

## 패턴인지 수용체와 병원체의 인지

고 영 상

제주대학교 의학전문대학원 미생물학교실

## Abstract

## Pattern-recognition receptors and recognition of pathogens

Young-Sang Koh

Department of Microbiology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The mammalian host has evolved innate immune strategies to detect and respond to rapidly to diverse group of microorganisms. Microbial recognition is achieved by pattern-recognition receptors (PRRs) such as toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptor (NLRs). PRRs detect pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and activate downstream signalling pathways. NLRs have been proposed that these cytosolic proteins regulate the cysteine protease caspase-1 within a multiprotein complex known as the inflammasome. Activation of caspase-1 leads to the cleavage and activation of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and IL-18. (J Med Life Sci 2009;6:148-151)

**Key Words** : Toll-like receptor, Nod-like receptor, Proinflammatory cytokine, Inflammasome

## 서 론

포유류의 방어면역 시스템은 선천면역 및 적응면역 시스템으로 구성되어 있다. 포유동물은 다양한 미생물을 감지하여 빠르게 반응하기 위한 선천면역 전략을 진화시켜 왔다. 이러한 미생물 인지는 Toll-유사 수용체(TLRs) 및 NOD-유사 수용체(NLRs)와 같은 패턴인지 수용체(PRRs)를 통하여 수행된다. TLR, NLR은 병원체가 가지는 고유의 보존된 분자패턴(PAMPs)을 인지하여 하위 신호전달 경로를 활성화한다. NOD-like receptor (NLR)는 미생물 구성성분을 인지하는 세포내 감지자로서 선천면역에 중요한 역할을 수행한다. 세포질 내에 존재하는 이들 NLR 단백질은 inflammasome이라는 복수 단백질복합체에 존재하는 cysteine protease인 caspase-1의 활성을 조절한다. Caspase-1의 활성화는 IL-1 $\beta$ , IL-18과 같은 proinflammatory cytokine의 절단 및 활성화를 유도하며 동시에 숙주세포의 세포사에도 역할 함이 보고되었다.

## Toll-like receptor (TLR)

인체의 방어 면역시스템은 크게 선천면역(innate immune system)과 적응 면역체계(adaptive immune system)로 구별할 수 있다. 적응면역 반응은 항원구조 인지에 의하여 항체 형성이나 T 림프구 활성화 등이 수반되는데 반하여 선천면역 반응은 적응면역 반응이 유도되기 전의 방어 기작으로 주로 미생물이 가지는 보존된 구조적 특징을 인식하여 즉각적으로 병원체에 반응한다. 위에서 말한 미생물이 가지는 특정 구조를 병원체-연관 분자패턴(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)이라 칭하며 대표적으로 그람 음성균의 세포벽 성분인 lipopolysaccharide (LPS), 세균 세포벽 성분인 peptidoglycan (PGN), 세균의 편모 단백질인 flagellin, 세균 및 바이러스의 DNA 및 바이러스 유래의 RNA 등이 있다<sup>1)</sup>. 이들 PAMP를 특이적으로 인식하는 수용체를 통괄하여 패턴인지 수용체(pattern recognition receptor, PRR)라고 하며 이에 속하는 대표적인 수용체 군으로 TLR 계열의 단백질이 존재한다. TLR 단백질은 초파리에서 발생에 관련된 유전자인 Toll이 진균 감염에 매우 중요한 역할을 수행함이 밝혀지면서 알려지기 시작하였다<sup>2)</sup>. 인체 및 마우스에도 초파리의 Toll 유전자와 유사한 단백질이 알려지면서 이들 단백을 TLR (Toll-like receptor)로 명명하였으며<sup>3)</sup> 이후에 TLR4가 세균의 LPS를 인지하는 수용체임이 증명되면서<sup>4)</sup> TLR 단백질이 병원체에 대한 선천면역 인지에 매우 중요함이 급속히 확산되기 시작하였다. TLR은 세포 표면 혹은 세포내 구획인 endosome에 위치하

Received : 9 July 2009, Revised : 3 August 2009, Accepted : 6 August 2009

Address for correspondence : Young-Sang Koh  
Department of Microbiology, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea  
E-mail : yskoh7@jejunu.ac.kr

며 세포외부 도메인(ectodomain)으로 leucine rich repeat (LRR) 과 세포 내 부위로는 잘 보존된 Toll/IL-1 receptor homology (TIR) 도메인을 가지는 막 type I 당단백질로 주로 수지상세포, 대식세포, B 림프구 등의 면역세포에 발현된다.

적응면역 체계의 경우 DNA 재조합 등의 기전으로 무수히 다양한 항원을 인지하는 반면 선천 면역체계는 germline에 코딩된 제한된 수의 PRR로 병원체 구조를 인지하여야만 한다. 현재까지 인간의 경우 총 10 종의 TLR (TLR1부터 TLR10), 마우스의 경우 총 12개의 TLR(TLR1부터 TLR13, TLR10은 마우스에는 없음)이 알려져 있다. TLR2는 지단백질(lipoprotein), LTA (lipoteichoic acid) 또는 Pam3CSK4를, TLR4는 그람음성 세균의 LPS를 인지하며<sup>5)</sup> TLR5의 경우 세균의 flagellin을 인지한다<sup>6)</sup>, TLR1과 TLR6는 각각 TLR2와 혼성이중체를 이루어 각기 triacyl 또는 diacyl-지단백을 인지한다<sup>7)</sup>, TLR3는 바이러스의 dsRNA 또는 poly(I:C)를<sup>8)</sup>, TLR7 및 TLR8은 바이러스의 ssRNA 또는 resiquimod (R848), imiquimod, loxoribine 등과 같은 항바이러스성 화학물질을 인지한다<sup>9-11)</sup>, TLR9은 세균과 바이러스의 게놈에 존재하는 비메틸화된 CpG DNA를 인지한다<sup>12)</sup>, TLR11은 기생충 *Toxoplasma gondii*의 profilin-유사 단백 또는 비노기계 병원성 세균들을 인지한다<sup>13,14)</sup>, TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 등은 세포 표면의 세포막에 존재하며 주로 세균 성분을 인지하며 TLR3, TLR7/8, TLR9 등은 endosome에 존재하며 주로 바이러스 감염을 인지한다.

수지상세포(dendritic cell, DC)와 같은 항원제시세포에 발현되는 TLR들은 병원체의 PAMP에 의하여 활성화되면 항원제시세포의 활성화를 유도하여 T 림프구의 분화 및 활성화를 촉진한다. 즉 미성숙 DC가 말초조직에서 항원을 포획하여 프로세싱함과 동시에 TLR을 통하여 PAMP를 인지하게 되면 신호전달을 통하여 성숙한 DC로 분화되면서 림프절로 이동하게 된다. 그곳에서 naive T 세포에게 항원을 제시하여 항원특이적인 T 림프구의 활성화를 촉진한다. 이와 동시에 TLR 자극에 의하여 활성화된 성숙 DC는 T 림프구 활성화에 필수적인 동시자극자 분자(costimulatory molecule)의 발현을 유도하며 IL-12 등과 같은 사이토카인 생산을 통하여 naive CD4 양성 T 림프구를 T helper-1 (Th1) effector로 분화시킨다<sup>15)</sup>. 적응면역이 유도되는 것이다. Th1 림프구는 IFN- $\gamma$ 를 생산하며 세포내 기생세균 및 바이러스 감염을 제어한다. 반면 Th2 림프구는 IL-4, IL-5 및 IL-13 등을 생산하며 기생충 감염을 제어한다.

TLR에 PAMP 또는 리간드가 결합하면 일련의 신호전달 경로를 통하여 항염증 사이토카인 생산 및 CD80 및 CD86와 같은 동시자극자 분자 생산이 이루어진다<sup>16)</sup>. TLR의 ectodomain에 리간드가 결합되면 이들이 호모 또는 헤테로 결합을 하게 되고 이는 TLR의 세포내 부위인 TIR domain에 TIR 도메인을 가지는 여러 가지 다양한 adaptor 분자들의 결합을 유발하게 된다. MyD88 (myeloid differentiation primary-response protein 88), MAL (MyD88-adaptor-like protein)/ TIRAP (TIR-domain-containing adaptor protein), TRIF (TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN- $\beta$ )/TCAM1 (TIR-domain-

containing molecule 1), 그리고 TRAM (TRIF-related adaptor molecule)/TCAM2 (TIR-domain-containing molecule 2) 등의 어댑터 분자들이 TLR의 하위 신호전달을 매개한다<sup>17-24)</sup>. MyD88-의존성 신호전달 경로를 통하여 NF- $\kappa$ B, AP-1 등의 전사인자가 활성화되어 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 등 항염증 사이토카인 생산 및 CD80, CD86 등의 동시자극자 분자의 발현이 유도되며, MyD88-비의존성 신호전달 경로(TRIF, TRAM 경유)를 통하여 IRF3 (interferon regulatory factor 3)가 활성화되고 제 1형 인터페론인 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  등의 발현이 유도된다. 대부분의 TLR 들은 MyD88-의존성 신호 전달을 매개하나 TLR3의 경우는 오직 TRIF-의존성 신호전달 경로를 활성화할 수 있으며 TLR4는 MyD88- 및 TRIF-의존성 경로 둘 다 활성화한다.

### Cytoplasmic PRR

세포 표면 및 endosome 막에 발현되는 막성 수용체인 TLR 외에 세포 내(세포질)에 PRR들이 존재하여 세포 내로 침입하는 세포내 기생세균이나 바이러스 감염을 인지한다. 이런 부류에는 다양한 NLR, 바이러스를 인지하는 RIG-I, MDA-5 및 DAI 등이 속한다<sup>25-27)</sup>. 특히 NLR 패밀리의 단백질들은 약 20 종 이상이 존재하는데<sup>28-31)</sup> 단백질의 중심에 NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) 및 C-말단에 LRR 도메인을 가지고 있다. N-말단에는 3 가지의 단백질 결합 도메인 중 하나가 존재하여 이 도메인에 따라 단백질의 기능이 결정되며 3 가지 subfamily로 구분된다: (1) NOD subfamily, CARD (caspase-recruitment domain) (2) NALP subfamily, pyrin domain (3) NAIP subfamily, BIR (baculovirus inhibitor-of-apoptosis protein repeat-containing protein) domain. NOD subfamily에 속하는 NOD1, NOD2는 둘 다 세균 세포벽 성분인 peptidoglycan의 절편 성분을 인지하여 항염증 사이토카인 생산을 유도한다<sup>32-34)</sup>. 이들 NOD 단백질의 하위에는 RIP2 (RICK)라는 인산화 효소가 존재하여 NF- $\kappa$ B 및 AP-1으로 신호를 매개한다<sup>34)</sup>.

### Inflammasome 활성화와 IL-1 $\beta$ 분비

NLR는 미생물 구성성분을 인지하는 세포내 감지자로서 선천 면역에 중요한 역할을 수행한다. 세포질 내에 존재하는 이들 NLR 단백질들은 inflammasome이라는 복수 단백질복합체에 존재하는 cysteine protease인 caspase-1의 활성을 조절한다. Caspase-1의 활성화는 IL-1 $\beta$ , IL-18과 같은 proinflammatory cytokine의 절단 및 활성화를 유도하며 동시에 숙주세포의 세포 사에도 역할함이 보고되었다<sup>35)</sup>. NLR 단백질들은 병원체에 존재하는 분자패턴 또는 사멸하는 세포에서 유리되는 내재적 성분을 인지하여 활성화된다. 이러한 인지는 inflammasome이라는 세포질 내 단백질복합체의 조립을 통하여 pro-caspase-1의 절단을 통하여 caspase-1의 활성화를 유도한다. 활성화된 caspase-1은 p10, p20 아단위로 구성된 heterotetramer로 존재하며 pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18 등을 절단하여 활성화된 IL-1 $\beta$ , IL-18의 분비를

유도한다. IL-1 $\beta$ 의 분비를 위하여 두 가지 신호가 필요하다. 첫째, LPS, CpG, R848과 같은 TLR 리간드로 활성화된 TLR 경유 신호는 pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18 등의 합성에 필요하며 둘째, NLR 을 경유한 신호는 inflammasome 활성화를 통한 caspase-1의 활성화를 유도하여 pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18의 절단 및 분비에 필요하다<sup>35)</sup>.

IL-1 $\beta$ 의 분비는 선천면역 반응에서 중요한 의미를 가진다. IL-1 $\beta$ 는 내재적 발열원으로 작용하여 여러 감염 및 면역 질환에서 발열 증상을 일으키는 주요 원인 중 하나이다. IL-1 $\beta$ 의 분비가 비정상적으로 조절될 경우 숙주에는 해로운 결과가 초래될 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
- 2) Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973-83.
- 3) Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:394-7.
- 4) Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999;11:443-51.
- 5) Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998;282:2085-8.
- 6) Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001;410:1099-103.
- 7) Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajjar AM, Smith KD, Wilson CB, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 13766-71.
- 8) Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- $\kappa$ B by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001;413:732-8.
- 9) Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Reis Sousa C. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 2004;303: 1529-31.
- 10) Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004;303:1526-9.
- 11) Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002;3:196-200.
- 12) Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000;408:740-5.
- 13) Yarovinsky F, Zhang D, Andersen JF, Bannenberg GL, Serhan CN, Hayden MS, et al. TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science* 2005;308:1626-9.
- 14) Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA, et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004;303: 1522-6.
- 15) Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007;449:819-25.
- 16) Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004;4:499-511.
- 17) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Uematsu S, Hoshino K, Kaisho T, et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol* 2003;4:1144-50.
- 18) Fitzgerald KA, Palsson-McDermott EM, Bowie AG, Jefferies CA, Mansell AS, Brady G, et al. Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction. *Nature* 2001;413:78-83.
- 19) Fitzgerald KA, Rowe DC, Barnes BJ, Caffrey DR, Visintin A, Latz E, et al. LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF- $\kappa$ B involves the toll adaptors TRAM and TRIF. *J Exp Med* 2003;198:1043-55.
- 20) Hoebe K, Du X, Georgel P, Janssen E, Tabeta K, Kim SO, et al. Identification of *Lps2* as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. *Nature* 2003;424: 743-8.
- 21) Horng T, Barton GM, Medzhitov R. TIRAP: an adaptor molecule in the Toll signaling pathway. *Nat Immunol* 2001;2:835-41.
- 22) Horng T, Barton GM, Flavell RA, Medzhitov R. The adaptor molecule TIRAP provides signalling specificity for Toll-like receptors. *Nature* 2002;420:329-33.
- 23) Oshiumi H, Matsumoto M, Funami K, Akazawa T, Seya T TICAM-1, an adaptor molecule that participates in

- Toll-like receptor 3-mediated interferon-beta induction. *Nat Immunol* 2003;4:161-7.
- 24) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* 2003;301:640-3.
- 25) Kawai T, Takahashi K, Sato S, Coban C, Kumar H, Kato H, et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol* 2005;6:981-8.
- 26) Kang DC, Gopalkrishnan RV, Wu Q, Jankowsky E, Pyle AM, Fisher PB. Mda-5: An interferon-inducible putative RNA helicase with double-stranded RNA-dependent ATPase activity and melanoma growth-suppressive properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:637-42.
- 27) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004;5:730-7.
- 28) Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol* 2006;7:1250-7.
- 29) Inohara N, Chamaillard M, McDonald C, Nunez G. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* 2005;74:355-83.
- 30) Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 2006;442:39-44.
- 31) Ting JP, Davis BK. CATERPILLER: a novel gene family important in immunity, cell death, and diseases. *Annu Rev Immunol* 2005;23:387-414.
- 32) Chamaillard M, Hashimoto M, Horie Y, Masumoto J, Qiu S, Saab L, et al. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid. *Nat Immunol* 2003;4:702-7.
- 33) Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, Antignac A, Jehanno M, Viala J, et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 2003;300:1584-7.
- 34) Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nunez G, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307:731-4.
- 35) Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:31-40.