

# Scavenger Reseptörler ve Fonksiyonları

## SCAVENGER RECEPTORS AND THEIR FUNCTIONS

Fulya İLHAN\*, Ahmet GÖDEKMERDAN\*\*

\* Yrd.Doç.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji AD,

\*\*Doç.Dr. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji AD, ELAZIĞ

### Özet

Scavenger reseptörler (SR), yaygın olarak makrofajlarda bulunur. Fonksiyonlarının tümü bilinmemekle beraber makrofajların fagositoz fonksiyonuna ve özellikle de apoptotik hücre fagositozuna katkıda buldukları gösterilmiştir. Ayrıca, endositoz, antijen sunumu, adezyon, fagositoz ve inflamasyonun azaltılmasında önemli görevleri vardır. Alzheimer hastalığı ve ateroskleroz etyolojisinde de rol oynadıkları düşünülmektedir. Yapılarındaki ekstrasellüler domainlere göre A'dan F'ye kadar altı ana gruba ayrılırlar.

**Anahtar Kelimeler:** Scavenger reseptörler

T Klin İmmünol Romatol 2003, 3:100-106

### Summary

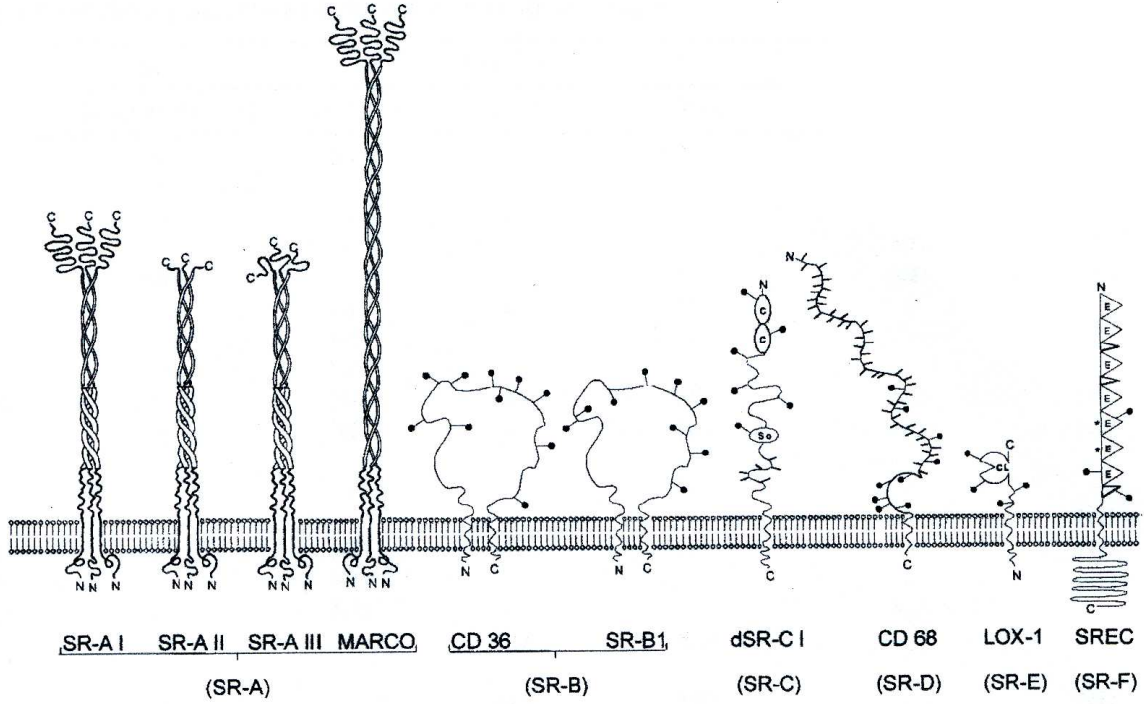
Scavenger receptors (SR) are commonly found on macrophages. Although all of their function are not known, they are contributed to macrophages phagocytosis function and apoptotic cell phagocytosis. They have also, important role or endocytosis, antigen presentation, adhesion, phagocytosis and regulation of inflammation. SR's have function at etiology of Alzheimer disease and atherosclerosis are thought. SR's are grouped from A to F in according to their extracellular domains.

**Key Words:** Scavenger receptor

T Klin J Immunol Rheumatol 2003, 3:

Scavenger kelimesinin anlamı çöpcü ya da toplayıcı demektir. Yani, çeşitli artık moleküllerin temizlenmesidir. Scavenger reseptör (SR)'ler makrofajların fagositoz fonksiyonuna katkıda bulunurlar. Bilindiği gibi, makrofajlar dokuların civarında bulunan; apoptotik hücreleri, yabancı hücreleri ve molekülleri tanıyabilen ve fagosite edebilen hücrelerdir. SR'de ilk olarak makrofajlarda tanımlanmıştır ve bu hücrelerde yaygın olarak bulunurlar. Bu reseptörler yabancı ve endojen bazı moleküllere bağlanırlar, doğal bağışıklıkta ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde rolleri vardır (1). Ayrıca, makrofajlar modifiye lipoproteinlerin endositozunu da yapabilirler ve SR'ler bu fagositozda rol alırlar. Bu nedenle de SR'lerin aterosklerozdaki rolü, birçok araştırmalara konu olmuştur. Bu reseptörler ilk kez 1979 yılında Brown ve Goldstein isimli araştırmacılar tarafından aterosklerotik plaklardaki lipid yüklü makrofajlar üzerinde tanımlanmıştır (2). SR'lerde sınıflandırma,

yapılarındaki domainlere göre yapılır (3). SR'ler çeşitli moleküllere bağlanabilirler. Bu moleküllere örnek olarak; proteinler, poliribonükleotitler, polisakaritler, lipidler, oksidize olmuş düşük dansiteli lipoproteinler (oxLDL) ve asetile olmuş düşük dansiteli lipoproteinler (acLDL) verilebilir. Ayrıca, SR'ler kollajene, trombospondine, asbestoz gibi yabancı moleküllere de bağlanabilirler. Her SR'nin bağlanabildiği molekül sayısı bir veya birden fazla olabilir. Örneğin, B grubu reseptörlerden olan CD36; kollajene, trombospondine bağlanabildiği gibi, yaşlanma ile veya biyokimyasal reaksiyonlarla değişmiş olan vücudun kendi moleküllerine de bağlanabilir (4-9). Ayrıca, SR'ler lipopolisakarit (LPS) ve lipoteikoikasit (LTA)'i tanıyarak Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere bağlanabilir (10). Örneğin; kollajenöz makrofaj reseptörü (MARCO) ve A grubu reseptörler (SR-A), LTA'e ve asbestoz gibi sentetik moleküllere bağlanabilirler (11).



**Şekil 1.** Multidomainik yapılarına göre Sr'lerin sınıflandırılması

Not: Bu şekil L.Peiser ve S.Gordon tarafından *Microbes and Infection* 3, 2001;149-159 da yayınlanan makaleden alınmıştır.

SR'lerin yapısında çeşitli domainler vardır, yani multidomainik yapı gösterirler (Şekil 1). Yapılarına göre SR'ler A'dan F'ye kadar altı ana gruba, bunlar da kendi içlerinde alt gruplara ayrılırlar (3):

**1-A grubu reseptörler (SR-A):**SR-A I, SR-A II,SR-A III, kollagenöz makrofaj reseptörü (MARCO)

**2- B grubu reseptörler (SR-B):** CD36, SR-B 1

**3- C grubu reseptör (SR-C):**dSR C1

**4- D grubu reseptör (SR-D):** CD68 (macrosialin)

**5-E grubu reseptör (SR-E):**Lektin benzeri oxLDL reseptörü (Lox-1)

**6- F grubu reseptör (SR-F):** SREC

**A grubu reseptörler:**

**SR-A molekülü:** SR'ler içinde ilk klonlanmış olandır. SR-A molekülleri de kendi içerisinde gruplara ayrılırlar. Bu ayırım, sisteinden zengin SR domaininin (SRCR) olup olmamasına göre yapılır.

Ancak, SRCR domaininin görevi bilinmemektedir (12). SR-A I'in SRCR domaini uzundur, SR-A II ve SR-A III ise kısa kıvrımlı C terminaline sahiptir. C terminalinden sonra kollagenöz domain gelir ve bu domain, reseptörün bağlanma bölgesidir. Bunun altında ise helikal domain yer alır ve bu domain, reseptör trimerizasyonunda ve endozom içinde reseptörün bağlandığı ligandan ayrılmasında önemlidir (13).

SR-A alt grubunda iki izoform;**SR-AI** ve **SR-AII** tanımlanmıştır. Son zamanlarda bu gruba **MARCO** (14) ve üçüncü bir varyant olarak **SR-AIII** eklenmiştir (15). Ancak, SR-AIII'ü bu gruba dahil etmeyen yayınlar da vardır. Çünkü, SR-AIII fonksiyonel değildir ve endoplazmik retikulumda bulunur, SR-AI ve SR-AII'yi kontrol ettiği düşünülmektedir (13). SR-AI ve SR-AII arasında ise hiçbir fonksiyonel farklılık tanımlanmamıştır (15).

MARCO'nun kollagenöz domaini daha uzundur ve helikal domaini yoktur (14). MARCO ligand bağlanma bölgesinin SRCR domaini içinde olduğu düşünülmektedir (16). Sitoplazmik domain

ise sinyalin iletilmesinde, endositik trafikte ve reseptör fonksiyonunda önemlidir. MARCO, lenf nodu ve dalak makrofajlarında bulunur. Ancak, çoğu doku makrofajlarında olmamasına rağmen LPS veya bakterinin kendisi bu hücrelerde de MARCO ekspresyonunu artırabilir (17). MARCO ekspresyonunu arttıran faktörler arasında; tüberküloz enfeksiyonu, bakteriyel sepsis, bakteri veya LPS ile invitro tedavi sayılabilir (18). İnsan MARCO molekülü bakteriye bağlanabilir, acLDL'ye ise bağlanmaz.

SR-A grubu reseptörler, bakteriyel bağlanma sonucu makrofajlarda hızla fagositozu artırır. Deneysel çalışmalarda, SR-A aktarılan fibroblastların da bakteriye etkin olarak bağlandığı görülür ancak, fagositoz fonksiyonu yetersizdir. Dendritik hücrelerde ise MARCO ekspresyonu, mikrobiyal uyarılara karşı verilen farklı hücresel yanıtlara katkıda bulunur. Ancak, MARCO aracılı bir fagositoza rastlanmamıştır.

### **B grubu reseptörler:**

B grubu reseptörler anyonik fosfolipitlere ve apoptotik hücrelere bağlanabilirler (19).

**CD36:** İnsan ve farede oxLDL için bir reseptör olarak tanımlanmıştır.

**SR-B1:** Diğer bir B grubu reseptördür ve kendi içinde tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılır. Ancak, SR-B II daha az etkindir ve yine in vitro deneylerde, SR-B II'nin kolesterol transportuna aracı olduğu gösterilmiştir (20).

**CLA-1:** Drosophila'da izole edilmiştir, insan SR-B1'e homologdur, apoptotik hücrelere bağlanabilir ve SR-B grubunun üyesidir. CLA-1 hem makrofaj hemde dendritik hücrelerde sunulur (3).

CD36 ve SR-B1 transmembran glikoproteinlerdir, membranı geçen domainleri kısadır, geniş bir ekstrasellüler looptan oluşur, N ve C terminaleri bitişiktir.

CD36; makrofajda, trombositlerde, yağ dokusu hücrelerinde ve bazı endotel hücrelerinde bulunur (21). Monositin makrofaja dönüşümü sırasında CD36 ekspresyonu artar.

SR-B1 ise karaciğer, adrenal bezler ve yağ dokusunda sunulur (21). Memeli hücresine aktarıl-

dığında yüksek dansiteli lipoproteini (HDL) hücre içine alır, proteinleri ise almaz (22).

### **C grubu reseptör:**

**dSR-C I:** Bu reseptör, fagositoz ve doğal bağışıklıkta rol alır. Yapısında kompleman kontrol proteinleri ve somatomedin B domainleri bulunur.

### **D grubu reseptör:**

**CD68(macrosialin):** Adezyon moleküllerindedir, makrofajlarda ve granülositlerde bulunur.

### **E grubu reseptör:**

**LOX-1:**(Lektin benzeri oksidize LDL reseptörü-1) Atherosklerotik lezyonlardaki düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda sunulur. Bu reseptörün bakteriyel bağlanmasının araştırıldığı deneylerde; Escherichia coli ve Staphilococcus aureus'a spesifik olarak bağlandığı, buna karşılık acLDL'ye ve LPS'e bağlanmadığı gösterilmiştir. LOX-1 reseptörü sunumu TGFβ, LPS ve TNF-α ile indüklenebilir.

### **F grubu reseptörü: SREC' dir.**

Ayrıca diğer bir reseptör olarak oxLDL ve fosfatidilserine bağlanabilen SR-PSOX sayılabilir (3).

### **SR-A benzeri SR'ler:**

**SRCL I** (C tipi lektin I'li SR): Yeni bir kollagenöz reseptördür, yapıcı insan SR-A'sına benzer ve insan plasental cDNA'dan klonlanmıştır.

**SRCL II:** C tipi karbonhidrat tanıma domaini yoktur. Hücresel çalışmalarda E.coli ve S.aureus'a spesifik olarak bağlandığı gösterilmiştir fakat, bakteri fagositozu kanıtlanmamıştır.

**CLP-1** (Collectin from placenta reseptor-1): SRCL'ye benzeyen bir başka moleküldür. Vasküler endotel hücrelerinde saptanmış olup makrofajlarda gösterilmemiştir. Ayrıca, bu molekül plasentada, umbilical arter ve ven endotelinde ortaya konmuştur. Sadece E.coli ve S.aureus'a değil ayrıca Saccharomyces cerevisiae'ya bağlanabildiği gösterilmiştir. CLP-1, acLDL ile reaksiyona girmezken oxLDL ile reaksiyona girebilir.

## SR'lerin Fonksiyonları

SR'ler; gerek antijen sunumunu gerekse fagositozu arttırarak, makrofajların doğal bağışıklıktaki rollerine ve ayrıca apoptotik hücrelerin fagositozunda görev yaparak doku homeostazisine de katkıda bulunurlar. SR'lerin fonksiyonları çeşitlidir ve immün sistemin temel hücrelerinden olan makrofajların rollerine paralellik gösterirler. Bu fonksiyonlar aşağıda ana başlıklar halinde tartışılacaktır.

### a) Endositoz ve antijen sunumu

SR'ler aracılığı ile olan endositoza en tipik örnek; bu reseptörlerin makrofajlar içerisinde modifiye lipid birikimlerine neden olmasıdır. Bu nedenle de fonksiyonel çalışmalar, bu reseptörlerin atherosklerozdaki rolleri üzerine yoğunlaşmıştır. SR aracılı endositoz sonucu atherosklerotik plaklarda köpük hücrelerine benzeyen büyük lipid yüklü hücreler oluşur. SR aracılı endositoz ile doğal proteinler değişime uğrar. Sonuçta reseptörlerin ligandları hedeflenir ve bunu T hücrelere spesifik antijen sunulumu izler (3). Doğal antijene kıyasla, modifiye olmuş antijenin immünitesi artar (24). Örneğin: Modifiye difteri toksinine cevap olarak daha az IL-10 ve IL-4 üretildiği, buna karşın daha çok IFN- $\gamma$  sentez edildiği gösterilmiştir (25). SR aracılığıyla makrofajların yanı sıra dendritik hücreler ve B hücrelerinin de değişime uğramış protein antijenlerin sunumunu arttırdıkları görülmüştür.

### b) Adezyon

Makrofajlar, çoğu yüzeylere tutunurlar ve hücre kültüründe plastik yüzeylerden ayrılmaları zordur. Ancak, plastik yüzeylere makrofaj adezyonu SR-A aracılığıyla değil CR-3 aracılığıyla olur (26). Yine yapılan çalışmalarda, özellikle makrofajların inflamasyon bölgesinde kalmasında SR-A'nın rol oynayabileceği ve bu grup reseptörlerin adezyona katkısının aktive makrofajlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (27). Ayrıca, SR-A'nın aşırı glikolizasyonla değişmiş olan tip IV kollajenle kaplı yüzeylere tutunabildiği, buna karşın doğal kollajene bağlanamadığı gösterilmiştir (3).

Mikroglia hücreleri ve insan makrofajları kullanılarak yapılan araştırmalar sonucunda; SR-A aracılığıyla  $\beta$  amiloid fibrillerine tutunmanın reak-

tif oksijen salınmasına ve Alzheimer patofizyolojisinde olası rolü olan hücrelerin immobilizasyonuna yol açtığı görülmüştür (3).

CD36, kollajen ve trombospondine bağlanabilir ve adezyon molekülü olarak korunabilir. CD36'ya karşı blokan antikolar kullanılarak trombositlerin kollajene tutunması önenebilir (28). Ayrıca, Plasmodium falciparum ile enfekte eritrositlerin endotel hücrelerine CD36 yoluyla bağlandığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi, bu hücre yapışması plasmodiumun yaşam siklusunda önemli bir aşamadır (29).

Atherosklerozda lipoproteinler subendotelial aralıkta modifiye olarak birikirler. Endotel hücrelerinde üretilen MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) gibi makrofaj kemoatraktanları, makrofajların subendotelial aralıkta birikmesine neden olurlar. Bu bölgedeki makrofajlar, modifiye lipidleri alarak köpük hücrelerine dönüşürler (30). İn vitro olarak makrofajların oxLDL'ye bağlanması H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> salınmasına neden olur ve bu da kemotaksis bölgesinde hücre göçünün azalmasına yol açar (31).

### c) Fagositoz

SR'ler, makrofajların çeşitli fagositik fonksiyonlarında ve özellikle de apoptotik hücrelerin fagositozunda görev alırlar. Apoptoziste görev alan SR'ler: SR-A, dSRC-I ve CD36 olarak sayılabilir. SRA<sup>-/-</sup> farelerden elde edilen timik ve peritoneal makrofajların, kontrol makrofajlarına nazaran %50 daha az apoptotik hücreyi sindirebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, spesifik antimurine SR-A antikorunun, kontrol makrofajları kullanılarak apoptotik hücre fagositozunun %50'sini inhibe edebildiği saptanmıştır. CD36 transfekte edilen hücrelerde apoptotik nötrofil sindiriminin arttığı görülmüş ve bunun anti-CD36 ile inhibe edilebildiği bildirilmiştir (3). Ayrıca, CD36'nın moleküler olarak, vitronektin reseptörü ( $\alpha_v \beta_3$ ) ile etkileştiği gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda SR-A aracılı Gram negatif ve Gram pozitif bakteri fagositozu gösterilmiştir (3,13). Yine bu çalışmalarda, SRA<sup>-/-</sup> farelerin Listeria monositogenes ve S.aureus gibi Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına, DNA virüsleri ve

Herpes simplex virus-I ile gelişen enfeksiyonlara daha duyarlı oldukları bulunmuştur. Ancak, SRA aracılı fagositozun hücre biyolojisi ve partikülün endositik trafiği bilinmemektedir. SR-A, doğal bağışıklıkta önemli bir role sahiptir. Ancak bu rolü, immun sistemi aktive etmek mi yoksa immun aktivasyon olmaksızın apoptotik hücre fagositozuna aracı olmak mı, henüz kesinlik kazanmamıştır. Belki de, patojenlerin makrofaja girmek için SR-A'ları istila ettikleri sanılmaktadır (3).

MARCO, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere bağlanabilirse de mantarlara bağlanmamaktadır (16). Ancak, bakteriye bağlandıktan sonra, MARCO aracılığı ile gerçekleşen fagositozu destekleyen bir bulguya rastlanmamıştır. Yukarıda söz edildiği gibi MARCO, makrofajlarda özellikle de dalaktaki marjinal zon makrofajlarında sunulur. Bu hücreler, dolaşımdaki antijenleri yakalama, özel antijenlerin sunulumu ve kazanılmış immun yanıtın indüksiyonu gibi görevler yaparlar. İn vivo çalışmalarda anti-MARCO antikoru kullanılarak bakteri fagositozunun bloke olmadığı buna karşılık makrofajlar tarafından daha az mikroorganizmanın yakalandığı gösterilmiştir (17). LPS veya mikrobiyal etkileşimden sonra, MARCO ekspresyonunun hızla düzenlendiği görülmüştür. Ayrıca, farklı reseptörlerin, özellikle de Toll-Like Receptor (TLR) ve SR'lerin birbirlerini etkileyebildiği tahmin edilmektedir. Bu etkileşim, immün yanıtın artmasına neden olabileceği gibi sinyallerin karışmasına da neden olabilmektedir (13).

#### d) İnflamasyonun azaltılması

Bilindiği gibi inflamasyon bölgesi, yoğun hücre göçüne ve sitokinler başta olmak üzere reaktif O<sub>2</sub> ve nitrojen metabolitlerinin yoğun birikimine sahne olur. Bütün bunların sonucunda, gelişebilecek doku hasarını önlemek için hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla sıkı bir kontrol gerekmektedir. İşte bu kontrolde SR'ler de rol almaktadır. Özellikle LPS ile aktive olmuş makrofajlar tarafından çok miktarda NO, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler üretilir. İnflamatuvar yanıtın azaltılmasında SR'lerin rolü olduğunu gösteren kanıtlar vardır. SR-A'nın LPS ile bağlanabildiği ve dolaşımdaki aşırı LPS'nin uzaklaştırılmasında etkili olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (10).

LPS'nin SR-A ile bağlanması, CD14 ile bağlanmasının aksine TNF- $\alpha$  salınımını uyarmaz. LPS verilmesini takiben farelerde SR-A ekspresyonu yeniden düzenlenir (32). Örneğin: Fare beynindeki SR-A ekspresyonu, normalde stromal ve epipleksus makrofajlarında sınırlı iken, LPS verilmesini takiben mikroglial hücrelerde de görülmeye başlar (3). Dolaşımdaki aşırı LPS'nin uzaklaştırılmasında SR-A'nın rolü olduğu gösterilmesine karşın, endotoksik şoka karşı SR-A'nın koruyuculuğu saptanmamıştır. Farelerin makrofajlarında in vitro LPS verilmesini takiben SR-A ekspresyonu artarken, insan makrofajlarında ise azalmaktadır. Bu veri çelişki yaratmaktadır. Yine de insanda SR-A'nın endotoksik şoka karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir. SRA<sup>-/-</sup> farelerin LPS'ye kontrol grubundakilerden daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Daha düşük doz LPS ile bu hayvanlarda kontrollerden daha fazla mortalite görülmüş ve daha çok proinflamatuvar sitokin salındığı saptanmıştır. TNF- $\alpha$  transkripsiyonu ve NO üretimi oxLDL ile inhibe edilir ve bu da SR'ler aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca, SR'ler önemli bir inflamatuvar mediatör olan IL-12'nin üretimini sınırlar. Bu önemli immünolojik sonuçlar, SR-A'nın bir anti-inflamatuvar molekül olduğunu göstermiştir (3,32).

SR-A, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinler ile baskılanır. Sepsisten ölen çocukların makrofajlarında yaygın MARCO ekspresyonu saptanmıştır. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$ 'nin MARCO ekspresyonu üzerine çok az etkisi vardır. Ancak, LPS ve MARCO sunumu arasındaki etkileşim indirektir. Yani, LPS verilmesini takiben MARCO sunumu artar (3,16).

B grubu reseptörlerden olan CLA-1 HDL'ye bağlanabilir, kolesterolün HDL'ye seçici transferine aracı olur ve hücrelerden endojen olarak üretilen sterollerin salınmasını kontrol eder (23). Ancak, HDL aynı zamanda LPS'ye bağlanabilir ve bu bağlanma önemli ölçüde proinflamatuvar sitokin salınımını ve makrofajlardan CD14 sunulumunu azaltır (3). CLA-1 sunulumu; TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve LPS ile baskılanırken IL-10'un ise etkisi yoktur (34). CLA-1 ve SR-B1 reseptör miktarının azalması inflamasyonun çözülmesine yardım edebilir.

PPAR (nuclear peroxisom prolipherator-activated receptor) makrofaj aktivasyonu sırasında artan ve bazı SR'lerin ekspresyonunu artıran bir reseptördür. PPAR, makrofajların inhibisyonunda ve TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 salınımının azalmasında rol alır. Ayrıca, CD36, CLA-1 ve SR-BI ekspresyonunu arttırarak, makrofajların artık molekülleri fagosite etmesini sağlar ve inflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunur.

Patojenler, apoptotik hücre fagositozunun anti-inflamatuvar özelliğinden yararlanmak için mekanizmalar geliştirmişlerdir. Örn: Trypanosoma cruzi infeksiyonu sırasında çok fazla lenfosit apoptozisi olur. Bu hücreler ve infekte makrofajlar parazit büyümesine yardımcı olur. T.cruzi ayrıca TGF- $\beta$  ve PGE<sub>2</sub> salınımını artırır, NO salınımını baskılar ve büyümesi için kendisine uygun bir çevre sağlar.

Bazıları inflamasyonda rol alan CD5, CD6 ve CD163 gibi hücre yüzey reseptörlerinde, multipl SRCR domainleri saptanmıştır. CD163, perifer kan monositleri ve bazı doku makrofajlarında sunulur. CD163'ün fonksiyonu açık değildir. Sunulumu ise LPS, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar mediatörlerle baskılanırken, M-CSF ile arttırılır.

Buraya kadar olan bölümde SR'lerin immün sistemdeki genel etkileri tartışıldı. Ancak, bu reseptörler özellikle atherosklerozda ve Alzheimer hastalığında özel bir öneme sahiptirler. Bunların her ikisinin de kronik inflamatuvar hastalıklar olduğu düşünülebilir. Bu hastalıklarda kronik inflamatuvar bir stimulus takiben, hücrelerin yetersiz kontrol edildiği bölgede gelişen bir makrofaj disfonksiyonu saptanır (30). SR'lerin çıkartılması antiinflamatuvar olabilir. Ancak, mLDL, endotel hücreleri tarafından SR-A ekspresyonunu artıran M-CSF salınımına neden olur ve sonuçta bölgede monosit birikimi oluşur. Ayrıca, makrofajlara bağlanan oxLDL; SR-A ve PPAR'ı artırabilir, bu da CD36 ekspresyonunda artışa neden olur (34). SR'lerin mLDL'yi temizlemesi, köpük hücrelerinin gelişimi ile sonuçlanır, hücrelerin nekrozuna ve plak rüptürüne neden olan daha fazla makrofaj birikimine yol açar. Alzheimer hastalarında ise  $\beta$ -amyloid birikimi olur, sonuçta daha fazla makrofaj birikimi, toksik O<sub>2</sub> ve nitrojen ürünleri oluşur. SR-A,  $\beta$ -amyloid proteininin uzaklaştırılmasına çalışır.

Ancak, birikim makrofajlar tarafından sindirilemeyecek kadar büyük olduğundan fagositoz başarılı olmaz ve lezyonlar içinde çok sayıda makrofaj bulunan engellenmiş fagositoz (frustrated fagositoz) oluşur (3).

Bazı denritik hücre topluluklarında da SR-A sunulduğu saptanmıştır. Myeloid dendritik hücrelerin influenza virusu ile infekte apoptotik hücreleri fagosite ettiği ve viral antijenlerin alınmasını takiben MHC-I yolu ile T hücrelerine antijen sunabildiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, SR'ler oldukça yeni bir reseptör ailesidir ve karmaşık fonksiyonlara sahiptir. Bu aile içinde yer alan TLR'ler (Toll-like receptor) lektinler, CR3, CD14 gibi reseptörlerin doğal immünite oluşması ve dolayısıyla makrofaj fonksiyonları üzerine önemli etkiye sahip oldukları kanıtlanmıştır (35). SR'ler, çok sayıda ve birbirinden farklı yapıdaki ligandlara bağlanabilmektedir. Ancak, ligandların farklı yapıları ve reseptörlerle nasıl etkileştiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca, her geçen gün yeni araştırmalar ışığında yeni reseptör türleri bulunmasına karşın, henüz SR ailesinin tüm üyeleri tam olarak bilinmemektedir. Yine, bu reseptörlerde sinyal iletiminin nasıl olduğu ve reseptörlerin karmaşık fonksiyonları hakkında daha fazla araştırmaya gerek olduğu açıktır.

#### KAYNAKLAR

1. Frank NC, White K. Innate recognition systems in insect immunity and development new approaches in Drosophila Microb Infect 2000; 2:243-50.
2. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degranulation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 333-7.
3. Peiser L, Gordon S. The function of scavenger receptors expressed by macrophages and their role in the regulation of inflammation. Microb and Inf 2001; 3:149-59.
4. Kreiger M, Herz J. Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: macrophages scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP), Annu Rev Biochem 1994; 63:601-37.
5. McKeown L, Vail M, Williams S, Kramer W, Hansmann K, Gralnick H. Platelet adhesion to collagen in individuals lacking glycoprotein IV, Blood 1994; 83:2866-71.
6. Savill J, Hogg N, Ren Y, Haslett C. Thrombospondin cooperates with CD36 and vitronectin receptor in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis, J Clin Invest 1992; 90:1513-22.

7. Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1993; 268:11811-16.
8. El Khoury J, Thomas CA, Loike JD, Hickman JD, Cao L, Silverstein SC. Macrophages adhere to glucose-modified basement membrane collagen IV via their scavenger receptors. *J Biol Chem* 1994; 269:10197-200.
9. Araki N, Higashi T, Mori T, Shibayama R, Kawabe Y, Kodama T, Takahashi K, Shichiri M, Hourichi S. Macrophage scavenger receptor mediates the endocytic uptake and degradation of advanced glycation end products of the Maillard reaction. *Eur J Biochem* 1995; 230:408-15.
10. Hampton RY, Goleenbock DT, Penman M, Krieger M, Raetz CR. Recognition and plasma clearance of endotoxin by scavenger receptors. *Nature* 1991; 352:342-4.
11. Greenberg JW, Fischer W, Joiner KA. Influence of lipoteichoic acid structure on recognition by the macrophage scavenger receptor. *Infect Immun* 1996; 64:3318-25.
12. Platt N, Gordon S. Is the class A macrophage scavenger receptor (SR-A) multifunctional? -The mouse tale. *J Clin Invest* 2001; 108:649-54.
13. Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptor in innate immunity, *Current Opinion in Immunology* 2002; 14:123-8.
14. Elomaa O, Kangas M, Sahlberg C, Tuukkanen J, Sormunen R, Liakka A, Thesleff I, Kraal G, Tryggvason K. Cloning of a novel bacteria-binding receptor structurally related to scavenger receptors and expressed in a subset of macrophages. *Cell* 1995; 80:603-9.
15. Gough PJ, Greaves DR, Gordon S. A naturally occurring isoform of the human macrophage scavenger receptor (SR-A) gene generated by alternative splicing blocks modified LDL uptake. *J Lipid Res* 1998; 39: 531-43.
16. Elomaa O, Sankala M, Pikkariainen T, Bergmann U, Tuutila A, Raatikainen-Ahokas A, Sariola H, Tryggvason K. Structure of human macrophage MARCO receptor and characterization of its bacteria-binding region. *J Biol Chem* 1998; 273:4530-38.
17. van der Laan LJ, Dopp EA, Haworth R, Pikkariainen T et al. Regulation and functional involvement of macrophage scavenger receptor MARCO in clearance of bacteria in vivo. *J Immunol* 1999; 162:939-47.
18. Doi T, Kurasawa M, Higashino K, Imanishi T et al. The histidin interruption of an alpha helical coiled coil allosterically mediates a pH-dependent ligand dissociation from macrophage scavenger receptor. *J Biol Chem* 1994; 269:25598-604.
19. Krieger M. Charting the fate of the "good cholesterol" identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Annu Rev Biochem* 1999; 68:523-58.
20. Webb NR, Connell PM, Graf GA, Smart EJ et al. SR-BII, an isoform of the scavenger receptor BI containing an alternate cytoplasmic tail, mediates lipid transfer between high density lipoprotein and cells, *J Biol Chem* 1998; 273:15241-48.
21. Greaves DR, Gough PJ, Gordon S. Recent progress in defining the role of scavenger receptors in lipid transport atherosclerosis and host defence. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:425-32.
22. Krieger M. The best cholesterol, the "worst" of cholesterol: a tale of two receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:4077-80.
23. Acton S, Rigotti A, Landshulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor, *Science* 1996; 271:518-20.
24. Bansal P, Mukherjee P, Basu SK, George A, Bal V, Rath S. MHC class I restricted presentation of maleylated protein binding to scavenger receptors. *J Immunol* 1999; 162:4430-37.
25. Singh N, Bhatia S, Abraham S, Basu SK, George A, Bal V, Rath S. Modulation of T cell cytokine profiles and peptide-MHC complex availability in vivo by delivery to scavenger receptors via antigen maleylation. *J Immunol* 1998; 160:4869-80.
26. Rosen H, Gordon S. Monoclonal antibody to the murine type3 complement receptor inhibits adhesion of myelomonocytic cells in vitro and inflammatory cell recruitment in vivo, *J Exp Med* 1987; 166:1685-701.
27. van Velzen AG, Suzuki H, Kodama T, van Berkel TJ. The role of scavenger receptor class A in the adhesion of cells is dependent on the cell type and cellular activation state. *Exp Cell Res* 1999; 250:264-71.
28. Platt N, Gordon S. Scavenger receptors: diverse activities and promiscuous binding of polyanionic ligands. *Chem Biol* 1998; 5:R193-R203.
29. Oquendo P, Hundt E, Lawleer J, Seed B. CD36 directly mediates cytoadherence of *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes. *Cell* 1989; 58:95-101.
30. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138:419-20.
31. Maxeiner H, Husemann J, Thomas CA, Loike JD, El Khoury J, Silverstein SC. Complementary roles for scavenger receptor A and CD36 of human monocyte-derived macrophages in adhesion to surfaces coated with oxidized low density lipoproteins and in secretion of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J Exp Med* 1998; 188:2257-65.
32. Fitzgerald ML, Moore KJ, Freeman MW, Reed GL. Lipopolysaccharide induces scavenger receptor A expression in mouse macrophages: a divergent response relative to human THP-1 monocyte/macrophages. *J Immunol* 2000; 164:2692-700.
33. Buechler C, Ritter M, Qooc CD, Agildere A, Schmitz G. Lipopolysaccharide inhibits the expression of the scavenger receptor Cla-1 in human monocytes and macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262:251-4.
34. Mietus-Synder M, Gowri MS, Pitas RE. Class A scavenger receptor upregulation in smooth muscle cells by oxidized low density lipoprotein. Enhancement by calcium flux and concurrent cyclooxygenase-2 up-regulation. *J Biol Chem* 2000; 275:17661-70.
35. Kılıçturgay K. Doğal (innate) immunité: Çöpçü (scavenger) reseptörlerine genel bakış. *İmmunoloji* 2003, Nobel ve Güneş Kitabevleri: 209.

**Yazışma Adresi:** Dr.Fulya İLHAN

Malatya yolu Hazardağlı sitesi  
A blok No:19/4 ELAZIĞ  
fulhan23@yahoo.com