

Znaczenie receptorów Toll-podobnych u zwierząt gospodarskich

PAULINA NIEDŹWIEDZKA, BEATA TOKARZ-DEPTUŁA, WIESŁAW DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego,
ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

Niedźwiedzka P., Deptuła W.

Significance of Toll-like receptors for animals

Summary

Research on Toll-like receptors (TLR), an important receptor family in immunology, has recently been extended to research connected with animals, such as ruminates (sheep and cattle), swine, dogs, cats and poultry. In ruminates TLR1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10 have been demonstrated; in swine, TLR2, 4, 6 and 9; in dogs, TLR2, 4 and 9; in cats TLR1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 and 9; whereas in poultry TLR1, 2, 3, 4, 5, 6 and 10 have been noted. On the basis of the homology between TLR in animals and in human and mice and the role and place of occurrence it has been proved that TLR plays a very important role in animals, similar to that in humans and mice.

Keywords: TLR, animals

W latach dziewięćdziesiątych XX wieku odkryto w obrębie receptorów rozpoznających patogeny – PRR (pathogen recognition receptors), nową – ważną w immunologii rodzinę znaczników – receptory Toll-podobne (TLR – Toll-like receptors) (3, 16, 19, 23, 24, 26). Wykazano, że po połączeniu się ich ze swoistymi dla nich ligandami wpływają, w wyniku indukcji wielu cytokin prozapalnych oraz zwiększając ekspresję cząsteczek zgodności tkankowej (MHC), a także cząstek kostymulujących, zarówno na odporność wrodzoną (naturalną), jak i nabytą (3, 16, 19, 23, 24, 26). Udowodniono, że droga aktywacji poprzez TLR bywa nieco zróżnicowana w zależności od wzorca molekularnego patogenów – PAMP (pathogen associated molecular patterns), każdorazowo jednakże w drogę tę włączone są białka adaptorowe, takie jak: MyD88 (myeloid differentiation 88), TRIF/TICAM (TRIF-TIR domain containing adaptor – inducing IFN- β) oraz MAL/TIRAP (Mal-MyD88 adaptor like) (3, 16, 19, 23, 24, 26). Trzeba także dodać, że poznanie u myszy i człowieka obecnie 13 TLR (TLR1-TLR13) zweryfikowało wiele faktów z zakresu odporności, w tym roli odporności naturalnej i nabytej oraz obronności organizmu przed patogenami, jak też zjawisk dotyczących chorób autoimmunologicznych (3, 16, 19, 21, 23, 24, 26). Wyniki te wykazały także, że aktywizacja układu odpornościowego (UO) poprzez TLR, to także ważny element w poznawaniu nowych sposobów walki organizmu z wieloma zarazkami (3, 16, 19, 21, 23, 24, 26).

Rola TLR u zwierząt gospodarskich

Badania receptorów Toll-podobnych rozpoczęły się od badań ich u zwierząt laboratoryjnych, głównie myszy oraz ludzi. W ostatnim czasie obserwacje dotyczą także zwierząt gospodarskich, w tym przeżuwaczy (owce i krowy), świń, psów, kotów oraz drobiu. Obserwacje te łączą się z opisem głównie stopnia homologii TLR u tych zwierząt do TLR u ludzi i myszy oraz roli i ich miejsc występowania TLR w tkankach i komórkach u tych zwierząt.

Przeżuwacze (owce i krowy)

U tych zwierząt wykazano obecność dziesięciu TLR, a mianowicie TLR1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 i 10. Dokładnie opisano jedynie TLR2, 3, 4, 5, 7, 9, natomiast w przypadku TLR1, 6, 8 i 10 stwierdzono jedynie, że są obecne w tkankach tych zwierząt. Podobieństwo receptorów TLR u krów i owiec określono na około 95%, natomiast podobieństwo ich do analogicznych receptorów u ludzi przyjęto na odpowiednio 77% u owiec i 72% u krów (17). Wykazano, że w przypadku owiec najobficiej występuje TLR, oprócz TLR3 i TLR5, w kępkach Peyera i krezkowych węzłach chłonnych (17). Natomiast największą ekspresję TLR3 i TLR5 zarejestrowano u tych zwierząt w jelicie czczym, co zgodne jest z rozmieszczeniem tych receptorów u ludzi, które także w dużych ilościach występują na komórkach nabłonkowych jelita cienkiego (17). Dowie-

dziono (27), że TLR4 u owiec pod względem wielkości przypomina analogiczny receptor u ludzi i myszy, gdyż ma 11 kb, natomiast ludzki – 10 kb, a myszy – 14 kb. Znacznik ten u bydła cechuje się jednakże strukturą polimorficzną, gdyż opisano, że w zależności od rasy tych zwierząt występuje ponad 20 haplotypów genu kodującego ten receptor (27). Wykazano u tych zwierząt, że 8 i 17 chromosom, na których znajdują się geny kodujące TLR2 i TLR4, cechuje duża homologia (28), mimo że geny warunkujące TLR2 i 4, u różnych ras bydła, znajdują się w odmiennych miejscach tych chromosomów (28). Stwierdzono także (5), że ekspresja TLR2 i TLR4 u bydła może ulegać niewielkim zmianom pod wpływem stresu i hormonów wzrostu, co tłumaczyć może mechanizm, w jaki sposób dochodzi do obniżenia odporności w czasie infekcji lub przeciążenia (stresu) u tych zwierząt. Prowadzone badania z wykorzystaniem makrofagów bydlęcych, zainfekowanych wirusem BVD (bovine viral diarrhea) i stymulowanych interferonem- γ (IFN- γ) wykazały, że stymulacja tak przygotowanych makrofagów ligandami dla receptorów TLR2 i 4 prowadzi do produkcji NO i TNF (tumor necrosis factor) (7). Takiego efektu nie zaobserwowano stymulując TLR3 i 9 (7). Rolę receptorów TLR wykazano także w odporności w czasie zapalenia wymienia u bydła, czego nie potwierdzono w przypadku TLR9 (9). Z kolei badania wykonane przez zespół Menzies (17) dowiodły, że ze względu na inny rodzaj patogenów „atakujących” układ powłokowy u bydła, w stosunku do człowieka (3), ekspresja TLR7 jest intensywniejsza w skórze u bydła. Oceniając udział komórek układu odpornościowego w odpowiedzi na stymulację ligandami bydlęcych TLR, wykazano (25), że komórki dendrytyczne (DC) posiadają odmienną reaktywność w stosunku do makrofagów, gdyż stymulacja ich poprzez TLR prowadzi do produkcji czynnika martwicy nowotworów – TNF, jednakże DC produkują dodatkowo więcej IL-12, natomiast makrofagi więcej IL-10.

Świnie

Badania dotyczące receptorów Toll-podobnych wykazały, że u tego gatunku zwierząt opisano najbardziej zbadany TLR4, a także TLR2, TLR6 i TLR9 (18, 20). Potwierdzono także u tego gatunku zwierząt dużą konserwatywność w obrębie całej rodziny receptorów Toll-podobnych (18). Wykazano (20), że w zależności od ekspresji TLR4, występującego na monocytach i komórkach dendrytycznych (DC – dendritic cells) – oznaczonych jako moDC (monocyte-derived DC), odpowiedź tych komórek jest najsilniejsza po połączeniu się z kwasem lipotejchowym (LTA). Natomiast stymulując LPS monocyty świni stwierdzono (20), że już w 2-4 h po aktywacji dochodzi do gwałtownego wzrostu ekspresji receptora TLR4, po czym ilość tego znacznika spada. Taki spadek wartości nie miał miejsca w przypadku analogicznych badań przeprowadzonych u ludzi, co prawdopodobnie związane jest z od-

mienną kinetyką mRNA dla TLR4 u ludzi i świń (20). Analiza genetyczna receptorów TLR2 i TLR6 (oznaczonych jako PoTLR2 i PoTLR6) wykazała (18), że posiadają one wiele elementów wspólnych z analogicznymi receptorami u ludzi i myszy. Wykazano, że geny kodujące PoTLR2 i PoTLR6 u tych zwierząt, mimo że są zlokalizowane na chromosomie 8, natomiast u ludzi na chromosomie 4, to jednakże są do siebie bardzo podobne (18). Ponadto dowiedziono, że PoTLR2 i PoTLR6, biorą udział w patogenezie chorób u świń wywołanych na tle *Mycoplasma hyopneumoniae*, jako że w czasie tego zakażenia doprowadzają do obniżenia syntezy TNF- α (18), co obserwowano także u ludzi i myszy, podczas infekcji *Mycoplasma sp.* (3). W przypadku TLR9 dowiedziono, że podobieństwo nukleotydowe TLR9 u świni wynosi około 82% w stosunku do TLR9 u człowieka i około 75% do TLR9 w stosunku do myszy (22). Wykazano, że u tego gatunku zwierząt, w przeciwieństwie do ludzi, u których TLR9 występuje na monocytach i komórkach dendrytycznych pochodzenia plazmocytoidalnego (3), znacznik ten jest obecny oprócz monocytów i komórek dendrytycznych serii mieloidalnej, także na komórkach kępek Peyera (20, 22). Ponadto zarejestrowano (20), podobnie jak u ludzi i myszy (3), że traktowanie monocytów świń łańcuchem poly IC, LPS lub LTA wzmacnia ekspresję TLR9 (20), co może tłumaczyć dobry efekt odporności jaki otrzymuje się u świń, po podaniu bakteryjnych preparatów boźcowych.

Psy

U psów opisano jedynie znacznik TLR2, TLR4 i TLR9 (1, 2, 10). Analiza sekwencji genu kodującego TLR2 u psów wykazała, że cechuje się on wysokim stopniem homologii (91%) z tym samym genem u ludzi (2), natomiast w stosunku do innych zwierząt procent homologii wynosi odpowiednio: mysz – 72,9%, szczur – 73,2%, bydło – 83,1%, koń – 85,1% i świnia – 80,7% (13). U psów podstawowym ligandem dla TLR2 jest LTA (2) i w największej ilości występuje on na powierzchni granulocytów, monocytów i limfocytów (u człowieka na monocytach, neutrofilach i komórkach dendrytycznych) (3)), a także w węzłach chłonnych, płucach, wątrobie, śledzionie, pęcherzu moczowym, trzustce, jelitach oraz w skórze, gdzie nie stwierdza się TLR2 u człowieka (13). Dowiedziono także, że dobrą aktywność receptor ten u psów wykazuje po stymulacji bakteriami Gram-ujemnymi oraz pasożytami, takimi jak *Leishmania sp.* (2), co również zarejestrowano u człowieka i myszy, u których dodatkowo taki efekt obserwuje się po infekcji *Bacteroides subtilis* i *Yersinia sp.* (3). Stąd przyjęto, że opisana istotna rola TLR2 u ludzi i u myszy w infekcjach wywołanych wspomnianymi patogenami (3) jest także potwierdzona u psów (2). Kolejnym receptorem z tej rodziny, którego rolę wykazano w odporności u psów, jest TLR4 (1). Badania genetyczne tego receptora u psów potwierdziły jego konserwatywność, charakterystyczną także

dla ludzi i myszy (3), jak też są dowodem, że podobieństwo nukleotydowe TLR4 u psów w stosunku do ludzi sięga 77-83,6% (1). Nadto wykazano, analizą RT-PCR, że istnieją różnice dotyczące ilości mRNA psiego TLR4 w zależności od miejsca ekspresji (1). Stwierdzono, że najwięcej TLR4 u tych zwierząt znajduje się, podobnie jak u ludzi (3), na leukocytach krwi obwodowej oraz na komórkach śledziony, żołądka oraz jelita cienkiego, natomiast stosunkowo niewielkie ilości zarejestrowano w wątrobie (1). U psów obecności tego znacznika nie wykazano w jelicie grubym oraz skórze (1). Ashina i wsp. (1) utrzymują, że receptor TLR4 może pełnić istotną rolę jako swoisty sensor LPS i składników ściany grzybów, stąd przyjmuje się, że jego udział w stymulacji UO może być zbliżony do gruntownie już udokumentowanej roli tego receptora u człowieka i myszy (3). Warto dodać, że receptor TLR4 jest pierwszym z opisanych receptorów z rodziny Toll-podobnych u ssaków i w kompleksie z CD14, CD11b/CD18, po połączeniu się z LPS, fimbriami bakteryjnymi, peptydoglikanem bakterii Gram-ujemnych, kwasami uronowymi bakterii Gram-dodatnich, bakteryjnym HSP60 oraz białkami wirusa syncytialnego – RSV, bardzo silnie aktywuje układ odpornościowy człowieka (3). Stwierdzono także (10), że homologia sekwencji aminokwasowej TLR9 u psów wynosi 80-90% w stosunku do TLR9 kota, bydła, człowieka, myszy i świni (10). Także podobieństwo w budowie strukturalnej i zawartości LRR (leucine-rich repeats) w tym TLR, spowodowało, że sugeruje się, iż rola jego w infekcjach u psów jest zbliżona do roli, jaką opisano u ludzi, jako że znacznik ten bierze udział w zwalczaniu infekcji bakteryjnych, w tym również przy zakażeniu *Mycobacterium tuberculosis* i *Chlamydia sp.* oraz w zakażeniach wirusowych, między innymi wirusami HSV-1, HSV-2, RSV i MCMV (3).

Koty

U tych zwierząt opisano istnienie dziewięciu receptorów Toll-podobnych, to jest od 1 do 9 (TLR1-TLR9) (1, 11). Badania z wykorzystaniem metody real-time PCR, wykazały iż najwięcej TLR1 znajduje się w śledzionie, co może sugerować zasadniczą rolę tego receptora w reakcjach odpornościowych, w tym ważnym narządzie limfatycznym (11). Natomiast stwierdzona wysoka ekspresja TLR2-TLR5 oraz TLR8 i TLR9 u kotów w krezkowych węzłach chłonnych, przy stosunkowo małej ilości TLR1, 4 i 6, może sugerować ograniczoną zdolność aktywacji UO po związaniu się ich z lipopeptydami (TLR1 i TLR6) i lipopolisacharydami (TLR4) (11). Najwyższą koncentrację TLR7 i 9 wykazano w grasicy (11), zaś TLR4 na komórkach płuc, pęcherza moczowego oraz na leukocytach krwi obwodowej (1). W mniejszych ilościach TLR4 rejestruje się na komórkach nerek, wątroby, śledziony oraz jelita grubego, natomiast najmniejsze ilości notowano w trzustce i jelicie cienkim (1). Dowiedziono także, że podobieństwo TLR4 u kotów w stosunku do TLR4

u psów wynosi 77,6% oraz 62-78% do TLR4 u człowieka (1). Udowodniono także, że znacznik TLR5 wiążąc się z flagelliną bakterii, zwiększa odporność u kotów, co zgodne jest z jego opisaną rolą u ludzi, gdzie stwierdzono także (3) wzrost odporności po połączeniu się jego z flagelliną, w wyniku aktywacji monocytów, komórek DC, NK, a także limfocytów T.

Drób

U drobiu opisano obecność TLR1-6 oraz TLR10 (8, 12, 14). Ze względu na fakt, że ptaki posiadają zdecydowanie inną konstrukcję genomu w porównaniu do ssaków, stwierdza się, że różnice dotyczące TLR u ptaków nie tylko wynikają z ich struktury i funkcji, ale także z dróg ich aktywacji (15). Stwierdzono, że podobieństwo TLR2 i TLR4 u drobiu w stosunku do analogicznych receptorów u człowieka, wynosi tylko około 55% (12, 14). Największa ilość TLR w tkankach drobiu (oznaczonych jako chTLR) dotyczyła receptorów chTLR1, 3, 4, 5, 6, 10 (12). Wykazano, że duża ekspresja chTLR1, 6 i 10 jest na komórkach śledziony i nerek, natomiast analogiczną ekspresję chTLR4 stwierdzono na makrofagach, w tym także na komórkach Browicz-Kupffera w wątrobie (12). Określono także, że najistotniejszymi z punktu widzenia immunologii u ptaków są: chTLR1, chTLR2 i chTLR7, gdyż najwyższą ich ekspresję stwierdza się w śledzionie i wątrobie (12). Ponadto, ze względu na miejsce występowania, chTLR2 u tych zwierząt, podzielono je na dwa typy: chTLR2 typ I, występujący na heterofilach i komórkach T z receptorem $TCR\alpha\beta+$ oraz chTLR2 typ II, występujący w większości na komórkach B posiadających receptor CD8+ (8, 12, 14). Istnieje hipoteza, iż obecność dwóch typów chTLR2 związana jest z duplikacją pierwotnej formy tego receptora u ptaków (8). Wykazano (8), że typ I chTLR2 cechuje się mniejszą reaktywnością na receptory takie jak MALP-2, w porównaniu z typem 2 chTLR2 i jest mniej aktywny w wyniku połączenia się z LPS. Natomiast chTLR2 typu II pod względem funkcjonalności posiada cechy zbliżone do TLR2 u ludzi, jako że aktywność jego powstaje po połączeniu się z lipoproteinami i LPS bakteryjnym (8). Dowiedziono również (14), że chTLR2 typu II oraz chTLR4 odpowiadają u ptaków za wzrost odporności w trakcie zakażeń *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Mycobacterium bovis*. Udowodniono także, że chTLR4 (3, 14), podobnie jak ma to miejsce u człowieka i u myszy, bierze udział w wzbudzaniu odporności wobec *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* i największy konserwatyzm strukturalny wykazuje jego domena TIR. Dil i wsp. (4), wykazali, że występowanie u drobiu TLR2 i TLR4 może zależeć od gatunku ptaków, jako że różne gatunki tych zwierząt wykazują odmienną odporność na patogeny, takie jak *E. coli*, *S. flexneri*, *S. marcescens*, *S. typhimurium*, a odporność ta warunkowana jest niezależnie od gatunku drobiu heterofilami (odpowiedniki neutrofilii u ssaków) (6). Dowie-

dziono również (15), że transmisja sygnału TLR u drobiu charakteryzuje się obecnością swoistej dla drobiu molekuly LEAP-2 (liver-expressed antimicrobial peptide), której nie zarejestrowano u ssaków.

Podsumowanie

Receptory Toll-podobne stały się ogromnie istotnym elementem w zrozumieniu mechanizmu aktywacji układu odpornościowego, a badania pokazują, że znaczniki te są nie tylko ważne u człowieka i myszy, wokół których koncentrowały się dotychczasowe badania (4, 21-26), ale także u zwierząt gospodarskich. Natomiast poznanie dróg aktywacji UO u ssaków poprzez TLR, w tym u zwierząt gospodarskich, może przyczynić się do bliższego poznania mechanizmów wspomagających działanie UO i poprawy stanu zdrowia zwierząt, bez których środowisko życia człowieka byłoby niewyobrażalnie ubogie.

Piśmiennictwo

- Ashina Y., Yoshioka N., Kano R., Moritomo T., Hasegawa A.: Full-length cDNA cloning of Toll-like receptor 4 in dogs and cats. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2003, 96, 159-167.
- Bazzocchi C., Mortarino M., Comazzi S., Bandi C., Franceschi A., Genchi C.: Expression and function of Toll-like receptor 2 in canine blood phagocytes. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2005, 104, 15-19.
- Deptula W., Tokarz-Deptula B., Niedźwiedzka P.: Rola i znaczenie receptorów Toll-podobnych w odporności. *Post. Mikrobiol.* 2006, 45, 112-124.
- Dil N., Qureshi M. A.: Differential expression of inducible nitric oxide synthase is associated with differential Toll-like receptor-4 expression in chicken macrophages from different genetic backgrounds. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2002, 8, 191-207.
- Eicher S. D., McMunn K. A., Hammon H. M., Donkin S. S.: Toll-like receptors 2 and 4, and acute phase cytokine gene expression in dexamethasone and growth hormone treated dairy calves. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2004, 98, 115-125.
- Farnell M. B., Crippen T. L., He H., Swaggerty C. L., Kogut M. H.: Oxidative burst mediated by toll like receptors (TLR) and CD14 on avian heterophils stimulated with bacterial toll agonists. *Dev. Comp. Immunol.* 2003, 27, 423-429.
- Franchini M., Schweizer M., Matzener P., Magkouras I., Sauter K.-S., Mirkovitch J., Peterhans E., Jungi T. W.: Evidence for dissociation of TLR mRNA expression and TLR-agonist-mediated functions in bovine macrophages. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2006, 110, 37-49.
- Fukui A., Inoue N., Matsumoto M., Nomura M., Yamada K., Matsuda Y., Toyoshima K., Seya T.: Molecular cloning and functional characterization of chicken Toll-like receptors. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 47143-47149.
- Goldammer T., Zerbe H., Molenaar A., Schuberth H.-J., Brunner R. M., Kata S. R., Seyfert H.-M.: Mastitis increases mammary mRNA abundance of β -defensin 5, Toll-like receptor 2 (TLR2), and TLR4 but not TLR9 in cattle. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004, 11, 174-185.
- Hashimoto M., Asahina Y., Sano J., Kano R., Moritomo T., Hasegawa A.: Cloning of canine Toll-like receptor 9 and its expression in dog tissues. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2005, 106, 159-163.
- Ignacio G., Nordono S., Howard K. E., Dean G. A.: Toll-like receptor expression in feline lymphoid tissues. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2005, 106, 229-237.
- Iqbal M., Philbin V. J., Smith A. L.: Expression patterns of chicken Toll-like receptor mRNA in tissues, immune cell subsets and cell lines. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2005, 104, 117-127.
- Ishii M., Hashimoto M., Oguma K., Kano R., Moritomo T., Hasegawa A.: Molecular cloning and tissue expression of canine Toll-like receptor 2 (TLR2). *Vet. Immunol. Immunopath.* 2006, 110, 87-95.
- Leveque G., Forgetta V., Morroll S., Smith A. L., Bumstead N., Barrow P., Loredó-Osti J. C., Morgan K., Malo D.: Allelic variation in TLR4 is linked to susceptibility to *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in chickens. *Infect. Immun.* 2003, 71, 1116-1124.
- Lynn D. J., Lloyd A. T., O'Farrelly C.: In silico identification of components of the Toll-like receptor (TLR) signaling pathway in clustered chicken expressed sequence tags (ESTs). *Vet. Immunol. Immunopath.* 2003, 9, 177-184.
- Majewska M., Szczepanik M.: Rola receptorów toll-podobnych (TLR) w odporności wrodzonej i nabytej oraz ich funkcja w regulacji odpowiedzi immunologicznej. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2006, 60, 52-63.
- Menzies M., Ingham A.: Identification and expression of Toll-like receptors 1-10 in selected bovine and ovine tissues. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2006, 109, 23-30.
- Muneta Y., Uenishi H., Kikuma R., Yoshihara K., Shimoji Y., Yamamoto R., Hamashima N., Yokomizo Y., Mori Y.: Porcine TLR2 and TLR6: Identification and their involvement in *Mycoplasma hyopneumoniae* infection. *J. Interferon Cytokine Res.* 2003, 23, 583-590.
- O'Neill L. A. J.: TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat. *Trends Immun.* 2004, 25, 687-693.
- Raymond C. R., Wilkie B. N.: Toll-like receptor, MHC II, B7 and cytokine expression by porcine monocytes and monocyte-derived dendritic cells in response to microbial pathogen-associated molecular patterns. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2005, 107, 235-247.
- Rifkin I. R., Leadbetter E. A., Busconi L., Viglianti G., Marshak-Rothstein A.: Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. *Immunol. Rev.* 2005, 204, 27-42.
- Shimosato T., Kitazawa H., Katoh S., Tomioka Y., Karima R., Ueha S., Kawai Y., Hishinuma T., Matsushima K., Saito T.: Swine Toll-like receptor 9 recognizes CpG motifs of human cell stimulant. *Bioch. Biophys. Acta* 2003, 1627, 56-61.
- Szczepański M. J., Góralski M., Mozer-Lisewska I., Samara H., Żeromski J.: Rola receptorów Toll-podobnych w odporności. *Post. Biol. Kom.* 2004, 31, 543-561.
- Takeda K., Akira S.: Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.* 2005, 17, 1-14.
- Werkling D., Hope H. C., Howard C. J., Jungi T. W.: Differential production of cytokines, reactive oxygen and nitrogen by bovine macrophages and dendritic cells stimulated with Toll-like receptor agonists. *Immunology* 2004, 111, 41-52.
- Werkling D., Jungi T. W.: Toll-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2003, 91, 1-12.
- White S. N., Taylor K. H., Abbey C. A., Gill C. A., Womack J. E.: Haplotype variation in bovine Toll-like receptor 4 and computational prediction of a positively selected ligand-binding domain. *Proc. natn. Akad. Sci. USA* 2003, 100, 10364-10369.
- White S. N., Kata S. R., Womack J. E.: Comparative five maps of bovine toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 regions. *Mamm. Genome* 2003, 14, 149-155.

Adres autora: prof. dr hab. Wiesław Deptuła, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@sus.univ.szczecin.pl