

IRAK 家族在 TLR 介导的信号通路中的功能和意义

尹卫国,肖建华

(南华大学病原生物学研究所,湖南 衡阳 421001)

专家简介: 肖建华,女,病原生物学教授,博士,留美博士后,博士生导师。湖南省女医师协会副会长,湖南省预防医学寄生虫学专业委员会副主任,国家自然科学基金函评专家。主要从事病原分子免疫学和分子生物学方面的研究工作,近年来主持了国家自然科学基金2项、省自然科学基金及省科技厅重点项目等省级课题10多项。在国内外核心学术期刊上公开发表相关论文70多篇,被SCI收录8篇,培养硕士和博士研究生30多名,获省总级科技进步二等奖二项、三等奖一项、衡阳市科技进步二等奖1项。获湖南省教学成果三等奖1项,主编《分子寄生虫学实验操作指南》专著1部(72万字,湖南科技出版社)、主持湖南省本科生和研究生精品课程各1门。

关键词: 白细胞介素1受体相关激酶; Toll样受体; 信号通路

中图分类号: R37 **文献标识码:** A



肖建华教授

Toll样受体(Toll like receptor, TLR)是先天免疫反应的模式识别受体,负责识别病原体、介导前炎症细胞因子的产生并启动免疫应答。IRAK家族是TLR和白细胞介素1受体(interleukin-1, IL1-R)信号通路中的重要分子,参与细胞内的信号网络控制和炎症反应,发挥正向或者负向的调节作用。该家族共有4个成员:包括IRAK1、IRAK2、IRAKM(IRAK3)和IRAK4,通过其激酶活性和接头分子的作用,介导一系列胞内的信号转导,最终导致前炎症细胞因子等基因的表达。由于IRAK家族对炎症反应调节的关键作用,其功能也通过多种机制而被高度调控。人们曾认为该家族中的成员在功能上呈现一定的冗余,但是最新的研究发现,其每个成员又作为一个独立的成分发挥作用,表现出特定的功能。不同IRAK分子的激活会介导它们下游不同的信号过程,因而在诱导免疫应答、调节前炎症因子、抗感染作用及因此而导致的免疫性疾病等方面均有各自的特点。

1 TLR的结构及其识别的配体

机体通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)检测来自病原的特异分子,即病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)而激活天然免疫应答^[1]。PAMPs是病原的保守分子,也是区别宿主成分和维持其自身生存所必需的结构^[2]。目前发现了多个受体家族可以识别病原体并介导天然免疫反应,其中TLR是最主要的天然免疫应答受体,1996年后才相继在果蝇、小鼠和人中发现,其结构及功能已得到较为透彻的研究^[3],它是I-型跨膜受体,包含一个胞外富含亮氨酸的重复序列(leucine-rich repeat, LRR)、一个跨膜结构域和一个保守的胞内信号结构域,这个胞内结构域与IL1受体的胞内结构组成同源双链,称之为TLR/IL1R超家族(TIR),执行胞内信号转导功能。到目前为止,已在人类发现鉴定了10个TLR,在小鼠发现了12个TLR,它们识别脂质、脂蛋白、多糖、核酸和蛋白等配体,通过产生细胞因子、趋化因子和干扰素等启动天然免疫应答。TLR广泛地表达于各种细胞,大体上可分为两大类:一类表达在细胞表面,如TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6、TLR10,TLR2与TLR1或TLR6形成异源二聚体TLR2/TLR1和TLR2/TLR6,识别来自革兰氏阳性菌的分子,如衍生脂蛋白分子,肽聚糖(PG)和脂磷壁酸(LTA),TLR4

收稿日期:2011-02-07

第一作者:尹卫国,博士,主要研究方向为抗感染免疫、免疫信号传导和炎症反应调控的分子机理。

通讯作者:肖建华,联系电话:0734-8281725, E-mail: jhxiao223@

163.com.

识别细菌的脂多糖(LPS), TLR5 识别细菌鞭毛蛋白的组成部分;另一类表达在胞内的细胞器中,其中

TLR3 识别 dsRNA, TLR7 和 TLR8 识别 ssRNA, TLR9 识别 CpG DNA(图1)。

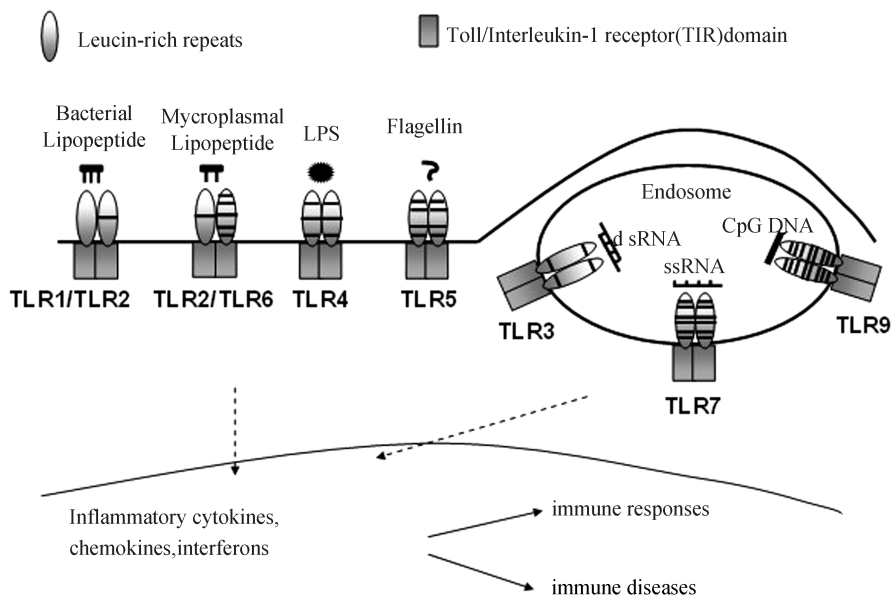


图1 哺乳动物 Toll 样受体及其配体

Fig.1 The mammalian Toll like receptor and its ligand

2 TLR 介导前炎症细胞因子及干扰素的产生

TLR 是宿主防御的第一道防线,因为病原体还在细胞外或刚被内吞到包涵体(endosome)时,就被 TLR 识别了,通过激活细胞内信号的级联反应导致炎症介质(包括各种前炎症细胞因子)的产生,启动天然免疫应答。所有 TLR 都含有一个保守的胞内 TIR 结构域,TLR 在受到刺激后发生构型改变并通过与 TIR 的相互作用招募其他接头分子。到目前为止,已发现 5 个含有 TIR 结构域的接头分子,包括髓样分化因子 88(Myeloid Differentiation Factor 88, MyD88)、MyD88-适配器样分子(MyD88-adaptor-like, MAL)、TIR 结构域的接头蛋白诱导的 β 干扰素(TIR-domain-containing adaptor protein-inducing IFN- β , TRIF)、TRIF 相关的接头分子(TRIF-related adaptor molecule, TRAM)和 Sterile-alpha and Armadillo motif-containing protein(SARM)^[4-7]。TLR 利用不同的接头分子激活下游不同的信号通路,可大致分为 MyD88 依赖途径和 TRIF 依赖途径。

TLR3 介导 TRIF 依赖途径,其他 TLR 都介导

MyD88 依赖的信号途径。除了 TIR 结构域,MyD88 还有一个死亡结构域;结合 TLR 后,MyD88 通过 TIR 结构域与丝氨酸/苏氨酸激酶家族 IRAKs 相互作用并通过磷酸化作用活化 IRAK4,接着其他 IRAKs,如 IRAK1 和 IRAK2 相继被活化。磷酸化 IRAKs 招募肿瘤坏死因子相关因子 6(TNFR-associated factor 6, TRAF6),这是一个泛素化蛋白连接酶(ubiquitin protein ligase, E3)。TRAF6 和泛素结合酶(E2)的 UBC13 及 Ubc-样蛋白 UEV1A 共同作用,催化依赖 63 位赖氨酸的多聚泛素化链形成并添加到 TRAF6 及其他信号分子上^[8],参与蛋白的相互作用和亚细胞定位。TRAF6 泛素化后从受体复合物解离并招募由 TGF- β 活化激酶 1(TAK1)和 TAK1 结合蛋白(TAK1 binding proteins, TAB):TAB1、TAB2 和 TAB3。活化的 TAK1 复合物通过磷酸化激活 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK)^[9]。活化的 IKK 使 NF- κ B 的抑制蛋白(I κ B α)磷酸化,导致 48 位赖氨酸关联的泛素化和蛋白质降解,如 I κ B α 降解后释放 NF- κ B 而转位到细胞核,诱导 NF- κ B 的靶基因,包括各种前炎症细胞因子基因的转录。MAP 激酶活化还导致另一个转录因子激

活蛋白 1 (AP-1) 活化,也对前炎症细胞因子基因的转录起调控作用。

TLR4 能同时通过 MyD88 和 TRIF 依赖的途径诱导炎症细胞因子的产生,MyD88 和 TRIF 双重基因缺失细胞才完全失去对 LPS 刺激活化 NF- κ B 的能力^[10]。相对于野生型细胞,MyD88 单基因缺失的细胞表现出 NF- κ B 活化延迟,而 TRIF 单基因缺失的细胞则在后期 NF- κ B 的活化减弱^[11]。这些结果表明,MyD88 和 TRIF 依赖的途径分别在 LPS 介导的 NF- κ B 活化的早期和晚期发挥作用。

干扰素调节因子 3 (IFN-regulatory factor3, IRF3) 和 IRF7 是两个主要的干扰素表达的转录因子,虽然 IFN- β 可以通过 NF- κ B 诱导低水平的表达,但 IFN- α 基因的表达完全由 IRFs 控制^[12]。TLR3 和 TLR4 通过 TRIF 依赖途径介导干扰素产生,TRIF 通过肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 激活 TRAF 家族成员相关的 NF- κ B 的活化结合激酶 1 (TRAF-family member-associated NF- κ B activator binding kinase 1, TBK1)^[13-14]。TBK1 与 I κ B 激酶 I (I κ B kinase I, IKKi) 通过磷酸化共同激活 IRFs。IRF3 在许多细胞中广泛表达,磷酸化的 IRF3 形成同源二聚体并转位到细胞核,诱导 IFN(主要为 IFN- β) 的表达^[15]。IRF7 在大多数细胞中的组成性表达非常低,但在包浆样树突状细胞 (plasmacytoid DCs, pDC) 中高表达,在 TLR7 和 TLR9 信号通路中,能够与 MyD88、IRAK4、IRAK1 和 TRAF6 形成复合物^[16],然后被 IRAK1 直接磷酸化并进入细胞核,诱导 IFN 及其他目的基因表达^[17]。TLR3 和 TLR4 通过 TRIF 依赖途径介导干扰素产生;在 TLR7 和 TLR9 介导的信号中,pDCs 以 MyD88 依赖的方式产生大量 I 型干扰素和前炎症细胞因子。

3 IRAKs 的结构和功能

人和老鼠的 IRAKs 家族都包含 4 个成员 (图 2):IRAK1、IRAK2、IRAK3 (一般称 IRAKM) 和 IRAK4,它们含有一个含丝氨酸和苏氨酸的激酶结构域 (kinase domain, KD) 和保守的死亡结构域 (Death Domain, DD),除 IRAK4 之外,其他三个 IRAKs 都含有一个长的 C 末端结构 (C-terminal Domain) (图 2)^[18-19]。死亡结构域介导与接头分子 MyD88 相互作用,因此在信号通路中的作用非常关键^[20]。

proST 结构富含丝氨酸 (serine, S)、脯氨酸 (proline, P) 和苏氨酸 (threonine, T),IRAK1 的磷酸化位点就在这个区域^[20],它的这个结构域含有一个潜在的富含氨基酸 PEST 的序列,能够促进其自身的降解^[21],而 IRAK2 则没有这个结构。激酶结构域含有一个对激酶活性非常重要的活化环,也是 ATP 的结合部位,因而也与其催化活性相关^[22]。IRAK4 既有丝氨酸/苏氨酸激酶活性又有酪氨酸激酶活性,最近由两个独立的研究组报道了其晶体结构^[23-24]。C 末端结构与信号通路中的其他分子如 TRAF6 与 IRAKs 家族的其他成员结合,IRAK1、IRAK2 和 IRAKM 分别含有 3 个、2 个和 1 个 TRAF6 的结构基序^[25]。

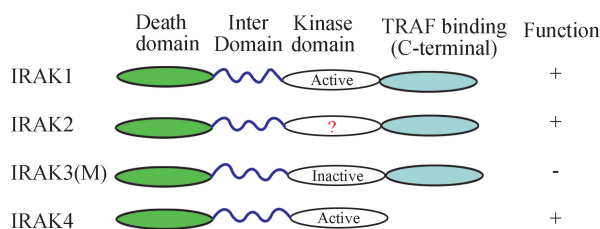


图 2 IRAKs 家族的分子结构

Fig. 2 The molecular structure of IRAKs family

4 IRAKs 参与的信号传导

IRAK 参与多种 TIR 结构域下游的信号通路 (图 3),其活化的信号也不仅限于 NF- κ B、MAP 激酶和 IRFs。在 IL1/TLR 诱导的 NF- κ B 活化中,IRAKs 被磷酸化后激活 TRAF6 并使之泛素化,TRAF6 然后招募转化生长因子- β 活化激酶 1 (TGF- β activated kinase-1, TAK1)。TAK1 则激活 I κ B 激酶 (IKK), IKK 包含两个催化亚基形成的同源二聚体 (IKK α 、IKK β) 和一个调节亚基 (IKK γ)^[26]。该激酶复合物使 NF- κ B 的抑制亚基 I κ B 磷酸化,从而释放 NF- κ B 并转位到核内,诱导一系列基因,包括前炎症细胞因子的表达。在 MAP 激酶的活化中,IKK 复合体使激酶 TPL2 (tumour progression locus 2) 的负调节分子 p105 磷酸化,接着 TPL2 被活化并激活 MKK1 和 MKK2,导致胞外信号调节激酶 1 (extracellular signal-regulated kinases 1, ERK1) 和 ERK2 活化^[27]。由于 TAK1 能活化 MKK3/6 和 MKK4/7,因而分别刺激 p38 和 JNK 并使之活化^[28]。此外,某些 TLR 如 TLR3、TLR4、TLR7、TLR8 和 TLR9 还介导病毒感染,并活化 IRFs;不少病毒感染能活化 IRF3 和 IRF7,而

IRF5 的活化则比较局限^[29]。IRF3 和 IRF7 被 TBK-1 和 IKK 两个磷酸激酶磷酸化, TLR3 介导的这两个激酶的活化不依赖 IRAK 家族, 但是, TLR8 和 TLR9

能通过 IRAK 依赖的途径活化 IRF5 和 IRF7^[30], IRAK1 通过 TRAF6 使 IRF5 泛素化, 并且参与 IRF7 的磷酸化^[31]。

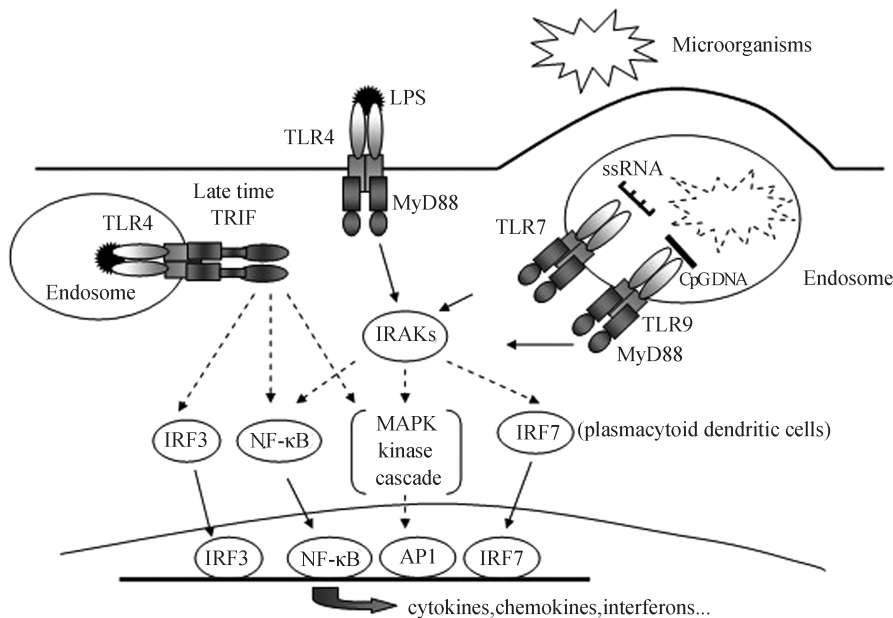


图3 IRAKs 家族参与的 TLR 信号通路

Fig.3 The TLR signaling pathway involved by IRAKs family

5 IRAKs 对炎症反应的调节机制

研究表明, IRAKs 在多种类型细胞均有表达, 人类的 IRAK1、IRAK2 和 IRAK4 均广泛表达于各种细胞中, 而 IRAK4 仅在诱导的条件下能在单核细胞和巨噬细胞中检测到^[32-33]; 人类 IRAK 基因的遗传变异跟人类的各种炎性疾病和免疫缺失病等的发生相关。

IRAK1 是最早发现的 IRAKs, 最初被鉴定为 IL1 介导的信号通路中一个重要成员, 其分子量为 80 kDa, 但诱导后可以表达约为 100 kDa 的修饰形式, 其修饰包括磷酸化 (phosphorylation)、泛素化 (ubiquitination)、类泛素化 (sumoylation) 和乙酰化 (acetylation), 不同的修饰可发挥不同的特定功能, 包括激活 IRF5/IRF7^[34]、MAP 激酶、NF-κB^[35] 和 STAT1/STAT3^[27] 等信号通路。IRAK1 的上游激酶 IRAK4 启动其最初的磷酸化^[23], 然后迅速激活并发生自身磷酸化, 导致泛素化和降解。IRAK1 的降解是防止炎症反应过度的一个重要负反馈调节机制^[36-37]。

除修饰的调节外, 它三个不同的剪接体 (IRAK1、IRAK1b、IRAK1c) 在多种水平发挥不同的作用。IRAK1 及 IRAK1c 在人类淋巴细胞和大部分组织都有丰富的表达, 而 IRAK1b 的表达量极低 (低于 1%) 且其功能尚不清楚^[38]; 与 IRAK1 不同, IRAK1b 和 IRAK1c 都没发现有修饰形式^[38-39]。IRAK1c 是炎症反应的负调节因子, 因为其高表达阻断前炎症细胞因子 IL1-β 介导的 MAP 激酶活化^[40]。除了调节天然免疫和适应性免疫, IRAK1 还参与调节其他生理过程。由于其重要和多样化的功能, 其基因的突变往往导致各种炎症性疾病及自身免疫病, 如高血清 C 反应蛋白 RP (C-reactive protein, CRP) 水平; 并且还跟糖尿病和高血压等疾病相关^[41]。此外, IRAK1 还对实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 起负调节作用, IRAK1 基因缺失小鼠则降低了患 EAE 的风险, 没有或仅表现为轻度中枢神经系统炎症^[42]。

IRAK2 最初由 Dixit 的研究组发现, 他们在人类表达序列标签 (EST) 数据库搜寻与 IRAK1 同源的基因时发现^[20]。随后, 检测人脐静脉内皮细胞 cD-

NA 文库时发现一个完整的 590 个氨基酸的克隆,其 cDNA 编码一个 65 kDa 的蛋白质。高表达的 IRAK2 不仅与 MyD88,还可以与 TRAF6 相互作用,并激活 NF- κ B 依赖的基因表达。此外,IRAK 2 还与另一个 TLR 胞内接头分子 Mal/TIRAP 结合,而 IRAK1 不能^[4]。但 IRAK2 在 TLR 介导的炎症反应中的功能尚不十分清楚,最近 Akira 的研究小组发现,IRAK2 缺失的巨噬细胞在 TLR2 配体 Malp2 刺激下,晚期 NF- κ B 的活化削弱,表明 IRAK2 在维持 TLR2 介导的 NF- κ B 转录起重要调节作用^[43]。

随后,我们的研究逐渐揭示了 IRAK2 对炎症反应的调节机制:IRAK2 的蛋白激酶活性通过参与 TLR4 介导的 MAPK 信号通路,在转录后水平即通过调节细胞因子和趋化因子的表达;IRAK2 缺失导致 TLR4、TLR7 和 TLR9 介导的细胞因子和趋化因子产生减少;在 DNA 病毒感染和 TLR9 介导的信号通路中,IRAK2 为干扰素产生的一个负调节因子,但仍在转录后水平促进 TLR9 介导的细胞因子和趋化因子的产生^[44-46]。IRAK2 在 TLR9 介导的免疫应答的中扮演一个双重的角色,以更严密地控制前炎症细胞因子的产生;IRAK2 抑制 CpG 介导的信号通路,使细胞在刺激早期不敏感,这可能提高免疫反应对病毒或细菌衍生的 DNA 应答的阈值,因而防止过度的免疫反应,同时也是病原菌能够逃避免疫监视的一个原因;另一方面,如果初始信号被激活,当 TLR9 介导的细胞因子产生后,IRAK2 则促进这些细胞因子分泌,因而通过正反馈机制增加细胞因子的产生,从而导致有效的免疫反应。

IRAKM 缺陷的细胞则能产生更多细胞因子,并且对细菌感染的应答增强,表明 IRAKM 在 TLR 信号通路中是个负调节分子,它通过干扰 IRAK1 和 TRAF6 形成复合物来抑制 TLR 介导的信号传导^[47]。然而,高表达 IRAKM 能激活 NF- κ B,且在 IRAK1 基因失活细胞中表达 IRAKM 能恢复该细胞活化 NF- κ B 的功能^[48]。因此,IRAKM 可能不仅仅是一个负调节分子。

IRAK4 兼具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性和酪氨酸激酶活性,内源性 IRAK4 以前炎症细胞因子依赖的方式与 IRAK1 及 TRAF6 相互作用并使 IRAK1 磷酸化^[49]。IRAK4 基因缺陷的小鼠完全失去了对细菌和病毒攻击的应答,这说明它在天然免疫中起关键作用^[34]。IRAK4 激酶活性在 IL1R 和 TLR 介导的细胞因子和趋化因子 mRNA 的稳定中至关重要,

在 LPS、R848 和 IL1 刺激下,IRAK4 激酶失活小鼠巨噬细胞中的 mRNA 稳定性降低^[35]。IRAK4 激酶活性为 LPS 诱导的 IRAK1 和 IRAK2 修饰所必需,但 IRAK1 和 IRAK2 的修饰并不相互依赖,这表明 IRAK4 是 IRAK1 和 IRAK2 上游的激酶。IRAK4 激酶活性对 TLR 介导的前炎症细胞因子 mRNA 稳定性的调节,很可能是通过 IRAK2 调节而完成的。然而,IRAK1 和 IRAK2 共同缺失的巨噬细胞在 TLR2 配体刺激下,NF- κ B 的活化大为削弱,但并没有完全消失,并不像 IRAK4 影响之大。这些结果促使研究者有极大兴趣重新认识 IRAKs 在 TLR 信号中的功能;IRAKs 也许不仅仅是一个负调节因子,它可能对 Toll 样受体介导的信号在不同的环境有不同的影响,但其功能有待进一步研究。

6 展 望

近期的研究表明 TLR 诱导的慢性炎症反应在多种人类疾病,如炎症、自身免疫病和肿瘤的生成中起重要作用;IRAKs 家族作为胞内激酶参与 TLR 介导的天然免疫信号传导,对于炎症反应、抗病毒作用、激活天然免疫应答及由此导致的自身免疫病和炎症性疾病的发生都有重要的调节作用,人类的各种炎症性疾病及自身免疫病亦跟 IRAKs 基因的突变有关。尽管通过对 TLR 介导的炎症反应的控制是治疗这些疾病的有效方式^[50],但是,考虑到 TLR 介导的信号传导在控制感染性疾病中的关键作用,这种治疗的副作用也可能是深远的。因此,干预 TLR 信号通路中的调节分子和蛋白激酶,可能会成为更加可控,因而更具有前景的措施,IRAKs 及其蛋白激酶的潜在的治疗性靶点值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. Cell, 2006, 124(4): 783-801.
- [2] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 805-820.
- [3] O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress[J]. Immunol Rev, 2008, 226: 10-18.
- [4] Fitzgerald KA, Palsson-McDermott EM, Bowie AG, et al. Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction[J]. Nature, 2001, 413(6851): 78-83.

- [5] Horng T, Barton GM, Medzhitov R. TIRAP: an adapter molecule in the Toll signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(9):835-841.
- [6] Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(11):1144-1150.
- [7] Carty M, Goodbody R, Schroder M, et al. The human adaptor SARM negatively regulates adaptor protein TRIF-dependent Toll-like receptor signaling [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(10):10748-10751.
- [8] Deng L, Wang C, Spencer E, et al. Activation of the IKK α kinase complex by TRAF6 requires a dimeric ubiquitin-conjugating enzyme complex and a ubiquitin polyubiquitin chain [J]. *Cell*, 2000, 103(2):351-361.
- [9] Wang C, Deng L, Hong M, et al. TAK1 is an ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK [J]. *Nature*, 2001, 412(6844):346-351.
- [10] Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway [J]. *Science*, 2003, 301(5633):640-643.
- [11] Kawai T, Adachi O, Ogawa T, et al. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin [J]. *Immunity*, 1999, 11(1):115-122.
- [12] Honda K, Takaoka A, Taniguchi T. Type I interferon gene induction by the interferon regulatory factor family of transcription factors [J]. *Immunity*, 2006, 25(3):349-360.
- [13] Hacker H, Redecke V, Blagojev B, et al. Specificity in Toll-like receptor signaling through distinct effector functions of TRAF3 and TRAF6 [J]. *Nature*, 2006, 439(7073):204-207.
- [14] Oganessian G, Saha SK, Guo B, et al. Critical role of TRAF3 in the Toll-like receptor-dependent and-independent antiviral response [J]. *Nature*, 2006, 439(7073):208-211.
- [15] Sharma S, tenOever BR, Grandvaux N, et al. Triggering the interferon antiviral response through an IKK-related pathway [J]. *Science*, 2003, 300(5622):1148-1151.
- [16] Kawai T, Sato S, Ishii KJ, et al. Interferon- α induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6 [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(10):1061-1068.
- [17] Uematsu S, Sato S, Yamamoto M, et al. Interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1) plays an essential role for TLR7- and TLR9-mediated interferon- α induction [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(6):915-923.
- [18] Kollwe C, Mackensen AC. Sequential autophosphorylation steps in the interleukin-1 receptor-associated kinase-1 regulate its availability as an adapter in interleukin-1 signaling [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(7):5227-5236.
- [19] Feinstein E, Kimchi A, Wallach D, et al. The death domain: a module shared by proteins with diverse cellular functions [J]. *Trends Biochem Sci*, 1995, 20(9):342-344.
- [20] Muzio M, Ni J, Feng P, et al. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL1 signaling [J]. *Science*, 1997, 278(5343):1612-1615.
- [21] Martin MU, Kollwe C. Interleukin-1 receptor associated kinase-1 (IRAK-1): a self-regulatory adaptor molecule in the signalling cascade of the Toll/IL1 receptor family [J]. *Signal Transduct*, 2001, 1(2):37-50.
- [22] Meylan E, Tschopp J. IRAK2 takes its place in TLR signaling [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(6):581-582.
- [23] Wang Z, Liu J, Sudom A, et al. Crystal structures of IRAK-4 kinase in complex with inhibitors: a serine/threonine kinase with tyrosine as a gatekeeper [J]. *Structure*, 2006, 14(12):1835-1844.
- [24] Kuglstat A, Villasen AG, Shaw D, et al. Cutting-edge: IL1 receptor-associated kinase 4 structures reveal novel features and multiple conformations [J]. *J Immunol*, 2007, 178(5):2641-2645.
- [25] Ye H, Arron JR, Lamothe B, et al. Distinct molecular mechanism for initiating TRAF6 signalling [J]. *Nature*, 2002, 418(6896):443-447.
- [26] Yi AK, Krieg AM. CpG DNA rescue from anti-IgM-induced WEHI-231 B lymphoma apoptosis via modulation of I κ B α and I κ B β and sustained activation of nuclear factor- κ B/c-Rel [J]. *J Immunol*, 1998, 160(3):1240-1245.
- [27] Beinke S, Robinson MJ, Hugunin M, et al. Lipopolysaccharide activation of the TPL-2/MEK extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase cascade is regulated by I κ B kinase-induced proteolysis of NF κ B [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(21):9658-9667.
- [28] Zhong J, Kryiakos JM. Dissection of a signalling pathway by which pathogen-associated molecular patterns recruit the JNK and p38 MAPKs and trigger cytokine release [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33):24246-24254.
- [29] Barnes BJ, Richards J, Mancl M, et al. Global and distinct targets of IRF-5 and IRF7 during innate response to viral infection [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(43):45194-45207.
- [30] Schoenemeyer A, Barnes BJ, Mancl ME, et al. The interferon regulatory factor, IRF5, is a central mediator of toll-like receptor 7 signaling [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280

- (17):17005-17012.
- [31] Balkhi MY, Fitzgerald KA, Pitha PM. Functional regulation of MyD88-activated interferon regulatory factor 5 by K63-linked polyubiquitination[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(24): 7296-7308.
- [32] Cao Z, Henzel WJ, Gao X. IRAK: a kinase associated with the interleukin-1 receptor[J]. *Science*, 1996, 271(5252):1128-1131.
- [33] Rosati O, Martin MU. Identification and characterisation of murine IRAK-M[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 293(5):1472-1478.
- [34] Suzuki N, Suzuki S, Duncan G S, et al. Severe impairment of interleukin-1 and toll-like receptor signaling in mice lacking IRAK4 [J]. *Nature*, 2002, 416(6882): 750-754.
- [35] Kim TW, Staschke K, Bielek K, et al. A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(5):1025-1036.
- [36] Sato S, Takeuchi O, Fujita T, et al. A variety of microbial components induce tolerance to lipopolysaccharide by differentially affecting MyD88-dependent and-independent pathways[J]. *Int Immunol*. 2002, 14(7):783-791.
- [37] Jacinto R, Hartung T, McCall C, et al. Lipopolysaccharide- and lipoteichoic acid-induced tolerance and cross-tolerance: distinct alterations in IL1 receptor-associated kinase[J]. *J Immunol*, 2002, 168(12):6136-6141.
- [38] Jensen LE, Whitehead AS. IRAK1b, A novel alternative splice variant of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK), mediates interleukin-1 signaling and has prolonged stability [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(31): 29037-29044.
- [39] Su J, Richter K, Zhang C, et al. Differential regulation of interleukin-1 receptor associated kinase 1 (IRAK1) splice variants [J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(5): 900-905.
- [40] Rao N, Nguyen S, Ngo K, et al. A novel splice variant of interleukin-1 receptor (IL-1R)-associated kinase 1 plays a negative regulatory role in Toll/IL-1R-induced inflammatory signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15):6521-6532.
- [41] Lakoski SG, Li L, Langefeld CD, et al. The association between innate immunity gene (IRAK1) and C-reactive protein in the diabetes heart study[J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 82(3):280-283.
- [42] Deng C, Radu C, Diab A, et al. IL1 receptor-associated kinase 1 regulates susceptibility to organ-specific autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2003, 170(6):2833-2842.
- [43] Kawagoe T, Sato S, Matsushita K, et al. Sequential control of Toll-like receptor-dependent responses by IRAK1 and IRAK2[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(6):684-691.
- [44] Wan Y, Xiao H, Affolter J, et al. Interleukin-1 Receptor-associated Kinase 2 Is Critical for Lipopolysaccharide-mediated Post-transcriptional Control[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(16):10367-10375.
- [45] Yin W, Wan Y, Kim TW, et al. The Kinase Activity of Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 2 Is Essential for Lipopolysaccharide-Mediated Cytokine and Chemokine mRNA Stability and Translation. *Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(5):415-422.
- [46] Wan Y, Kim TW, Yu M. The Dual Functions of IL1 Receptor-Associated Kinase 2 in TLR9-Mediated IFN and Proinflammatory Cytokine Production. *J Immunol*, 2011, 186(5):3006-3014.
- [47] Kobayashi K, Hernandez LD, Galan JE, et al. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling. *Cell*, 2002, 110(2):191-202.
- [48] Wesche H, Gao X, Li X, et al. IRAK-M is a novel member of the Pelle/interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) family. *J Biol Chem*, 1999, 274(27): 19403-19410.
- [49] Li S, Strelow A, Fontana EJ, et al. IRAK4: a novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2002, 99(8): 5567-5572.
- [50] Dunne A, Marshall NA, Mills KH. TLR based therapeutics[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(4):404-411.