

## Nucleic Acid Recognition and Signaling by Toll-like Receptor 9: Compartment-dependent Regulation

Young-Sang Koh\*

*Department of Microbiology & Immunology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea*

Toll-like receptor 9 binds to DNA from bacteria or viruses and activates a signaling pathway that leads to the induction of proinflammatory cytokines and type I interferon. Adaptor complex AP-3 was required for TLR9 trafficking and the production of type I interferon but not for proinflammatory cytokines. This suggests that TLR9 signaling is regulated by the subcellular localization of the receptor.

**Key Words:** Toll-like receptor 9, Membrane trafficking, Adaptor complex AP-3

저자는 선천면역 분야의 최신 논문으로 'Adaptor protein 3에 의한 Toll-유사 수용체 9 신호전달의 분지(Bifurcation of Toll-like receptor 9 signaling by adaptor protein 3. Science 2010;329:1530-4)'를 읽고 이에 대한 요약과 이 분야에 대한 저의 견해를 아래와 같이 전달하고자 합니다.

### 요 약

Plasmacytoid 수지상세포(pDC)는 바이러스 감염을 인지하는 대표적 면역세포로서 endosome에 존재하는 TLR7, TLR9을 통하여 바이러스 핵산을 인지한다. 이들 TLR이 활성화되면, 첫째 proinflammatory cytokine 생산이 증가하며, 동시에 항바이러스 작용에 중요한 type I interferon 생산이 촉진되는 등 서로 상이한 두 가지 신호전달이 활성화된다. 그러나 어떻게 한 가지의 수용체가 서로 상이한 신호전달을 동시에 매개하는지 그 기전에 대하여 알려진 바가 없었다. 이 논문에서는 adaptor protein 3 (AP-3)이 결핍된 마우스를 이용하여 이러한 문제를 해결하였다. AP-3은 clathrin adaptor 복합체를 구성하며, TLR9이 초기

endosome에서부터 lysosome-related organelle (LRO)로 이동하는데 필수적임을 증명하였다. AP-3가 결핍된 세포는 TLR9 리간드를 처리하였을 경우에 type I interferon이 생산되지 못하나 interleukin 12 (IL-12 p40)와 같은 proinflammatory cytokine 생산은 정상적이었다. 이러한 결과는 TLR9 수용체의 세포 내 구역으로의 이동 기전에 의하여 TLR9 신호전달이 조절될 수 있음을 시사하고 있다 (1).

### 해 설

선천면역 반응은 미생물이 가지는 보존된 구조적 특징을 인식하여 즉각적으로 병원체에 반응한다. 미생물이 보유하는 특정 구조를 병원체-연관 분자패턴(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)이라 하며 대표적으로 그람음성균의 세포벽 성분인 lipopolysaccharide (LPS), 세균 세포벽 성분인 peptidoglycan (PGN), 세균의 편모 단백질인 flagellin, 세균 및 바이러스의 DNA와 바이러스에서 유래되는 RNA 등이 있다 (2). 이들 PAMP를 특이적으로 인식하는 수용체를 총괄하여 패턴인지 수용체(pattern recognition receptor, PRR)라고 하며, 이에 속하는 대표적인 수용체 군으로 TLR 계열의 단백질들을 들 수 있다. TLR은 세포 표면 혹은 세포 내 구역인 endosome에 위치하며 세포 외부 도메인(ectodomain)으로 leucine rich repeat (LRR)과 세포 내 부위로는 잘 보존된 Toll/IL-1 receptor

Received: May 2, 2011/ Revised: May 5, 2011

Accepted: May 9, 2011

\*Corresponding author: Young-Sang Koh, Department of Microbiology & Immunology, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehakno, Jeju 690-756, Korea.  
Phone: +82-64-754-3851, Fax: +82-64-702-2687  
e-mail: yskoh7@jejunu.ac.kr

homology (TIR) 도메인을 가지는 막 type I 당단백질로 알려져 있다. 이것은 주로 수지상세포, 대식세포, B 림프구 등의 면역세포에 발현된다. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 등은 세포 표면의 세포막에 존재하며, 주로 세균 성분을 인지한다. 한편 TLR3, TLR7/8, TLR9 등은 endosome에 존재하며 주로 바이러스 감염을 인지한다.

Endosomal TLR (TLR3, TLR7, TLR9)들은, endoplasmic reticulum (ER)에 존재하는 UNC93B 단백질에 의하여 ER에서부터 endosome으로 이동한다 (3, 4). TLR9이 신호를 개시하기 위하여 먼저 수용체의 ectodomain이 endolysosome에 존재하는 cathepsin들에 의하여 절단되어야 한다 (5). 여기서 소개하는 논문에서는 기존의 연구 결과에 더하여, TLR9의 리간드 인지와 신호전달에 있어서 수용체의 세포 내 구역으로의 이동을 조절하는 단백질인 AP-3의 중요성을 발견하였다. 이 논문의 저자들은 AP-3가 TLR9이 early endosome에서 LRO로 이동하는데 필수적인 단백임을 입증하였다. 또한 early endosome에는 proinflammatory cytokine의 생산에 필수적인 신호전달 체계(NF- $\kappa$ B)가 존재하는 반면, LRO에는 type I interferon 생산에 필요한 신호전달 체계(TRAF3, IRF7)가 존재한다고 주장하고 있다. 이에 따라 AP-3가 결핍된 세포에 TLR9 리간드를 처리하면 type I interferon이 생산되지 못하나 IL-12 p40과 같은 proinflammatory cytokine 생산은 정상적이었음을 보였다. 그러므로 본 연구의 결과는 TLR9의 신호전달에 있어서 수용체의 subcellular localization이 중요한 조절인자임을 다시 한번 강조하고 있다.

소개한 논문의 결과처럼 endosomal TLR 들의 신호전달에 있어 수용체의 세포 내 이동의 중요성이 최근 많이 보고되었다 (3~5). 이러한 보고들과 더불어 이 논문에서는 선천면역 인지를 담당하는 TLR 시스템이 어떻게 자기 자신(self)과 외래 침입자(non-self)를 구별할 수 있는지에 대한 해결책을 제시할 뿐만 아니라, 하나의 수용체의 활성화가 어떻게 서로 독립적인 다수의 신호경로의 활성화를 가능하게 하는지에 대한 해답을 제시하여 주고 있다.

## 참 고 문 헌

- 1) Sasai M, Linehan MM, Iwasaki A. Bifurcation of Toll-like receptor 9 signaling by adaptor protein 3. *Science* 2010;329:1530-4.
- 2) Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
- 3) Tabeta K, Hoebe K, Janssen EM, Du X, Georgel P, Crozat K, *et al.* The Unc93b1 mutation 3d disrupts exogenous antigen presentation and signaling via Toll-like receptors 3, 7 and 9. *Nat Immunol* 2006;7:156-64.
- 4) Kim YM, Brinkmann MM, Paquet ME, Ploegh HL. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. *Nature* 2008;452:234-8.
- 5) Ewald SE, Lee BL, Lau L, Wickliffe KE, Shi GP, Chapman HA, *et al.* The ectodomain of Toll-like receptor 9 is cleaved to generate a functional receptor. *Nature* 2008;456:658-62.