

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta
Katedra buněčné biologie



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Evoluční význam polymorfismu receptorů vrozené imunity

*Evolutionary Implications of Innate Immunity Receptors
Polymorphism*

Zuzana Bainová

Školitel: RNDr. Michal Vinkler

Praha 2010

Poděkování

Děkuji především svému školiteli RNDr. Michalu Vinklerovi za trpělivou pomoc a velmi cenné rady.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci „Evoluční význam polymorfismu receptorů vrozené imunity“ vypracovala sama s použitím uvedené literatury a na základě konzultací se svým školitelem.

Abstrakt:

Interakce hostitele s jeho parazity je důležitým zdrojem evolučních změn na obou stranách. Adaptační přizpůsobení na straně hostitele vzhledem k parazitům lze nalézt především v imunitním systému a obzvláště v jeho receptorovém aparátu, který se dostává do přímého kontaktu se strukturami parazitů. Mezi receptory vrozené imunity se řadí tzv. pattern recognition receptory (*pattern recognition receptors*, PRRs). PRRs detekují struktury parazita (tzv. *pathogen-associated molecular patterns*; PAMPs, například lipopolysacharidy, flagelin, peptidoglykany) či poškozené tkáně hostitele (*damage-associated molecular patterns*; DAMPs, například proteiny teplotního šoku, *heat shock proteins*). Přestože jsou tyto molekuly značně evolučně konzervativní, ukazuje se, že se jedná o poměrně polymorfní receptory a to na mezidruhové i vnitrodruhové úrovni. I minoritní alely se mohou vyskytovat v populacích v poměrně vysokých frekvencích. Byly prokázány asociace jednotlivých alel různých PRRs s rozmanitými infekčními i autoimunitními chorobami. Právě vztah daného polymorfního receptoru k různým chorobám by mohl představovat hnací sílu evoluce těchto receptorů. Zájem o studium polymorfismu PRRs v posledních letech rychle roste. Většina prací se ale omezuje pouze na studium lidských populací, nebo na laboratorní či hospodářská zvířata. Přitom ani v jedné z těchto skupin prakticky neexistují populace vystavené přirozeným selekčním tlakům. Naše znalosti evolučních mechanismů, které utvářejí a udržují variabilitu PRRs v populacích vystavených přirozeným podmínkám, jsou tudíž jen velmi neúplné. Výzkum evolučních příčin a důsledků genetického polymorfismu v PRRs by se proto měl zaměřit také na volně žijící živočichy.

Klíčová slova:

Alelická variabilita, autoimunitní choroby, evoluce, imunogenetika, infekční nemoci, interakce hostitel–parazit, patogen, pattern recognition receptory, polymorfismus, přírodní výběr

Abstract:

Interactions between hosts and their parasites are considered to be one of the major forces driving animal evolution. It can be assumed that the evolutionary changes will occur especially in host molecules directly involved in these interactions. The first line of host defense is formed by innate immunity receptors among which also pattern recognition receptors (PRRs) belong. PRRs detect the presence of parasites at the beginning of their invasion by binding characteristic structures of their bodies (so called pathogen-associated molecular patterns, PAMPs, e. g. lipopolysaccharide, flagellin or peptidoglycans) or abnormal self molecules (damage-associated molecular patterns, DAMPs, e.g heat shock proteins). Although this mechanism of immune system activation is based on the recognition of ligands that are relatively evolutionarily conservative in pathogens, growing body of evidence suggests that PRRs are highly polymorphic on both interspecific and intraspecific level. High frequencies of minority alleles can be observed in most populations studied. It has been proven that particular alleles of many PRRs may associate with increased or decreased resistance to various infectious or autoimmunity diseases. Relationship between polymorphic receptor and a disease could be the main force, which shapes the evolution of these receptors. This field of research undergoes currently an enormous progress. However, most of the studies conducted so far were performed in various human populations or in laboratory animals and livestock, where non-natural evolutionary circumstances occur and artificial selection plays a key role. Thus, our knowledge of the natural selection forces shaping evolution of PRRs in free-living organisms, i.e. most organisms forming the biodiversity of the wildlife on Earth, is only limited. Further research in animal populations exposed to natural evolutionary conditions is therefore needed.

Key words:

Allelic variability, autoimmunity, evolution, immunogenetics, infectious diseases, host–parasite interactions, natural selection, pathogen, pattern recognition receptor, polymorphism

Jazyková poznámka:

Moderní imunologie a evoluční biologie jsou velmi progresivní vědní obory, v nichž je přirozeně drtivá většina publikací psána v anglickém jazyce. Mnoho jmen molekul a dalších odborných termínů nemá ustáleny své české ekvivalenty, a proto i já ve své bakalářské práci používám především anglické názvy, resp. jejich počeštěné obdoby (například pattern recognition receptory, fitness). Tam, kde je to vhodné (především názvy molekul), využívám při opakování v textu zažité zkratky, pocházející většinou z angličtiny, přičemž jim nechávám i původní příponu -s, pokud se jedná o množné číslo. Mnohé molekuly jsou také známy pod několika rozdílnými názvy, při prvním výskytu v textu se je snažím uvést všechny, dále pak pro přehlednost používám jejich nejústálenější jméno, resp. to ze jmen, které je nejvíce systematické.

Obsah

1 Úvod	6
2 Genetický polymorfismus – principy evoluční biologie	8
3 Pattern recognition receptory (PRRs) a jejich polymorfismus	9
3.1 Toll-like receptory (TLRs).....	12
3.2 Nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing receptory (NLRs).....	15
3.3 Retinoic acid-inducible gene-like receptory (RLRs).....	16
3.4 Lektinové receptory C-typu (CTLRs).....	17
3.5 Pentraxiny.....	21
4 Udržování polymorfismu PRRs v populacích	22
5 Závěr	25
Seznam zkratk	26
Seznam použité literatury	28
Příloha	40

1 Úvod

Živé organismy neustále čelí útokům potenciálně patogenních parazitů. Parazitem je myšlen takový organismus, který na úkor hostitele získává živiny či si plní další biologické potřeby, a tím snižuje biologickou zdatnost (fitness) hostitele. Patogenem je pak takový parazit, který je schopen způsobit hostiteli onemocnění (Clayton & Moore, 2004). Jako obrana proti útokům potenciálně patogenních parazitů se u všech organismů vyvinul různě komplikovaný imunitní systém. Ten lze pro jednoduchost rozdělit na dvě složky – imunitu vrozenou a adaptivní. Obě tyto složky jsou těsně provázány a funkčně je nelze od sebe odloučit (Pasare & Medzhitov 2005). To je dáno jejich evolučním původem; vrozená imunita je rozmanitým souborem původnějších obranných mechanismů, které byly v evoluční linii obratlovců doplněny adaptivními složkami založenými na somatických rekombinacích imunoglobulinových receptorů (Danilova 2006). Největší rozdíl mezi vrozenou a adaptivní imunitou

spočívá právě v tom, jak jsou utvářeny receptory a jakou vykazují míru specifity. Zatímco receptory adaptivní imunity (povrchové imunoglobuliny B-lymfocytů, *B-cell receptor* – BCR a T-receptory T-lymfocytů, *T-cell receptor* – TCR) se vyskytují díky rekombinacím (popř. u některých druhů díky genové konverzi) v mnoha variacích a jsou vysoce specifické ke konkrétním antigenním epitopům, detekce prostřednictvím germinálně kódovaných receptorů vrozené imunity je založená na obecné identifikaci různých strukturních prvků parazitálních molekul. Právě díky předpřipravenosti receptorového aparátu reaguje vrozená imunita, na rozdíl od adaptivních složek, prakticky okamžitě i v případě primární infekce a tvoří tak vždy první linii obrany organismu proti parazitům (Medzhitov & Janeway 2000).

Mezi receptory vrozené imunity patří tzv. pattern recognition receptory (PRRs), které rozpoznávají přítomnost evolučně známých konzervativních patogenních struktur (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs; Akira et al. 2006). Některé z nich reagují obdobným způsobem na netypický výskyt tělu vlastních molekul (tzv. *damage-associated molecular patterns* – DAMPs, např. přítomnost intracelulárních molekul v extracelulárním prostoru v důsledku poškození buněk; Lee & Seong 2009). Ne všechny receptory vrozené imunity patří mezi PRRs. Mezi buňky vrozené imunity se tradičně počítají např. i NK-buňky (z ang. *natural killer cells*), které však exprimují receptorový aparát podobný jiným buňkám lymfoidní linie (Sun & Lanier 2009). Tyto a další receptory vrozené imunity detekují přítomnost jiných molekul téhož organismu. Jejich evoluce proto odráží evoluci jejich ligandů a ta je patrně z velké části neutrální. Mezi parazity a jejich hostiteli však probíhá neustálá koevoluce, která má za následek vznik adaptivních přizpůsobení na obou stranách. To vyjadřuje princip Červené královny, podle kterého na každou evoluční změnu parazita umožňující překonání imunitního systému hostitele odpovídá hostitel evolučním vylepšením vedoucím k potlačení parazita a naopak (Flegr 2005a). Tyto procesy se na straně hostitele projeví nejvíce právě ve změnách struktury molekul, které přímo interagují s parazitárními molekulami. Ostatní receptory detekující tělu vlastní ligandy, stejně tak jako vnitřní součásti signálních kaskád nejspíše ve většině případů podléhají spíše purifikující selekci (např. Smirnova et al. 2000), pokud se nejedná o molekuly, jejichž funkce či exprese je parazitem manipulována. Naproti tomu u receptorů účastnících se přímo detekce parazita můžeme očekávat pozitivní resp. cyklickou selekci, která může vést v případě existence polymorfismu k balancující selekci udržující genetickou variabilitu v populaci hostitele v čase. Ve své bakalářské práci proto budu věnovat pozornost pouze receptorům tradičně se řadícím mezi PRRs a to právě ve vztahu k evolučnímu významu jejich polymorfismu, který je, na rozdíl od polymorfismu MHC molekul zúčastněných v adaptivní imunitě, v evoluční imunologii obecně poněkud opomíjen (Acevedo-Whitehouse & Cunningham 2006, Vinkler & Albrecht, 2009). Zároveň se budu ve své práci zabývat variabilitou PRRs pouze u obratlovců, neboť u nich je polymorfismus těchto receptorů nejlépe prostudován.

2 Genetický polymorfismus – principy evoluční biologie

Genetický polymorfismus je definován jako dlouhodobý výskyt dvou nebo více alel v populaci v takových frekvencích, které nemohou být vysvětleny opakovaným vznikem mutace (King et al., 2006). Co do rozdílnosti alel rozeznáváme několik typů genetického polymorfismu: bodovou substituci (záměna jednoho nukleotidu v sekvenci za jiný, *single nucleotide polymorphism* – SNP), repetici (opakování určité sekvence), delecii (ztráta úseku sekvence), translokaci (přesunutí části sekvence), inzerci (vlození určitého úseku sekvence), inverzi (změnu orientace sekvence) a duplikaci (zdvojení určité sekvence). Ne všechny změny v DNA se přímo projeví ve struktuře proteinů. U většiny obratlovců k četným změnám (dokonce patrně k většině změn) dochází mimo samotné geny, tedy v nekódujících oblastech, které tvoří převážnou část genomu a jejichž funkce, mají-li nějakou, není příliš známa (Gregory 2005). Dá se předpokládat, že jakékoliv změny v těchto úsecích jsou evolučně neutrální a patrně na ně nepůsobí selekce. To však neplatí pro mutace v oblasti promotoru či v regulačních oblastech exprese a v intronech, které rovněž nemění vlastní sekvenci kódujících úseků DNA, a přesto mohou významně ovlivnit funkci proteinu, např. změnou mírou jeho exprese (Wang et al. 2005). Ještě větší význam mají odlišnosti v kódující oblasti genu, která určuje sekvenci aminokyselin v proteinu, tedy jeho primární strukturu ovlivňující i jeho strukturu sekundární a terciální. Jednotlivé záměny nukleotidů v kódující oblasti genu se ale nemusí projevit v primární sekvenci proteinu vždy. Genetický kód je degenerovaný (většina aminokyselin je kódována více než jedním tripletem) a tedy jednobodová záměna v tripletu nemusí způsobit záměnu aminokyseliny v sekvenci. Přesto mohou i tyto synonymní záměny (tzv. *silent substitutions*) ovlivňovat výsledné procesy v buňce, např. změnami expresní aktivity, nebo ovlivněním stability produktu (Hunt et al. 2009).

Uvážíme-li, že velká část znaků je založena na aktivitě či strukturní funkci proteinů, je patrné, že genetický polymorfismus přímo ovlivňuje fenotypovou variabilitu mezi jedinci. V populaci se polymorfismus často udržuje po mnoho generací, což se může realizovat několika mechanismy, souhrnně označovanými jako balancující selekce (*balancing selection*). Jedním z typů balancující selekce je frekvenčně závislá selekce (*frequency dependent selection*). Ta nastává v případě, že selekční hodnota určité alely negativně koreluje s její frekvencí v populaci. Pokud frekvence alely přesáhne určitý rovnovážný stav, stane se alela pro svého nositele nevýhodnou, což sníží výslednou fitness jejího nositele a způsobí pokles frekvence této alely v populaci. V interakci hostitel–parazit se jedná například o situaci, kdy se v populaci hostitele vyskytují současně dva genotypy parazita, přičemž hostitelé nesoucí určitou alelu jsou rezistentní k jednomu genotypu parazita, ale zároveň vnímaví k druhému, zatímco u hostitelů nesoucích alternativní alelu je vztah k oběma parazitům opačný. Jelikož se v populaci hostitele bude šířit vždy ten genotyp parazita, který bude schopný infikovat nejběžnější genotyp hostitele, ustanoví se v populaci hostitele i parazita frekvenčně závislá rovnováha omezující

výkyvy početnosti zúčastněných alel. V případě vychýlení z rovnováhy budou mít větší fitness nositelé vzácnější alel (např. různé kmeny myši jsou různě citlivé k různým klonům prvoka *Plasmodium yoelli* Sayles & Wassom 1988).

Dalším mechanismem udržujícím polymorfismus v populaci, je selekce ve prospěch heterozygotů. Ta nastává v situaci, kdy je fitness heterozygotů vyšší, než fitness obou typů homozygotů, například pokud je jedinec s heterozygotním genotypem rezistentní k většímu spektru parazitů. Nejznámějším příkladem působení tohoto mechanismu je rezistence k malárii versus srpkovitá anémie, kdy homozygoti nesoucí mutantní gen pro hemoglobin trpí závažnými problémy a umírají mladí, heterozygotní nositelé této alely mají sice sníženou vitalitu, ale jsou odolnější k působení krevničky (rod *Plasmodium*), což představuje výhodu v malarických oblastech (Aidoo et al., 2002).

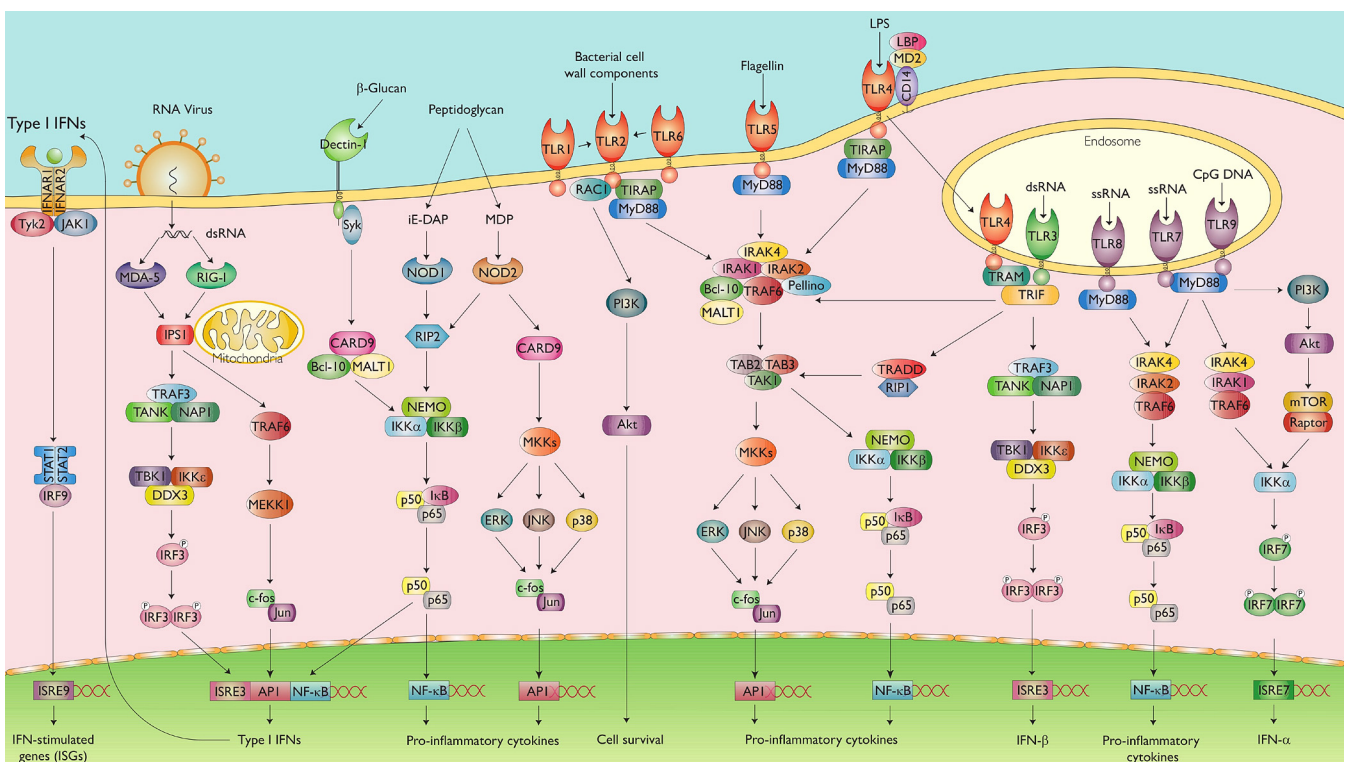
V případě, že se dva genové lokusy nacházejí na chromozomu blízko sebe, jsou tzv. ve vazbě. Tím je mezi nimi velmi snížena pravděpodobnost rekombinace. Selektce působící na alely prvního z těchto genů tak může ovlivňovat i frekvence jinak selekčně neutrálních nebo i lehce nevýhodných alel druhého genu (tzv. evoluční svezení se – *hitch-hiking effect*; Kojima & Schaffer, 1967). Pokud je první gen udržován v polymorfním stavu některým z výše uvedených mechanismů, mohou být vysoce variabilní i geny v jeho těsném okolí, které balancující selekci samy nepodléhají (Kamau & Charlesworth, 2005).

Vedle výše uvedených mechanismů hraje také roli struktura a velikost populace. Zatímco selekce se uplatňuje především ve velkých populacích, v menších, početně fluktuujících nebo jednotlivých subpopulacích, na které je rozdělena mateřská metapopulace, má vliv na variabilitu také genetický drift, tedy náhodné přenesení určitého genotypu do další generace (Flegr, 2005b). Evoluční svezení se a genetický drift jsou ale procesy stochastické, nezávislé na působení selekčního tlaku na daný gen. V dalších částech práce se budu ve vztahu k polymorfismu PRRs zabývat pouze nenáhodnými selekčními procesy, protože právě ty mohou mít klíčový význam pro pochopení praktického významu evolučního rozrůznění těchto molekul.

3 Pattern recognition receptory (PRRs) a jejich polymorfismus

Jak již bylo zmíněno v úvodu, k rozpoznávání tělu cizích, potencionálně patogenních částic využívá vrozená složka imunitního systému především PRRs, které jsou kódovány v germinální linii a tudíž předem připravené k detekci parazita (Medzhitov & Janeway, 2000). Počet různých typů receptorových molekul interagujících s parazitárními antigeny je nesrovnatelně vyšší než v případě receptorů adaptivní imunity. Pokud mechanismy adaptivní imunity využívají k detekci infekce v principu dvou typů receptorů (TCR a BCR), pak mechanismy vrozené imunity disponují řádově desítkami různých

receptorových molekul o různé struktúře, zacílené k detekci různých antigenů a využívajících různé signální dráhy. Také počet různých typů buněk nesoucích PRRs je mnohem vyšší než u receptorů adaptivní imunity. Patří mezi ně makrofágy, dendritické buňky, mastocyty, neutrofilové, eozinofily, heterofily, NK buňky, ale i B a T-lymfocyty (Janeway & Medzhitov, 2002, Farnell et al., 2003). PRRs se nachází i na „neimunitních“ buňkách endotelu, fibroblastech, buňkách střevních epitelů a dalších. Navázání ligandu na receptor indukuje imunitní odpověď, například zánět. V příslušné buňce dochází ke spuštění signální kaskády vedoucí k aktivaci některého z transkripčních faktorů (např. AP-1, NF-κB, IRFs; Bonizzi & Karin 2004). Tím se změní jednak exprese receptorových molekul buňky (např. PRR, Vinkler et al., 2009), jednak exprese signálních molekul (např. cytokinů, kostimulačních molekul) a v neposlední řadě také exprese efektorových molekul (např. NO) (Janeway & Medzhitov, 2002). Signalizace prostřednictvím PRRs ovlivňuje či přímo koaktivuje prakticky všechny efektorové mechanismy imunity, včetně aktivace komplementu, fagocytózy, indukce apoptózy a aktivace mechanismů adaptivní imunity (Janeway & Medzhitov, 2002). Přehledně jsou signální dráhy zahajované aktivací jednotlivých PRRs znázorněny na obr. 3.1.



Obrázek 3.1: Signální dráhy aktivované jednotlivými PRRs v buňce. Upraveno podle InvivoGen [online] (c2010)

PRRs byly v evoluci optimalizovány k účinné detekci vysoce konzervativních mikrobiálních struktur (tj. PAMPs). Mezi ty patří například bakteriální flagelin, lipopolysacharidy (LPS) gramnegativních bakterií, kyselina teichoová grampozitivních bakterií, nejrozličnější mikrobiální lipopeptidy, nemetylované CpG regiony bakteriální DNA, ssRNA a dsRNA virů a další. Tyto struktury jsou pro detekci potenciálně patogenních organismů vhodné, protože jsou pro přežití mikroorganismu nezbytné a

jejich expresi se tedy parazit nemůže vyhnout (Akira et al., 2006). Zároveň představují struktury charakteristiky společné většímu spektru parazitů. Kromě toho některé PRRs detekují i tělu vlastní molekuly (DAMPs) signalizující poškození tkání a nekrózu. Jedná se typicky o molekuly za normálních okolností přítomné pouze uvnitř buněk, příkladem jsou některé proteiny teplotního šoku (*heat shock proteins* – HSPs).

Ačkoliv počtem typů receptorových molekul jsou mechanismy vrozené imunity bohatší než mechanismy imunity adaptivní, v případě variability jednotlivých typů receptorů je tomu právě naopak. Na rozdíl od receptorů adaptivní imunity, kde může počet strukturních variant B-buněčného i T-buněčného receptoru dosáhnout až 10^{14} respektive 10^{18} , v případě receptorových molekul vrozené imunity je to jen několik málo alel (u jednoho jedince z principu maximálně dvě). Zřejmě právě proto byla polymorfismu receptorů vrozené imunity až do konce minulého století věnována jen nepatrná pozornost. Většina receptorových molekul nebyla známa a obecně zůstával význam vrozené imunity z hlediska funkce imunitního systému jako celku nedoceněn. S postupným objevováním rozmanitosti receptorového aparátu vrozené imunity (zejména právě PRRs) a především s poodhalováním jejich skutečného imunologického významu narůstal postupně i zájem o problematiku mutací a polymorfismu těchto receptorů. Ani v současné době však dosud nemáme dostatek informací o populační variabilitě většiny PRRs. V následujícím přehledu se tedy zaměřím jen na vybrané zástupce některých receptorových rodin.

Polymorfismus receptorů vrozené imunity je v současnosti studován převážně v souvislosti s infekčními a autoimunitními chorobami. Proto nepřekvapí, že ve středu zájmu je především variabilita PRRs v lidské populaci. Určitá pozornost byla věnována i výzkumu asociace polymorfismu těchto receptorů a výskytu nemocí u hospodářských zvířat zejména pro jejich ekonomický význam. Nejčastější metodou výzkumu vlivu polymorfismu těchto genů na výskyt či průběh nemocí je srovnání genotypu nakažených a zdravých jedinců (tzv. *case-control studies*). Úskalí uvedeného přístupu spočívá ovšem ve výběru vhodného kontrolního vzorku, který by měl vykazovat stejné genetické pozadí jako vyšetřovaná skupina pacientů. Dalším problémem je také multifaktoriální původ mnohých chorob a vliv mnoha genů. Rizika asociačních studií ilustruje příklad výzkumu SNP Arg677Trp Toll-like receptoru 2 (TLR2), který se jevil jako rizikový faktor tuberkulózy u tuniské populace (Ben-Ali et al., 2004). V několika dalších studiích u jiných lidských populací se však tyto asociace nepotvrdily (Ryu et al., 2006) a nakonec se ukázalo, že tento domnělý polymorfismus je PCR artefakt vycházející z *TLR2* pseudogenu, který je *TLR2* genu z 93 % podobný (Malhotra et al., 2005). Mnohem přesvědčivější jsou proto výsledky studií ukazující příčinnou funkční souvislost mezi alelickou variabilitou a výskytem dané choroby. Sekvenční proteinová variabilita alel často modifikuje funkci proteinu a tak i celkovou imunitní odpověď na PAMPs či DAMPs, včetně cytokinového profilu. Jednotlivé alely proto působí

Ukazuje se, že různé druhy obratlovců mají svou vlastní sadu TLRs, která obvykle obsahuje 10-12 funkčních TLRs (Akira, 2003, Ishii et al., 2007, Temperley et al., 2008, Rebl et al., 2010). TLRs obratlovců se dělí do šesti rodin (TLR1, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 a TLR11; viz obr. 3.2). TLRs náleží mezi transmembránové proteiny I. typu. Jsou exprimovány buďto do vnější buněčné membrány (např. TLR1, 2, 4, 5, 6 a 10) nebo do membrány endosomů (např. TLR3, 7, 8, 9). U některých skupin obratlovců se vyskytují i solubilní formy TLRs (např. sTLR2; LeBouder et al., 2003 a sTLR4; Iwami et al., 2000 u savců, TLR5 u ryb a obojživelníků; Tsukada et al., 2005). Jednotlivé TLRs se od sebe vzájemně liší svými ligandy (viz tab.1 v příloze). TLRs lokalizované v buněčné membráně rozpoznávají většinou vnější komponenty parazitů, například části buněčné stěny nebo bičíků bakterií, oproti tomu ligandem TLRs orientovaných do endosomů jsou převážně nukleové kyseliny virů a bakterií. Spektrum rozpoznávaných molekul je v některých případech rozšířeno tvorbou heterodimerů (TLR2 buď s TLR1 nebo s TLR6; Ozinsky et al., 2000, Farhat et al., 2008). Jiné TLRs tvoří homodimery (např. TLR3 a TLR4; Leonard et al., 2008). V mnoha případech TLRs při vazbě ligandu asociují s dalšími molekulami na tvorbě aktivačního komplexu, například na vazbě LPS se spolu s TLR4 podílí také CD14 a (nebo) MD-2 (Akashi-Takamura & Miyake, 2008).

Extracytosolická vazebná doména (tj. orientovaná buď do extracelulárního prostoru, nebo do endosomu) TLRs má podkovovitý tvar a v závislosti na druhu TLR obsahuje různý počet vazebných repetitivních bohatých na leucin (*leucin-rich repeat*; LRR). Cytosolická část obsahuje doménu, která je homologická k doméně receptoru pro interleukin 1 (IL-1R) a nazývá se proto TIR doména (*Toll/IL-1R homology domain*; Bowie & O'Neill, 2000). TIR doména zprostředkovává přenos signálu dál do buňky (O'Neill, 2008). Vazba ligandu na LRRs extracelulární domény způsobí změnu konformace proteinu, která umožní TIR doméně asociovat s některým adaptorovým proteinem obsahujícím rovněž TIR doménu (např. TIRAP/Mal, MyD88, TRIF – také známý jako TICAM-1, TRAM nebo SARM; Kawai & Akira, 2007a). Signální dráha pak vede k expresi prozánětlivých cytokinů (Bowie & O'Neill, 2000). Aktivace TLR3, 7, 8 a 9 vyvolává produkci interferonů I. typu (Uematsu & Akira, 2007), které poskytují antivirovou obranu (Kawai & Akira, 2007b). TLRs jsou exprimovány různými druhy imunitních (makrofágy, dendritické buňky, B lymfocyty a některé typy T lymfocytů), ale i neimunitních buněk (fibroblasty, epiteliální buňky) (Zarembek & Godowski, 2002).

Výsledky mnohých prací dokládají relativně vysokou míru polymorfismu TLRs (Georgel et al., 2009). Tato variabilita je asociována s výskytem mnoha lidských nemocí, zahrnující jak infekční choroby, tak imunodeficience i autoimunitní choroby (Cook et al., 2004). V lidském TLR1 se například vyskytuje jednobodová substituce Ile602Ser. Frekvence jejího výskytu se velmi liší mezi populacemi. Podle Johnsona et al. (2007) je velmi často zastoupena u bílých Evropanů (u 66 jedinců, frekvence 75 %), méně častá je u Afričanů (27 jedinců, frekvence 26 %) a u Asiatů je vzácná (21 jedinců, 0 %).

Tento SNP mění aminokyselinovou sekvenci ve spojení mezi transmembránovou a intracelulární doménou receptoru, což vede ke zhoršenému začleňování TLR1 do cytoplazmatické membrány (Schumann et al., 2007) a tím ke snížené odpovědi na lipoproteiny (Hawn et al. 2007). Tato alela je spojována s rezistencí k reverzní reakci lepry. Předpokládá se, že je to způsobeno tím, že díky utlumené signalizaci dochází ke snížení fagocytózy *Mycobacterium leprae* a mikroorganismus se hůře dostává do místa svého působiště – do makrofágů (Misch et al., 2008). U lidského TLR4 se studie nejčastěji zabývají dvěma SNPs, a to záměnou glycinu (Gly) za kyselinu asparágovou (Asp) na pozici 299 a záměnou izoleucinu (Ile) za treonin (Thr) na pozici 399. Zatímco alela 299Gly+399Thr podmiňuje u svých nositelů větší náchylnost k septickému šoku, například v reakci na popáleniny (Barber et al., 2006), záměna 399Ile její působení neutralizuje (Arbour et al., 2000). Příčinou častějšího výskytu alely 299Gly+399Thr u afrických populací by mohla být skutečnost, že nositelé této alely vykazují nižší mortalitu na malárii (Mockenhaupt et al., 2006).

Také mnoho dalších variant TLRs asociuje s infekčními nemocemi: například u lidí polymorfismus TLR2 s infekcemi močového ústrojí (Tabel et al., 2007), boreliózou (Schröder et al., 2005), tuberkulózou (Texereau et al., 2005) a vracejícími se bakteriálními infekcemi (*recurrent bacterial infections*; Kutukculer et al., 2007), TLR7 s hepatitidou C (Schott et al., 2008) a TLR8 s infekcí HIV (Oh et al., 2008) a tuberkulózou (Davila et al., 2008). U kura domácího (*Gallus gallus*) má polymorfismus TLR4 souvislost s náchylností k paratyfální salmonelóze drůbeže (původce *Salmonella enterica* subs. *enterica* sérotyp *Typhimurium*, Leveque et al., 2003), u skotu asociuje polymorfismus TLR1, 2 a 4 s paratuberkulózou (původce *Mycobacterium avium* subs. *Paratuberculosis*, Mucha et al., 2009). V některých případech je riziková kombinace alel různých TLRs, například u lidí TLR4 a TLR9 ve vztahu k plicní aspergilóze (Carvalho et al., 2008).

Také s různými autoimunitními nemocemi má polymorfismus TLRs souvislost, například variabilita TLR4 s Crohnovou chorobou, gastritidou a Bechtěrevovou chorobou. SNPs v TLR1, TLR6 a TLR10 mají protektivní charakter u astmatu (Kormann et al., 2008). Zkoumána byla také souvislost polymorfismu TLRs s výskytem rakoviny, jelikož chronický zánět může být v některých případech jejím rizikovým faktorem. Byla například objevena asociace rakoviny prostaty s polymorfismem *TLR4* genu (Chen et al., 2005) a asociace rakoviny nosohltanu a polymorfismem *TLR3* genu (He et al., 2007). Efekt jednotlivých alelických variant TLRs na výskyt tohoto typu rakoviny může být navíc umocněn interakcí s polymorfismem některé z molekul signální dráhy TLRs; např. Sun et al. (2006) prokázali vztah této rakoviny k polymorfismem v genovém klasru TLR1-6-10 v interakci s polymorfismem genu pro IRAK4. Polymorfismus TLRs byl také studová například u ovcí (Swiderek et al., 2006), skotu (Opsal et al., 2006), prasat (Shinkai et al., 2006, Morozumi & Uenishi, 2009), koní (Vychodilova-Krenkova et al., 2005) a koz (Zhou et al., 2008). Ale jestli tato variabilita má vztah také k funkčním

rozdílům, čeká stále na objasnění. Vedle výše uvedené alelické variability v populacích, dalším předmět zkoumání představují inbrední kmeny laboratorních zvířat. Jednotlivé kmeny vykazují rozdílné reakce na stimulaci různými antigeny (Sebastiani et al., 2000, Dil & Quresh, 2002a, Dil & Quresh, 2002b).

3.2 *Nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing receptor (NLRs)*

Původní interpretace zkratky NLRs byla *Nod-like receptors*. V roce 2008 byla schválena nová nomenklatura pro myši a lidské NLRs zavádějící systematické názvy pro většinu členů této rodiny a zároveň nový výklad zkratky NLR jako *Nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family receptors* (Ting et al., 2008). Jak z nového názvu vyplývá, je pro tuto rodinu proteinů typická přítomnost LRRs, které váží bakteriální částice, a domény vázající nukleotidy (*nucleotide binding oligomerization domain* – NOD). Na N-konci mají NLRs efektorovou doménu zahajující určitou signální dráhu (Inohara et al., 2005). Podle druhu efektorové domény se pak NLRs dále rozdělují do několika podrodin: na podrodinu NLRA s doménou ATD (*acidic transactivation domain*), NLRB s doménou podobnou BIR (*baculoviral inhibitory repeat-like domain*), NLRC s CARD (*caspase-recruitment domain*), NLRP s PYD (*pyrin domain*) a NLRX se signální doménou, která není homologická k ostatním. Ortology některých savčích NLRs (NOD1, NOD2, NLRC3, NLRC5 a NLRX1) byly objeveny také u kostnatých ryb (Sha et al., 2009). NLRs jsou cytoplazmatické receptory, exprimované v makrofázích, granulocytech, ale i leukocytech a epiteliálních buňkách a fibroblastech.

NLR rodina zahrnuje velké množství proteinů, z nichž jsou nejhluběji prostudovány lidské NOD1 a NOD2. NOD1 váže kyselinu γ -D-glutamyl-meso-diaminopimelovou, součást buněčné stěny gramnegativních bakterií, zatímco NOD2 rozpoznává fragmenty peptidoglykanů jako je například muramyl dipeptid (MDP), které obsahují gramnegativní i grampozitivní bakterie (Martinon & Tschoop, 2005). NOD1 a NOD2 aktivují transkripční faktory (včetně NF- κ B) a MAP kinázu a indukují štěpení prointerleukinu 1 β na aktivní IL-1 β . NOD2 po aktivaci MDP indukuje expresi antimikrobiálního peptidu hBD-2 (*human beta-defensin-2*; Voss et al., 2006) a alfa-defensinů (Wehkamp et al., 2004). Mezi významnější členy rodiny NLRs lze ještě řadit například NLRP3 (dříve *neuronal apoptosis inhibitor like protein3* – NALP3), který detekuje ATP, bakteriální RNA a krystaly kyseliny močové.

Navázání ligandu na NLRs vede v cytoplazmě ke vzniku takzvaného inflamazómu, shluku proteinů amplyfikujícímu zánětlivou reakci a usnadňujícímu kooperaci příslušných enzymů, adaptorových a efektorových molekul. Zánět je pro imunitní obranu organismu nezbytný. Přesto se může snadno stát škodlivým. Pokud se stane chronickým, dochází ke vzniku zánětlivých autoimunitních chorob. U NLRs byl vliv polymorfismu na výskyt těchto onemocnění podrobně zkoumán. Například lidský *NOD1* gen leží v oblasti, pro kterou byla v genomovém mapování vytipována asociace s výskytem astmatu.

Následující studie potvrdily přímý vztah inzerčně–delečního polymorfismu NOD1 k této chorobě (Hysi et al., 2005). V případě NOD2 receptoru drtivá větina studií u lidí se zabývá vztahem polymorfismu NOD2 genu a projevy Crohnovy choroby (Angelberger et al., 2008, Bevins et al., 2009). Také u domácích prasat byly v aminokyselinové sekvenci NOD2 objeveny 2 záměny, které funkčně ovlivňují kvalitu signalizace přes tento receptor. Jeden z těchto SNP je lokalizovaný na závěsu mezi NBD a LRRs doménami a významně snížil funkční odpověď NOD2 na MDP, oproti tomu druhý SNP, lokalizovaný v regionu LRRs, výrazně zvýšil odpověď receptoru na ligand. Zatímco minoritní alela prvního z těchto dvou SNP je u prasat poměrně vzácná (neslo ji např. jen jediné zvíře v předcházející studii; Kojima-Shibata et al., 2009), druhý SNP je naopak mezi západními plemeny prasat široce rozšířený (Jozaki et al., 2009).

Ačkoli jsou NLRs z hlediska funkčního polymorfismu relativně významné, a to jak u lidí, tak i u zvířat, doposud prakticky chybí práce, které by se zabývaly vztahem variability těchto receptorů k infekčním chorobám. Podobně jako v případě lépe probádaných TLRs lze ovšem i u NLRs existenci takovýchto asociací předpokládat.

3.3 Retinoic acid-inducible gene-like receptor (RLRs)

Rodina Retinoic acid-inducible gene-like receptorů (RLRs) se v cytoplazmě podílí na rozpoznávání virových částic. Patří do ní tři receptory vrozené imunity: RIG-I (*retinoic acid-inducible protein 1*, také známý jako Ddx58 – *DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58*), MDA-5 (*Melanoma differentiation-associated gene-5*, také známý jako IFIH1 a Helicard) a LGP2 (*laboratory of genetics and physiology 2*). RLRs se skládají ze C-koncové domény (*C-terminal domain*, CTD), helikázové domény, která patří do rodiny DExD/H box RNA helikáz, a RIG-I a MDA5 obsahují na N-konci po dvou kopiích CARD (Zhang et al., 2000). LGP2, který postrádá CARD doménu, působí pravděpodobně jako regulátor RIG-I a MDA5 (Sato et al., 2010). RLRs jsou poměrně evolučně konzervované u obratlovců i bezobratlých (Zou et al., 2009). To platí s několika výjimkami, například kur domácí (*Gallus gallus*) postrádá RIG-I receptor (Barber et al., 2010).

RLRs rozpoznávají dsRNA (tj. genomickou RNA dsRNA virů a nebo dsRNA, která vzniká jako mezi produkt při replikaci ssRNA virů) a také cytosolickou DNA (Choi et al., 2009). CTD působí jako represor blokuje aktivní doménu v neaktivním proteinu. RIG-I rozpoznává relativně krátké dsRNA (do 1 kbp), zatímco MDA-5 dlouhou dsRNA (přes 2 kbp) (Kato et al., 2008). Krom toho rozpoznává RIG-I také dsRNA syntetizovanou polymerázou III z DNA bakterií proniklých do cytoplazmy. Po navázání RNA dochází ke konformační změně, která uvolní aktivní doménu. K této změně je nezbytné navázání a hydrolyza ATP (Yoneyama & Fujita, 2009). Aktivovaná CARD iniciuje signalizaci vedoucí přes transkripční faktory NF- κ B a IRFs (*interferon regulatory factors*; Yoneyama et al., 2004), které regulují transkripci interferonů I. typu.

Studie zaměřené na popis polymorfismu RLRs jsou doposud velmi vzácné. K červnu 2010 bylo v NCBI SNP databázi zaznamenáno u člověka pouze 13 nesynonymních SNPs v kódující oblasti RIG-I genu (National Center for Biotechnology Information [online], c2008). Jedna z alel lidského RIG-I obsahuje inserci jednoho nukleotidu způsobující posun čtecího rámce, jež výrazně zkracuje výsledný protein (229 počátečních aminokyselinových zbytků + 4 nové oproti 925 aminokyselinám původního receptoru). Receptor kódovaný touto alelou proto postrádá celou regulační oblast CTD. To vede ke kontinuální produkci některých endogenních a prozánětlivých antivirových mediátorů (Pothlichet et al., 2009). Další SNP vyskytující se v druhé CARD doméně v RIG-I genu vede naopak ke ztrátě signální funkce (Shigemoto et al., 2009, Pothlichet et al., 2009). Lze očekávat, že kromě těchto extrémních variant budou existovat i alely měnící aktivitu výsledného proteinu v menším rozsahu. Funkční význam většiny alel však doposud studován nebyl. Veškeré studie zabývající se polymorfismem RIG-I genu jsou také velmi recentní a variabilita RIG-I dosud nebyla asociována s žádnou nemocí. Naproti tomu MDA5 gen leží v lokusu asociovaném (pomocí celogenomových studií) s predispozicemi k hned několika autoimunitním chorobám (např. roztroušené skleróze Enevold et al., 2009; Martínez et al., 2008a, revmatické artritidě; Martínez et al., 2008b, diabetes I. typu; Smyth et al., 2006 a Gravesově chorobě; Sutherland et al., 2007). Pomocí case-control studií se podařila potvrdit asociace polymorfismu MDA5 s diabetem I typu (Nejentsev et al., 2009, Jermendy et al., 2010).

3.4 *Lektinové receptory C-typu (CTLRs)*

Lektinové receptory C-typu (*C-type lectin receptors*; CTLRs) jsou Ca^{2+} dependentních lektiny, tedy molekuly vázající sacharidy za přítomnosti vápenatých kationtů. Všechny tyto proteiny sdílejí homologickou doménu rozpoznávající sacharidy (*carbohydrate-recognition domain*; CRD, Drickamer, 1988). Ta v závislosti na své struktuře váže manózu, galaktózu, fukózu, N-acetyl-D-glukózamin a N-acetyl-manózamin, tedy terminální sacharidové zbytky polysacharidů virů, bakterií, hub a prvoků, zatímco u obratlovců je typickým koncovým cukrem kyselina sialová nebo N-acetylgalaktózamin. Kromě úlohy v rozpoznávání parazitů mají i adhezivní funkci v mezibuněčných interakcích (Cambi & Figdor, 2003). K rozlišování struktur tělu vlastních od struktur cizorodých slouží jednak selektivita jednotlivých CRDs, jednak geometrické uspořádání CRDs v závislosti na větvení a rozmístění jednotlivých sacharidových zbytků na ligandu (Geijtenbeek et al., 2004).

Některé CTLRs jsou transmembránové, jiné jsou sekretovány do extracelulárního prostoru. Mezi sobubilní CTLRs patří kolektiny a fikoliny. Transmembránové CTLRs se dělí na základě orientace v membráně do 2 skupin. První skupina náleží mezi transmembránové proteiny I. typu. Do této skupiny patří například manózový receptor (MR; též CD206, kódovaný genem *MRC1*), Endo180 (uPARAP), fosfolipáza A a DEC-205 (CD205) (East & Isacke, 2002). Druhou skupinu tvoří transmembránové proteiny II. typu. Do této skupiny přísluší například DC-SIGN (*dendritic cell-specific intercellular*

adhesion molecule-3-grabing nonintegrin; CD209), jemu podobný DC-SIGNR (*DC-SIGN related*; L-SIGN; CD209L) a jejich homology identifikované u dalších obratlovců, MGL (*macrophage galactose-type C-type lectin*; CD301), ASGPR (*asialoglycoprotein receptor family*), langerin (CD207), dectin-1 a další. Všechny receptory této druhé rodiny obsahují jednu CRD, zatímco MR má osm CRDs, což mu dává schopnost rozeznávat široký okruh různorodých struktur. Kromě monosacharidů rozpoznává i vybrané tělu vlastní vysoce manózané oligosacharidy, váže manózu a fukózu, ale ne kyselinu sialovou. MR je exprimován na makrofázích a dendritických buňkách. Důležitost MR v obraně proti lidským chorobám byla demonstrována zjištěním spojitosti výskytu určitých alel MR se zvýšenou vnímavostí k mycobakteriálním infekcím (Siddiqui et al., 2001, např. lepře Alter et al., 2010). Polymorfismus MR také podmiňuje náchylnost k astmatu (Hattori et al., 2009).

Mezi významné členy CTLRs patří také výše zmíněné DC-SIGN (CD209) a DC-SIGNR, které mají ale na rozdíl od lektinů z rodiny MR jen jednu CRD. Dostatečné avidity vazby na ligand je u nich dosaženo tetramerizací receptoru (Feinberg et al., 2001, Mitchell et al., 2001). U lidských DC-SIGN a DC-SIGNR je CRD připojena krčkem tvořeným několika repeticemi 23 aminokyselin dlouhého úseku. Tento krček hraje roli v orientaci a pohyblivosti CRD. Typ a počet repetic v krčku je důležitý pro dimerizaci a stabilitu tetramerů (Feinberg et al., 2005). V lidském DC-SIGN a DC-SIGNR je počet repetic proměnlivý, zatímco u příbuzných proteinů ostatních obratlovců je daný úsek zastoupen pouze jednou (Park et al., 2001, Powlesland et al., 2006, Yamakawa et al., 2008, Huang et al., 2009 a Lin et al., 2009), kromě myších *CD209b* a *CD209c*, které obsahují 2 resp. 4 repetice (Park et al., 2001).

DC-SIGN a DC-SIGNR jednak zprostředkovávají mezibuněčné interakce a jednak rozpoznávají sacharidové struktury mnoha patogenů, včetně virů (např. HIV; Geijtenbeek et al., 2000, viru horečky dengue, viru hepatitidy B a C), bakterií (např. *Mycobacterium tuberculosis*), hub a prvoků (*Leishmania*). Hlavní rozdíl mezi DC-SIGN a DC-SIGNR je v typu buněk, kde jsou exprimovány, DC-SIGN ve fagocytech (dendritické buňky a makrofágy; Soilleux et al., 2002a), DC-SIGNR hlavně v endoteliálních buňkách (Soilleux et al., 2002b). SNP v promotoru lidského *DC-SIGN* výrazně snižuje jeho expresi. Tato alela je asociována s rezistencí k tuberkulóze (Barreiro et al., 2006a, Vannberg et al., 2008). DC-SIGN totiž pomáhá vytvořit kontakt mezi infikovanými DC a neaktivními T-lymfocyty (Arrighi et al., 2004), proto některé patogeny (jako virus HIV nebo *M. tuberculosis*) využívají DC-SIGN k úniku imunitnímu systému (van Kooyk & Geijtenbeek, 2003). K jiným mykobakteriálním infekcím (např. lepře, původce *Mycobacterium leprae*) tento SNP pravděpodobně vztah nemá (Barreiro et al., 2006b). S autoimunitními chorobami má tato alela souvislost pouze u jedinců s určitým MHC haplotypem (Núñez et al., 2006, Núñez et al., 2007). Dalším zkoumaným typem polymorfismu v DC-SIGN a DC-SIGNR u lidí jsou počty již výše zmíněných repetic v krčku. Minoritní alely DC-SIGN se vyskytují v nízkých frekvencích (například ve vzorku 827 Američanů má majoritní alela

se 7 repeticemi frekvenci 99,52 %; Liu et al., 2004), zatímco DC-SIGNR je v tomto směru poměrně polymorfní (obsahuje 3 až 9 repetit, například u vzorku 1716 Američanů se jednotlivé alely vyskytují v následujících frekvencích: alela se 3 repeticemi – 0,06 %, se 4 repeticemi – 2,53 %, s 5 repeticemi - 29,36 %, s 6 repeticemi – 15,24 %, se 7 repeticemi - 53,12 %, s 8 repeticemi - 0,15 % a s 9 repeticemi - 1,54 %; Liu et al., 2006). Studie zkoumající vliv jednotlivých genotypů DC-SIGNR na různé virové infekce ale byly prováděny metodou case-control, a tak výsledek více méně závisí také na velikosti vzorku a na jeho stratifikaci. Náchylnější k infekci virem HIV jsou lidé s DC-SIGNR v heterozygotním stavu 5/9 (Wang et al., 2008) a homozygoti se 7 repeticemi (Liu et al., 2006), zatímco genotyp 5/7 (Liu et al., 2006) a 5/5 u části populace (Rathore et al., 2008) riziko snižuje. Některé studie si dokonce vzájemně odporují, například Chan et al. (2006) objevili asociaci mezi počtem repetit a SARS u čínské populace, ale Li et al. (2008) to vyvrací s odkazem právě na strukturu zkoumaného vzorku lidí. U zvířat bylo sice objeveno, že jejich receptory homologické k lidskému DC-SIGN váží mykobakterie (Yamakawa et al., 2008), ale jestli má variabilita těchto receptorů vliv například na boviní tuberkulózu, zatím nebylo zkoumáno.

Dalším zástupcem CTLRs je dectin-1 (také známý jako *C-type lectin domain family 7, member A*; CLEC7A). Je to transmembránový PRR II. typu, s jednou extracelulární vazebnou doménou (CRD), jednoduchou membránovou doménou a krátkým N-terminálním cytoplazmatickým úsekem, obsahujícím aktivační motiv imunoreceptoru (ITAM) (Brown, 2006). Dectin-1 je exprimován v leukocytech myeloidní linie (v dendritických buňkách, monocitech, makrofágech a neutrofilech) a podrodině T-lymfocytů (Taylor et al., 2002). Mezi jeho ligandy patří β -glucany hub, rostlin a bakterií a kvasinek (Brown & Gordon, 2001). Na imunitní odpovědi v některých případech spolupracuje s TLRs. Lidský gen pro dectin-1 se vyskytuje v několika alelách. Bodová záměna, která vede ke vzniku stop kodónu, zkracuje CRD o 9 aminokyselin. Tento SNP má v některých populacích alelickou frekvenci až 9,2 % (International HapMap Project [online] c2005). Makrofágy jedinců nesoucích tuto alelu v homozygotním stavu mají velmi sníženou schopnost produkovat cytokinovou odpověď na dectin-1 signální dráhu (Ferwerda et al., 2009). Uvažuje se, že by tato alela mohla souviset s náchylností k autoimunitním chorobám. V případě revmatické artritidy, kde byla asociace zkoumána, se ale zatím nepodařilo prokázat souvislost daného SNP ani s incidencí, ani se závažností choroby (Plantinga et al., 2010). U ovcí je dectin-1 poměrně variabilní. Ve třech exonech kódujících CTD ovčího detectinu-1 bylo objeveno 9 SNPs (Zhou et al., 2010). Efekt těchto SNPs však není doposud znám.

Podrodinou CTLRs jsou kolektiny, soloubilní PRRs. Molekuly kolektinů sestávají ze čtyř oblastí: (1) N-terminálního, (2) kolagenového, (3) α -šroubovicového „coiled coil“ (*α -helical coiled-coil*) regionu a (4) C-terminální lektinové domény. Přítomnost kolagenové domény napovídá, že se vyskytují ve formě triplehelixů (podobně jako kolageny v extracelulární matrix). To je důležité pro jejich správnou

funkci: vazba jedinou CRD je příliš slabá, ale tvorba strukturních podjednotek ze tří řetězců dovoluje trivalentní, a tak i silnější interakci mezi kolektinem a cílovým povrchem obsahujícím sacharid (Håkansson & Reid, 2000). Kolektiny mohou vázat povrchové sacharidy mikroorganismů (hlavně bakterií, ale také hub, virů, prvků a potencionálních alergenů) a inhibovat tak další infekci přímo neutralizací a aglutinací nebo aktivací komplementu lektinovou cestou a opsonizací přes lektinové receptory. Ukazuje se, že kromě sachridů vážou také nukleové kyseliny, například na povrchu apoptotických buněk (Palaniyar et al., 2004).

Mezi kolektiny patří například lektin vázající manózu (*mannose binding lectin*, MBL; Gadjeva et al., 2004), kódovaný u člověka genem *MBL2* (*MBL1* je pseudogen; Sastry et al., 1989). U myši se nachází dvě formy MBL kódované dvěma rozdílnými geny *mbl-a* a *mbl-c* (Sastry et al., 1995), makak rhesus (*Macaca mulatta*) má také dva různé MBL (Mogues et al., 1996). Tento lektin byl detekován především v krevním séru (Håkansson & Reid, 2000). MBL se váže specificky na terminální manózoové zbytky, které jsou přítomny na povrchu mnoha mikroorganismů, a aktivuje sérové proteázy (*MBL-associated serine proteases* – MASP1 a MASP2), které zahajují lektinovou cestu aktivace komplementu štěpením C2 a C4 proteinů (Fujita et al., 2004).

Skutečnost, že nízké hladiny MBL v séru u lidí korelují se špatnou opsonizací kvasinek je známa již přes dvacet let (Super et al., 1989). Stabilita, koncentrace v séru i schopnost tvořit oligomery je ovlivněna především poměrně běžnými bodovými záměnami v promotoru, v 5'UTR oblasti či v strukturní části *MBL2* (Madsen et al., 1995, Larsen et al., 2004). Kombinací těchto variant vznikají alely s odlišným frekvenčním zastoupením u různých populací (Boldt et al., 2010) vedoucí k dramaticky rozdílnému obsahu MBL v krvi (Minchinton et al., 2002). Nižší koncentrace MBL v krvi má za následek náchylnost k různým infekčním chorobám, což se projevuje především u dětí ve věku mezi 6 a 24 měsíci, tedy v období po vymizení mateřských protilátek a před dozráním vlastní adaptivní imunity (Sumiya et al., 1991). U některých jedinců se ale náchylnost k infekcím v důsledku variability MBL projeví až v dospělosti (Summerfield et al., 1995). Variabilita *MBL2* genu a s ní spojená různá hladina MBL v krvi má souvislost také například s infekcemi mykoplasma (Hamvas et al., 2005), pneumokokem (Eisen et al., 2008), virem SARS (Ip et al., 2005, Zhang et al., 2005), virem HIV (Tan et al., 2009), s hepatitidou typu B (Thio et al., 2005) i typu C (Matsushita et al., 1998). Nízká hladina MBL v krvi může mít ovšem za určitých okolností protektivní charakter, například v případě chronických zánětlivých chorob (např. revmatické onemocnění srdce; Schafranski et al., 2004, onemocnění koronárních arterií; Best et al., 2004, u ischemicko-reperfuzního poškození tkání; Walsh et al., 2005) nebo i některých infekčních onemocnění (např. u tuberkulózy Garred et al., 1994, Hoal-Van Helden et al., 1999 nebo leismaniózy; Alonso et al., 2007).

3.5 Pentraxiny

Pentraxiny jsou vápník-dependentní solubilní pattern recognition molekuly. Skládají se charakteristicky z několika (nejčastěji pěti) identických nekovalentně vázaných podjednotek. Na základě primární struktury podjednotek se dělí do dvou skupin: krátké pentraxiny (mezi které patří C-reaktivní protein – CRP a sérový amyloid P – SAP) a dlouhé pentraxiny (např. pentatrix 3 – PTX3 a pentraxin 4 – PTX4 a neuronální pentraxiny), které se od krátkých strukturálně liší přítomností dlouhé nepříbuzné N-koncové domény (Manfredi et al. 2008, Deban et al. 2009). Všechny pentraxiny na svém C-konci obsahují tzv. pentraxinovou doménu, asi 200 aminokyselin dlouhý motiv typický pro tuto rodinu.

Pentraxiny jsou tzv. proteiny akutní fáze (Cruse & Lewis, 2009). Funkčně se však krátké a dlouhé pentraxiny odlišují svými ligandy i buněčným původem. Krátké pentraxiny produkují pouze buňky jaterního epitelu a v krvi jsou přítomny v nízkých hladinách i u zdravých jedinců. Jejich exprese je významně zvýšena při zánětu a nekróze tkání, kdy jsou produkovány jako odpověď na prozánětlivé cytokiny, především IL-6. Dlouhé pentraxiny jsou naproti tomu produkovány ve větším spektru tkání. Typický zástupce dlouhých pentraxinů, PTX3, je například uvolňován buňkami několika typů, především myeloidními dendritickými buňkami, monocyty a makrofágy (Alles et al., 1994), fibroblasty, ale i endoteliálními buňkami, buňkami hladké svaloviny, adipocyty, chondrocyty a dalšími jako odpověď na primární zánětlivé signály (např. přes TLRs) a na cytokiny TNF- α a IL-1 β .

Ligandem CRP jsou modifikované nízkodenzitní lipoproteiny, bakteriální polysacharidy, apoptotické buňky a jaderný materiál. SAP rozpoznává sacharidy, jaderné částice a škrobová vlákna (Agrawal et al., 2009). Různé běžné genetické varianty v CRP mají vztah ke koncentraci CRP v plazmě a také je tento vztah různý u rozdílných etnik (Lee et al., 2009). Relativně velká pozornost je věnována polymorfismu CRP genu a jeho vztahu k riziku kardiovaskulárních chorob (nedávno shrnuto v Hage et al., 2009). Bylo zjištěno, že frekvence určité alely je významně vyšší u pacientů s ischemickým infarktem než v kontrolní skupině (Wang et al., 2009). Tako alela tak představuje rizikový faktor pro tuto chorobu. Jiný SNP v CRP genu je lokus spojený s autoimunitní chorobou systémový lupus erythematoses (Edberg et al., 2008).

PTX3 váže jednak C1q komponentu komplementu (Nauta et al., 2003), růstové faktory (Rusnati et al., 2004) a molekuly extracelulární matrix (Salustri et al., 2004), ale také rozpoznává složky buněčné stěny některých mikroorganismů (například *Aspergillus fumigatus* a *Pseudomonas aeruginosa*). PTX3 aktivuje klasickou cestu komplementu a opsonizací usnadňuje fagocytózu patogenů (Mantovani et al., 2008). PTX3 je polymorfní a to i na vnitropopulační úrovni, přičemž některé SNPs výrazně snižují jeho produkci (May et al., 2010). Studium asociace tohoto polymorfismu s nemocemi je však zatím na svém

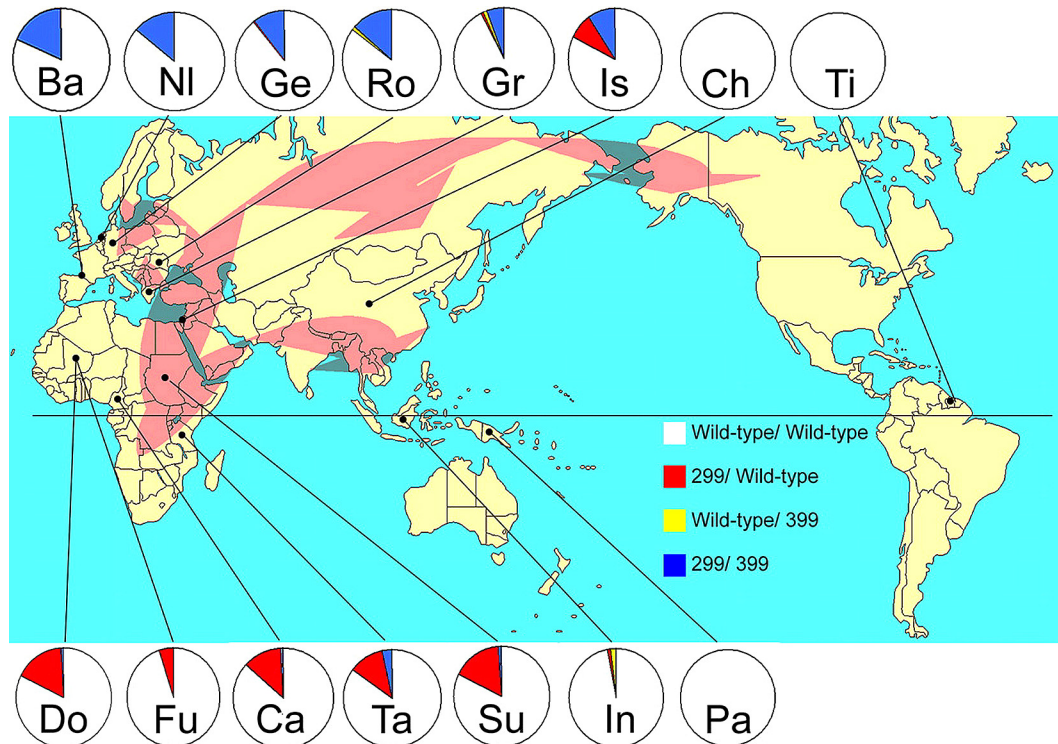
počátku. Bylo zjištěno, že frekvence polymorfních alel PTX3 se u pacientů trpících tuberkulózou a zdravých osob signifikantně liší (Russell et al., 2004 a Olesen et al., 2007).

4 Udržování polymorfismu PRRs v populacích

Infekční choroby představují jednu z hlavních hrozeb pro zdraví organismů a jejich přežívání. Proto na imunitní geny obvykle působí relativně silné selekční tlaky. Jelikož jsou parazité skupinou značně rozmanitou, došlo v mnoha molekulách spojených s detekcí parazita k divergující selekci, která umožnila rozpoznávání různých parazitů. To je dobře prokázáno zejména pro geny adaptivní imunity (např. pro MHC; Tanaka & Nei, 1989, Gaur et al., 1992, Takahata et al., 1992, Hughes et al., 1998). Mnohé molekuly vrozené imunity včetně PRRs jsou ovšem pro úspěšnou obranu organismu rovněž naprosto nezbytné, a to ve srovnatelné nebo patrně i vyšší míře než molekuly adaptivní imunity (Acevedo-Whitehouse & Cunningham, 2006). Jelikož tyto receptory přicházejí do přímého kontaktu s parazitárními strukturami, lze očekávat, že i geny pro PRRs budou vystaveny obdobnému typu selekce jako je ta působící na některé geny adaptivní imunity, především MHC (Vinkler & Albrecht, 2009). To je, zdá se, již poměrně dobře podloženo srovnávacími studii na mezidruhové úrovni, kde byla u vybraných genů vytipována místa podléhající pozitivní či negativní selekci (Smirnova et al. 2000, Verdu et al., 2006, Dhara et al., 2007, Vinkler et al., 2009, Wlasiuk et al., 2009). Jelikož ke speciálním událostem vede obvykle odlišení na základě mezipopulační genetické variability (Templeton, 1994), je evoluce mezidruhových divergencí nejspíše odrazem obdobných procesů ještě o stupeň níže, tedy na úrovni vnitrodruhové (mezipopulační; to naznačují výsledky některých předběžných studií, např. Bainová et al., 2010).

V obecné rovině můžeme působení selekce předpokládat na vnitrodruhové úrovni všude tam, kde je to z hlediska koevoluce hostitele a parazita účelné, tedy tam, kde dochází k evolučním procesům podle van Valenovy Červené královny (van Valen, 1973 ex Flegr, 2005c). Že tomu tak skutečně nejspíše bude, nám ukazují i výsledky mikrobiologických studií. Nejen geny pro molekuly imunitního systému hostitele jsou totiž geneticky variabilní. Ačkoliv jsou nejrůznější struktury zahrnované mezi PAMPs (tedy rozpoznávané PRRs) spíše konzervativní, myšleno z hlediska své obecné struktury a esenciální přítomnosti, jejich struktura se obvykle významně liší mezi různými taxony mikroorganismů, a dokonce i mezi jednotlivými kmeny téhož druhu (Knirel et al., 2006, Zdorovenko et al., 2007). Jako příklad lze uvést i evoluční experimenty Andersen-Nissenové et al. (2005), v nichž autoři demonstrují, že mutace ve flagelinu u bičíkatých bakterií vede k zamezení detekce bakterie prostřednictvím určité alely TLR5. Pokud jsou proto různé populace stejného hostitelského druhu vystaveny různým parazitům a různým jiným ekologickým omezením, může u nich docházet k odlišení frekvencí jednotlivých alel PRRs.

Například lidská alela TLR4, která podmiňuje u svých nositelů zvýšenou náchylnost k septickému šoku, ale zároveň snižuje mortalitu v důsledku malárie, se ve vyšších frekvencích vyskytuje pouze v Africe (Ferwerda et al., 2007), kde je pravděpodobnost mortality v důsledku malárie vysoká (viz obr. 4.1). Podobně se v Evropě vyskytují ve vyšších frekvencích než v jiných populacích alely DC-SIGN s protektivním vztahem k tuberkulóze (Barreiro et al., 2006a).



Obrázek 4.1: Světová distribuce alel TLR4. Kolečka představují frekvence alel (červeně Asp299Gly = žlutě Thr399Ile a modře Asp299Gly/Thr399Ile). Šipky znamenají hlavní migrační cesty moderního člověka (*Homo sapiens*) z Afriky. (podle Ferwerda et al., 2007).

Polymorfismy imunitních genů ovšem nemusíme hledat pouze mezi populacemi, neboť je v hojně míře nacházíme také uvnitř jednotlivých populací. Může tomu tak být například proto, že v populaci hostitele i parazita dochází k cyklickým změnám frekvencí alel, jejichž polymorfismus je udržován balancující selekcí (Vinkler & Albrecht, 2009, viz také např. výsledky Ferrer-Admetlly et al., 2008).

Jelikož jsou ale mnohé geny pro PRRs předmětem zájmu evolučních imunogenetiků teprve krátce, nepodařilo se doposud nashromáždit dostatek dat, která by umožňovala učinit nějaké definitivní závěry o působení selekce právě na vnitropopulační úrovni. Pohledem do literatury totiž zjišťujeme, že výsledky recentních studií jsou v tomto ohledu značně rozmanité. Různé práce u různých genů poukazují na selekční neutralitu nebo na působení negativní, pozitivní i balancující selekce (Smirnova et al., 2001, Tapping et al., 2007, Ferrer-Admetlla et al., 2008, Barreiro et al., 2009). U různých PRRs probíhá selekce podle rozdílných evolučních vzorů. Jak již bylo řečeno, PRRs patří k nepostradatelným zprostředkovatelům imunitní odpovědi. Nejpravděpodobnější se proto zdá působení negativní (purifikující) selekce. Ta byla také prokázána například u intracelulárních TLRs (Barreiro et al., 2009),

u zástupců podrodiny TLR2 (Tapping et al., 2007) či u TLR4 (Smirnova et al., 2001). U jiných PRRs byla popsána balancující selekce, například u CD14 (adaptorového proteinu TLR4), nebo TLR1 a TLR6 (Ferrer-Admetlla et al., 2008).

Jak jsem již naznačila v předchozí kapitole, většina těchto poznatků pochází z populačních studií na lidech. Lidská populace má ovšem svá evoluční specifika. Tím nejdůležitějším je skutečnost, že je již od svého vzniku ve východní Africe před přibližně 200 tis. lety (McDougall et al., 2008) prakticky stále rostoucí. Z toho vyplývá, že na ni jako na celek téměř nepůsobí selekce. V důsledku slabé vnitrodruhové konkurence se tak v lidské populaci udržuje v nízkých frekvencích i mnoho lehce škodlivých alel. Příkladem je již v kapitole 3.5 zmiňovaný MBL, který je u lidí poměrně polymorfní (s frekvencemi minoritních haplotypů 0,13–0,49), přičemž některé z těchto alel jsou zcela nefunkční (Garred et al., 2006). Oproti tomu u šimpanzů, jejichž populace je stabilní, či spíše recentně se zmenšující, se u MBL vyskytuje pouze jediná alela. Je tedy zřejmé, že MBL v populaci šimpanzů podléhá silné purifikující selekci (Verdu et al., 2006). Ani u jiných primátů nebyla nalezena zdaleka taková variabilita MBL jako u lidí (Verga Falzacappa et al., 2004). Totéž bylo ukázáno také pro TLR5 opět na srovnání člověka a ostatních primátů (Wlasiuk et al., 2009). Tyto příklady ilustrují, že člověk není vhodným modelovým druhem pro výzkum obecněji platných aspektů evoluce PRRs. Dříve se soudilo, že alely podmiňující nízkou hladinu MBL v krvi jsou pozitivně selektovány (Garred et al., 1994, Seyfarth et al., 2005), nebo podléhají balancující selekci (Bernig et al., 2004). Nyní se spíše ukazuje, že jsou selekčně neutrální a velká variabilita lidského *MBL2* u lidí je výsledkem náhodných procesů (Verdu et al., 2006).

Ačkoliv nesrovnatelně méně často, polymorfismus PRRs bývá studován také u zvířat. Prakticky ve všech doposud publikovaných případech se jednalo o zvířata laboratorní, kde jsou studovány jednotlivé inbrední linie, anebo o zvířata hospodářská, chovaná pro svůj ekonomický význam. Zde ovšem při pokusech o mezipopulační či vnitropopulační srovnání narážíme na jiný problém – chovaná zvířata podléhají naprosto rozdílným selekčním tlakům než jejich volně žijící příbuzní. V případě laboratorních zvířat došlo k dramatickému umělému omezení genetické variability linií v důsledku inbreedingu. Iniciálně při zakládání linií u nich byly selektovány buď přímo znaky odlišující je z hlediska imunitní odpovědi, anebo se u nich rozdíly fixovaly náhodně. V mnoha případech tak došlo k zafixování nových mutací a minoritních alel, které nám nemohou nic naznačit o struktuře polymorfismu daného genu v původní populaci. Podobně i na hospodářská zvířata působí především umělá selekce, která směřuje k vyšší produktivitě a to mnohdy i za cenu snížení rezistence k infekčním chorobám. V moderních chovech je tato skutečnost kompenzována nejrůznějšími hygienickými opatřeními a veterinární péčí. Naproti tomu volně žijící živočichové jsou vystaveni přirozenému tlaku prostředí včetně působení jejich přirozených parazitů. Tato skutečnost se projevuje dvěma efekty. Prvním z nich je neustálá selekce na zvyšování rezistence jedinců v populaci k jejich konkrétním momentálním parazitům, což je

zprostředkováno jak pozitivní selekcí a následně udržováno buď selekcí balancující ve stavu polymorfismu, nebo selekcí purifikující v případě fixace jedné z alel. Druhým efektem je neustálá optimalizace aktivity imunitního systému vzhledem k dalším nárokům prostředí na daný organismus. Tento tzv. trade-off mezi rezistencí a tolerancí jednak selektuje na úsporné hospodaření s energetickými zdroji organismu a jednak potlačuje příliš silně prozánětlivé alely mající autoimunitní efekt. Imunitní odpověď na daného parazita tedy není maximalizována, ale optimalizována a maximalizována je především efektivita reakce. Aby byla imunita efektivní, musí být schopna zamezit šíření parazitární infekce co možná nejrychleji. Proto lze právě v přirozených populacích očekávat velice silnou selekci na účinnou detekci parazitárních struktur, která už ovšem není v případě domestikovaných zvířat vzhledem k umělým podmínkám jejich prostředí tak nezbytná. Právě to může predikovat rozdíly mezi volně žijícími a domestikovanými druhy s ohledem na PRRs. Tato odlišnost se může projevat v odlišných frekvencích alel jednotlivých genů mezi domácími a volně žijícími zvířaty, jak bylo zjištěno například mezi domácími a divokými prasaty v TLR1, 2 a 6 (Bergman et al., 2010). Zdá se proto, že selekční tlaky působící přirozeně na PRRs v populacích většiny živočichů je nezbytné studovat právě u volně žijících druhů, u kterých ale momentálně chybí v této problematice informace.

5 Závěr

PRRs jsou základní součástí imunologického receptorového aparátu. Jejich optimální funkce je nezbytným předpokladem pro úspěšnou obranu organismu proti parazitárním infekcím. Jelikož rozpoznávají relativně konzervativní struktury pocházející z těla parazita, byly dříve PRRs považovány za relativně málo variabilní molekuly. Dnes se však stále častěji ukazuje, že PRRs jsou v nejrůznějších populacích poměrně polymorfní. Tento polymorfismus má, zdá se, ekologický význam, neboť jednotlivé varianty genů pro PRRs podmiňují rozdíly v odolnosti či náchylnosti svých nositelů k nejrůznějším infekčním i autoimunitním chorobám. PRRs se ale v hledáčku evolučních biologů očitly teprve nedávno, proto se o evolučních mechanismech působících na tyto receptory mnoho neví. Většina studií zabývajících se významem polymorfismu PRRs byla navíc prováděna u lidí nebo u laboratorních a hospodářských zvířat. Jak lidé, tak i chovaná zvířata ale představují populace odlišné od přirozených populací organismů zahrnujících většinu světové biodiverzity. Lidská populace je specifická tím, že neustále expanduje, a tak se v ní příliš neuplatňují selekční procesy. U laboratorních a hospodářských zvířat sice selekce působí, nejvíce ale její umělá složka řízená člověkem a jeho vědeckými či ekonomickými zájmy a nikoli přirozeným prostředím. Pro studium evolučně-genetických mechanismů působících na PRRs jsou proto vhodnější populace volně žijících živočichů, u nichž se nejvíce přímo uplatňuje interakce parazit–hostitel ve svém evolučně-ekologickém kontextu.

Seznam zkratek

AP-1	activator protein 1
Arg	arginin
Asp	kyselina asparágová
ATP	adenosintrifosfát
BCR	receptor B-lymfocytů (<i>B-cell receptor</i>)
bp	párů bází (<i>base pairs</i>)
CARD	<i>caspase-recruitment domain</i>
CD	diferenciační antigen (<i>cluster of differentiation</i>)
CpG	úseky bakteriální DNA bohaté na cytosin a guanin
CRD	doména rozpoznávající sacharidy (<i>carbohydrate-recognition domain</i>)
CRP	C-reaktivní protein (<i>C-reactive protein</i>)
CTLR	lektinové receptory C-typu (<i>C-type lectin receptors</i>)
DAMP	struktury charakteristické pro poškození vlastního organismu (<i>damage-associated molecular pattern</i>)
DC-SIGN	<i>dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabing nonintegrin</i>
DC-SIGNR	<i>dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabing nonintegrin related</i>
DNA	kyselina deoxyribonukleová (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
dsRNA	dvouřetězcová kyselina ribonukleová (<i>double-stranded ribonucleic acid</i>)
Gly	glycin
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
Hsp	protein teplotního šoku (<i>heat shock protein</i>)
IFIH1	<i>interferon-induced helicase C domain-containing protein 1</i>
IFN	interferon
IL	interleukin
IL-1R	receptor pro interleukin 1 (<i>interleukin-1 receptor</i>)
Ile	izoleucin
IRAK	kináza asociovaná s receptorem pro interleukin 1 (<i>interleukin-1 receptor-associated kinase</i>)
IRF	regulační faktor interferonů (<i>interferon regulatory factor</i>)
LGP2	<i>laboratory of genetics and physiology 2</i>
LPS	lipopolysacharid
LRR	opakující se sekvence bohatá na leucin (<i>leucine-rich repeat</i>)
MAP kináza	mitogenem aktivovaná protein-kináza (<i>mitogen-activated protein kinases</i>)
MBL	lektin vázající manózu (<i>mannose binding lectin</i>)
MD-2	<i>myeloid differentiation factor 2</i>

MDA-5	<i>melanoma differentiation-associated gene-5</i>
MDP	muramyl dipeptid
MHC	hlavní histokompatibilní komplex (<i>major histocompatibility complex</i>)
MyD88	<i>myeloid differentiation primary response protein</i>
NF-κB	jaderný faktor kappa B (<i>nuclear factor-kappa B</i>)
NK	přirozený zabijed (<i>natural killer</i>)
NLR	<i>nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family receptors</i> (původně <i>Nod-like receptors</i>)
NOD	oligomerizační doména vázající nukleotidy (<i>nucleotide binding and oligomerization domain</i>)
PAMP	struktury charakteristické pro patogeny (<i>pathogen-associated molecular pattern</i>)
PCR	polymerázová řetězová reakce (<i>polymerase chain reaction</i>)
PRR	pattern recognition receptor
RIG-I	<i>retinoic acid-inducible gene 1</i>
RLR	retinoic acid-inducible gene-like receptory
RNA	kyselina ribonukleová (<i>ribonucleic acid</i>)
SAP	sérový amyloid P (<i>serum amyloid P component</i>)
SARM	<i>sterile alpha and HEAT/Armadillo motifs-containing protein</i>
SARS	těžký akutní respirační syndrom (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>)
Ser	serin
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (<i>single nucleotide polymorphism</i>)
ssRNA	jednořetězcová kyselina ribonukleová (<i>single-stranded ribonucleic acid</i>)
TCR	receptor T-lymfocytů pro antigen (<i>T-cell receptor</i>)
Thr	threonin
TICAM-1	<i>TIR domain-containing adaptor molecule 1</i>
TIR domain	Toll-Interleukin-1 receptor domain
TIRAP	Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter protein
TLR	Toll-like receptory
TNF	faktor nekrotizující nádory (<i>tumor necrosis factor</i>)
TRAM	adaptorový protein podobný TRIF (<i>TRIF related adaptor molecule</i>)
TRIF	TIR domain-containing adaptor inducing IFN-β
Trp	tryptofan
UTR	nepřekládaná oblast (<i>untranslated region</i>)

Seznam použité literatury

- Acevedo-Whitehouse K., Cunningham A. A. (2006): Is MHC enough for understanding wildlife immunogenetics?. *Trends in ecology & evolution (Personal edition)*, 21, pp. 433-438.
- Agrawal A., Singh P. P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A. (2009): Pattern recognition by pentraxins. *Advances in experimental medicine and biology*, 653, pp. 98-116.
- Aidoo M., Terlouw D. J., Kolczak M. S., McElroy P. D., ter Kuile F. O., Kariuki S., Nahlen B. L., Lal A. A., Udhayakumar V. (2002): Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet*, 359, pp. 1311-1312.
- Akashi-Takamura S., Miyake K. (2008): TLR accessory molecules. *Current opinion in immunology*, 20, pp. 420-425.
- Akira S. (2003): Mammalian Toll-like receptors. *Current opinion in immunology*, 15, pp. 5-11.
- Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. (2006): Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124, pp. 783-801.
- Alexopoulou L., Holt A. C., Medzhitov R., Flavell R. A. (2001): Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*, 413, pp. 732-738.
- Alles V. V., Bottazzi B., Peri G., Golay J., Introna M., Mantovani A. (1994): Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*, 84, pp. 3483-3493.
- Alonso D. P., Ferreira A. F. B., Ribolla P. E. M., de Miranda Santos I. K. F., do Socorro Pires e Cruz M., Aécio de Carvalho F., Abatepaulo A. R. R., Lamounier Costa D., Werneck G. L., Farias T. J. C., Soares M. J. S., Costa C. H. N. (2007): Genotypes of the mannan-binding lectin gene and susceptibility to visceral leishmaniasis and clinical complications. *The Journal of infectious diseases*, 195, pp. 1212-1217.
- Alter A., de Léséleuc L., Van Thuc N., Thai V. H., Huong N. T., Ba N. N., Cardoso C. C., Grant A. V., Abel L., Moraes M. O., Alcaïs A., Schurr E. (2010): Genetic and functional analysis of common MRC1 exon 7 polymorphisms in leprosy susceptibility. *Human genetics*, 127, pp. 337-348.
- Andersen-Nissen E., Smith K. D., Strobe K. L., Barrett S. L. R., Cookson B. T., Logan S. M., Aderem A. (2005): Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, pp. 9247-9252.
- Angelberger S., Reinisch W., Dejaco C., Miehsler W., Waldhoer T., Wehkamp J., Lichtenberger C., Schaeffeler E., Vogelsang H., Schwab M., Teml A. (2008): NOD2/CARD15 gene variants are linked to failure of antibiotic treatment in perianal fistulating Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*, 103, pp. 1197-1202.
- Arbour N. C., Lorenz E., Schutte B. C., Zabner J., Kline J. N., Jones M., Frees K., Watt J. L., Schwartz D. A. (2000): TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nature genetics*, 25, pp. 187-191.
- Arrighi J., Pion M., Garcia E., Escola J., van Kooyk Y., Geijtenbeek T. B., Piguet V. (2004): DC-SIGN-mediated infectious synapse formation enhances X4 HIV-1 transmission from dendritic cells to T cells. *The Journal of experimental medicine*, 200, pp. 1279-1288.
- Bainová Z., Čížková D., Piálek J., Vinkler M. (2010): Polymorphism of murine Toll-like receptor 1 in wild-derived inbred strains. *Proceedings of SEB Annual Main Meeting 2010, Praha, konferenční příspěvek*
- Barber M. R. W., Aldridge J. R. J., Webster R. G., Magor K. E. (2010): Association of RIG-I with innate immunity of ducks to influenza. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, pp. 5913-5918.
- Barber R. C., Chang L. E., Arnoldo B. D., Purdue G. F., Hunt J. L., Horton J. W., Aragaki C. C. (2006): Innate immunity SNPs are associated with risk for severe sepsis after burn injury. *Clinical medicine & research*, 4, pp. 250-255.
- Barreiro L. B., Ben-Ali M., Quach H., Laval G., Patin E., Pickrell J. K., Bouchier C., Tichit M., Neyrolles O., Gicquel B., Kidd J. R., Kidd K. K., Alcaïs A., Ragimbeau J., Pellegrini S., Abel L., Casanova J., Quintana-Murci L. (2009): Evolutionary dynamics of human Toll-like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS genetics*, 5, p. e1000562.
- Barreiro L. B., Neyrolles O., Babb C. L., Tailleux L., Quach H., McElreavey K., Helden P. D. V., Hoal E. G., Gicquel B., Quintana-Murci L. (2006a): Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis. *PLoS medicine*, 3, p. e20.
- Barreiro L. B., Quach H., Krahenbuhl J., Khaliq S., Mohyuddin A., Mehdi S. Q., Gicquel B., Neyrolles O., Quintana-Murci L. (2006b): DC-SIGN interacts with Mycobacterium leprae but sequence variation in this lectin is not associated with leprosy in the Pakistani population. *Human immunology*, 67, pp. 102-107.
- Ben-Ali M., Barbouche M., Bousnina S., Chabbou A., Dellagi K. (2004): Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Clinical and diagnostic*

laboratory immunology, 11, pp. 625-626.

- Bergman I., Rosengren J. K., Edman K., Edfors I. (2010): European wild boars and domestic pigs display different polymorphic patterns in the Toll-like receptor (TLR) 1, TLR2, and TLR6 genes. *Immunogenetics*, 62, pp. 49-58.
- Bernig T., Taylor J. G., Foster C. B., Staats B., Yeager M., Chanock S. J. (2004): Sequence analysis of the mannose-binding lectin (MBL2) gene reveals a high degree of heterozygosity with evidence of selection. *Genes and immunity*, 5, pp. 461-476.
- Best L. G., Davidson M., North K. E., MacCluer J. W., Zhang Y., Lee E. T., Howard B. V., DeCruz S., Ferrell R. E. (2004): Prospective analysis of mannose-binding lectin genotypes and coronary artery disease in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*, 109, pp. 471-475.
- Bevins C. L., Stange E. F., Wehkamp J. (2009): Decreased Paneth cell defensin expression in ileal Crohn's disease is independent of inflammation, but linked to the NOD2 1007fs genotype. *Gut*, 58, p. 882-3; discussion 883-4.
- Boldt A. B. W., Messias-Reason I. J., Meyer D., Schrago C. G., Lang F., Lell B., Dietz K., Kreamsner P. G., Petzl-Erler M. L., Kun J. F. J. (2010): Phylogenetic nomenclature and evolution of mannose-binding lectin (MBL2) haplotypes. *BMC genetics*, 11, p. 38.
- Bonizzi G., Karin M. (2004): The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends in immunology*, 25, pp. 280-288.
- Bowie A., O'Neill L. A. (2000): The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products. *Journal of leukocyte biology*, 67, pp. 508-514.
- Brown G. D. (2006): Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor. *Nature reviews. Immunology*, 6, pp. 33-43.
- Brown G. D., Gordon S. (2001): Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature*, 413, pp. 36-37.
- Brownlie R., Zhu J., Allan B., Mutwiri G. K., Babiuk L. A., Potter A., Griebel P. (2009): Chicken TLR21 acts as a functional homologue to mammalian TLR9 in the recognition of CpG oligodeoxynucleotides. *Molecular immunology*, 46, pp. 3163-3170.
- Cambi A., Figdor C. G. (2003): Dual function of C-type lectin-like receptors in the immune system. *Current opinion in cell biology*, 15, pp. 539-546.
- Carvalho A., Pasqualotto A. C., Pitzurra L., Romani L., Denning D. W., Rodrigues F. (2008): Polymorphisms in toll-like receptor genes and susceptibility to pulmonary aspergillosis. *The Journal of infectious diseases*, 197, pp. 618-621.
- Clayton D. H., Moore J. (2004): Host-Parasite Evolution. Oxford University Press Inc., New York.
- Cook D. N., Pisetsky D. S., Schwartz D. A. (2004): Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nature immunology*, 5, pp. 975-979.
- Cruse J. M., Lewis R. E. (2009): Illustrated dictionary of immunology. CRC Press.
- Danilova N. (2006): The evolution of immune mechanisms. *Journal of experimental zoology. Part B. Molecular and developmental evolution*, 306, pp. 496-520.
- Davila S., Hibberd M. L., Hari Dass R., Wong H. E. E., Sahiratmadja E., Bonnard C., Alisjahbana B., Szeszko J. S., Balabanova Y., Drobniowski F., van Crevel R., van de Vosse E., Nejentsev S., Ottenhoff T. H. M., Seielstad M. (2008): Genetic association and expression studies indicate a role of toll-like receptor 8 in pulmonary tuberculosis. *PLoS genetics*, 4, p. e1000218.
- Deban L., Bottazzi B., Garlanda C., de la Torre Y. M., Mantovani A. (2009): Pentraxins: multifunctional proteins at the interface of innate immunity and inflammation. *BioFactors (Oxford, England)*, 35, pp. 138-145.
- Dhara A., Saini M., Das D. K., Swarup D., Sharma B., Kumar S., Gupta P. K. (2007): Molecular characterization of coding sequences and analysis of Toll-like receptor 3 mRNA expression in water buffalo (*Bubalus bubalis*) and nilgai (*Boselaphus tragocamelus*). *Immunogenetics*, 59, pp. 69-76.
- Dil N., Qureshi M. A. (2002a): Differential expression of inducible nitric oxide synthase is associated with differential Toll-like receptor-4 expression in chicken macrophages from different genetic backgrounds. *Veterinary immunology and immunopathology*, 84, pp. 191-207.
- Dil N., Qureshi M. A. (2002b): Involvement of lipopolysaccharide related receptors and nuclear factor kappa B in differential expression of inducible nitric oxide synthase in chicken macrophages from different genetic backgrounds. *Veterinary immunology and immunopathology*, 88, pp. 149-161.
- Drickamer K. (1988): Two distinct classes of carbohydrate-recognition domains in animal lectins. *The Journal of biological chemistry*, 263, pp. 9557-9560.
- East L., Isacke C. M. (2002): The mannose receptor family. *Biochimica et biophysica acta*, 1572, pp. 364-386.
- Edberg J. C., Wu J., Langefeld C. D., Brown E. E., Marion M. C., McGwin G. J., Petri M., Ramsey-Goldman R., Reveille J. D., Frank S. G., Kaufman K. M., Harley J. B., Alarcón G. S., Kimberley R. P. (2008): Genetic variation

- in the CRP promoter: association with systemic lupus erythematosus. *Human molecular genetics*, 17, pp. 1147-1155.
- Ehrchen J. M., Sunderkötter C., Foell D., Vogl T., Roth J. (2009): The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *Journal of leukocyte biology*, 86, pp. 557-566.
- Eisen D. P., Dean M. M., Boermeester M. A., Fidler K. J., Gordon A. C., Kronborg G., Kun J. F. J., Lau Y. L., Payeras A., Valdimarsson H., Brett S. J., Ip W. K. E., Mila J., Peters M. J., Saevarsdottir S., van Till J. W. O., Hinds C. J., McBryde E. S. (2008): Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47, pp. 510-516.
- Enevold C., Oturai A. B., Sørensen P. S., Ryder L. P., Koch-Henriksen N., Bendtzen K. (2009): Multiple sclerosis and polymorphisms of innate pattern recognition receptors TLR1-10, NOD1-2, DDX58, and IFIH1. *Journal of neuroimmunology*, 212, pp. 125-131.
- Farhat K., Riekenberg S., Heine H., Debarry J., Lang R., Mages J., Buwitt-Beckmann U., Röschmann K., Jung G., Wiesmüller K., Ulmer A. J. (2008): Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling. *Journal of leukocyte biology*, 83, pp. 692-701.
- Farnell M. B., Crippen T. L., He H., Swaggerty C. L., Kogut M. H. (2003): Oxidative burst mediated by toll like receptors (TLR) and CD14 on avian heterophils stimulated with bacterial toll agonists. *Developmental and comparative immunology*, 27, pp. 423-429.
- Feinberg H., Guo Y., Mitchell D. A., Drickamer K., Weis W. I. (2005): Extended neck regions stabilize tetramers of the receptors DC-SIGN and DC-SIGNR. *The Journal of biological chemistry*, 280, pp. 1327-1335.
- Feinberg H., Mitchell D. A., Drickamer K., Weis W. I. (2001): Structural basis for selective recognition of oligosaccharides by DC-SIGN and DC-SIGNR. *Science*, 294, pp. 2163-2166.
- Ferrer-Admetlla A., Bosch E., Sikora M., Marquès-Bonet T., Ramírez-Soriano A., Muntasell A., Navarro A., Lazarus R., Calafell F., Bertranpetit J., Casals F. (2008): Balancing selection is the main force shaping the evolution of innate immunity genes. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 181, pp. 1315-1322.
- Ferwerda B., Ferwerda G., Plantinga T. S., Willment J. A., van Spriel A. B., Venselaar H., Elbers C. C., Johnson M. D., Cambi A., Huysamen C., Jacobs L., Jansen T., Verheijen K., Masthoff L., Morré S. A., Vriend G., Williams D. L., Perfect J. R., Joosten L. A. B., Wijmenga C., van der Meer J. W. M., Adema G. J., Kullberg B. J., Brown G. D., Netea M. G. (2009): Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *The New England journal of medicine*, 361, pp. 1760-1767.
- Ferwerda B., McCall M. B. B., Alonso S., Giamarellos-Bourboulis E. J., Mouktaroudi M., Izagirre N., Syafruddin D., Kibiki G., Cristea T., Hijmans A., Hamann L., Israel S., ElGhazali G., Troye-Blomberg M., Kumpf O., Maiga B., Dolo A., Doumbo O., Hermsen C. C., Stalenhoef A. F. H., van Crevel R., Brunner H. G., Oh D., Schumann R. R., de la Rúa C., Sauerwein R., Kullberg B., van der Ven A. J. A. M., van der Meer J. W. M., Netea M. G. (2007): TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, pp. 16645-16650.
- Flegr, J. (2005a). Evoluce parazitů. In J. Flegr (Ed.), *Evoluční biologie* (Volume 1, pp. 338 - 364). Academia.
- Flegr, J. (2005b). Genetický drift. In J. Flegr (Ed.), *Evoluční biologie* (Volume 1., pp. 125 - 137). Academia.
- Flegr, J. (2005c). Evoluce pohlavního rozmnožování. In J. Flegr (Ed.), *Evoluční biologie* (Volume 1, pp. 258 - 259). Academia.
- Forsbach A., Nemorin J., Montino C., Müller C., Samulowitz U., Vicari A. P., Jurk M., Mutwiri G. K., Krieg A. M., Lipford G. B., Vollmer J. (2008): Identification of RNA sequence motifs stimulating sequence-specific TLR8-dependent immune responses. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 180, pp. 3729-3738.
- Fujita T., Matsushita M., Endo Y. (2004): The lectin-complement pathway--its role in innate immunity and evolution. *Immunological reviews*, 198, pp. 185-202.
- Gadjeva M., Takahashi K., Thiel S. (2004): Mannan-binding lectin--a soluble pattern recognition molecule. *Molecular immunology*, 41, pp. 113-121.
- Garred P., Harboe M., Oettinger T., Koch C., Svejgaard A. (1994): Dual role of mannan-binding protein in infections: another case of heterosis?. *European journal of immunogenetics : official journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics*, 21, pp. 125-131.
- Garred P., Larsen F., Seyfarth J., Fujita R., Madsen H. O. (2006): Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes and immunity*, 7, pp. 85-94.
- Gaur L. K., Hughes A. L., Heise E. R., Gutknecht J. (1992): Maintenance of DQB1 polymorphisms in primates. *Molecular biology and evolution*, 9, pp. 599-609.
- Geijtenbeek T. B. H., van Vliet S. J., Engering A., 't Hart B. A., van Kooyk Y. (2004): Self- and nonself-recognition by

- C-type lectins on dendritic cells. *Annual review of immunology*, 22, pp. 33-54.
- Geijtenbeek T. B., Kwon D. S., Torensma R., van Vliet S. J., van Duijnhoven G. C., Middel J., Cornelissen I. L., Nottet H. S., KewalRamani V. N., Littman D. R., Figdor C. G., van Kooyk Y. (2000): DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell*, 100, pp. 587-597.
- Georgel P., Macquin C., Bahram S. (2009): The heterogeneous allelic repertoire of human toll-like receptor (TLR) genes. *PLoS One*, 4, p. e7803.
- Gregory, T. R. (2005). Genome Size Evolution in Animals. In T. R. Gregory (Ed.), *The Evolution of the Genome* (Volume 1,). Elsevier Academic Press.
- Hage F. G., Szalai A. J. (2009): The role of C-reactive protein polymorphisms in inflammation and cardiovascular risk. *Current atherosclerosis reports*, 11, pp. 124-130.
- Håkansson K., Reid K. B. (2000): Collectin structure: a review. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 9, pp. 1607-1617.
- Hamvas R. M. J., Johnson M., Vlieger A. M., Ling C., Sherriff A., Wade A., Klein N. J., Turner M. W., Webster A. D. B. (2005): Role for mannose binding lectin in the prevention of Mycoplasma infection. *Infection and immunity*, 73, pp. 5238-5240.
- Hattori T., Konno S., Hizawa N., Isada A., Takahashi A., Shimizu K., Shimizu K., Gao P., Beaty T. H., Barnes K. C., Huang S., Nishimura M. (2009): Genetic variants in the mannose receptor gene (MRC1) are associated with asthma in two independent populations. *Immunogenetics*, 61, pp. 731-738.
- Hawn T. R., Misch E. A., Dunstan S. J., Thwaites G. E., Lan N. T. N., Quy H. T., Chau T. T. H., Rodrigues S., Nachman A., Janer M., Hien T. T., Farrar J. J., Aderem A. (2007): A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides. *European journal of immunology*, 37, pp. 2280-2289.
- Hawn T. R., Verbon A., Lettinga K. D., Zhao L. P., Li S. S., Laws R. J., Skerrett S. J., Beutler B., Schroeder L., Nachman A., Ozinsky A., Smith K. D., Aderem A. (2003): A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease. *The Journal of experimental medicine*, 198, pp. 1563-1572.
- Hawn T. R., Wu H., Grossman J. M., Hahn B. H., Tsao B. P., Aderem A. (2005): A stop codon polymorphism of Toll-like receptor 5 is associated with resistance to systemic lupus erythematosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, pp. 10593-10597.
- Hayashi F., Smith K. D., Ozinsky A., Hawn T. R., Yi E. C., Goodlett D. R., Eng J. K., Akira S., Underhill D. M., Aderem A. (2001): The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*, 410, pp. 1099-1103.
- He J., Jia W., Fan Q., Zhou X., Qin H., Shugart Y. Y., Zeng Y. (2007): Genetic polymorphisms of TLR3 are associated with Nasopharyngeal carcinoma risk in Cantonese population. *BMC cancer*, 7, p. 194.
- Hoal-Van Helden E. G., Epstein J., Victor T. C., Hon D., Lewis L. A., Beyers N., Zurakowski D., Ezekowitz A. B., Van Helden P. D. (1999): Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis. *Pediatric research*, 45, pp. 459-464.
- Huang Y. W., Dryman B. A., Li W., Meng X. J. (2009): Porcine DC-SIGN: molecular cloning, gene structure, tissue distribution and binding characteristics. *Developmental and comparative immunology*, 33, pp. 464-480.
- Hughes A. L., Yeager M. (1998): Natural selection at major histocompatibility complex loci of vertebrates. *Annual review of genetics*, 32, pp. 415-435.
- Hunt R., Sauna Z. E., Ambudkar S. V., Gottesman M. M., Kimchi-Sarfaty C. (2009): Silent (synonymous) SNPs: should we care about them?. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 578, pp. 23-39.
- Hysi P., Kabesch M., Moffatt M. F., Schedel M., Carr D., Zhang Y., Boardman B., von Mutius E., Weiland S. K., Leupold W., Fritsch C., Klopp N., Musk A. W., James A., Nunez G., Inohara N., Cookson W. O. C. (2005): NOD1 variation, immunoglobulin E and asthma. *Human molecular genetics*, 14, pp. 935-941.
- Chan V. S. F., Chan K. Y. K., Chen Y., Poon L. L. M., Cheung A. N. Y., Zheng B., Chan K., Mak W., Ngan H. Y. S., Xu X., Screaton G., Tam P. K. H., Austyn J. M., Chan L., Yip S., Peiris M., Khoo U., Lin C. S. (2006): Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS coronavirus infection. *Nature genetics*, 38, pp. 38-46.
- Chen G., Zhuchenko O., Kuspa A. (2007): Immune-like phagocyte activity in the social amoeba. *Science*, 317, pp. 678-681.
- Chen Y., Giovannucci E., Lazarus R., Kraft P., Ketkar S., Hunter D. J. (2005): Sequence variants of Toll-like receptor 4 and susceptibility to prostate cancer. *Cancer research*, 65, pp. 11771-11778.
- Choi M. K., Wang Z., Ban T., Yanai H., Lu Y., Koshiba R., Nakaima Y., Hangai S., Savitsky D., Nakasato M., Negishi H., Takeuchi O., Honda K., Akira S., Tamura T., Taniguchi T. (2009): A selective contribution of the RIG-I-like receptor pathway to type I interferon responses activated by cytosolic DNA. *Proceedings of the National Academy*

of Sciences of the United States of America, 106, pp. 17870-17875.

- Chow J. C., Young D. W., Golenbock D. T., Christ W. J., Gusovsky F. (1999): Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *The Journal of biological chemistry*, 274, pp. 10689-10692.
- Chuang T., Lee J., Kline L., Mathison J. C., Ulevitch R. J. (2002): Toll-like receptor 9 mediates CpG-DNA signaling. *Journal of leukocyte biology*, 71, pp. 538-544.
- Inohara, Chamailard, McDonald C., Nuñez G. (2005): NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annual review of biochemistry*, 74, pp. 355-383.
- Ip W. K. E., Chan K. H., Law H. K. W., Tso G. H. W., Kong E. K. P., Wong W. H. S., To Y. F., Yung R. W. H., Chow E. Y., Au K. L., Chan E. Y. T., Lim W., Jensenius J. C., Turner M. W., Peiris J. S. M., Lau Y. L. (2005): Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *The Journal of infectious diseases*, 191, pp. 1697-1704.
- Ishii A., Kawasaki M., Matsumoto M., Tochinali S., Seya T. (2007): Phylogenetic and expression analysis of amphibian *Xenopus* Toll-like receptors. *Immunogenetics*, 59, pp. 281-293.
- Iwami K. I., Matsuguchi T., Masuda A., Kikuchi T., Musikacharoen T., Yoshikai Y. (2000): Cutting edge: naturally occurring soluble form of mouse Toll-like receptor 4 inhibits lipopolysaccharide signaling. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 165, pp. 6682-6686.
- Janeway C. A., Medzhitov R. (2002): Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 20, pp. 197-216.
- Jermendy A., Szatmári I., Laine A. P., Lukács K., Horváth K. H., Körner A., Madácsy L., Veijola R., Simell O., Knip M., Ilonen J., Hermann R., (2010): The interferon-induced helicase IFIH1 Ala946Thr polymorphism is associated with type 1 diabetes in both the high-incidence Finnish and the medium-incidence Hungarian populations. *Diabetologia*, 53, pp. 98-102.
- Johnson C. M., Lyle E. A., Omueti K. O., Stepensky V. A., Yegin O., Alpsoy E., Hamann L., Schumann R. R., Tapping R. I. (2007): Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 178, pp. 7520-7524.
- Jozaki K., Shinkai H., Tanaka-Matsuda M., Morozumi T., Matsumoto T., Toki D., Okumura N., Eguchi-Ogawa T., Kojima-Shibata C., Kadowaki H., Suzuki E., Wada Y., Uenishi H. (2009): Influence of polymorphisms in porcine NOD2 on ligand recognition. *Molecular immunology*, 47, pp. 247-252.
- Kamau E., Charlesworth D. (2005): Balancing selection and low recombination affect diversity near the self-incompatibility loci of the plant *Arabidopsis lyrata*. *Current biology : CB*, 15, pp. 1773-1778.
- Karikó K., Ni H., Capodici J., Lamphier M., Weissman D. (2004): mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3. *The Journal of biological chemistry*, 279, pp. 12542-12550.
- Kato H., Takeuchi O., Mikamo-Satoh E., Hirai R., Kawai T., Matsushita K., Hiraagi A., Dermody T. S., Fujita T., Akira S. (2008): Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5. *The Journal of experimental medicine*, 205, pp. 1601-1610.
- Kawai T., Akira S. (2007a): Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends in molecular medicine*, 13, pp. 460-469.
- Kawai T., Akira S. (2007b): Antiviral signaling through pattern recognition receptors. *J Biochem*, 141, pp. 137-145.
- Keestra A. M., de Zoete M. R., Bouwman L. I., van Putten J. P. M. (2010): Chicken TLR21 is an innate CpG DNA receptor distinct from mammalian TLR9. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 185, pp. 460-467.
- King, Robert C., Stansfield, William D., Mulligan, Pamela Khipple (2006): A dictionary of genetics, 7th ed.. Oxford University Press, Inc..
- Knirel Y. A., Dentovskaya S. V., Senchenkova S. N., Shaikhutdinova R. Z., Kocharova N. A., Anisimov A. P. (2006): Structural features and structural variability of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*, the cause of plague. *Journal of endotoxin research*, 12, pp. 3-9.
- Kojima K., Schaffer H. E. (1967): Survival Process of Linked Mutant Genes. *Evolution*, 21, pp. 518-531.
- Kojima-Shibata C., Shinkai H., Morozumi T., Jozaki K., Toki D., Matsumoto T., Kadowaki H., Suzuki E., Uenishi H. (2009): Differences in distribution of single nucleotide polymorphisms among intracellular pattern recognition receptors in pigs. *Immunogenetics*, 61, pp. 153-160.
- Kormann M. S. D., Depner M., Hartl D., Klopp N., Illig T., Adamski J., Vogelberg C., Weiland S. K., von Mutius E., Kabesch M. (2008): Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 122, p. 86-92, 92.e1-8.
- Kumar H., Kawai T., Akira S. (2009): Toll-like receptors and innate immunity. *Biochemical and biophysical research communications*, 388, pp. 621-625.
- Kutukculer N., Yeniay B. S., Aksu G., Berdeli A. (2007): Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor-2 gene in children with recurrent febrile infections. *Biochemical genetics*, 45, pp. 507-514.

- Larsen F., Madsen H. O., Sim R. B., Koch C., Garred P. (2004): Disease-associated mutations in human mannose-binding lectin compromise oligomerization and activity of the final protein. *The Journal of biological chemistry*, 279, pp. 21302-21311.
- LeBouder E., Rey-Nores J. E., Rushmere N. K., Grigorov M., Lawn S. D., Affolter M., Griffin G. E., Ferrara P., Schiffrin E. J., Morgan B. P., Labéta M. O. (2003): Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 171, pp. 6680-6689.
- Lee C. C., You N. Y., Song Y., Hsu Y., Manson J., Nathan L., Tinker L., Liu S. (2009): Relation of genetic variation in the gene coding for C-reactive protein with its plasma protein concentrations: findings from the Women's Health Initiative Observational Cohort. *Clinical chemistry*, 55, pp. 351-360.
- Lee K., Seong S. (2009): Partial role of TLR4 as a receptor responding to damage-associated molecular pattern. *Immunology letters*, 125, pp. 31-39.
- Lehnardt S., Schott E., Trimbuch T., Laubisch D., Krueger C., Wulczyn G., Nitsch R., Weber J. R. (2008): A vicious cycle involving release of heat shock protein 60 from injured cells and activation of toll-like receptor 4 mediates neurodegeneration in the CNS. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28, pp. 2320-2331.
- Leonard J. N., Ghirlando R., Askins J., Bell J. K., Margulies D. H., Davies D. R., Segal D. M. (2008): The TLR3 signaling complex forms by cooperative receptor dimerization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, pp. 258-263.
- Leveque G., Forgetta V., Morroll S., Smith A. L., Bumstead N., Barrow P., Loredó-Ostí J. C., Morgan K., Malo D. (2003): Allelic variation in TLR4 is linked to susceptibility to Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in chickens. *Infection and immunity*, 71, pp. 1116-1124.
- Li H., Tang N. L., Chan P. K., Wang C., Hui D. S., Luk C., Kwok R., Huang W., Sung J. J., Kong Q., Zhang Y. (2008): Polymorphisms in the C-type lectin genes cluster in chromosome 19 and predisposition to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Journal of medical genetics*, 45, pp. 752-758.
- Lin A., Xiang L., Wang Q., Dong W., Gong Y., Shao J. (2009): The DC-SIGN of zebrafish: insights into the existence of a CD209 homologue in a lower vertebrate and its involvement in adaptive immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 183, pp. 7398-7410.
- Liu H., Carrington M., Wang C., Holte S., Lee J., Greene B., Hladik F., Koelle D. M., Wald A., Kurosawa K., Rinaldo C. R., Celum C., Detels R., Corey L., McElrath M. J., Zhu T. (2006): Repeat-region polymorphisms in the gene for the dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin-related molecule: effects on HIV-1 susceptibility. *The Journal of infectious diseases*, 193, pp. 698-702.
- Liu H., Hwangbo Y., Holte S., Lee J., Wang C., Kaupp N., Zhu H., Celum C., Corey L., McElrath M. J., Zhu T. (2004): Analysis of genetic polymorphisms in CCR5, CCR2, stromal cell-derived factor-1, RANTES, and dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin in seronegative individuals repeatedly exposed to HIV-1. *The Journal of infectious diseases*, 190, pp. 1055-1058.
- Lund J. M., Alexopoulou L., Sato A., Karow M., Adams N. C., Gale N. W., Iwasaki A., Flavell R. A. (2004): Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, pp. 5598-5603.
- Madsen H. O., Garred P., Thiel S., Kurtzhals J. A., Lamm L. U., Ryder L. P., Svejgaard A. (1995): Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 155, pp. 3013-3020.
- Malhotra D., Relhan V., Reddy B. S. N., Bamezai R. (2005): TLR2 Arg677Trp polymorphism in leprosy: revisited. *Human genetics*, 116, pp. 413-415.
- Manfredi A. A., Rovere-Querini P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A. (2008): Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Current opinion in immunology*, 20, pp. 538-544.
- Mantovani A., Garlanda C., Doni A., Bottazzi B. (2008): Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *Journal of clinical immunology*, 28, pp. 1-13.
- Martínez A., Santiago J. L., Cénit M. C., de Las Heras V., de la Calle H., Fernández-Arquero M., Arroyo R., de la Concha E. G., Urcelay E. (2008a): IFIH1-GCA-KCNH7 locus: influence on multiple sclerosis risk. *European journal of human genetics : EJHG*, 16, pp. 861-864.
- Martínez A., Varadé J., Lamas J. R., Fernández-Arquero M., Jover J. A., de la Concha E. G., Fernández-Gutiérrez B., Urcelay E. (2008b): Association of the IFIH1-GCA-KCNH7 chromosomal region with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 67, pp. 137-138.
- Martinon F., Tschopp J. (2005): NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends in immunology*, 26, pp. 447-454.

- Matsushita M., Hijikata M., Ohta Y., Iwata K., Matsumoto M., Nakao K., Kanai K., Yoshida N., Baba K., Mishiro S. (1998): Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. *Archives of virology*, 143, pp. 645-651.
- May L., Kuningas M., van Bodegom D., Meij H. J., Frolich M., Slagboom P. E., Mantovani A., Westendorp R. G. J. (2010): Genetic variation in pentraxin (PTX) 3 gene associates with PTX3 production and fertility in women. *Biology of reproduction*, 82, pp. 299-304.
- McDougall I., Brown F. H., Fleagle J. G. (2008): Sapropels and the age of hominins Omo I and II, Kibish, Ethiopia. *Journal of human evolution*, 55, pp. 409-420.
- Medzhitov R., Janeway C. J. (2000): Innate immunity. *The New England journal of medicine*, 343, pp. 338-344.
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C. A. (1997): A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 388, pp. 394-397.
- Minchinton R. M., Dean M. M., Clark T. R., Heatley S., Mullighan C. G. (2002): Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scandinavian journal of immunology*, 56, pp. 630-641.
- Misch E. A., Hawn T. R. (2008): Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clinical science (London, England : 1979)*, 114, pp. 347-360.
- Misch E. A., Macdonald M., Ranjit C., Sapkota B. R., Wells R. D., Siddiqui M. R., Kaplan G., Hawn T. R. (2008): Human TLR1 Deficiency Is Associated with Impaired Mycobacterial Signaling and Protection from Leprosy Reversal Reaction. *PLoS Negl Trop Dis*, 2, p. e231.
- Mitchell D. A., Fadden A. J., Drickamer K. (2001): A novel mechanism of carbohydrate recognition by the C-type lectins DC-SIGN and DC-SIGNR. Subunit organization and binding to multivalent ligands. *The Journal of biological chemistry*, 276, pp. 28939-28945.
- Mockenhaupt F. P., Cramer J. P., Hamann L., Stegemann M. S., Eckert J., Oh N., Otchwemah R. N., Dietz E., Ehrhardt S., Schröder N. W. J., Bienzle U., Schumann R. R. (2006): Toll-like receptor (TLR) polymorphisms in African children: Common TLR-4 variants predispose to severe malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, pp. 177-182.
- Mogues T., Ota T., Tauber A. I., Sastry K. N. (1996): Characterization of two mannose-binding protein cDNAs from rhesus monkey (*Macaca mulatta*): structure and evolutionary implications. *Glycobiology*, 6, pp. 543-550.
- Morozumi T., Uenishi H. (2009): Polymorphism distribution and structural conservation in RNA-sensing Toll-like receptors 3, 7, and 8 in pigs. *Biochimica et biophysica acta*, , .
- Mucha R., Bhide M. R., Chakurkar E. B., Novak M., Mikula I. S. (2009): Toll-like receptors TLR1, TLR2 and TLR4 gene mutations and natural resistance to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection in cattle. *Veterinary immunology and immunopathology*, 128, pp. 381-388.
- Nauta A. J., Bottazzi B., Mantovani A., Salvatori G., Kishore U., Schwaeble W. J., Gingras A. R., Tzima S., Vivanco F., Egido J., Tijssma O., Hack E. C., Daha M. R., Roos A. (2003): Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *European journal of immunology*, 33, pp. 465-473.
- Nejentsev S., Walker N., Riches D., Egholm M., Todd J. A. (2009): Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science*, 324, pp. 387-389.
- Núñez C., Oliver J., Mendoza J. L., Gómez-García M., Taxonera C., Gómez L. M., López-Nevot M. A., de la Concha E. G., Urcelay E., Martínez A., Martín J. (2007): CD209 in inflammatory bowel disease: a case-control study in the Spanish population. *BMC medical genetics*, 8, p. 75.
- Núñez C., Rueda B., Martínez A., Maluenda C., Polanco I., López-Nevot M., Ortega E., Sierra E., Gómez de la Concha E., Urcelay E., Martín J. (2006): A functional variant in the CD209 promoter is associated with DQ2-negative celiac disease in the Spanish population. *World journal of gastroenterology : WJG*, 12, pp. 4397-4400.
- O'Neill L. A. J. (2008): The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunological reviews*, 226, pp. 10-18.
- Oh D., Taube S., Hamouda O., Kücherer C., Poggensee G., Jessen H., Eckert J. K., Neumann K., Storek A., Pouliot M., Borgeat P., Oh N., Schreier E., Pruss A., Hattermann K., Schumann R. R. (2008): A functional toll-like receptor 8 variant is associated with HIV disease restriction. *The Journal of infectious diseases*, 198, pp. 701-709.
- Olesen R., Wejse C., Velez D. R., Bisseye C., Sodemann M., Aaby P., Rabna P., Worwui A., Chapman H., Diatta M., Adegbola R. A., Hill P. C., Østergaard L., Williams S. M., Sirugo G. (2007): DC-SIGN (CD209), pentraxin 3 and vitamin D receptor gene variants associate with pulmonary tuberculosis risk in West Africans. *Genes and immunity*, 8, pp. 456-467.
- Opsal M. A., Våge D. I., Hayes B., Berget I., Lien S. (2006): Genomic organization and transcript profiling of the bovine toll-like receptor gene cluster TLR6-TLR1-TLR10. *Gene*, 384, pp. 45-50.

- Ozinsky A., Underhill D. M., Fontenot J. D., Hajjar A. M., Smith K. D., Wilson C. B., Schroeder L., Aderem A. (2000): The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, pp. 13766-13771.
- Palaniyar N., Nadesalingam J., Clark H., Shih M. J., Dodds A. W., Reid K. B. M. (2004): Nucleic acid is a novel ligand for innate, immune pattern recognition collectins surfactant proteins A and D and mannose-binding lectin. *The Journal of biological chemistry*, 279, pp. 32728-32736.
- Park C. G., Takahara K., Umemoto E., Yashima Y., Matsubara K., Matsuda Y., Clausen B. E., Inaba K., Steinman R. M. (2001): Five mouse homologues of the human dendritic cell C-type lectin, DC-SIGN. *International immunology*, 13, pp. 1283-1290.
- Pasare C., Medzhitov R. (2005): Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Advances in experimental medicine and biology*, 560, pp. 11-18.
- Plantinga T. S., Franssen J., Takahashi N., Stienstra R., van Riel P. L., van den Berg W. B., Netea M. G., Joosten L. A. (2010): Functional consequences of DECTIN-1 early stop codon polymorphism Y238X in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 12, p. R26.
- Pothlichet J., Burtsey A., Kubarenko A. V., Caignard G., Solhonne B., Tangy F., Ben-Ali M., Quintana-Murci L., Heinzmann A., Chiche J., Vidalain P., Weber A. N. R., Chignard M., Si-Tahar M. (2009): Study of human RIG-I polymorphisms identifies two variants with an opposite impact on the antiviral immune response. *PLoS One*, 4, p. e7582.
- Powlesland A. S., Ward E. M., Sadhu S. K., Guo Y., Taylor M. E., Drickamer K. (2006): Widely divergent biochemical properties of the complete set of mouse DC-SIGN-related proteins. *The Journal of biological chemistry*, 281, pp. 20440-20449.
- Rathore A., Chatterjee A., Sivarama P., Yamamoto N., Dhole T. N. (2008): Role of homozygous DC-SIGNR 5/5 tandem repeat polymorphism in HIV-1 exposed seronegative North Indian individuals. *Journal of clinical immunology*, 28, pp. 50-57.
- Rebl A., Goldammer T., Seyfert H. (2010): Toll-like receptor signaling in bony fish. *Veterinary immunology and immunopathology*, 134, pp. 139-150.
- Roach J. C., Glusman G., Rowen L., Kaur A., Purcell M. K., Smith K. D., Hood L. E., Aderem A. (2005): The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, pp. 9577-9582.
- Rusnati M., Camozzi M., Moroni E., Bottazzi B., Peri G., Indraccolo S., Amadori A., Mantovani A., Presta M. (2004): Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood*, 104, pp. 92-99.
- Russell A. I., Cunninghame Graham D. S., Shepherd C., Robertson C. A., Whittaker J., Meeks J., Powell R. J., Isenberg D. A., Walport M. J., Vyse T. J. (2004): Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Human molecular genetics*, 13, pp. 137-147.
- Ryu Y. J., Kim E. J., Koh W., Kim H., Kwon O. J., Chang J. H. (2006): Toll-like receptor 2 polymorphisms and nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 13, pp. 818-819.
- Salustri A., Garlanda C., Hirsch E., De Acetis M., Maccagno A., Bottazzi B., Doni A., Bastone A., Mantovani G., Beck Peccoz P., Salvatori G., Mahoney D. J., Day A. J., Siracusa G., Romani L., Mantovani A. (2004): PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. *Development (Cambridge, England)*, 131, pp. 1577-1586.
- Sastry K., Herman G. A., Day L., Deignan E., Bruns G., Morton C. C., Ezekowitz R. A. (1989): The human mannose-binding protein gene. Exon structure reveals its evolutionary relationship to a human pulmonary surfactant gene and localization to chromosome 10. *The Journal of experimental medicine*, 170, pp. 1175-1189.
- Sastry R., Wang J. S., Brown D. C., Ezekowitz R. A., Tauber A. I., Sastry K. N. (1995): Characterization of murine mannose-binding protein genes Mbl1 and Mbl2 reveals features common to other collectin genes. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*, 6, pp. 103-110.
- Satoh T., Kato H., Kumagai Y., Yoneyama M., Sato S., Matsushita K., Tsujimura T., Fujita T., Akira S., Takeuchi O. (2010): LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, pp. 1512-1517.
- Sayles P. C., Wassom D. L. (1988): Immunoregulation in murine malaria. Susceptibility of inbred mice to infection with *Plasmodium yoelii* depends on the dynamic interplay of host and parasite genes. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 141, pp. 241-248.
- Sebastiani G., Leveque G., Larivière L., Laroche L., Skamene E., Gros P., Malo D. (2000): Cloning and characterization of the murine toll-like receptor 5 (Tlr5) gene: sequence and mRNA expression studies in

- Salmonella-susceptible MOLF/Ei mice. *Genomics*, 64, pp. 230-240.
- Seyfarth J., Garred P., Madsen H. O. (2005): The 'involution' of mannose-binding lectin. *Human molecular genetics*, 14, pp. 2859-2869.
- Sha Z., Abernathy J. W., Wang S., Li P., Kucuktas H., Liu H., Peatman E., Liu Z. (2009): NOD-like subfamily of the nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing family receptors and their expression in channel catfish. *Developmental and comparative immunology*, 33, pp. 991-999.
- Shigemoto T., Kageyama M., Hirai R., Zheng J., Yoneyama M., Fujita T. (2009): Identification of loss of function mutations in human genes encoding RIG-I and MDA5: implications for resistance to type I diabetes. *The Journal of biological chemistry*, 284, pp. 13348-13354.
- Shinkai H., Tanaka M., Morozumi T., Eguchi-Ogawa T., Okumura N., Muneta Y., Awata T., Uenishi H. (2006): Biased distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in porcine Toll-like receptor 1 (TLR1), TLR2, TLR4, TLR5, and TLR6 genes. *Immunogenetics*, 58, pp. 324-330.
- Schafrański M. D., Stier A., Nisihara R., Messias-Reason I. J. T. (2004): Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clinical and experimental immunology*, 138, pp. 521-525.
- Schott E., Witt H., Neumann K., Bergk A., Halangk J., Weich V., Müller T., Puhl G., Wiedenmann B., Berg T. (2008): Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon- α -based therapy. *Journal of viral hepatitis*, 15, pp. 71-78.
- Schröder N. W. J., Diterich I., Zinke A., Eckert J., Draing C., von Baehr V., Hassler D., Priem S., Hahn K., Michelsen K. S., Hartung T., Burmester G. R., Göbel U. B., Hermann C., Schumann R. R. (2005): Heterozygous Arg753Gln polymorphism of human TLR-2 impairs immune activation by *Borrelia burgdorferi* and protects from late stage Lyme disease. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 175, pp. 2534-2540.
- Schumann R. R., Tapping R. I. (2007): Genomic variants of TLR1--it takes (TLR-)two to tango. *European journal of immunology*, 37, pp. 2059-2062.
- Siddiqui M. R., Meisner S., Tosh K., Balakrishnan K., Ghei S., Fisher S. E., Golding M., Shanker Narayan N. P., Sitaraman T., Sengupta U., Pitchappan R., Hill A. V. (2001): A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nature genetics*, 27, pp. 439-441.
- Smirnova I., Hamblin M. T., McBride C., Beutler B., Di Rienzo A. (2001): Excess of rare amino acid polymorphisms in the Toll-like receptor 4 in humans. *Genetics*, 158, pp. 1657-1664.
- Smirnova I., Poltorak A., Chan E. K., McBride C., Beutler B. (2000): Phylogenetic variation and polymorphism at the toll-like receptor 4 locus (TLR4). *Genome biology*, 1, p.1
- Smyth D. J., Cooper J. D., Bailey R., Field S., Burren O., Smink L. J., Guja C., Ionescu-Tirgoviste C., Widmer B., Dunger D. B., Savage D. A., Walker N. M., Clayton D. G., Todd J. A. (2006): A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nature genetics*, 38, pp. 617-619.
- Soilleux E. J., Morris L. S., Leslie G., Chehimi J., Luo Q., Levroney E., Trowsdale J., Montaner L. J., Doms R. W., Weissman D., Coleman N., Lee B. (2002a): Constitutive and induced expression of DC-SIGN on dendritic cell and macrophage subpopulations in situ and in vitro. *Journal of leukocyte biology*, 71, pp. 445-457.
- Soilleux E. J., Morris L. S., Rushbrook S., Lee B., Coleman N. (2002b): Expression of human immunodeficiency virus (HIV)-binding lectin DC-SIGNR: Consequences for HIV infection and immunity. *Human pathology*, 33, pp. 652-659.
- Sumiya M., Super M., Tabona P., Levinsky R. J., Arai T., Turner M. W., Summerfield J. A. (1991): MOLECULAR-BASIS OF OPSONIC DEFECT IN IMMUNODEFICIENT CHILDREN. *Lancet*, 337, pp. 1569-1570.
- Summerfield J. A., Ryder S., Sumiya M., Thursz M., Gorchein A., Monteil M. A., Turner M. W. (1995): MANNOSE-BINDING PROTEIN GENE-MUTATIONS ASSOCIATED WITH UNUSUAL AND SEVERE INFECTIONS IN ADULTS. *Lancet*, 345, pp. 886-889.
- Sun J. C., Lanier L. L. (2009): Natural killer cells remember: an evolutionary bridge between innate and adaptive immunity?. *European journal of immunology*, 39, pp. 2059-2064.
- Sun J., Wiklund F., Hsu F., Bälter K., Zheng S. L., Johansson J., Chang B., Liu W., Li T., Turner A. R., Li L., Li G., Adami H., Isaacs W. B., Xu J., Grönberg H. (2006): Interactions of sequence variants in interleukin-1 receptor-associated kinase4 and the toll-like receptor 6-1-10 gene cluster increase prostate cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15, pp. 480-485.
- Super M., Lu J., Thiel S., Levinsky R. T., Turner M. W. (1989): ASSOCIATION OF LOW LEVELS OF MANNAN-BINDING PROTEIN WITH A COMMON DEFECT OF OPSONISATION. *The Lancet*, 334, pp. 1236 - 1239.
- Sutherland A., Davies J., Owen C. J., Vaikakara S., Walker C., Cheetham T. D., James R. A., Perros P., Donaldson P.

- T., Cordell H. J., Quinton R., Pearce S. H. S. (2007): Genomic polymorphism at the interferon-induced helicase (IFIH1) locus contributes to Graves' disease susceptibility. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92, pp. 3338-3341.
- Swiderek W. P., Bhide M. R., Gruszczyńska J., Soltis K., Witkowska D., Mikula I. (2006): Toll-like receptor gene polymorphism and its relationship with somatic cell concentration and natural bacterial infections of the mammary gland in sheep. *Folia microbiologica*, 51, pp. 647-652.
- Tabel Y., Berdeli A., Mir S. (2007): Association of TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with urinary tract infection in children. *International journal of immunogenetics*, 34, pp. 399-405.
- Takahata N., Satta Y., Klein J. (1992): Polymorphism and balancing selection at major histocompatibility complex loci. *Genetics*, 130, pp. 925-938.
- Takeda K., Takeuchi O., Akira S. (2002): Recognition of lipopeptides by Toll-like receptors. *Journal of endotoxin research*, 8, pp. 459-463.
- Tan Y., Liu L., Luo P., Wang A., Jia T., Shen X., Wang M., Zhang S. (2009): Association between mannose-binding lectin and HIV infection and progression in a Chinese population. *Molecular immunology*, 47, pp. 632-638.
- Tanaka T., Nei M. (1989): Positive darwinian selection observed at the variable-region genes of immunoglobulins. *Molecular biology and evolution*, 6, pp. 447-459.
- Tapping R. I., Omueti K. O., Johnson C. M. (2007): Genetic polymorphisms within the human Toll-like receptor 2 subfamily. *Biochemical Society transactions*, 35, pp. 1445-1448.
- Taylor P. R., Brown G. D., Reid D. M., Willment J. A., Martinez-Pomares L., Gordon S., Wong S. Y. C. (2002): The beta-glucan receptor, dectin-1, is predominantly expressed on the surface of cells of the monocyte/macrophage and neutrophil lineages. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 169, pp. 3876-3882.
- Temperley N. D., Berlin S., Paton I. R., Griffin D. K., Burt D. W. (2008): Evolution of the chicken Toll-like receptor gene family: a story of gene gain and gene loss. *BMC genomics*, 9, p. 62.
- Templeton A. R. (1994): The role of molecular genetics in speciation studies. *EXS*, 69, pp. 455-477.
- Texereau J., Chiche J., Taylor W., Choukroun G., Comba B., Mira J. (2005): The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41 Suppl 7, p. S408-15.
- Thio C. L., Mosbrugger T., Astemborski J., Greer S., Kirk G. D., O'Brien S. J., Thomas D. L. (2005): Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. *Journal of virology*, 79, pp. 9192-9196.
- Ting J. P., Lovering R. C., Alnemri E. S., Bertin J., Boss J. M., Davis B. K., Flavell R. A., Girardin S. E., Godzik A., Harton J. A., Hoffman H. M., Hugot J., Inohara N., Mackenzie A., Maltais L. J., Nunez G., Ogura Y., Otten L. A., Philpott D., Reed J. C., Reith W., Schreiber S., Steimle V., Ward P. A. (2008): The NLR gene family: a standard nomenclature. *Immunity*, 28, pp. 285-287.
- Tsukada H., Fukui A., Tsujita T., Matsumoto M., Iida T., Seya T. (2005): Fish soluble Toll-like receptor 5 (TLR5S) is an acute-phase protein with integral flagellin-recognition activity. *International journal of molecular medicine*, 15, pp. 519-525.
- Uematsu S., Akira S. (2007): Toll-like receptors and Type I interferons. *The Journal of biological chemistry*, 282, pp. 15319-15323.
- van Kooyk Y., Geijtenbeek T. B. H. (2003): DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. *Nature reviews. Immunology*, 3, pp. 697-709.
- van Valen L. M. (1973): A new evolutionary law. *Evolutionary Theory*, 1, pp. 1 - 30.
- Vannberg F. O., Chapman S. J., Khor C. C., Tosh K., Floyd S., Jackson-Sillah D., Crampin A., Sichali L., Bah B., Gustafson P., Aaby P., McAdam K. P. W. J., Bah-Sow O., Lienhardt C., Sirugo G., Fine P., Hill A. V. S. (2008): CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS One*, 3, p. e1388.
- Verdu P., Barreiro L. B., Patin E., Gessain A., Cassar O., Kidd J. R., Kidd K. K., Behar D. M., Froment A., Heyer E., Sica L., Casanova J., Abel L., Quintana-Murci L. (2006): Evolutionary insights into the high worldwide prevalence of MBL2 deficiency alleles. *Human molecular genetics*, 15, pp. 2650-2658.
- Verga Falzacappa M. V., Segat L., Puppini B., Amoroso A., Crovella S. (2004): Evolution of the mannose-binding lectin gene in primates. *Genes and immunity*, 5, pp. 653-661.
- Vinkler M., Albrecht T. (2009): The question waiting to be asked: Innate immunity receptors in the perspective of zoological research. *Folia Zoologica*, 58, p. 15, 14.
- Vinkler M., Bryjová A., Albrecht T., Bryja J. (2009): Identification of the first Toll-like receptor gene in passerine birds: TLR4 orthologue in zebra finch (*Taeniopygia guttata*). *Tissue antigens*, 74, pp. 32-41.
- Voss E., Wehkamp J., Wehkamp K., Stange E. F., Schröder J. M., Harder J. (2006): NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *The Journal of biological chemistry*, 281, pp.

2005-2011.

- Vychodilova-Krenkova L., Matiasovic J., Horin P. (2005): Single nucleotide polymorphisms in four functionally related immune response genes in the horse: CD14, TLR4, Cepsilon, and Fcepsilon R1 alpha. *International journal of immunogenetics*, 32, pp. 277-283.
- Walsh M. C., Bourcier T., Takahashi K., Shi L., Busche M. N., Rother R. P., Solomon S. D., Ezekowitz R. A. B., Stahl G. L. (2005): Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 175, pp. 541-546.
- Wang H., Wang C., Feng T., Zhou H., Li L., Wang F., Zhao G., Zhu T., Zhou B. (2008): [DC-SIGNR polymorphisms and its association with HIV-1 infection]. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics*, 25, pp. 542-545.
- Wang Q., Ding H., Tang J., Zhang L., Xu Y., Yan J., Wang W., Hui R., Wang C., Wang D. (2009): C-reactive protein polymorphisms and genetic susceptibility to ischemic stroke and hemorrhagic stroke in the Chinese Han population. *Acta pharmacologica Sinica*, 30, pp. 291-298.
- Wang X., Tomso D. J., Liu X., Bell D. A. (2005): Single nucleotide polymorphism in transcriptional regulatory regions and expression of environmentally responsive genes. *Toxicology and applied pharmacology*, 207, pp. 84-90.
- Wehkamp J., Harder J., Weichenthal M., Schwab M., Schäffeler E., Schlee M., Herrlinger K. R., Stallmach A., Noack F., Fritz P., Schröder J. M., Bevins C. L., Fellermann K., Stange E. F. (2004): NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*, 53, pp. 1658-1664.
- Wlasiuk G., Khan S., Switzer W. M., Nachman M. W. (2009): A history of recurrent positive selection at the toll-like receptor 5 in primates. *Molecular biology and evolution*, 26, pp. 937-949.
- Yamakawa Y., Pennelegion C., Willcocks S., Stalker A., Machugh N., Burt D., Coffey T. J., Werling D. (2008): Identification and functional characterization of a bovine orthologue to DC-SIGN. *Journal of leukocyte biology*, 83, pp. 1396-1403.
- Yarovinsky F., Zhang D., Andersen J. F., Bannenberg G. L., Serhan C. N., Hayden M. S., Hieny S., Sutterwala F. S., Flavell R. A., Ghosh S., Sher A. (2005): TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science*, 308, pp. 1626-1629.
- Yoneyama M., Fujita T. (2009): RNA recognition and signal transduction by RIG-I-like receptors. *Immunological reviews*, 227, pp. 54-65.
- Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Shinobu N., Imaizumi T., Miyagishi M., Taira K., Akira S., Fujita T. (2004): The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nature immunology*, 5, pp. 730-737.
- Zarembek K. A., Godowski P. J. (2002): Tissue expression of human toll-like receptors and differential regulation of toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J. Immunol*, 168, pp. 554-561.
- Zdorovenko G. M., Zdorovenko E. L., Varbanets L. D. (2007): [Composition, structure, and biological properties of lipopolysaccharides from different strains of *Pseudomonas syringae* pv. *atofaciens*]. *Mikrobiologiya*, 76, pp. 774-789.
- Zhang H., Zhou G., Zhi L., Yang H., Zhai Y., Dong X., Zhang X., Gao X., Zhu Y., He F. (2005): Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *The Journal of infectious diseases*, 192, pp. 1355-1361.
- Zhang X., Wang C., Schook L. B., Hawken R. J., Rutherford M. S. (2000): An RNA helicase, RHIV -1, induced by porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) is mapped on porcine chromosome 10q13. *Microbial pathogenesis*, 28, pp. 267-278.
- Zhou H., Hickford J. G. H., Gong H. (2008): Allelic variation of the caprine TLR4 gene identified by PCR-SSCP. *Molecular and cellular probes*, 22, pp. 65-66.
- Zhou H., Hu J., Luo Y., Hickford J. G. H. (2010): Variation in the ovine C-type lectin dectin-1 gene (CLEC7A). *Developmental and comparative immunology*, 34, pp. 246-249.
- Zou J., Chang M., Nie P., Secombes C. J. (2009): Origin and evolution of the RIG-I like RNA helicase gene family. *BMC evolutionary biology*, 9, p. 85.

Internetové zdroje:

InvivoGen [online]. c2010 [cit. 2010-05-18]. TLRs & Innate Immunity. Dostupné z WWW:
<<http://www.invivogen.com/docs/PRR-signaling.pdf>>.

National Center for Biotechnology Information [online]. c2008, December 30, 2008 [cit. 2010-06-01]. DbSNP.
Dostupné z WWW: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=23586>.

International HapMap Project [online]. c2005 [cit. 2010-06-10]. SNP report for rs16910526. Dostupné z WWW:
<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/snp_details_phase3?name=rs16910526&source=hapmap27_B36&tmpl=snp_details_phase3>.

Příloha

Tabulka 1: Přehled TLRs a jejich ligandů

PRRs	ligand	původ	reference
TLR1/TLR2	Triacylované lipopeptidy zymosan	Bakteriální buněčné stěny houby	Takeda et al., 2002
TLR3	dsRNA mRNA	Víry nekrotické buňky hostitele	Alexopoulou et al., 2001 Karikó et al., 2004
TLR4	Lipopolysacharidy HSPs S100A8/S100A9	Gram negativní bakterie Vlastní poškozené buňky	Chow et al., 1999 Lehnardt et al., 2008 Ehrchen et al., 2009
TLR5	flagelin	Bakteriální bičíky	Hayashi et al., 2001
TLR6/TLR1	diacyl lipoptudy zymosan kys. lipoteichoová	Bakteriální buněčné stěny houby	Takeda et al., 2002
TLR7	ssRNA mRNA	Víry hostitel	Lund et al., 2004
TLR8	ssRNA bohaté na uracil mRNA	Víry hostitel	Forsbach et al., 2008
TLR9	CpG DNA	bakterie	Chuang et al., 2002
TLR10*			
TLR11	Profilin ??	Protozoa uropatogenní bakterie	Yarovinsky et al., 2005
TLR12*			
TLR13*			
TLR14*			
TLR15*			
TLR16*			
TLR17*			
TLR18*			
TLR19*			
TLR20*			
TLR21	CpG oblasti olygodenukleotidů bakteriální DNA	<i>Salmonella enterica</i> sérotyp <i>Enteritidis</i>	Brownlie et al., 2009 Keestra et al., 2010
TLR22*			
TLR23*			

* Údaje v literatuře zatím nedostupné, nebo neověřitelné.