

Toll benzeri reseptörler

Hamit Kaan MÜŞTAK¹, Ömer M. ESENDAL²

¹ Etlık Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Ankara; ² Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Özet: Kalıp tanıma reseptörleri bakteriyel komponentlerin varlığını saptar ve invaze mikroorganizmaların eliminasyonu için oluşan yanıtı aracılık eder. Bu çok eski evrimsel bakteriyel tanıma sistemi *Drosophila* immün sisteminde de saptanmış ve Toll sinyal yolu olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalar *Drosophila* Toll'unun homologu olan memeli Toll Benzeri Reseptörleri'nin yangısal cevabın uyarılmasında anahtar moleküller olduklarını göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Toll, reseptör, *Drosophila*, immün yanıt.

Toll like receptors

Summary: The pattern recognition receptors sense the presence of bacterial components and mediate responses for the elimination of invading microorganisms. This evolutionary ancient bacterial recognition system is found even in the *Drosophila* immune response, so called Toll signaling pathway. Recent studies revealed that mammalian Toll Like Receptors, homologues of *Drosophila* Toll, are key molecules for recognizing bacterial components to evoke inflammatory response.

Key words: Toll, receptor, *Drosophila*, immun response

Giriş

Toll Benzeri Reseptörler (TBR), deri veya bağırsak mukozası gibi doğal fiziksel engelleri aşarak vücuda girme şansı bulan mikroorganizmaları tanıyabilen ve onlara karşı bağışık bir konakçı yanıtı oluşturma yeteneğinde olan, tek membranlı, non-katalitik bir reseptör grubudur. TBR'lerin insan ve hayvanlardaki doğal bağışıklık sisteminde anahtar bir rol üstlendikleri kabul edilmektedir. Doğal bağışıklık sistemi insan ve hayvan vücudunda enfeksiyöz hastalıklara karşı şekillenen ilk savunma mekanizmasıdır. Bu savunma mekanizmasında konakçı vücudunda meydana gelen ilk ve en temel olay vücuda giren patojenin tanınması ve en kısa sürede bu patojene karşı hem yangısal hem de bağışık bir konakçı yanıtının oluşturulmasıdır. Omurgalı ve omurgasız tüm canlılarda Toll veya Toll Benzeri Reseptörler olarak adlandırılan ve protein yapısında olan bu reseptör grubu, söz konusu olayın şekillenmesinde temel rol oynar. Konakçı tarafından patojenin mümkün olan en kısa süre içinde tanınması ve ona karşı bağışık bir konakçı yanıtının oluşturulması enfeksiyonun patogenezisinde ve hastalığın prognozunda belirleyici olur.

Drosophila ve Toll

Toll ilk olarak *Drosophila* larvasının dorsal-ventral axisinin oluşumunu sağlayan mekanizmanın

esas komponenti olarak keşfedilmiştir. Toll, tip-1 transmembran reseptörü olup; ekstraselüler bölgesinde leusinden zengin tekrarlarla sahiptir. Toll'un sitoplazmik bölgesi ise memeli interleukin-1 reseptörünün (IL-1R) sitoplazmik bölgesine benzemektedir ve bu bölge Toll/IL-1R (TIR) homolog alanı olarak adlandırılmaktadır (14).

Drosophila ile yapılan genetik araştırmalar, Toll sinyal yolu için gerekli olan sinyal moleküllerinin varlığını ortaya koymuştur. Bunlar adaptör protein *Tube* ve *serine/threonine kinase Pelle*'dir. Toll bir antifungal peptit olan drosomisinin ekspresyonunu kontrol eder. Drosomisin geninin transkripsiyonunda bu moleküllerin izlediği yol, memeli IL-1R sinyal yolundaki moleküllerin izlediği yol ile benzerlik gösterir (11).

Drosophila'da Toll ailesine ait 6 üye tespit edilmiştir (7). Bunlardan 18-wheeler'ın bir antibakteriyel peptit olan atasinin sentezini kontrol ettiği bildirilmiştir. Ayrıca *Drosophila*, farklı mikroorganizmaları farklı Toll sinyal yolları kullanarak ayırt edebilir. Farklı sinyal yollarının aktivasyonu belirli tip patojenlere karşı uygun antimikrobiyal peptitlerin üretimiyle sonuçlanır (11).

Toll benzeri reseptör ailesi

1997'de Toll Benzeri Reseptörleri (TBR) olarak adlandırılan Toll'un insan homologları keşfe-

dilmiştir (11). Bunlar, halen insan TBR1 ve insan TBR4 olarak isimlendirilmektedirler. Günümüze kadar 10 insan ve 9 faregillere ait transmembran proteininin memeli TBR ailesine ait olduğu saptanmıştır (14).

TBR'nin yapısı

IL-1R'nin sitoplazmik porsiyonu ile *Drosophila* Toll'unun sitoplazmik porsiyonu birbirine benzerlik gösterir ve bu alana TIR alanı denir. Ancak IL-1R aile üyeleri ekstraselüler alanlarında 3 immunoglobulin benzeri bölge içerirler (12). Toll ailesinin bütün üyeleri membran proteinleridir ve ekstraselüler alanlarında ise leusinden zengin tekrarlar (LRR) sahiptirler. Toll ailesi proteinlerinin ekstraselüler kısmı geniştir (550-980 aminoasit) ve muhtemelen birden çok bağlayıcı bölgeye sahiptir (3). Aynı zamanda bu ekstraselüler alan küçük, sistinden zengin bölgeleri de içerir. Ancak sayı ve düzen açısından bu sistinden zengin alanlar Toll ailesi üyeleri arasında farklılık gösterir (4). LRR'ler 20-29 aminoasitlik kısa protein modülleridir ve TBR proteinlerine ek olarak çeşitli protein gruplarında (CD14, RP105, NOD) da bulunurlar (12). Bunlardan RP105'in ekstraselüler LRR alanı insan Toll'u ile benzerlik gösterir. RP105'in ligandı halen bilinmemekle beraber RP105, ekspresyonu için MD-1 diye adlandırılan başka bir moleküle ihtiyaç gösterdiği bilinmektedir (4). TBR'ler sitoplazmik bölgelerinde yaklaşık 200 aminoasitten oluşan ve IL-1R ile benzer TIR alanına sahiptirler (3). Bu TIR alanı ek olarak 2 protein tipinde daha bulunur: birincisi, bir sitoplazmik protein olan miyeloid diferansiyasyon faktör 88 (MyD88), karboksiterminal TIR alanına ve amino-terminal bölgesine sahiptir. İkincisi ise birkaç bitki hastalık-direnç proteinini kapsar (örn. RPP5)(4).

TBR ailesi üyeleri

TBR1: Günümüze kadar TBR1'e özel direkt bir ligand saptanamamasının yanında fonksiyonu da halen açıklığa kavuşmamıştır. Fareler ile yapılan çalışmalar TBR1'in TBR2 ile fonksiyonel olarak ilişkili olduğunu ve lipopeptidler arasındaki çok ufak farklılıkların ayırımında TBR1'in TBR2'ye yardımcı olduğunu göstermiştir (10).

TBR2: Lipoproteinler ve lipoteikoik asitler (LTA), Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikan (PGN) tabakasına gömülü vaziyette bulunurlar. TBR2 farklı mikrobiyal

komponentleri tanıyabilir. Bunlar: *Staphylococcus aureus* gibi Gram pozitif bakterilerin PGN tabakası, Gram negatif bakterilerden *Borrelia burgdorferi* ve *Mycoplasma fermentans*, birçok bakterinin lipoproteinleri ve lipopeptitleri, *Trypanosoma cruzi*'nin glikofosfatidilinositol'ü, *Mycobacterium tuberculosis*'in lipoarabinomannanı ve mayaların hücre duvarı komponenti olan zimosandır (1, 2). Aynı zamanda leptospiral lipopolisakkaride (LPS) karşı TBR2'den yoksun farelerle yapılan çalışmalarda hücrelerde yangısal cevap oluşmazken diğer LPS'ler bu hücreleri normal olarak stimule edebilirler. Yapılan çalışmalar, LPS-reseptör kompleksi oluşturmak üzere TBR2'nin CD14 ile etkileştiğini göstermiştir (2, 13). Leptospiral LPS'ye cevap oluşturamayan hücrelerde yapılan son çalışmalar hem CD14'ün hem de TBR2'nin cevap için stimülasyonu sağlamada gerekli olduklarını ortaya koymuştur. Benzer olarak *Porphyromonas gingivalis*'in LPS'si diğer Gram negatif bakterilerden farklıdır ancak bu da CD14 ve TBR2 tarafından tanınmaktadır (13). İn vitro çalışmalar LTA'nın, ve bir çalışmada da, *Listeria monocytogenes*'in TBR2 ile hücreleri aktive ettiğini göstermiştir. Bazı yazarlara göre, bu kadar birbirinden farklı ligandı bağlayan TBR2'nin bu yeteneğini, diğer TBR'lerle; özellikle TBR6 ve TBR1 ile oluşturduğu heterodimerlerden aldığına dayandırmışlardır (14). TBR2 diğer TBR'leri fonksiyonel heterodimer oluşturarak spesifikite repertuarını genişletir. TBR2/6 heterodimerinin, PGN ve zimosan'ı tanıdığı ortaya konmuş ancak TBR2'nin, bakteriyel lipoproteinleri birlikte tanıdığı heterodimeri halen bulunamamıştır (2). Akira ve arkadaşları (15), mikoplazmadan elde edilmiş bir diasile lipoprotein olan MALP-2'nin tanınmasında TBR2 ve TBR6'ya mutlak gereksinim olduğunu saptamışlardır (13).

TBR3: İnfekte hücrelerde viral replikasyon, immün sistem hücrelerini stimule edebilen çift sarmallı RNA'nın (dsRNA) oluşması ve tip 1 interferon'un indüklenmesiyle sonuçlanır. dsRNA konakçı hücrenin ögesi olmadığı için patojen ilişkili moleküller kalıp (PAMP) gibi düşünülebilir. TBR3'den yoksun farelerde yapılan çalışmalarda viral RNA kopyasına karşı oluşan cevapların azalması, TBR3'ün dsRNA'nın tanınmasında rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca protein kinaz R gibi diğer moleküllerin dsRNA'nın neden olduğu interferon üretimine aracılık ettiği ileri sürülmüştür (2, 14).

TBR4: LPS, Gram negatif bakterilerin dış membranlarında bulunan kuvvetli bir makrofaj aktivatörü ve endotoksik şok oluşturucu ajanıdır (1). Makrofajların LPS ile stimülasyonu TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, makrofaj inflamasyon protein-1 α/β gibi çeşitli sitokinlerle; prostanooidler, lökotrienler ve nitrik oksit gibi yangısal efektör substansların üretimiyle sonuçlanır. Kan dolaşımındaki LPS, karaciğerde yapılan ve akut faz proteinlerinden biri olan LPS bağlayıcı protein (LPB) tarafından hemen yakalanır (2). Bu protein spesifik lipid transfer proteini ve LPS'yi CD14'e teslim eder (1). Hücre yüzeyinde yerleşen LPS/LPB/CD14 üçlü kompleksi mitojen-aktive edici protein kinaz (MAPkinaz) ailesine ait bazı üyelerin ve transkripsiyonel faktör NF- κ B'nin aktive olmasını sağlar. CD14 hücre yüzeyi glikoproteinidir ve LPS için bağlayıcı reseptör olarak görev yapar. Fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi CD14'ten yoksun hücrelerde, serumda çözülmüş halde bulunan CD14 membrana bağlı olan CD14'ün yerine geçerek fonksiyon gösterebilir (2). CD14 mononükleer fagositlerin yüzeylerinde bulunur (1). Ancak CD14 intrasitoplazmik bölgeye sahip değildir (14). CD14'ün sinyal transdüksiyonunu gerçekleştirememesine sebep olan bu durum diğer moleküllerin LPS sinyalinden sorumlu olduğunu gösterir (1). Poltorak ve arkadaşları (16), LPS sinyalinin TBR4 tarafından iletiltiğini bulmuşlardır (14). TBR4'ün bu fonksiyonu, farelerde LPS'nin tanınmasından sorumlu olan genin pozisyonel klonlanmasıyla ortaya konmuştur (12). CD14, TBR4 ve bir ekstraselüler aksesör protein olan MD-2 kompleksiyle birleşir. Bu kompleksteki her komponent etkin bir LPS sinyal uyarımı için gereklidir. MD-2'nin transmembran parçası olmadığından, hücre ile etkileşimi TBR4'ün ekstraselüler parçasıyla kurar (13).

LPS'nin dışında çeşitli komponentlerin de TBR4 ligandı olduğu saptanmıştır. Bir bitkiden elde edilen *taxol* isimli antikanser ajanı farelerde LPS'nin hareketini taklit eder. İnsanda böyle bir durum söz konusu değildir. Fare ve insan arasındaki MD-2'deki farklılığın türlerdeki bu spesifikiteyi belirleyen unsur olduğu anlaşılmıştır (12).

TBR4 tarafından tanınan diğer bir yabancı yapı *Respiratory Syncytial Virus*'un füzyon proteini (F protein). F proteinini, monositler ve makrofajlar tarafından kuvvetli sitokin üretimine neden olur. Bu durumun CD14 ve TBR4'ten yoksun farelerde

oluşmaması, CD14-TBR4 kompleksinin yanıtı aracılığı ettiğini gösterir. MD-2'nin bu stimülustaki rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (13).

TBR4'ün endojen molekülleri de bağladığı bildirilmiştir (14). Bunlardan bir tanesi TBR4 aracılığıyla yangısal cevabı uyaran ısı şok protein 60 (HSP60)'dır. TBR4'ten yoksun fare hücrelerinde, HSP60'a karşı oluşan immün yanıtta azalma görülmüştür. Yanıt alınamayan hücrelerde MD-2'nin TBR4 ile beraber eksprese edilmesi yeterli bir yanıtın oluşumunu sağlar. Vabulas ve arkadaşları (17), yanıt oluşturamayan hücrelerde TBR2'nin ekspresyonu ile yeterli yanıtın alındığını ortaya koymuşlardır. Bu durum her iki TBR'nin de HSP60'ı tanıyabildiğini ve farklı hücre tiplerinin farklı reseptörleri kullandığını ortaya koymuştur.

Fibrinojen, bakteriyel fimbria ve teikuronik asit gibi diğer proteinlerinde TBR4 ile immün sistem hücrelerini aktive ettikleri saptanmıştır. Ancak bunların tanınmasındaki TBR4'ün rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır (13).

TBR5: TBR2, TBR4 ve TBR6 birden çok bakteriyel ürün aracılığıyla stimüle edilirlerken; TBR5 ve TBR9'un stimülasyon için yalnız bir mikrobiyal hedefe gereksinim duydukları anlaşılmıştır (13). TBR5 bakteriyel flagellanın 55kDa'luk monomeri olan flagellini tanır (1). Flagellin aynı zamanda kuvvetli bir pro-inflamasyon faktörüdür (2). TBR5'in flagellin tarafından aktivasyonu TNF- α gibi yangısal medyatörlerin üretimini stimüle eder. Bu durumda diğer TBR'lerin de ortak olarak kullandığı IRAK ve MyD88 gibi sinyal molekülleri kullanılır (13). TBR5 intestinal epitelin *basolateral* yüzeyinde eksprese edilir. Bu yüzden flagellinin pro-inflamasyon gen ekspresyonunu aktive edebilmesi için intestinal epitelin *basolateral* membranla temas kurması gerekmektedir (1).

TBR6: TBR6, TBR1 ve TBR2 ile yakından ilişkilidir. Ozinsky ve arkadaşları (18), Çin hamster ovarium hücrelerinde TBR2 ile TBR6'nın ilişkili olduğunu göstermişlerdir. TBR6'dan yoksun makrofajlarda *Staphylococcus aureus*'un peptidoglikanına karşı belirgin TNF- α üretimine rastlanmıştır. Buna karşın TBR6'dan yoksun makrofajlar mikoplazmal lipopeptit MALP-2'ye karşı cevap oluşturamazken, sentetik bakteri lipopeptidine (BLP) karşı cevap olarak normal sitokin üretimi gösterirler. TBR2'den yoksun fareler ise MALP-2'ye de BLP'ye de cevap veremezler.

MALP-2 ve BLP aminoasit sekans farklılığı gösterir; BLP N-asil S-asil sistine sahipken MALP-2 diasile sistine sahiptir. TBR2 ve TBR6 MALP-2'yi birlikte tanırlarken; TBR6, MALP-2 ve BLP arasındaki küçük yapısal farklılığın tanınmasından sorumludur. TBR1 ve TBR10, TBR6 ile benzerlik gösterdiğinden bunlar TBR2'nin partneri olmaya adaydır (12). Yapılan araştırmalar TBR2 ve TBR6'nın inhibisyonunun mayalara (zimosan) ve Gram pozitif bakterilere (peptidoglikan) karşı oluşan makrofaj yanıtını bloke ettiğini göstermiştir. Bu durum bu komponentlerin TBR2 ve TBR6 tarafından tanındığını gösterir (13).

TBR7: TBR7 *imidazoquinoline* ailesinin birkaç tipini tanıır. *İmiquimod* (Aldara, R837, S-26308 olarak da bilinir) ve R-848 (resiquimod, S-28463 olarak da bilinir) *imidazoquinoline* ailesinin düşük moleküller kütleyle sahip bileşikleridir. Aynı zamanda kuvvetli antiviral ve antitümör özelliklerine sahiptirler. *İmiquimod*'un aktivitesi IFN- α ve IL-12 gibi sitokinleri uyarma yeteneğine dayanır. Topikal *imiquimod* terapisi halen papilloma virusların neden olduğu, eksternal genital ve perianal siğillerin tedavisinde uygulanmaktadır. R-848 ise *imiquimod*'un kuvvetli bir analogu olup halen geliştirilmektedir. Bunlara ek olarak TBR7, *loxoribine* ve *broprimine* gibi diğer sentetik kimyasalları da tanıdığı gösterilmiştir (1).

TBR8: TBR8, TBR7 ile beraber bir *imidazoquinolin* bileşiği olan R-848'e karşı oluşan immün yanıtta rol aldıkları ortaya konmuştur. (6).

TBR9: TBR9, bakteriyel DNA (ve viral DNA) ve anetile CpG dinükleotidlerini (CpG-DNA) içeren sentetik oligodeoksinükleotidlerin tanınması için gereklidir. Bu oligonükleotidlerin B hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği ve makrofajlar ile dendritik hücrelerin aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Optimal immünstimülasyonu sağlayan CpG-DNA motifi fare ve insan arasında farklılık gösterir. Bu fark, insan ve fare TBR9'larının ekstraselüler bölgelerindeki aminoasit sekans farklılığından kaynaklanır (1).

TBR10: TBR10 insan TBR ailesinin son üyesi olup fonksiyonu ve direkt ligandı halen bilinmemektedir (6).

TBR sinyali yolu

TBR'ler, ekstraselüler kısımlarındaki leusinden zengin tekrarların bulunduğu alan ile ve

sitoplazmik kısımlarındaki, IL-1R'nin intrasellüler kısmına olan önemli benzerlikleriyle karakterizedir. Bu gözlemler, benzer olan sitoplazmik alanların sinyali için ortak moleküller kullanabileceğini göstermiştir.

IL-1, nükleer faktör κ B (NF- κ B) gibi, sonradan bazı sitokin genlerinin transkripsiyonel indüksiyonunu sağlayan farklı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu uyarır. IL-1'e bağlandıktan sonra, IL-1R ve IL-1R aksesör protein (IL-1RacP) çifti ve bunların uygun sitoplazmik porsiyonları aktif IL-1R sinyali kompleksini oluşturmak üzere bir araya gelir. Bu kompleks, adaptör protein MyD88 ve IL-1R ilişkili kinaz (IRAK) ve IRAK-2 olarak adlandırılan iki *Serin/Threonin* kinazı kapsar. IL-1R ve IL-1RacP'nin intrasellüler kısımlarındaki benzer alanlar adaptör MyD88 ile homofilik etkileşim kurarak bağlanırlar. MyD88 modüler bir yapıya sahiptir: TIR modülü olarak adlandırılan ve IL-1R'ye bağlanan C-terminal alanı ve ölü-bölge modülü olarak bilinen N-terminal porsiyonu. MyD88'in ölü-bölge modülü, IRAK ve IRAK-2'yi IL-1R sinyali kompleksine dahil eder. İleri basamaklarda IRAK ve IRAK-2, adaptör molekül tümör nekrozis faktör reseptör-ilişkili faktör 6 (TRAF6) ile etkileşerek, protein kinaz TAK1 (*transforming growth factor-beta-activated kinase*) ve NIK (NF- κ B-uyarıcı kinaz) ile bağlanır. NIK en son olarak inhibitör κ B (I κ B) kinaz (IKK) kompleksini aktive eder. Bu kompleks ise I κ B α 'nın direkt fosforilasyonuna neden olur (9).

TBR'ler tarafından aktive edilen intrasellüler sinyali yolları IL-1R sinyali ile birçok ortak nokta taşır. Bunun sebebi aralarındaki benzer TIR homolog alanının varlığıdır. PAMP'ın bir TBR'ye bağlanması TIR'ın aktivasyonuna neden olur (13). Sinyali, adaptör protein MyD88'den başlar. MyD88, TBR'nin sitoplazmik kuyruğuyla birleşir ve MyD88'in ölü-bölgesi IRAK ile homofilik etkileşimle bulunarak bu molekülü reseptöre bağlar (ancak IRAK2 ile bağlanmaz (8)). Aktive olan IRAK reseptörden bırakılır. IRAK, TRAF6'ya bağlanarak aktivasyonunu sağlar (12). TRAF6, NIK (mitojen-activated protein kinase kinase kinase (MAPKKK veya MAP3K) aile üyesi (4)) ile bağlantı kurarak, IKK kompleksini stimüle eder. Aktive olan IKK kompleksi, I κ B'yi fosforilize eder. Böylece proteazom-aracılı I κ B degradasyonu şekillenir. I κ B'nin degradasyonu, NF- κ B'yi serbest bırakarak sitozolden nükleusa transloke olmasını ve pro-

inflamasyon sitokinlerinin ekspresyonunu sağlar (12).

Bazı LPS-uyarımlı cevapların MyD88'e ihtiyaç göstermediği gözlemlenmiş ve buna dayanarak başka bir TBR sinyal yolunun var olabileceği düşünülmüştür. MyD88'den yoksun hücrelerde NF- κ B aktivasyonunun gecikmiş de olsa gözlemlenmesi, ancak TBR4'ten yoksun hücrelerde NF- κ B aktivasyonunun tamamen baskılanmış olması MyD88-bağımsız bir yolun varlığını ortaya koymuştur. LPS-uyarımlı DC maturasyonu MyD88'e gereksinim göstermediği halde TBR4'e ihtiyaç gösterir. Buna ek olarak TBR9 aracılığıyla CpG DNA tarafından uyarılan DC maturasyonunun MyD88'den yoksun hücrelerde şekillenmemesi, diğer TBR'lerin değil sadece TBR4'ün sinyal molekülleriyle etkileşim kurduğunu göstermiştir. Son zamanlarda iki farklı grubun yapmış olduğu çalışmalar yeni bir molekülün varlığını ortaya koymuştur. Bu moleküle TIR alanı içeren adaptör protein (TIRAP) veya MyD88 adaptör benzeri (MAL) ismi verilmiştir. Bu molekülün spesifik olarak TBR4 ile etkileştiği ve MyD88 bağımsız sinyal yolundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. İki grubunda gerekçesi, TBR'lerin ve MyD88'in ortak TIR alanları vasıtasıyla etkileşimleri ve bu adaptör molekülünde aynı TIR alanına sahip olması nedeniyle aynı durumun söz konusu olabileceğidir. TIRAP/MAL, IRAK-2 ile direkt ilişki kurarken IRAK-1 ile ilişki kuramaz ancak MyD88 her iki kinazla da ilişki kurabilmektedir (13). Böylece TIRAP/MAL, IRAK-2 ile ilişki kurarak NF- κ B aktivasyonuna yol açar (14).

Son yapılan çalışmalar MyD88 bağımsız yolun, interferon (IFN) düzenleyici faktör 3 (IRF3)'ün aktivasyonundan, IFN- β 'nın ve IFN-uyarılabilir genlerinin indüksiyonundan sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (1). MyD88'den yoksun farelerde LPS uyarımıyla IRF3'ün nükleer translokasyonu, IRF3 aktivasyonunun MyD88 bağımsız yolla ilişkili olabileceğini göstermiştir (14). MyD88 bağımsız yolla IRF3 aktivasyonunda TIRAP/MAL'ın da rolü olabileceği araştırılmaktadır (2).

Yapılan araştırmalara göre, TIRAP/MAL'ın MyD88 bağımsız yolu kullanarak NF- κ B aktivasyonunu yönettiği ve bunu da çift iplikçikli RNA'ya bağımlı protein kinaz (PKR) ve TBR4 ile ilişki kurarak gerçekleştirdiği saptanmıştır (12).

Sonuç olarak, insan ve hayvanlarda infeksiyonlara karşı vücutta şekillenen doğal bağışıklık mekanizmasının önemli komponentlerinden biri olan ve aynı zamanda infeksiyonların patogenezi ve prognozlarında regülatör görev üstlenen Toll Benzeri Reseptörlerin yapı, görev ve fonksiyonlarının iyi bilinmesi yukarıda sözü edilen konulardaki soru işaretlerine yanıt vererek infeksiyon olgusundaki bilinmeyenlere açıklık kazandıracaktır.

Kaynaklar

1. Akira, S. (2003): Mammalian Toll-like receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 15: 5-11.
2. Akira, S., Hemmi, H. (2003): Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett.* 85(2): 85-95.
3. Anderson, K.V. (2000): Toll signalling pathways in the innate immune response. *Curr. Opin. Immunol.* 12: 13-19.
4. Kopp, E.B., Medzhitov, R. (1999): The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 11: 13-18.
5. Krutzik, S.R., Sieling, P.A., Modlin, R.L. (2001): The role of Toll-like receptors in host defense against microbial infection. *Curr. Opin. Immunol.* 13: 104-108.
6. Li, X., Qin, J. (2005): Modulation of Toll-interleukin 1 receptor mediated signaling. *J. Mol. Med.* 83: 258-266.
7. Means, T.K., Golenbock, D.T., Fenton, M.J. (2000): Structure and function of Toll-like receptor proteins. *Life Sci.* 68: 241-258.
8. Muzio, M., Mantovani, A. (2000): Toll-like receptors. *Microbes Infect.* 2: 251-255.
9. Muzio, M., Polentarutti, N., Bosisio, D., Manoj Kumar, P.P., Mantovani, A. (2000): Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochem. Soc. Trans.* 28(5): 563-566.
10. Takeda, K., Akira, S. (2004): Microbial recognition by Toll-like receptors. *J. Dermatol. Sci.* 34: 73-82.
11. Takeuchi, O., Akira, S. (2001): Toll-like receptors; their physiological role and signal transduction system. *Int. Immunopharmacology.* 1: 625-635.
12. Takeuchi, O., Akira, S. (2002): Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microbes Infect.* 4: 887-895.
13. Underhill, D.M., Ozinsky, A. (2002): Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr. Opin. Immunol.* 14: 103-110.
14. Werling, D., Jungi, T.W. (2003): TOLL-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 91: 1-12.
15. Takeuchi, O., Kawai, T., Muhlrardt, P.F., Morr, M., Radolf, J.D., Zychlinsky, A., Takeda, K., Akira, S.

- (2001): Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *Int. Immunol.* 13: 933-940.
16. **Poltorak, A., He, X., Smirnova, L., Liu, M.Y., Huffel, C.V., Du, X., Birdwell, D., Alejos, E., Silva, M., Galanos, C., Freudenberg, M.** (1998): Defective LPS signalling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in TLR4 gene. *Science* 282:2085-2088.
17. **Vabulas, R.M., Ahmad-Nejad, P., Da Costa, C., Miethke, T., Kirschning, C.J., Hacker, H., Wagner, H.** (2001): Endocytosed hsp60s use Toll-like receptor 2 (tlr2) and tlr4 to activate the Toll/interleukin-1 receptor signalling pathway in innate immune cells. *J. Biol. Chem.* 276:31332-31339.
18. **Ozinsky, A., Smith, D., Hume, D., Underhill, D.M.** (2000): Co-operative induction of pro-inflammatory signalling by Toll-like receptors. *J. Endotoxin Res.* 6: 393-396.