

Regulace komplementu

Komplementový systém je jednou ze složek vrozené imunitní odpovědi. Skládá se z 30 sérových či membránově vázaných proteinů, jež **kaskádovitou** aktivací spouští imunitní reakci. Mezi hlavní funkce komplementového systému patří opsonizace, chemotaxe a **narušení membrány** dané částice. Kvůli kaskádovitému charakteru reakce je velmi důležité, aby byl systém přesně regulován. Pokud by tomu tak nebylo, mohlo by docházet k poškození struktur těla vlastních.

Regulace komplementové kaskády je zajištěna plazmatickými a membránovými inhibitory. Mimo to jsou jednotlivé složky komplementu po uvolnění z aktivací povrchu poměrně nestabilní, tudíž ztrácejí schopnost poškozovat okolní tkáň. Například C3bBb, alternativní C3-konvertáza, má pouze 66 sekund na to, aby našla svůj cíl, pokud tak neučiní, je hydrolyticky degradována.

C1 inhibitor

Pokud chybí C1 inhibitor, vzniká hereditární angioedém vyznačující se otoky podkoží a sliznic. Jedná se o autosomálně dominantní onemocnění, kdy kvůli mutaci v genu dochází k deficitu právě C1 inhibitoru. Komplement je tedy velice náchylný k aktivaci, i pokud se jedná o naprosto neškodný podnět. Vznik otoků je život ohrožující zejména v oblasti dýchacího traktu a močových cest. Za tyto klinické projevy zodpovídá zvýšená tvorba bradykininu, který je ve větší míře aktivován kvůli zvýšené transformaci prekalikreinu na kalikrein. Tuto transformaci za normálních okolností inhibuje právě C1 inhibitor.

Funkce C1 inhibitoru v regulaci komplementu je inhibice přeměny C1q na aktivací složku C1qr2s2, která dále štěpí C4 za vzniku C4a a C4b. Mezi další důležitou funkci C1 inhibitoru je zamezení přeměny plazminogenu na plazmin, pokud tomu tak není, dochází ke zvýšenému rozpouštění fibrinových vláken krevní sraženiny.

C4 vázící protein

C4BP (*C4 binding protein*) je glykoprotein s poměrně zajímavou strukturou. Díky svému „chobotnicovému vzhledu“ má fluidní charakter. Na centrální stopku je navázáno 7 identických *alfa*-řetězců, jediný 8. řetězec, řetězec *beta*, je odlišný. Funkcí řetězce *beta* je vazba antikoagulantu proteinu S.

Co se týče komplementového systému, C4BP, respektive jeho *alfa* řetězce, váže výše zmíněný C4b, který je složkou C3-konvertázy klasické cesty.

Zajímavostí je, že alfa řetězce svými Complement Control Protein (CCP) 1-2, 4-5 and 7-8 domains váží podtypy viru influenzy, konkrétně H1N1 (prasečí chřipka) a H3N2 (hongkongská chřipka), tudíž se podílí C4BP na nespecifické imunitní ochraně i touto cestou.

Faktor H

Faktor H ovlivňuje komplement na několika úrovních. Na buněčných površích indukuje disociaci alternativní C3-konvertázy, zároveň inaktivuje C3, což je základní předpoklad pro aktivaci alternativní cesty. Slabou stránkou faktoru H je jeho podobnost se sekvencí FHR1*B proteinu, který naopak zvyšují aktivaci alternativní cesty komplementu. Vzniká takzvaný atypický hemolyticko-uremický syndrom, který je zácnou příčinou trombotické mikroangiopatie.

Faktor I

Jedna z nejdůležitějších proteáz ovlivňujících aktivaci komplementu. Tento solubilní glykoprotein byl prvně izolován v roce 1966 ze séra morčete. V lidské krvi se jeho koncentrace pohybuje okolo 35 µg/mL a jeho gen je lokalizován na chromozomu 4. Strukturně se skládá z lehkého a těžkého řetězce, jež jsou spojeny disulfidickou vazbou. Role těžkého řetězce je velmi důležitá. Má za úkol inaktivovat faktor I do té doby, než se setká s jeho substrátem – C3b a C4b a jeho kofaktory. Mezi kofaktory faktoru I patří faktor H, C4BP, CR1 a MCP. Navázáním na komplex substrátu a kofaktorů dojde k alosterické aktivaci enzymu. Faktor I je často také nazýván C3b/C4b inaktivátor, což vysvětluje jeho funkci.

Dysfunkce se podílí nejen na zvýšené aktivaci alternativní cesty, což vyúsťuje v *aHUS (atypical hemolytic-uremic syndrome)*, ale i na stařecké makulární degeneraci. Lidé trpící deficiencí faktoru I, děděnou autosomálně recesivně, jsou postiženi často se opakujícími infekcemi, mohou se objevovat i autoimunitní onemocnění jako je například revmatoidní artritida.

MCP, CR1

Membrane complex protein patří mezi další regulátor komplementového systému, který inhibuje tvorbu C3-konvertázy. Mechanismus inhibice spočívá ve vazbě MCP na C4b, uvolní se tedy C2a – klasická cesta, nebo ve vazbě na C3b za uvolnění Bb – alternativní cesta. Stejnou funkci má i CR1, který ale na rozdíl od MCP není membránově vázaný.

Obě tyto bílkoviny jsou důležitým kofaktorem pro aktivaci faktoru I.

DAF (CD55)

Pokud již došlo k tvorbě jak klasické, tak alternativní C3 konvertázy, tak přichází do role *decay-accelerating factor*, DAF. Jak již z jeho názvu vypovídá, jeho funkcí je urychlení rozkladu C3-konvertáz, čímž zamezuje amplifikaci kaskádové reakce komplementu. Tento membránově vázaný faktor údajně potlačuje i aktivaci NK buněk.

Protein S

Tento vitamin K dependentní plazmatický protein je důležitý hlavně v procesu koagulace, respektive její inhibice. Po navázání proteinu C na protein S dojde k inaktivaci faktorů V a VIII. Mimo této antikoagulační funkce váže protein S C5b67. C5b67 je komplex vznikající vazbou C6 a následně C7 na membránově vázaný C5b. Další vazbou C8 a polymerizujících C9 vzniká MAC – *membrane attack complex*. Právě vyvázáním C5b67 dojde k inhibici tvorby tohoto membránou pronikajícího tubulu, který navazuje osmotickou lýzi buňky.

HRF, MIRL

Homologní restriční faktor napomáhá proteinu S tím, že blokuje vazbu C9. Zajišťuje to vazbou na již vytvořený komplex C5b678. Naprosto totožnou funkci má i MIRL, *membrane inhibitor of reactive lysis*. Oba tyto inhibitory jsou exprimovány hlavně na autologních buňkách.

Protektin (CD59)

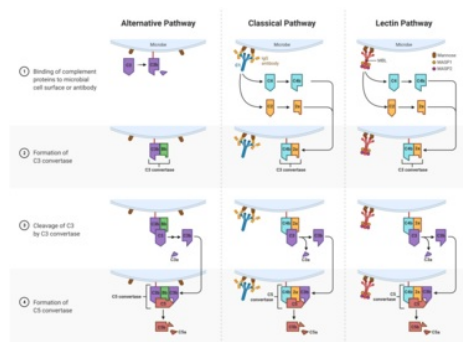


Schéma všech tří cest aktivace komplementu.

Na rozdíl od předešlého HRF a MIRL je protektin membránový protein, který zamezuje tvorbě MAC jak na autologních, tak na alogenních buňkách. K buňkám se přichycuje pomocí ukotvujícího proteinu *glykořosfatidylinositolu*. CD59 zamezuje polymerizaci C9. U AIDS dochází k inkorporaci CD59 do vnější membrány HIV viru, tudíž nedochází k jeho destrukci komplementem.

Inaktivátor anafylatoxinů

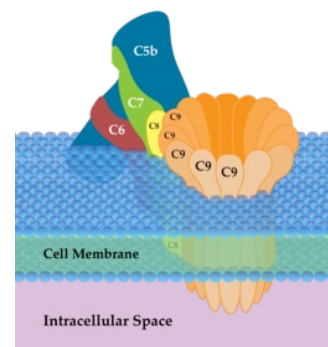
Důležitou roli v komplementové kaskádě mají nejen velké molekuly „b“ (respektive C2a), tvořící konvertázy, ale i menší molekuly, C3a, C4a, C5a které mají funkci anafylatoxinů. Jejich účinkem dojde především k degranulaci mastocytů, čímž se do tkáně vyplaví histamin. Jejich deficitem dochází k častým angioedémům, alergické hypersensitivitě a astmatickým záchvatům.

Mezi cizorodé inaktivátory anafylatoxinů patří složky slin klíšřat, především *carboxypeptidase-N-like enzyme*.

Odkazy

Externí odkazy

- Inhibition of plasma kallikrein by C1-inhibitor: role of endothelial cells and the amino-terminal domain of C1-inhibitor - PubMed. *PubMed* [online]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15583734/>
- ScienceDirect. *ScienceDirect* [online]. Copyright © [cit. 04.12.2022]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128104200000249>
- Frontiers | C4b Binding Protein Acts as an Innate Immune Effector Against Influenza A Virus. *Frontiers / Publisher of peer-reviewed articles in open access journals* [online]. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.585361/full>
- ResearchGate / Find and share research* [online]. Dostupné z:



Membrane attack complex, MAC.

- https://www.researchgate.net/publication/346034980_C4b_Binding_Protein_C4BP_acts_as_an_innate_immune_effector_against_Influenza_A_Virus
- Complement Factor H-Related Proteins FHR1 and FHR5 Interact With Extracellular Matrix Ligands, Reduce Factor H Regulatory Activity and Enhance Complement Activation - PubMed. *PubMed* [online]. Copyright © 2022 Papp, Papp, Uzonyi, Cserhalmi, Csincsi, Szabó, Bánlaki, Ermert, Prohászka, Erdei, Ferreira, Blom and Józsi. [cit. 04.12.2022]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35392081/>
- Complement factor I deficiency: MedlinePlus Genetics. *MedlinePlus - Health Information from the National Library of Medicine* [online]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/complement-factor-i-deficiency/#synonyms>

Použitá literatura

- HOŘEJŠÍ, Václav a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. *Základy imunologie*. Vyd. 3. Praha: Triton, 2005. ISBN 80-7254-686-4
- ŠTERZL, Ivan. *Základy imunologie pro zubní a všeobecné lékaře*. Praha: Karolinum, 2005. ISBN 80-246-0972-X