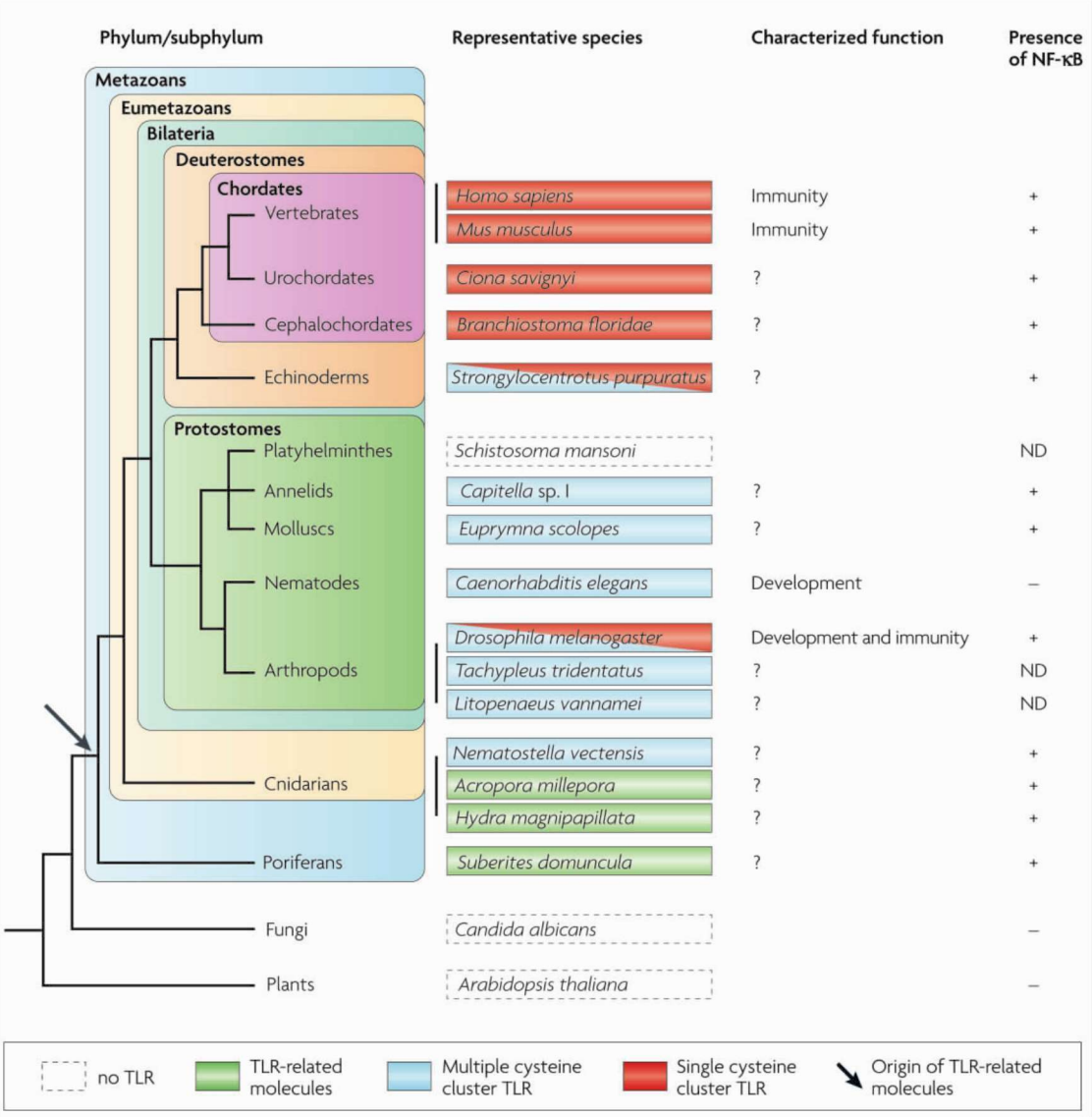


图 5-1 动物界 TLRs 的起源、分布及其功能 (Leulier et al, 2008)

后生动物门和亚门重要动物间的种系发生简略图 (Adoutte et al, 2000; Philippe et al, 2005), 揭示了 TLRs 在动物界的起源、分布、分子类型、特征性功能以及具有 NF-κB 的物种。黑色箭头指的位置可能是所有后生动物 TLRs 相关基因起源的祖先。在扁形蠕虫中似乎缺少 TLRs, 但它出现在从刺胞动物到脊椎动物的大多数真后生动物中。在非动物界生物中没有发现 TLRs。?: 代表未知功能; ND: 代表未研究。

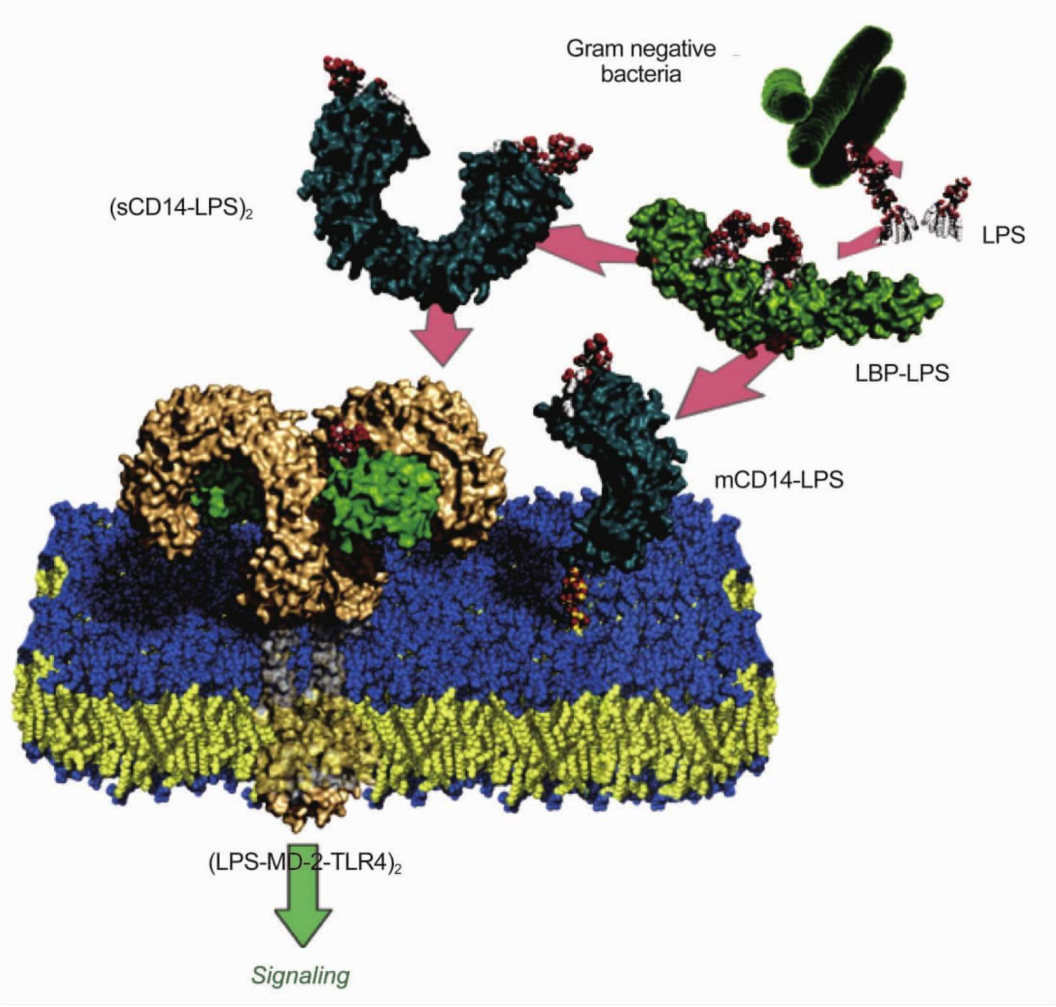


图 7-1 识别 LPS 的 TLR4-CD14-MD-2 复合物及其识别过程 (Peri et al, 2011)

序

20 世纪 90 年代,美国科学家 Bruce A. Beutler 和法国科学家 Jules A. Hoffman 分别在小鼠和果蝇体内发现了天然免疫识别分子——Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs),从而揭开了天然免疫系统的启动之谜,为人们认识抗感染免疫机制提出了新的方向。他们也因这一免疫学领域革命性的研究成果获得了 2011 年诺贝尔生理医学奖。随着 TLRs 的发现,天然免疫系统的重要性重新得到关注,天然免疫识别机制研究也成为现代免疫学领域的研究热点和重点。TLRs 分子和功能特征的鉴定,也为感染性疾病、炎症性和自身免疫病的治疗提供了新的思路。

由中国农业科学院兰州兽医研究所和家畜疫病病原生物学国家重点实验室组织编写出版的《Toll 样受体与天然免疫》一书系统全面地介绍了 TLRs 与天然分子免疫学的发展概况。在该书中,作者对 TLRs 成员的组成、分子结构以及生物学功能,TLRs 信号转导途径及其正负调节机制,TLRs 的分子起源与比较生物学,TLRs 的多态性与疾病易感性和抗性,以及基于 TLRs 及其信号转导分子为靶点的疫苗佐剂和药物开发与应用等做了详细的介绍。

该书内容涵盖了国际上 TLRs 研究领域大量的最新研究成果,并从分子、细胞和个体水平上重新梳理了天然免疫概念,对从事该领域研究的科学工作者以及在校研究生等均有重要的参考价值。



中国工程院院士
2011 年 11 月 29 日