

Agnieszka Cisowska¹, Dorota Tichaczek-Goska¹, Waldemar Goska²

¹Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej Akademii Medycznej
ul. Mikulicza-Radeckiego 9, 50-367 Wrocław, tel. (071) 784-15-23, e-mail: dgoska@biolog.am.wroc.pl

²ZOZ MSWiA we Wrocławiu, Oddział Internistyczny z Salą Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego
i Wczesnej Rehabilitacji Kardiologicznej, ul. Ołbińska 32, 50-233 Wrocław

Wpłynęło w listopadzie 2006 r.

1. Charakterystyka biochemiczna i genetyczna MBL. 2. Udział MBL w aktywacji dopełniacza. 3. Wiązanie się MBL do mikroorganizmów. 4. Znaczenie występowania niedoborów MBL w różnych chorobach. 5. Inne funkcje MBL. 6. Podsumowanie

Anti-infectious activity of human mannose-binding lectin (MBL)

Abstract: Mannose-binding lectin (MBL) is an important constituent of the innate immune system. It belongs to the collectin family of proteins which are characterized by the presence of both a collagenous region and a carbohydrate recognition domain. In humans the proteins of this family are encoded by a cluster of genes located on the long arm of the chromosome 10. Low levels of MBL are caused by single nucleotide polymorphisms within exon 1 or in the promoter region of the *MBL-2* gene. Such mutations have been shown to be associated with an increased susceptibility to many infections. Absence or extremely low concentration of serum MBL seems to be a risk factor for occurrence of some disorders, in particular autoimmune diseases.

MBL can bind through multiple sites to a range of sugars including mannose, N-acetylglucosamine and interact with a wide spectrum of bacteria, viruses, yeasts, fungi, and protozoa decorated with such sugars. MBL bound to microbial surfaces is able to activate complement system via the lectin pathway. This protein may also interact directly with cell surface receptors and thereby promote opsonophagocytosis by a complement-independent pathway. There have been a number reports that MBL can modulate the inflammatory response, but it is likely that the nature of the response is different for various organisms or group of organisms.

1. Biochemistry and genetics of MBL. 2. MBL as a complement activator. 3. MBL binding to microorganisms. 4. MBL deficiency and associated diseases. 5. Other functions of MBL. 6. Summary

Słowa kluczowe: dopełniacz, białko wiążące mannozę, niedobory MBL, opsonofagocytoza
Key words: complement, mannose-binding lectin, MBL deficiency, opsonophagocytosis

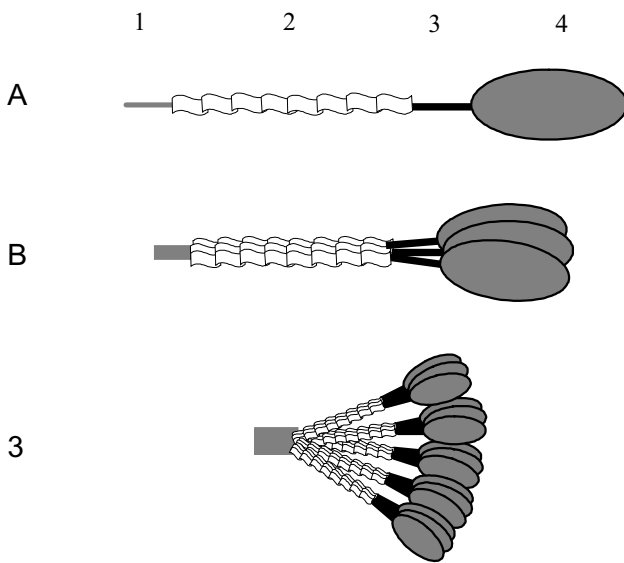
1. Charakterystyka biochemiczna i genetyczna MBL

Białko wiążące mannozę (MBL, *mannose-binding lectin*) jest kolektyną należącą do lektyn zwierzęcych typu C [63, 86]. Oprócz MBL do grupy kolektyń zaliczane są również: białka surfaktantu płucnego A i D (SP-A i SP-D), kolektyna wątroby 1 (CL-L1), kolektyna łożyska 1 (CL-P1), konglutynina, kolektyna 43 (CL-43) i kolektyna 46 (CL-46) [86]. Białka te, będąc elementami wrodzonej odporności, odgrywają kluczową rolę jako pierwsza linia obrony organizmu wyższego przed zakażeniem. Ważną cechą tej grupy białek jest zdolność rozpoznawania patogenów, co wymaga odróżnienia węglowodanowych struktur powierzchniowych komórek własnych i obcych.

MBL należy do białek ostrej fazy i jego produkcja w organizmie stymulowana jest przez czynniki zapalenia. MBL jest glikoproteiną osocza, produkowaną głównie w wątrobie. Stwierdzono także jej obecność na powierzchni błon śluzowych np. układu pokarmowego [86, 88]. MBL występuje w osoczu w postaci oligomerów składających się z 3 do 6 jednostek. Najczęściej są to heksamery o strukturze podobnej do bukieciu kwiatów. Każda z tych jednostek jest tripletem

32 kDa łańcuchów polipeptydowych. Pojedynczy łańcuch, składający się z 228 aminokwasów, zawiera cztery domeny: N-końcową sekwencję bogatą w reszty cysteinowe, region kolagenowy, region „szyjny” i C-końcową domenę wiążącą węglowodany (CRD, *carbohydrate-recognition domain*) (Rys. 1) [63, 83].

Region N-końcowy zbudowany jest z 21 aminokwasów i zawiera cząsteczki cysteiny, dzięki którym tworzą się mostki disiarczkowe (SS) pomiędzy pojedynczymi łańcuchami peptydowymi i tripletami MBL [63, 83, 86]. Mostki SS oraz oddziaływania hydrofobowe stabilizują strukturę tripletu. Domena kolagenowa (59 reszt aminokwasowych) zawiera 19 powtarzających się sekwencji Gly-X-Y, gdzie X i Y są dowolnymi aminokwasami, ale często są to O-glikozylowane prolina lub hydroksyprolina [63]. Region ten tworzy w triplecie MBL strukturę heliksu, która jest stosunkowo oporna na działanie proteaz [86]. Domena kolagenowa jest odpowiedzialna za wiązanie się MBL z proteazami serynowymi MASP-1 i MASP-2, co prowadzi do aktywacji układu dopełniacza. Łączy się ona także z receptorem dla składowej C1q dopełniacza (kalretikulina, cC1qR) [58]. Hydrofobowy region „szyjny” (30 aminokwasów – aa) ma strukturę α -helisy, która



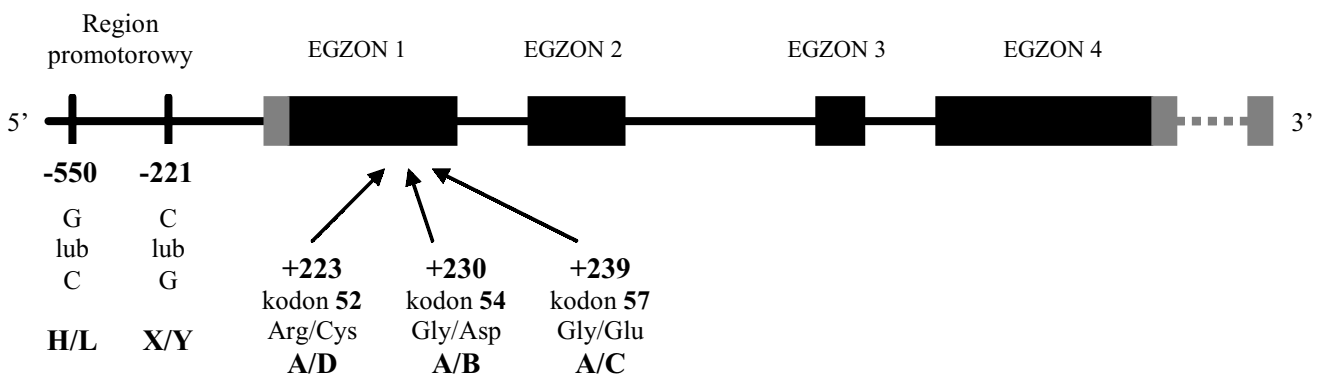
Rys. 1. Budowa MBL

A. pojedynczy łańcuch MBL: 1 – domena bogata w reszty cysteinowe, 2 – region kolagenowy, 3 – „szyjka”, 4 – domena CRD. B. trimer MBL. C. Struktura białka MBL obecnego w surowicy (za zgodą Wydawcy, wg [83]; zmodyfikowany)

najprawdopodobniej wymusza tworzenie tripletów MBL. Rekombinanty białkowe zawierające tylko region CRD i „szyjny” są zdolne do tworzenia trimerów, natomiast pozbawione regionu „szyjnego” ulegają jedynie dimeryzacji. Region CRD (118 aa) zawiera 22-aminokwasowe konserwatywne sekwencje, posiadające cztery cysteiny. Reszty cysteinowe zdolne są do tworzenia wewnątrzłańcuchowych mostków SS, niezbędnych do prawidłowego fałdowania domeny CRD. Domeny CRD mają zdolność łączenia się z węglowodanami. Oligomeryzacja powoduje zwielokrotnienie ilości domen CRD w jednej cząsteczce MBL, co zwiększa zdolność wiązania się tego białka do ligandów węglowodanowych. Cząsteczki MBL z mniejszą ilością tripletów łączą się mniej efektywnie ze strukturami cukrowymi i słabiej aktywują układ dopełniacza [7].

Domeny CRD posiadają także miejsca wiązania jonów wapnia. Jony Ca^{2+} są bezpośrednio zaangażowane w interakcję cząsteczki MBL z ligandami cukrowymi poprzez tworzenie wiązań koordynacyjnych z ekwatorialnie położonymi grupami hydroksylowymi trzeciego i czwartego węgla danego cukru. Takie ułożenie grup -OH jest wymuszone obecnością wiązań wodorowych pomiędzy aminokwasami w polipeptydzie i zawiąza wiązanie się MBL do określonych cukrów, takich jak: N-acetylo-D-glukozamina, mannoza, N-acetylomannozamina, L-fukoza i glukoza [28, 89]. Jony Ca^{2+} mogą ponadto wpływać na tworzenie prawidłowej struktury przestrzennej CRD [56].

Gen kodujący białko MBL (*MBL-2*) zlokalizowany jest u człowieka na długim ramieniu chromosomu 10 (10q11.2-q21) i zawiera cztery egzony [69]. Egzon 1 koduje region N-terminalny bogaty w cysteinę oraz część regionu kolagenowego. Egzon 3 koduje hydrofobowy region „szyjny”, natomiast C-terminalna domena CRD kodowana jest przez egzon 4. Promotor zlokalizowany jest powyżej egzonu 1 genu *MBL-2* (Rys. 2) [44]. W egzonie 1 genu *MBL-2* opisano polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP – *single nucleotide polymorphism*) i w związku z tym wyróżniono: dziki allel A genu oraz trzy jego warianty oznaczone jako allele B, C i D. Pierwsza opisana mutacja punktowa (allel B) dotyczy nukleotydu 230 w kodonie 54 [79]. Polega ona na substytucji GGC na GAC, czego skutkiem jest zamiana glicyny na kwas asparaginowy w polipeptydzie. Tranzycja guaniny na adeninę w 239 pozycji kodonu 57, czego wynikiem jest zamiana glicyny na kwas glutaminowy, jest określana jako wariant C [41]. Allele B i C zaburzają ilość powtórzeń sekwencji Gly-X-Y w regionie kolagenowym, czego efektem jest nieprawidłowe formowanie struktury helisy w triplecie tej domeny. Trzecią opisaną mutacją w egzonie 1 (allel D) jest podstawienie cytozyny przez tyminę w pozycji 223 kodonu 52, czego skutkiem jest zamiana argininy na cysteinę [43]. Zwięk-



■ - regiony nie podlegające translacji

■ - regiony kodujące

Rys. 2. Struktura genu *MBL-2*
(za zgodą Wydawcy, wg [83]; zmodyfikowany)

szona ilość cząsteczek cysteiny może zaburzać formowanie oligomeru poprzez tworzenie dodatkowych mostków disiarczkowych. Mutacje w egzonie 1 występują z niejednakową częstością w różnych grupach etnicznych. Wariant B spotykany jest u 22–28% Eurozajców. Wariant C jest charakterystyczny dla Murzynów subsaharyjskich i może występować w tej populacji u 50–60% ludzi. Mutacja D spotykana jest u 14% Europejczyków, natomiast w innych populacjach jest znacznie rzadsza [84].

SNPs wykryto także w regionie promotorowym genu *MBL-2* w pozycjach –550 (wariant H/L), –221 (wariant X/Y) oraz pozycji +4 (wariant P/Q). Mają one wpływ na ekspresję tego genu. Najczęściej występujące haplotypy, wynikające z różnych kombinacji opisanych polimorfizmów, to: HYPA, LYPA, LYQA, LXPA, LYPB, LYQC i HYPD [45, 85]. Występowanie dzikiego allelu A oraz haplotypów HY i LY związane jest z wysokim poziomem MBL w osoczu, podczas gdy LX z niskim [44, 45].

Stężenie MBL w osoczu zależy od wieku. U noworodków wynosi ono około 2/3 poziomu osoby dorosłej i w ciągu kilku tygodni po porodzie osiąga ilość obserwowaną u dorosłych [1]. Stężenie tej lektyny w osoczu jest bardzo zróżnicowane w populacji ludzkiej i wynosi od <10 ng/ml do 10 µg/ml. Determinowane jest to głównie przez polimorfizm genu MBL. Niedobór MBL jest obserwowany u około 5% populacji i jest związany z ostrymi i nawracającymi infekcjami u dzieci. K a k k a n a i a h i wsp. [32] znacznie częściej obserwowali bardzo niskie stężenie MBL (<5 ng/ml) u dzieci i dorosłych z nawracającymi infekcjami niż u osób zdrowych, czego wynikiem była słaba zdolność opsonizacyjna surowicy tych pacjentów.

2. Udział MBL w aktywacji dopełniacza

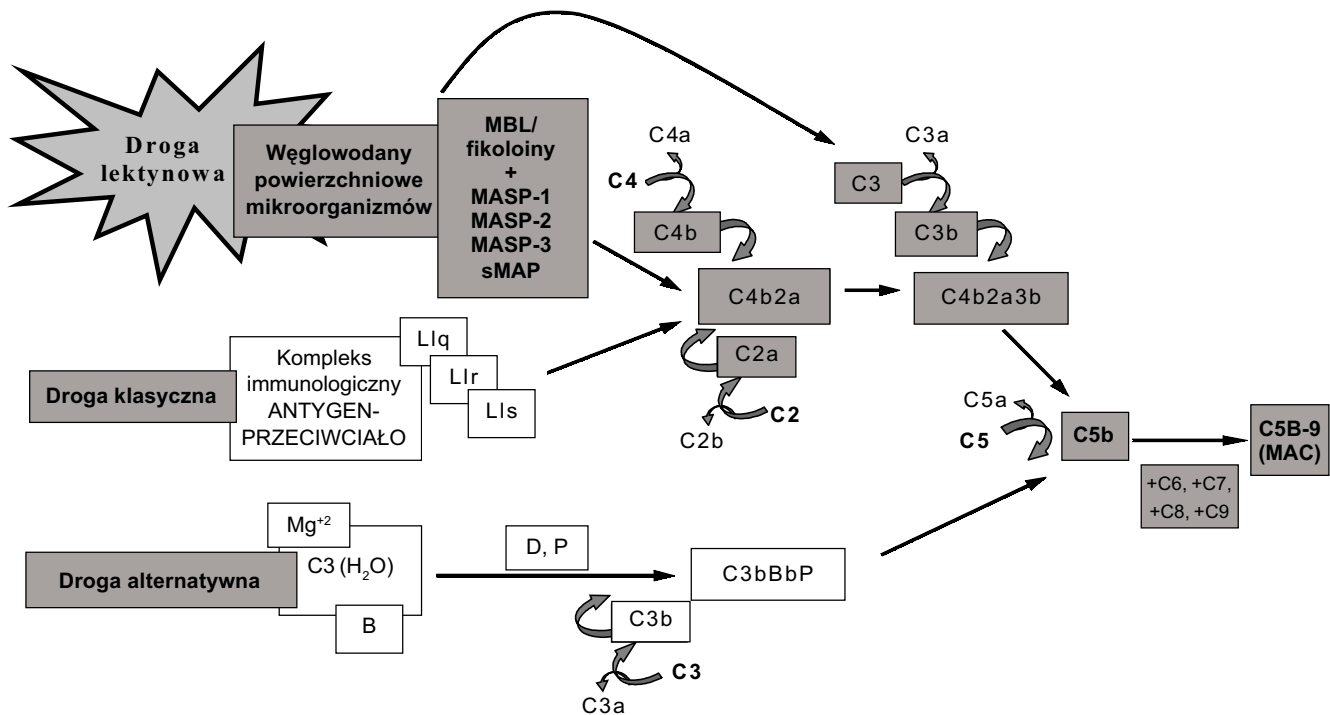
MBL jest jedynym białkiem z grupy kolektyn, które aktywuje układ dopełniacza. Składa się on z około 25 białek, z których część ma charakter enzymatyczny, produkowanych głównie przez komórki wątroby oraz monocytu/makrofagi [15, 74]. Działanie białek dopełniacza kontrolowane jest przez ponad 10 czynników m.in. C1-INH (inhibitor C1), fI i fH (czynniki I oraz H), DAF (CD55), MCP (CD46) i inne [52, 73]. Większość białek dopełniacza krąży we krwi oraz różnych płynach ustrojowych w formie nieaktywnej. Podczas aktywacji, mającej charakter kaskadowy, nieaktywne proenzymy ulegają przekształceniu w proteazy, dla których substratami są kolejne białka układu dopełniacza. Aktywacja tego układu odbywa się na drodze lektynowej, klasycznej i alternatywnej (Ryc. 3).

Lektynowa droga aktywacji dopełniacza jest niezależna od przeciwciał. Polega ona na wiązaniu się

(w obecności jonów Ca^{2+}) białka MBL z cukrami obecnymi na powierzchni różnych patogenów, takich jak bakterie, wirusy, grzyby i pierwotniaki [73, 84]. Siła tego wiązania zależy od rodzaju cukru i w przypadku ludzkiego MBL jest następująca: N-acetyloglukozamina > mannoza, N-acetylomannozamina, fukoza > maltoza > glukoza > galaktoza, N-acetylogalaktozamina [28]. Białko MBL krąży w surowicy w kompleksie z proteazami serynowymi MASP-1, MASP-2, MASP-3 oraz nieproteazową pochodną MASP-2 – sMAP (*small MBL-associated protein*, Map19), których budowa przypomina strukturę składowych C1r i C1s dopełniacza. Związanie się MBL z cząsteczką cukru powoduje przekształcenie proenzymów proteaz serynowych, zawierających jeden polipeptyd, w ich aktywne formy zbudowane z dwóch łańcuchów polipeptydowych (H-high i L-light). Stwierdzono, że MASP-1 rozszczepia składowe C3 i C2 dopełniacza, a MASP-2 rozbija składowe C4 i C2. Wynikiem tych oddziaływań jest utworzenie konwertazy C3 (C4b2a) [13, 15]. MASP-3 jest alternatywnym produktem obróbki potranskrypcyjnej genu MASP-1. Funkcja tej proteazy polega na blokowaniu aktywności MASP-2, natomiast znaczenie sMAP pozostaje niewyjaśnione [15, 49, 73]. D a h l i wsp. [10] stwierdzili, że różne oligomery MBL krążą w surowicy w połączeniu z określonymi proteazami serynowymi. MASP-1 i sMAP wiążą się z mniejszymi oligomerami MBL, podczas gdy MASP-2 i MASP-3 z większymi. Znaczenie biologiczne takiego specyficznego wiązania się MBL nie zostało jeszcze wyjaśnione.

Droga lektynowa może być aktywowana także przez grupę białek zwanych fikolinami, które podobnie jak MBL mają zdolność wiązania się z proteazami serynowymi. U ludzi zidentyfikowano trzy rodzaje fikolin nazwanych: L, H i M. Zaobserwowano, że fikoliny L i H aktywują dopełniacz na drodze lektynowej w powiązaniu z białkami MASP. Nie dowiedziono, czy podobną aktywność posiada również fikolina M. Wykazano natomiast, że może ona działać jako receptor fagocytarny dla patogenów, obecny na powierzchni krążących we krwi monocytów oraz makrofagów w płucach i śledzionie. Ludzkie fikoliny wiążą się z N-acetyloglukozaminą, ale nie z cząsteczkami mannozy. Ponadto fikolina H ma zdolność łączenia się z N-acetylogalaktozaminą [15, 49, 73].

Droga klasyczna rozpoczyna się przyłączeniem składnika C1q do kompleksu złożonego z antygenem i jednej cząsteczki przeciwciała klasy IgM lub antygenem i dwóch cząsteczek przeciwciał klasy IgG (kompleks immunologiczny), co stanowi sygnał do aktywacji podjednostek C1r i C1s [73, 74]. Aktywna podjednostka C1s powoduje proteolityczny rozkład C4 oraz C2 na podjednostki a i b. Podjednostki C4b i C2a tworzą enzym – konwertazę C3 (C4b2a).



Rys. 3. Drogi aktywacji dopełniacza

Aktywacja dopełniacza na drodze alternatywnej odbywa się spontanicznie i nie wymaga udziału przeciwciał. Do aktywatorów tej drogi zalicza się bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne (szczególnie polisacharydy ścian bakteryjnych), wirusy i zarażone przez nie komórki, grzyby, pierwotniaki, niektóre robaki pasożytnicze oraz komórki nowotworowe. W początkowej fazie aktywacji pobudzona forma czynnika C3, C3(H₂O), wiąże się w obecności jonów Mg²⁺ z czynnikiem B. Powstały kompleks C3(H₂O)B oddziałuje z białkiem D, które powoduje oddysocjowanie podjednostki Ba. Następuje hydroliza C3 do C3a i C3b. Utworzona w ten sposób konwertaza C3, (C3bBbP), stabilizowana jest properdyną (P) [73, 74].

Powstałe konwertazy wszystkich trzech dróg aktywują czynnik C3, w wyniku czego powstają: podjednostka C3a o charakterze anafilatoksyny, C3b – mająca zdolność wiązania się do błony docelowej oraz iC3b – zdefektowane białko biorące udział w opsonizacji, lecz nie aktywujące końcowych białek układu dopełniacza. Cząsteczki C3b stanowią również składową konwertaz C5 drogi klasycznej i lektynowej (C4b2a3b) oraz drogi alternatywnej (C3bBbP). Powodują one proteolizę czynnika C5 na C5a i C5b. Fragment C5b przyłącza kolejno pozostałe składniki dopełniacza (C6, C7, C8 i C9) tworząc w błonie komórki docelowej kompleks atakujący błonę C5b-9 (*membrane attack complex* – MAC). MAC uszkadza błonę poprzez tworzenie w niej kanałów, prowadząc do zaburzeń gospodarki jonowej, nieodwracalnych zmian w metabolizmie komórki, a w rezultacie do jej śmierci [73, 74].

Wykazano, że oprócz organizmu człowieka, w pełni rozwinięty system dopełniacza, ze wszystkimi trzema drogami aktywacji, występuje w różnych grupach systematycznych zwierząt (zarówno u ryb chrzęstnoszkieletowych, jak i wyższych kręgowców). Jednakże nie wszystkie komponenty tego systemu zostały do tej pory zidentyfikowane. Również u niektórych bezkręgowców wykryto obecność kilku ważnych składników komplementu, takich jak: C3 i sekwencje C2/B-podobne (jeżowce), czy GBL (*glucose binding lectin*), lektynę homologiczną z MBL i fikolinami, proteazy serynowe MASP, a także czynnik C3 (żachwy) [15, 74].

3. Wiązanie się MBL do mikroorganizmów

Interakcja MBL z powierzchnią komórek docelowych została potwierdzona badaniami nad zdolnością łączenia się tej kolektyny do cukrów obecnych w strukturach powierzchniowych (np. LPS) określonych mikroorganizmów (Tab. I) [31]. Wykazano również, że zmiany w kompozycji cukrów mogą mieć istotny wpływ na obniżenie wiązania się MBL z powierzchnią komórki, co może być ważnym mechanizmem wirulencji bakterii. Nie jesteśmy jednak w stanie jednoznacznie przewidzieć, jaka będzie interakcja MBL z konkretnym organizmem, mimo iż niejednokrotnie bardzo dobrze znamy sekwencję cząsteczek cukrów w strukturach powierzchniowych określonego patogenu.

Wiele badań koncentruje się na patogennych *Neisseria meningitidis* i *N. gonorrhoeae*, ponieważ do peł-

Tabela I
Wiązanie MBL do różnych mikroorganizmów (za zgodą Wydawcy, wg [31]; zmodyfikowana)

Organizmy, dla których określono ilościowo zdolność wiązania MBL do powierzchni ^a				
Organizmy	Nie wykrywalna	Niska	Średnia	Wysoka
Badano pojedyncze szczepy lub nie wykazano różnic pomiędzy pokrewnymi szczepami	<i>Enterococcus faecalis</i>			
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
	β-hemolityczne paciorkowce grupy B			
	<i>Streptococcus suis</i>			
	<i>Clostridium</i> sp.			
	<i>Listeria monocytogenes</i>			
	<i>Neisseria mucosa</i>			
	<i>Neisseria subflava</i>			
	<i>Neisseria cinerea</i>			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	<i>Propionibacterium acnes</i>			
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>			
	<i>Burkholderia cepacia</i>			
	<i>Actinomyces israelii</i>			
	<i>Cryptosporidium parvum</i> (sporozoity)			
Notowano bardzo dużą zmienność pomiędzy szczepami	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
	β-hemolityczne paciorkowce grupy A			
	<i>Staphylococcus aureus</i>			
	<i>Klebsiella</i> sp.			
	<i>Escherichia coli</i>			
	<i>Haemophilus influenzae</i>			
	<i>Eubacterium</i> sp.			
	<i>Fusobacterium</i> sp.			
	<i>Veillonella</i> sp.			
	<i>Bacteroides</i> sp.			
	<i>Candida albicans</i>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>				
Duże różnice w zależności od struktury powierzchniowej danego szczepu	<i>Salmonella enterica</i> sv.Typhimurium			
	<i>S. enterica</i> serowar Montevideo			
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>			
	<i>Neisseria meningitidis</i>			
	<i>Cryptococcus neoformans</i>			
Wykrywalna zdolność przyłączania się MBL do organizmów ^b				
<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , HIV, wirus grypy typ A				
Prawdopodobne przyłączanie się MBL do organizmów ^c				
<i>Leishmania chagasi</i>				

^a – organizmy, dla których zdolność wiązania się MBL została zestawiona z licznymi innymi organizmami lub ze standardem. Grupa zawiera głównie organizmy opisane w [39, 54, 82, 87], które zostały podzielone na 3 grupy.

^b – organizmy, do których przyłączanie się MBL potwierdzają jedynie pojedyncze doniesienia, ale bez możliwości określenia ilościowej zależności z innymi organizmami.

^c – organizmy, do których MBL prawdopodobnie się wiąże.

nej obrony organizmu gospodarza przed zakażeniem tymi bakteriami niezbędna jest aktywacja dopełniacza na wszystkich trzech drogach. Dla większości mikroorganizmów opsonizacja komórki patogenu przez składowe C3b/iC3b dopełniacza stymuluje fagocyto-

zę, co jest wystarczające w ochronie przed rozwojem zakażenia. Takiej sytuacji nie obserwuje się w przypadku patogennych *Neisseria*, które są słabo fagocytowane przez neutrofile nawet po opsonizacji składową C3 dopełniacza [66]. Lipooligosacharyd (LOS)

szczerpów z rodzaju *Neisseria* często zawiera kwas sjałowy jako terminalną cząsteczkę występującą zamiast łańcucha O-swoistego [84]. Badania z wykorzystaniem izogennych mutantów *N. meningitidis*, wykazały, że organizmy sjałylowane są odporne na atak MBL i przez to niewrażliwe na bakteriobójcze działanie surowicy, podczas gdy desjałylowane są wrażliwe [84]. Zdolność wiązania się MBL do tych szczepów była także obniżona dzięki obecności otoczki zbudowanej z homopolimeru kwasu sjałowego. Miało to jednak o wiele mniejsze znaczenie niż sjałylacja struktury LOS. G u l a t i i wsp. [23] wykazali, że dodawanie MBL do surowicy osób z niedoborem tego białka, nie powoduje redukcji przeżywalności szczepów *N. gonorrhoeae*, co było spowodowane inaktywacją proteaz serynowych przez regulatory aktywności białek układu dopełniacza: C1-inhibitor i α_2 -makroglobulinę. Badania te wskazują, że MBL najprawdopodobniej nie odgrywa znaczącej roli w bakteriobójczej aktywności surowicy wobec tych szczepów. Autorzy ci stwierdzili także, że całkowita sjałylacja LOS znosi wiązanie się MBL oraz składowych C4 i C3b dopełniacza, co nadaje tym bakteriom 100%-ową oporność na surowicę.

Znaczenie MBL w aktywowaniu układu dopełniacza przez szczepy *Staphylococcus aureus* pozostaje nadal nie do końca wyjaśnione. Neth i wsp. [55] obserwowali wzrost depozycji składowych C4 i C3 dopełniacza na powierzchni tych bakterii w obecności MBL, podczas gdy Cunnion i wsp. [9] nie zauważyli wpływu MBL na aktywację dopełniacza przez gronkowce *S. aureus*. Te kontrowersyjne doniesienia najprawdopodobniej wynikają z zastosowania różnych surowic przez autorów. Pierwsi wykorzystali surowice dorosłych osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem MBL, ale zawierającą immunoglobuliny, podczas gdy drudzy użyli surowicę pacjenta z hypo- γ -globulinemią, z której usunęli MBL.

Ważną biologiczną rolą białka MBL, oprócz aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej jest także jego udział w opsonofagocytozie. Fagocytoza może być pobudzana przez MBL w dwojaki sposób [84]. Białko to stymuluje fagocyty do wychwytywania patogenów poprzez aktywację drogi lektynowej układu dopełniacza oraz opsonizację mikroorganizmów przez składowe C3b oraz iC3b dopełniacza. Białko C3b jest rozpoznawane przez receptor CR1 (CD35), natomiast iC3b przez receptor CR3 obecne na fagocytach. MBL może również działać bezpośrednio jako opsonina wiążąc się do węglowodanów na powierzchni mikroorganizmów, a następnie oddziałując z receptorami MBL na komórkach fagocytujących.

Neth i wsp. [55] dodawali kompleksy MBL/MASP do surowic pacjentów z wrodzonym niedoborem MBL i obserwowali depozycję C3b/iC3b na komórkach *S. aureus*, co było jednocześnie związane ze

znaczącym wzrostem wychwytywania tych bakterii przez neutrofile. Również w przypadku *Saccharomyces cerevisiae* obserwowano zależną od dopełniacza opsonizację komórek tych mikroorganizmów, która ulega zahamowaniu w przy braku MBL w surowicy [80].

Wiele prac opisuje bezpośrednie zaangażowanie MBL w fagocytozę [26, 38, 62, 70]. Stwierdzono, że wiązanie się MBL do bogatego w mannozę LPS szczepu *Salmonella enterica* serowar Montevideo wzmacnia aktywację układu dopełniacza, czego rezultatem jest opsonizacja i zabicie bakterii przez komórki fagocytujące. Uwarunkowane jest to wiązaniem się O-antygeny do MBL oraz aktywacji dopełniacza na drodze lektynowej [70]. K u h l m a n i wsp. [38] wykazali, że przyłączenie się MBL do cząsteczek mannozy w O-antygenie LPS komórek tych pałeczek, jest wystarczające do wychwytywania i zabijania ich przez neutrofile i monocyty. Jednakże inni autorzy obserwowali fagocytozę takich szczepów dopiero po wcześniejszej stymulacji neutrofilii przez fibronektynę [21]. MBL, wiążąc się do receptora CR1 na powierzchni neutrofilii, było zdolne do pobudzenia fagocytozy pałeczek *S. enterica* serowar Montevideo, jeśli bakterie były opłaszczane przez IgG. Podobną sytuację obserwowano w przypadku *Cryptococcus neoformans*, kiedy MBL wzmacniał fagocytozę dopiero po opsonizacji komórek tych mikroorganizmów immunoglobulinami [40]. Dodatkowy czynnik opsonizujący nie zawsze wydaje się być niezbędny do inicjacji fagocytozy przez MBL. Wykazano, że samo MBL wzmacnia wychwytywanie cząsteczek wirusa grypy typu A przez neutrofile [26]. MBL może także zapobiegać indukowanemu przez tego wirusa hamowaniu produkcji nadtlenków i wzmacniać tworzenie H_2O_2 przez neutrofile. Również w przypadku *Mycobacterium avium* zaobserwowano, że samo MBL zwiększa aktywność fagocytarną makrofagów [62]. B o n a r i wsp. [3] zauważyli, że w obecności MBL *M. bovis* aktywuje dopełniacz, a ponadto wzrasta skuteczność wychwytywania tych bakterii przez neutrofile.

S t r a p a g i e l i wsp. [78] badali intensywność fagocytozy komórek *Helicobacter pylori* przez ludzkie granulocyty w podłożach zawierających cztery różne surowice ludzkie: nMBL – pełna, nie inaktywowana surowica zawierająca naturalne MBL; (–)MBL – surowica pozbawiona MBL; rMBL – surowica pozbawiona MBL, do której dodano rekombinowanego MBL; nMBL + anty-rMBL – pełna surowica zawierająca naturalne MBL z dodatkiem przeciwciał anty-rMBL. Autorzy obserwowali lepsze pochłanianie komórek *H. pylori* przez ludzkie granulocyty, jeśli podłoże zawierało surowicę (–)MBL lub surowicę nMBL + anty-rMBL, niż w przypadku podłoża z nMBL. W procesie tym najprawdopodobniej zaangażowany był układ dopełniacza. Podczas fagocytozy, w obecności surowicy

nMBL, białko MBL oddziałując z *H. pylori* aktywowało dopełniacz na drodze lektynowej, w wyniku czego powstawały kompleksy MAC. Na skutek zależnej od dopełniacza lizy bakterii, ilość komórek *H. pylori*, która pozostawała w podłożu i mogła ulec fagocytozie była obniżona. Droga lektynowa mogła być także aktywowana w surowicy nMBL i (-)MBL przez fikoliny. *H. pylori* w swoich strukturach powierzchniowych zawiera N-acetyloglukozaminę i mannozę. Fikoliny mają zdolność łączenia się z N-acetyloglukozaminą ale nie z mannozą [73]. Dlatego też w surowicy (-)MBL, możliwe było tworzenie kompleksów MAC, jednak w znacznie mniejszym stopniu. Liza komórek, spowodowana aktywacją dopełniacza, była w tym przypadku słabsza i w podłożu pozostawało więcej bakterii ulegających fagocytozie. Innym wyjaśnieniem obniżenia aktywności fagocytarnej granulocytów wobec *H. pylori* w środowisku zawierającym nMBL, może być intensywne opłaszczanie bakterii przez MBL. W ten sposób białko to może zasłaniać powierzchniowe adhezyny *H. pylori*, ważne dla rozpoznania i pochłonięcia tych mikroorganizmów przez fagocyty. Słaba fagocytoza *H. pylori* w surowicy rMBL potwierdza tę sugestię. Straupa i wsp. [78], porównując fagocytozę komórek *H. pylori* oraz stężenie MBL w surowicach otrzymanych od pacjentów zainfekowanych *H. pylori* i zdrowych ochotników nie zaobserwowali istotnych różnic.

MBL wiąże się także z licznymi formami rozwojowymi pierwotniaków występujących we krwi, takimi jak: *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* czy liczne gatunki *Leishmania*. Pasożyty z rodzaju *Leishmania* są wewnątrzkomórkowymi patogenami, infekującymi głównie makrofagi. Dostanie się pierwotniaka do fagocyty wymaga opłaszczenia jego powierzchni składowymi dopełniacza aktywowanymi na drodze lektynowej. Stymuluje to wychwytywanie patogenu dzięki powierzchniowym receptorom dla C3b/iC3b na powierzchni komórek żernych [53]. W określonych warunkach środowiska deficyt tego białka może być korzystny dla makroorganizmu. Hipotezę tą potwierdzają obserwacje występowania korelacji pomiędzy stężeniem MBL w osoczu, a podatnością na leiszmaniozę trzewną [68]. Pacjenci z tą chorobą mieli znacząco podniesiony średni poziom MBL w surowicy i częściej występowały u nich warianty genu *MBL-2* w porównaniu z grupą kontrolną. Peters i wsp. [61] wykazali, że wewnątrzkomórkowe formy amastigota *L. mexicana* wydzielają substancję zwaną proteofosfoglikanem, która jest wiązana przez MBL, co skutkuje aktywacją kaskady białek dopełniacza i uwolnieniem białek stanu zapalnego. Pasożyty używają tego mechanizmu do zwabiania monocytów w miejsce infekcji. MBL wiąże się także z licznymi stadiami rozwojowymi przywry krwi *Schistosoma mansoni* i aktywuje dopełniacz *in vitro* [35]. Autorzy ci nie stwier-

dzili różnic w stężeniu MBL w surowicach osób zdrowych i zarażonych *Schistosoma sp.*

Badania epidemiologiczne wskazują, że ludzie z niedoborami MBL w surowicy, są bardziej podatni na zakażenie wirusem HIV [16], co potwierdzają doświadczenia *in vitro* wykazujące, że MBL wiąże się z glikoproteinami gp120 wirusa HIV-1 i gp110 HIV-2. Obie glikoproteiny zawierają oligosacharydowe łańcuchy posiadające 7, 8 lub 9 cząsteczek mannozy [24, 25]. Połączenie się gp120 z MBL powoduje brak możliwości jego związania z receptorem CD4 na limfocytach T. Konsekwencje wiązania się MBL do HIV nie są do końca ustalone. Być może prowadzi to do neutralizacji wirusa poprzez aktywację dopełniacza albo zwiększa wychwytywanie cząstek wirusa przez komórki fagocytyczne. W zależności od tego, czy fagocyty są zdolne do zabicia wirusa, czy też nie, prowadzi to do zahamowania lub rozwoju infekcji. Ostatnie badania Ying i wsp. [90] wykazują, że MBL może opsonizować wirusa HIV. Choć nie powoduje to jego neutralizacji w przeciętnych stężeniach tego białka w surowicy ludzkiej, zmienia jednak prezentację antygenów wirusowych podczas infekcji HIV. MBL może zmieniać także zdolność wychwytywania wirusa przez komórki dendrytyczne (DC). Komórki DC, wytwarzające powierzchniową lektynę DC-SIGN (*dendritic cell-specific intracellular adhesion molecule 3 (ICAM-3)-grabbing non-integrin*) zdolną do łączenia się z limfocytami T, powodują infekcję tych komórek wirusem [90]. Preinkubacja HIV z MBL hamuje wychwytywanie wirusa przez komórki DC i infekcję limfocytów T, a tym samym rozprzestrzenianie się HIV w organizmie. Badania epidemiologiczne skupiają się nad znalezieniem odpowiedzi na dwa pytania: czy niedobór MBL podnosi ryzyko zakażenia wirusem HIV, oraz czy istnieje jakaś korelacja pomiędzy przebiegiem infekcji a posiadaniem określonych alleli genu *MBL-2*. Część autorów twierdzi, że niedobory MBL zwiększają nawet ośmiokrotnie ryzyko zakażenia HIV [16, 57, 64] oraz podnoszą ryzyko transmisji wirusa przez łożysko [4]. Są jednak badania, które zaprzeczają roli MBL w tych zakażeniach [48]. Istnieją także niejasności w odniesieniu do roli MBL w przebiegu AIDS. Garré i wsp. [16] zaobserwowali, że pacjenci z wariantami alleli genu *MBL-2*, wykazują znacznie krótszy czas przeżycia od momentu wystąpienia AIDS, niż pacjenci z allelem dzikim. Jednakże badania Maasi i wsp. [42] wskazują, że posiadanie wariantów alleli genu *MBL-2* wydłuża czas rozwoju pełnoobjawowego AIDS, ale potem nie ma znaczącego wpływu na długość życia chorych. Ponadto, posiadanie jednego z wariantów tego genu chroni przed rozwojem mięsaka Kaposiego. Być może obserwowane w badaniach Garré i wsp. [16] szybsze zejścia śmiertelne pacjentów z AIDS były związane z większą podatnością tych osób na zakażenia

oportunistyczne. Potwierdzałyby to także badania pacjentów chorych na AIDS prowadzone przez Kelly i wsp. [33]. Chorzy, którzy byli homozygotami pod względem wariantów alleli genu *MBL-2*, wykazywali podwyższone ryzyko wystąpienia kryptosporidiozy. Autorzy stwierdzili w treści jelita cienkiego obecność białka MBL oraz jego zdolność do wiązania ze sporozoitami *Cryptosporidium parvum* i aktywacji układu dopełniacza. Wykazano również, że obecność reszt kwasu sjałowego w części węglowodanowej gp120 obniża zdolność wiązania się MBL do wirusa. Taka modyfikacja bogatych w mannozę oligosacharydów w może prowadzić do zaburzenia kolektywno-zależnej obrony przeciwwirusowej [24, 25].

Również w przypadku wirusa grypy typu A obserwuje się przyłączanie białka MBL, co powoduje aktywację dopełniacza i prowadzi do lizy komórek zakażonych tym patogenem [65].

4. Znaczenie występowania niedoborów MBL w różnych chorobach

Niedobory MBL były początkowo rozpoznawane jako defekty opsonizacji u dzieci z infekcjami o niewyjaśnionej etiologii oraz zaburzeniami wzrostu i rozwoju [80]. Sugeruje to, że lektyna ta odgrywa główną rolę w nieswoistej odporności przeciwwirusowej między 6–18 miesiącem życia, kiedy nie są jeszcze w pełni wykształcone mechanizmy odporności swoistej.

Stwierdzono, że braki MBL są ważnym czynnikiem ryzyka predysponującym, głównie małe dzieci, do nabycia różnych infekcji, szczególnie chorób układu oddechowego [37]. Wieloletnie obserwacje prowadzone przez Klein [36] grupy hospitalizowanych dzieci, cierpiących na nawracające infekcje, pomogły zidentyfikować pacjentów, wśród których występujące schorzenia były najprawdopodobniej skutkiem niedoborów białka MBL. Typowa historia choroby obejmowała infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych, rozpoczynające się pomiędzy 3 a 6 miesiącem życia, powtarzające się 1–2 razy w miesiącu aż do wykształcenia się swoistej odporności immunologicznej. Czynniki etiologiczne tych chorób często pozostawał nieokreślony. Wielu autorów podkreśla również, że MBL, a tym samym aktywacja dopełniacza na drodze lektynowej, ma ogromne znaczenie w początkowym stadium infekcji jako pierwsza linia obrony organizmu wyższego przed czynnikami zakażenia [31, 84]. Rozważa się istnienie współzależności pomiędzy niskim poziomem MBL w surowicy, a występowaniem określonych chorób.

Carlsson i wsp. [5] określali kliniczne znaczenie białka MBL w mukowiscydozie (CF). Autorzy zaobserwowali, że koncentracja MBL w surowicy chorych była wyższa, niż w grupie zdrowych osób.

Nie znaleziono jednak korelacji pomiędzy niedoborem MBL a spadkiem funkcji płuc u ludzi z CF, określanej na podstawie wartości parametru FEV_1 (ilość powietrza wydmuchiwana w pierwszej sekundzie przy nasilonym wydechu). Poziom FEV_1 u pacjentów z CF był podobny, niezależnie od występujących u nich alleli genu *MBL-2*. U pacjentów określono także zależność między poziomem MBL w surowicy, a częstością zasiedlania ich dróg oddechowych przez określony drobnoustrój. U 50% chorych z normalnym poziomem białka MBL obserwowano kolonizację dróg oddechowych przez pałeczki *Pseudomonas aeruginosa*. Natomiast w grupie osób z niedoborami MBL taką kolonizację odnotowywano znacznie rzadziej (22%). Najczęściej izolowanym od tych ludzi patogenem był *S. aureus*. Ponieważ *S. aureus*, w przeciwieństwie do *P. aeruginosa* ma zdolność wiązania się z MBL, to u chorych z normalnym poziomem tego białka komórki gronkowca złocistego są eliminowane. Natomiast obniżenie poziomu MBL w surowicy sprzyja kolonizacji tym patogenem.

Badano także, czy niedoborami białka MBL, które bardzo dobrze wiąże się do komórek grzybów *Aspergillus* sp., można tłumaczyć występowanie przewlekłej nekrotyzującej aspergilozy płucnej (CNPA). Wśród pacjentów z CNPA, aż 70% posiadało haplotypy charakterystyczne dla obniżonego poziomu MBL w surowicy. Szczególnie często u tych pacjentów obserwowano mutację w kodonie 52 genu *MBL-2* [8].

Istnieją także pewne doniesienia o niedoborach MBL u pacjentów z zapaleniem wątroby, które wskazują, że kolektywna ta może mieć modulującą rolę w przebiegu tej choroby. Wśród japońskich pacjentów z chronicznym zapaleniem wątroby typu C, słabo odpowiadających na terapię interferonem, z bardzo dużą częstością odnotowywano obecność allelu B genu *MBL-2* w układzie homozygotycznym [51]. Ponadto u pacjentów opornych na terapię interferonem autorzy z większą częstością obserwowali haplotypy LYPB i LXPA [50]. Yuen i wsp. [91] badali poziomy MBL i występowanie mutacji genu *MBL-2* w grupie pacjentów z Chin, którzy cierpieli na chroniczne zapalenie wątroby typu B lub C. Autorzy zaobserwowali, że allel B genu występował z większą częstością u pacjentów z objawową marskością wątroby w przebiegu hepatitis B lub spontanicznym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej.

Rozważa się także powiązanie nieprawidłowej aktywacji drogi lektynowej układu dopełniacza z różnymi chorobami nerek. Stwierdzono, że depozycja MBL przyczynia się do niszczenia kłębuszków nerkowych u pacjentów z nefropatią IgA [11], zespołem Schönleina-Henocha [12] oraz popaciorkowcowym zapaleniem kłębuszków nerkowych [60].

Genetycznie uwarunkowane niedobory białka MBL u ludzi mają też znaczenie w występowaniu miażdżycy

tętnic [46] i chorób naczyń wieńcowych [2]. Stwierdzono także silny związek pomiędzy występowaniem określonego genotypu *MBL-2* a zakrzepicą tętnic u chorych na układowy toczeń trzewny (SLE) [59]. Autorzy obserwowali wystąpienie zakrzepicy tętnic u ponad 85% pacjentów posiadających warianty alleli genu *MBL-2* w układzie homozygotycznym. Osoby z allelem dzikim w układzie homo- lub heterozygotycznym bardzo rzadko zapadały na to schorzenie (21,4%). Silna korelacja pomiędzy posiadaniem alleli B, C lub D może być związana z niszczeniem tętnic na skutek cięższego przebiegu SLE. Pacjenci z niskim stężeniem MBL w surowicy są bardziej podatni na infekcje mikroorganizmami np. *Chlamydia pneumoniae*, których obecność sprzyja rozwojowi chorób naczyń [67].

Niski poziom MBL w surowicy, wywołany przez SNPs, może być związany z występowaniem chorób autoimmunologicznych, takich jak np. SLE. Wykazano, że posiadanie alleli B, C lub D genu *MBL-2* zwiększa 1,6 razy ryzyko nabycia SLE [19]. Proponowane są dwa możliwe wyjaśnienia związku pomiędzy niedoborem MBL, a występowaniem SLE. Po pierwsze, MBL ma zdolność wiązania się i inicjacji wychwytywania ciał apoptycznych przez makrofagi. Dlatego też u osób z bardzo niskim poziomem MBL następuje intensywna akumulacja złogów martwych komórek, które stanowią źródło autoantygenów. Badania Seelen i wsp. [71] wykazały, że u pacjentów z toczniem, posiadających allele B, C lub D, znacznie częściej obserwuje się występowanie przeciwciał przeciwko kardiolipinie i składowej C1q, niż u chorych na SLE z allelem dzikim. Obecność tych przeciwciał jest związana z obniżeniem stężenia MBL w surowicy. Po drugie, choć hipoteza ta nie jest jeszcze potwierdzona, przypuszcza się, że pacjenci z toczniem oraz niedoborem MBL, mogą być bardziej narażeni na infekcje mikroorganizmami, prawdopodobnie odgrywającymi rolę w patogenezie SLE [83]. Niezależnie od tego jaka jest patogeneza SLE, niedobór MBL sam w sobie nie jest czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie tocznia. Większość osób wykazujących niedobory MBL, nie zapada na SLE ani inne choroby autoimmunologiczne. U ludzi tych muszą wystąpić jakieś inne, nie poznane jeszcze do końca, czynniki wywołujące SLE. Związek pomiędzy brakami MBL a toczniem, sugeruje ochronną rolę tej kolektyny w chorobach autoimmunologicznych. Stwierdzono jednak odkładanie się MBL w nerkach pacjentów ze SLE [27], czy w gruczołach ślinowych pacjentów z zespołem Sjögrena [77]. Ponieważ białko MBL może wiązać się z częściami cukrowymi różnych glikoprotein i aktywować dopełniacz na drodze lektynowej, dlatego też prawdopodobnie ma ono znaczenie w niszczeniu tkanek w schorzeniach autoimmunologicznych. Nie zostało do końca wyjaśnione, jaki efekt na obraz kliniczny SLE wywiera MBL

oraz aktywacja drogi lektynowej układu dopełniacza. Wydaje się jednak, że poziom MBL w surowicy jest związany z przebiegiem tej choroby. U pacjentów ze SLE o genotypie A/A, stężenie tego białka w surowicy wahało się podczas trwania choroby, ale obraz tych zmian był różny. U jednych, po rozpoczęciu leczenia immunosupresyjnego, stężenie to obniżało się, podczas gdy u innych podwyższało się. Wytwarzanie MBL wzrasta u chorych podczas ostrego stanu zapalnego, ale jednocześnie depozycja tej lektyny w różnych tkankach, może obniżać jej poziom w surowicy [81].

Zauważono również związek pomiędzy poziomem MBL w surowicy a zapadalnością na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [47, 72]. Białko MBL wiąże się z cząsteczkami IgG o zmienionej glikozytacji (posiadającymi więcej cząsteczek N-acetyloglukozaminy, a mniej terminalnych reszt galaktozy w łańcuchu Fc), aktywując dopełniacz na drodze lektynowej. Aktywacja dopełniacza u pacjentów z RZS może przyspieszać niszczenie stawów. Ponadto zwiększone ryzyko infekcji z powodu niedoborów MBL może mieć także udział w rozwoju tego schorzenia. Przeprowadzone badania sugerują, że występowanie u pacjentów wariantów alleli genu *MBL-2* ma wpływ zarówno na wczesny początek choroby, jak i ostrzejsze objawy [17, 22, 29]. Jednakże u osób o genotypie A/A, u których choroba rozpoczynała się w późniejszym wieku, obserwowano przewlekły stan zapalny [17]. U chorych z wariantami alleli genu *MBL-2* w układzie homozygotycznym odnotowuje się znacznie szybszą destrukcję stawów [22].

5. Inne funkcje MBL

Liczne doniesienia opisują modyfikowanie odpowiedzi zapalnej przez MBL. Wykazano, że białko to łączy się z ramnozowo-glukozowymi polimerami streptokoków czy błonowymi mannoproteinami *C. neoformans*, aktywując monocyty do fagocytozy, jednakże hamując wydzielanie przez nie czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) [6, 75]. Odwrotną sytuację zaobserwowano w przypadku *Candida albicans* [20, 34]. Podobnie wzrost stężenia MBL powodował wzmożone wydzielanie TNF- α i interleukiny 6 (IL-6) przez monocyty aktywowane formami promastigota *Leishmania chagasi* [68]. Badano także wydzielanie cytokin przez monocyty w odpowiedzi na *N. meningitidis* w zależności od stężenia MBL. Bakterie inkubowano z różnymi stężeniami MBL, a następnie dodawano do pełnej krwi pochodzącej od dawcy z niedoborem tej lektyny [30]. Jeśli stężenie MBL było niższe niż 4 $\mu\text{g/ml}$, obserwowano wzrost produkcji TNF- α , IL-1 β i IL-6, lecz jeśli stężenia MBL były wyższe, wydzielanie tych cytokin było zahamowane. Inhibicja wydzielania prozapalnych cytokin spowodowana była stymulacją przez

MBL produkcji IL-10 [76]. Doniesienia te mogą sugerować, że białko MBL jest zdolne do modyfikowania reakcji zapalnej organizmu, lecz najprawdopodobniej mechanizm jego działania jest odmienny dla różnych organizmów lub całych grup organizmów.

W ostatnich latach opisano silny związek pomiędzy posiadanym genotypem *MBL-2* a rozwojem zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory reaction syndrome* – SIRS) lub sepsy [14, 18]. Zaobserwowano, że posiadanie przez dzieci wariantów genu *MBL-2*, siedmiokrotnie podwyższało ryzyko rozwoju SIRS [14]. Było to niezależne od stanu ogólnego pacjenta, płci, wieku, pochodzenia etnicznego i nie ograniczało się jedynie do dzieci z infekcją. Posiadanie allelu A było związane z 50%-ową redukcją ryzyka rozwoju SIRS. U wszystkich pacjentów z wariantami alleli genu *MBL-2* w układzie homo- lub heterozygotycznym, zarówno w regionie strukturalnym jak i promotorowym, związanymi z niską ekspresją białka MBL, wystąpił SIRS. Ponadto, u dzieci z ogólnoustrojową infekcją obecność wariantów genu *MBL-2* wpływała na zaostrzenie objawów sepsy [14]. U dorosłych pacjentów z SIRS, genetycznie uwarunkowany niski poziom MBL, był związany z rozwojem sepsy, ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego [18]. Podobnie jak u dzieci, w grupie dorosłych pacjentów posiadanie wariantów alleli genu *MBL-2* wiązało się z ostrzejszym przebiegiem sepsy, a ponadto większym ryzykiem śmierci w wyniku SIRS. Mechanizm działania MBL nie jest do końca ustalony. Niedobory tego białka mogą zmieniać odpowiedź zapalną ustroju gospodarza na mikroorganizmy lub ich produkty, potencjalnie zaostrzając objawy chorobowe, a także wpływać na rozwój SIRS powodowany innymi czynnikami [36].

O g d e n i w s p . [58] wykazali, że MBL może również wiązać się do ciał apoptycznych i inicjować ich wychwytywanie przez makrofagi. W procesie tym zaangażowany jest obecny na powierzchni komórek receptor cC1qR, który wiąże się do regionu kolagenowego MBL. Pomimo braku wewnątrzblonowej domeny, cC1qR współdziała z receptorem CD91 (receptor α_2 -makroglobuliny) makrofagów i w ten sposób inicjuje pochłanianie komórek ulegających apoptozie na drodze makropinocytozy.

6. Podsumowanie

Białko wiążące mannozę (MBL) jest ważną składową wrodzonego systemu odporności. Należy ono do rodziny kolektyń, które charakteryzują się obecnością regionu kolagenowego i domeny wiążącej węglowodany. U ludzi białka zaliczane do tej rodziny są kodowane przez grupę genów zlokalizowanych na długim ramieniu chromosomu 10. Niskie stężenia MBL w surowicy

są spowodowane polimorfizmem pojedynczych nukleotydów w egzonie 1 lub mutacjami w regionie promotorowym genu *MBL-2*. Wykazano, że te mutacje mają związek ze zwiększoną podatnością na wiele chorób infekcyjnych. Brak lub bardzo niskie stężenie białka MBL w surowicy wydaje się być czynnikiem ryzyka wystąpienia niektórych schorzeń, w szczególności chorób autoimmunologicznych.

MBL może wiązać się z szerokim spektrum cukrów, takich jak mannoza czy N-acetyloglukozamina i oddziaływać z różnorodnymi bakteriami, wirusami, drożdżami, grzybami i pierwotniakami, na powierzchni których występują te cukry. Białko MBL, związane z mikroorganizmami jest zdolne aktywować system dopełniacza na drodze lektynowej. Może ono także oddziaływać bezpośrednio z receptorami na komórkach żernych i dzięki temu pobudzać opsonofagocytozę na drodze niezależnej od układu dopełniacza. Istnieje wiele doniesień potwierdzających rolę MBL w modyfikowaniu odpowiedzi zapalnej, ale najprawdopodobniej mechanizm działania tej lektyny jest odmienny dla różnych organizmów lub całych grup organizmów.

Piśmiennictwo

1. Aittoniemi J., Miettinen A., Laippala P., Isolauri E., Viikari J., Ruuska T., Soppi E.: Age-dependent variation in the serum concentration of mannan-binding protein. *Acta Paediatr.* **85**, 906–909 (1996)
2. Best L.G., Davidson M., North K.E., MacCluer J.W., Zhang Y., Lee E.T., Howard B.V., DeCruo S., Ferrell R.E.: Prospective analysis of mannose-binding lectin genotypes and coronary artery disease in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*, **109**, 471–475 (2004)
3. Bonar A., Chmiela M., Rudnicka W., Różalska B.: Mannose-binding lectin enhances the attachment and phagocytosis of mycobacteria *in vitro*. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **53**, 437–441 (2005)
4. Boniotti M., Crovella S., Pirulli D., Scarlatti G., Spano A., Vatta L., Zezlina S., Tovo P.A., Palomba E., Amoroso A.: Polymorphisms in the MBL2 promoter correlated with risk of HIV-1 vertical transmission and AIDS progression. *Genes Immun.* **1**, 346–348 (2000)
5. Carlsson M., Sjöholm A.G., Eriksson L., Thiel S., Jensenius J.C., Segelmark M., Truedsson L.: Deficiency of the mannan-binding lectin pathway of complement and poor outcome in cystic fibrosis: bacterial colonization may be decisive for a relationship. *Clin. Exp. Immunol.* **139**, 306–313 (2004)
6. Chaka W., Verheul A.F.M., Vaishnav V.V., Cherniak R., Scharringa J., Verhof J., Snippe H., Hoepelman A.I.M.: Induction of TNF-alpha in human peripheral blood mononuclear cells by the mannoprotein of *Cryptococcus neoformans* involves human mannose binding protein. *J. Immunol.* **6**, 2979–2985 (1997)
7. Chen C.B., Wallis R.: Stoichiometry of complexes between mannose-binding protein and its associated serine proteases: defining functional units for complement activation. *J. Biol. Chem.* **276**, 25894–25902 (2001)
8. Crosdale D.J., Poulton K.V., Ollier W.E., Thomson W., Denning D.W.: Mannose-binding lectin gene polymorphisms as

- a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J. Infect. Dis.* **184**, 653–656 (2001)
9. Cunnion K.M., Lee J.C., Frank M.M.: Capsule production and growth phase influence binding of complement to *Staphylococcus aureus*. *Infect. Immun.* **69**, 6796–6803 (2001)
 10. Dahl M.R., Thiel S., Matsushita M., Fujita T., Willis A.C., Christensen T., Vorup-Jensen T., Jensenius J.C.: MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-binding lectin complement activation pathway. *Immunity*, **15**, 127–135 (2001)
 11. Endo M., Ohi H., Ohsawa I., Fujita T., Matsushita M., Fujita T.: Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial. Transplant.* **13**, 1984–1990 (1998)
 12. Endo M., Ohi H., Ohsawa I., Fujita T., Matsushita M.: Complement activation through the lectin pathway in patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **35**, 401–407 (2000)
 13. Endo Y., Takahashi M., Fujita T.: Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology*, **211**, 283–293 (2006)
 14. Fidler K.J., Wilson P., Davies J.C., Turner M.W., Peters M.J., Klein N.J.: Increased incidence and severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin. *Intensive Care Med.* **30**, 1438–1445 (2004)
 15. Fujita T., Matsushita M., Endo Y.: The lectin-complement pathway – its role in innate immunity and evolution. *Immunol. Rev.* **198**, 185–202 (2004)
 16. Garred P., Madsen H.O., Balslev U., Hofmann B., Pedersen C., Gerstoft J., Svejgaard A.: Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet*, **349**, 236–240 (1997)
 17. Garred P., Madsen H.O., Marquart H., Hansen T.M., Sorensen S.V., Petersen J., Volck B., Svejgaard A., Graudal N.A., Rudd P.M., Dwek R.A., Sim R.B., Andersen V.: Two edged role of mannose binding lectin in rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J. Rheumatol.* **27**, 26–34 (2000)
 18. Garred P., Stårm J.J., Quist L., Taaning E., Madsen H.O.: Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Dis.* **188**, 1394–1403 (2003)
 19. Garred P., Voss A., Madsen H.O., Junker P.: Association of mannose-binding lectin gene variation with disease severity and infections in a population-based cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Genes Immun.* **2**, 442–450 (2001)
 20. Ghezzi M.C., Raponi G., Angeletti S., Mancini C.: Serum-mediated enhancement of TNF-alpha release by human monocytes stimulated with the yeast form of *Candida albicans*. *J. Infect. Dis.* **178**, 1743–1749 (1998)
 21. Ghiran I., Barbashov S.F., Klickstein L.B., Tas S.W., Jensenius J.C., Nicholson-Weller A.: Complement receptor 1/CD35 is a receptor for mannan-binding lectin. *J. Exp. Med.* **192**, 1797–1807 (2000)
 22. Graudal N.A., Madsen H.O., Tarp U., Svejgaard A., Jurik G., Graudal H.K.: The association of variant mannose-binding lectin genotypes with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **43**, 515–521 (2000)
 23. Gulati S., Sastry K., Jensenius J.C., Rice P.A., Ram S.: Regulation of the mannan-binding lectin pathway of complement on *Neisseria gonorrhoeae* by C1-inhibitor and α_2 -macroglobulin. *J. Immunol.* **168**, 4078–4086 (2002)
 24. Hart M.L., Saifuddin M., Spear G.T.: Glycosylation inhibitors and neuraminidase enhance human immunodeficiency virus type 1 binding and neutralization by mannose-binding lectin. *J. Gen. Virol.* **84**, 353–360 (2003)
 25. Hart M.L., Saifuddin M., Uemura K., Bremer E.G., Hooker B., Kawasaki T., Spear G.T.: High mannose glycans and sialic acid on gp120 regulate binding of mannose-binding lectin (MBL) to HIV type 1. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **18**, 1311–1317 (2002)
 26. Hartshorn K.L., Sastry K., White M.R., Anders E.M., Super M., Ezekowitz R.A., Tauber A.I.: Human mannose-binding protein functions as an opsonin for influenza A viruses. *J. Clin. Invest.* **91**, 1414–1420 (1993)
 27. Hisano S., Matsushita M., Fujita T., Endo Y., Takebayashi S.: Mesangial IgA2 deposits and lectin pathway-mediated complement activation in IgA glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **38**, 1082–1088 (2001)
 28. Holmskov U., Malhotra R., Sim R.B., Jensenius J.C.: Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system. *Immunol. Today*, **15**, 67–74 (1994)
 29. Ip W.K., Lau Y.-L., Chan S.Y., Mok C.C., Chan D., Tong K.K., Lau C.S.: Mannose-binding lectin and rheumatoid arthritis in southern Chinese. *Arthritis Rheum.* **43**, 1679–1687 (2000)
 30. Jack D.L., Read R.C., Tenner A.J., Frosch M., Turner M.W., Klein N.J.: Mannose-binding lectin regulates the inflammatory response of human professional phagocytes to *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J. Infect. Dis.* **184**, 1152–1162 (2001)
 31. Jack D.L., Turner M.W.: Anti-microbial activities of mannose-binding lectin. *Biochem. Soc. Trans.* **31**, 753–757 (2003)
 32. Kakkanaiah V.N., Shen G.Q., Ojo-Amaize E.A., Peter J.B.: Association of low concentrations of serum mannose-binding protein with recurrent infections in adults. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **5**, 319–321 (1998)
 33. Kelly P., Jack D.L., Naem A., Mandanda B., Pollok R.C., Klein N.J., Turner M.W., Farthing M.J.: Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS. *Gastroenterology*, **119**, 1236–1242 (2000)
 34. Kitz D.J., Stahl P.D., Little J.R.: The effect of a mannose binding protein on macrophage interactions with *Candida albicans*. *Cell. Mol. Biol.* **38**, 407–412 (1992)
 35. Klabunde J., Berger J., Jensenius J.C., Klinkert M.Q., Zelck U.E., Kremsner P.G., Kun J.F.: *Schistosoma mansoni*: adhesion of mannan-binding lectin to surface glycoproteins of cercariae and adult worms. *Exp. Parasitol.* **95**, 231–239 (2000)
 36. Klein N.J.: Mannose-binding lectin: do we need it? *Mol. Immunol.* **42**, 919–924 (2005)
 37. Koch A., Melbye M., Sorensen P., Homoe P., Madsen H.O., Molbak K., Hansen C.H., Andersen L.H., Hahn G.W., Garred P.: Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA*, **285**, 1316–1321 (2001)
 38. Kuhlman M., Joiner K., Ezekowitz R.A.: The human mannose-binding protein functions as an opsonin. *J. Exp. Med.* **169**, 1733–1745 (1989)
 39. Kuipers S., Aerts P.C., van Dijk H.: Differential microorganism-induced mannose-binding lectin activation. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **36**, 33–39 (2003)
 40. Levitz S.M., Tabuni A., Treseler C.: Effect of mannose-binding protein on binding of *Cryptococcus neoformans* to human phagocytes. *Infect. Immun.* **61**, 4891–4893 (1993)
 41. Lipscombe R.J., Sumiya M., Hill A.V., Lau Y.L., Levinsky R.J., Summerfield J.A., Turner M.W.: High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum. Mol. Genet.* **1**, 709–715 (1992)

42. Maas J., de Roda Husman A.M., Brouwer M., Krol A., Coutinho R., Keet I., van Leeuwen R., Schuitemaker H.: Presence of the variant mannose-binding lectin alleles associated with slower progression to AIDS. Amsterdam Cohort Study. *AIDS*, **12**, 2275–2280 (1998)
43. Madsen H.O., Garred P., Kurtzhals J.A., Lamm L.U., Ryder L.P., Thiel S., Svejgaard A.: A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics*, **40**, 37–44 (1994)
44. Madsen H.O., Garred P., Thiel S., Kurtzhals J.A., Lamm L.U., Ryder L.P., Svejgaard A.: Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J. Immunol.* **155**, 3013–3020 (1995)
45. Madsen H.O., Satz M.L., Hogh B., Svejgaard A., Garred P.: Different molecular events result in low protein levels of mannan-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. *J. Immunol.* **161**, 3169–3175 (1998)
46. Madsen H.O., Videm V., Svejgaard A., Svennevig J.L., Garred P.: Association of mannose-binding lectin deficiency with severe atherosclerosis. *Lancet*, **352**, 959–960 (1998)
47. Malhotra R., Wormald M.R., Rudd P.M., Fischer P.B., Dwek R.A., Sim R.B.: Glycosylation changes of Ig associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nature Med.* **1**, 237–243 (1995)
48. Malik S., Arias M., Di Flumeri C., Garcia L.F., Schurr E.: Absence of association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and HIV-1 infection in a Colombian population. *Immunogenetics*, **55**, 49–52 (2003)
49. Matsushita M., Fujita T.: Ficolins and the lectin complement pathway. *Immunol. Rev.* **180**, 78–85 (2001)
50. Matsushita M., Hijikata M., Matsushita M., Ohta Y., Mishiro S.: Association of mannose-binding lectin gene haplotype LXPA and LYPB with interferon resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients. *J. Hepatol.* **29**, 695–700 (1998a)
51. Matsushita M., Hijikata M., Ohta Y., Iwata K., Matsumoto M., Nakao K., Kanai K., Yoshida N., Baba K., Mishiro S.: Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene *MBL*. *Arch. Virol.* **143**, 645–651 (1998b)
52. Mielnik G., Doroszkiewicz W., Korzeniowska-Kowal A.: Struktury zewnętrzne bakterii Gram-ujemnych a bakteriobójcza aktywność dopełniacza. *Post. Mikrobiol.* **43**, 39–46 (2004)
53. Mosser D.M., Springer T.A., Diamond M.S.: *Leishmania* promastigotes require opsonic complement to bind to the human leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J. Cell. Biol.* **116**, 511–520 (1992)
54. Neth O., Jack D.L., Dodds A.W., Holzel H., Klein N.J., Turner M.W.: Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect. Immun.* **68**, 688–693 (2000)
55. Neth O., Jack D.L., Johnson M., Klein N.J., Turner M.W.: Enhancement of complement activation and opsonophagocytosis by complexes of mannose-binding lectin with mannose-binding lectin-associated serine protease after binding to *Staphylococcus aureus*. *J. Immunol.* **169**, 4430–4436 (2002)
56. Ng K.K., Park-Snyder S., Weis W.I.: Ca²⁺-dependent structural changes in C-type mannose-binding proteins. *Biochemistry*, **37**, 17965–17976 (1998)
57. Nielsen S.L., Andersen P.L., Koch C., Jensenius J.C., Thiel S.: The level of the serum opsonin, mannan-binding protein in HIV-1 antibody-positive patients. *Clin. Exp. Immunol.* **100**, 219–222 (1995)
58. Ogden C.A., deCathelineau A., Hoffmann P.R., Bratton D., Ghebrehiwet B., Fadok V.A., Henson P.M.: C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J. Exp. Med.* **194**, 781–795 (2001)
59. Ohlenschlaeger T., Garred P., Madsen H.O., Jacobsen S.: Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **351**, 260–267 (2004)
60. Ohsawa I., Ohi H., Endo M., Fujita T., Matsushita M., Fujita T.: Evidence of lectin complement pathway activation in poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int.* **56**, 1158–1160 (1999)
61. Peters C., Kawakami M., Kaul M., Ilg T., Overath P., Aebischer T.: Secreted proteophosphoglycan of *Leishmania mexicana* amastigotes activates complement by triggering the mannose binding lectin pathway. *Eur. J. Immunol.* **27**, 2666–2672 (1997)
62. Polotsky V.Y., Belisle J.T., Mikusova K., Ezekowitz R.A.B., Joiner K.A.: Interaction of human mannose-binding protein with *Mycobacterium avium*. *J. Infect. Dis.* **175**, 1159–1168 (1997)
63. Presanis J.S., Kojima M., Sim R.B.: Biochemistry and genetics of mannan-binding lectin (MBL). *Biochem. Soc. Trans.* **31**, 748–752 (2003)
64. Prohaszka Z., Thiel S., Ujhelyi E., Szlavik J., Banhegyi D., Fust G.: Mannan-binding lectin serum concentrations in HIV-infected patients are influenced by the stage of disease. *Immunol. Lett.* **58**, 171–175 (1997)
65. Reading P.C., Hartley C.A., Ezekowitz R.A.B., Anders E.M.: A serum mannose-binding lectin mediates complement-dependent lysis of influenza virus-infected cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **217**, 1128–1136 (1995)
66. Ross S.C., Densen P.: Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine*, **63**, 243–273 (1984)
67. Rugonfalvi-Kiss S., Endresz V., Madsen H.O., Burian K., Duba J., Prohaszka Z., Karadi I., Romics L., Gonczol E., Fust G., Garred P.: Association of *Chlamydia pneumoniae* with coronary artery disease and its progression is dependent on the modifying effect of mannose-binding lectin. *Circulation*, **106**, 1071–1076 (2002)
68. Santos I.K., Costa C.H., Krieger H., Feitosa M.F., Zurakowski D., Fardin B., Gomes R.B., Weiner D.L., Harn D.A., Ezekowitz R.A., Epstein J.E.: Mannan-binding lectin enhances susceptibility to visceral leishmaniasis. *Infect. Immun.* **69**, 5212–5215 (2001)
69. Sastry K., Herman G.A., Day L., Deignan E., Bruns G., Morton C.C., Ezekowitz R.A.: The human mannose-binding protein gene. Exon structure reveals its evolutionary relationship to a human pulmonary surfactant gene and localization to chromosome 10. *J. Exp. Med.* **170**, 1175–1189 (1989)
70. Schweinle J.E., Ezekowitz R.A.B., Tenner A.J., Kuhlman M., Joiner K.A.: Human mannose-binding protein activates the alternative complement pathway and enhances serum bactericidal activity on a mannose-rich isolate of *Salmonella*. *J. Clin. Invest.* **84**, 1821–1829 (1989)
71. Seelen M.A., van der Bijl E.A., Trouw L.A., Zuiverloon T.C., Munoz J.R., Fallaux-van den Houten F.C., Schlagwein N., Daha M.R., Huizinga T.W.J., Roos A.: A role for mannose-binding lectin dysfunction in generation of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* **44**, 111–119 (2005)
72. Seelen M.A.J., Roos A., Daha M.R.: Role of complement in innate and autoimmunity. *J. Nephrol.* **18**, 642–653 (2005)

73. Sim R.B., Tsiftoglou S.A.: Proteases of the complement system. *Biochem. Soc. Trans.* **32**, 21–27 (2004)
74. Sochocka M., Błach-Olszewska Z.: Mechanizmy wrodzonej odporności. *Post. Hig. Med. Dośw.* **59**, 250–258 (2005)
75. Soell M., Lett E., Holveck F., Scholler M., Wachsmann D., Klein J.P.: Activation of human monocytes by streptococcal rhamnose glucose polymers is mediated by CD14 antigen, and mannan binding protein inhibits TNF-alpha release. *J. Immunol.* **154**, 851–860 (1995)
76. Sprong T., Jack D.L., Klein N.J., Turner M.W., van der Ley P., Steeghs L., Jakobs L., van der Meer J.W.M., van Deuren M.: Mannose binding lectin enhances IL-1b and IL-10 induction by nonlipopolysaccharide (LPS) components of *Neisseria meningitidis*. *Cytokine*, **28**, 59–66 (2004)
77. Steinfeld S., Penalzoza A., Ribai P., Decaestecker C., Danguy A., Gabius H.J., Salmon I., Appelboom T., Kiss R.: D-mannose and N-acetylglucosamine moieties and their respective binding sites in salivary glands of Sjogren's syndrome. *J. Rheumatol.* **26**, 833–841 (1999)
78. Strapagiel D., Grębowska A., Różalska B., Bąk-Romaniszyn L., Czkwianianc E., Płaneta-Małecka I., Rechciński T., Rudnicka W., Chmiela M.: Natural mannose-binding lectin (MBL) down-regulates phagocytosis of *Helicobacter pylori*. *Pol. J. Microbiol.* **55**, 95–101 (2006)
79. Sumiya M., Super M., Tabona P., Levinsky R.J., Arai T., Turner M.W., Summerfield J.A.: Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet*, **337**, 1569–1570 (1991)
80. Super M., Thiel S., Lu J., Levinsky R.J., Turner M.W.: Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet*, **ii**, 1236–1239 (1989)
81. Takahashi R., Tsutsumi A., Ohtani K., Muraki Y., Goto D., Matsumoto I., Wakamiya N., Sumida T.: Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 311–314 (2005)
82. Townsend R., Read R.C., Turner M.W., Klein N.J., Jack D.L.: Differential recognition of obligate anaerobic bacteria by human mannose-binding lectin. *Clin. Exp. Immunol.* **124**, 223–228 (2001)
83. Tsutsumi A., Takahashi R., Sumida T.: Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* **4**, 364–372 (2005)
84. Turner M.W.: The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol. Immunol.* **40**, 423–429 (2003)
85. Turner M.W., Hamvas R.M.J.: Mannose-binding lectin; structure, function, genetics and disease associations. *Rev. Immunogenet.* **2**, 305–322 (2000)
86. van de Wetering J.K., Van Golde L.M.G., Batenburg J.J.: Collectins: players of the innate immune system. *Eur. J. Biochem.* **271**, 1229–1249 (2004)
87. van Emmerik L.C., Kuijper E.J., Fijen C.A.P., Dankert J., Thiel S.: Binding of mannan-binding protein to various bacterial pathogens of meningitis. *Clin. Exp. Immunol.* **97**, 411–416 (1994)
88. Wagner S., Lynch N.J., Walter W., Schwaebler W.J., Loos M.: Differential expression of the murine mannose-binding lectins A and C in lymphoid and nonlymphoid organs and tissues. *J. Immunol.* **170**, 1462–1465 (2003)
89. Weis W.I., Drickamer K., Hendrickson W.A.: Structure of a C-type mannose-binding protein complexed with an oligosaccharide. *Nature*, **360**, 127–134 (1992)
90. Ying H., Ji X., Hart M.L., Gupta K., Saifuddin M., Zariffard M.R., Spear G.T.: Interaction of mannose-binding lectin with HIV type 1 is sufficient for virus opsonization but not neutralization. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **20**, 327–335
91. Yuen M.-F., Lau C.S., Lau Y.-L., Wong W.-M., Cheng C.-C., Lai C.-L.: Mannose binding lectin gene mutations are associated with progression of liver disease in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*, **29**, 1248–1251 (1999)