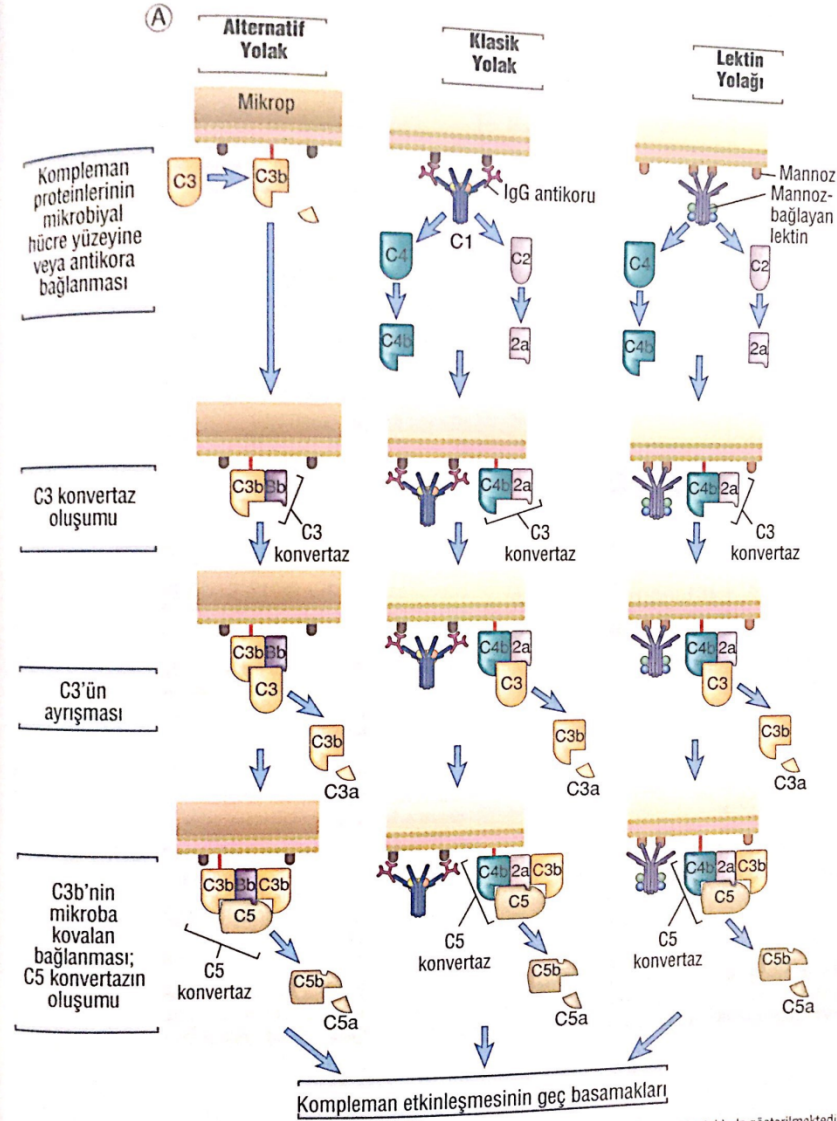


Kompleman Sistemi ve Antikorlar

Dr. Burak Deveci

- Kompleman sistemi mikroplara karşı savunmada ve antikor aracılıklı yanıtta önemli rol oynar.
- İlgili proteinler (C) birbirleri ile etkileşerek işlev görürler.
- Bu proteinler hücre zarına bağlı veya plazmada serbest olarak bulunurlar.

- Sistemin uyarılmasıyla proteolitik enzimler birbirlerini belli yollarla aktifleştirerek bağışık yanıtın oluşmasını sağlarlar.
- Eğer ortamda bir uyarı yoksa sistem inaktiftir.
- Kompleman proteinleri karaciğerde sentezlenir.



ŞEKİL 8-7 Kompleman etkinleşmesinin erken basamakları. A. Alternatif, klasik ve lektin yollarındaki basamaklar tabloda gösterilmektedir. Olayların birbiri ardına akışı benzer olmasına rağmen, her 3 yolağın antikör ve kullanılan protein gereksinimi farklıdır.

Devam ediyor

- Kompleman aktivasyonu 3 ana yolu izleyerek gerçekleşir.
 - Klasik yol
 - Alternatif yol
 - Lektin yolu
- Ayrıca Plazmin, kallikrein ve bazı serin proteazlar da kompleman yolunu aktive eder. (C3 ve C5 i)
- Tüm bu yollarda ana amaç C5'in aktivasyonu ve sonunda membran atak kompleksinin aktivasyonudur.

KLASİK YOL AKTİVASYONU

- Klasik yolu Ig G veya Ig M ile birleşmiş antijen molekülü başlatır.
- Ig 'lerden Ig G 1-2-3 ve Ig M klasik yolu aktive eder.
- Ig G 4, Ig A,D,E komplemana bağlanmaz ve aktive etmez.
- Kompleman aktivasyonu için birbirine yakın birden fazla Ig G molekülüne ihtiyaç olmasına rağmen, tek bir Ig M bu aktivasyon için yeterlidir.

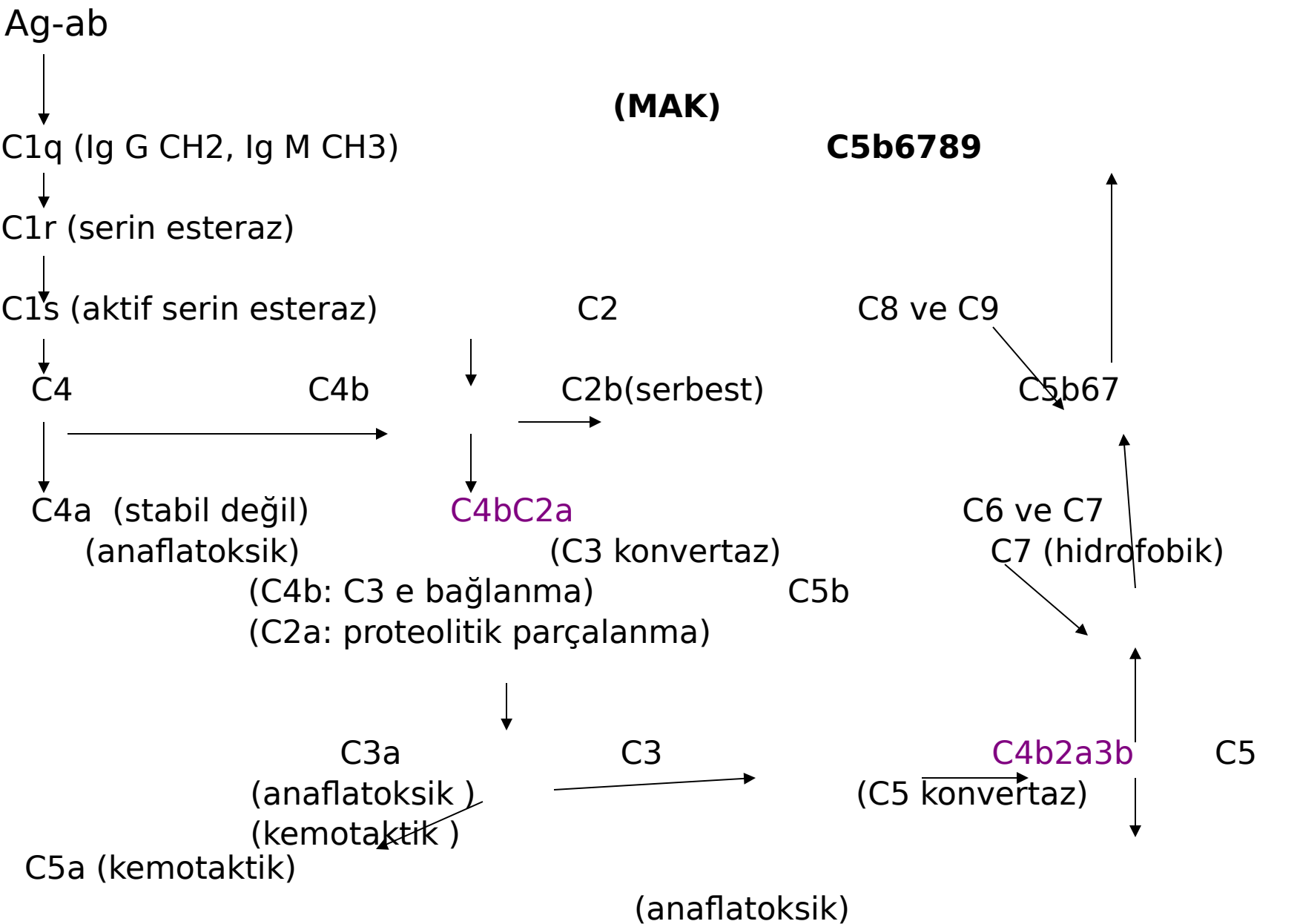
ALTERNATİF YOL

- Alternatif yol aktivasyonunda antijen antikor kompleksi rol almaz.
- Endotoksinler, immunglobulin agregatları, bazı viruslar alternatif yolu aktive ederler.
- Alternatif yolun aktivasyonunda C3 ün iki değişik formu rol oynar.
 - Birincisi klasik yoldan gelen C3b
 - Diğeri ise kanda dolaşan C3 ün internal thioester bağlarının kendiliğinden hidrolizi ile oluşan C3 (H₂O) dur.

LEKTİN YOLU

- Üçüncü bir yol olan lektin yolu ise mikroorganizmaların yüzey glikoproteinlerindeki terminal mannoz kalıntılarına bir plazma proteini olan mannoz-bağlayan lektin'in (MBL) bağlanması ile aktive edilir.

• **KLASİK YOL**



Alternatif yol

Endotoksinler
Ig agregatları
Bazı zarflı viruslar

C3b veya C3 (H₂O)

Faktör B

Faktör D

Proteolize duyarlı Faktör B

Faktör Ba

(sserbest)

C5-C9

C3bBb3b(C5 konvertaz)

C3a ve C3b

Stabilize C3bBb

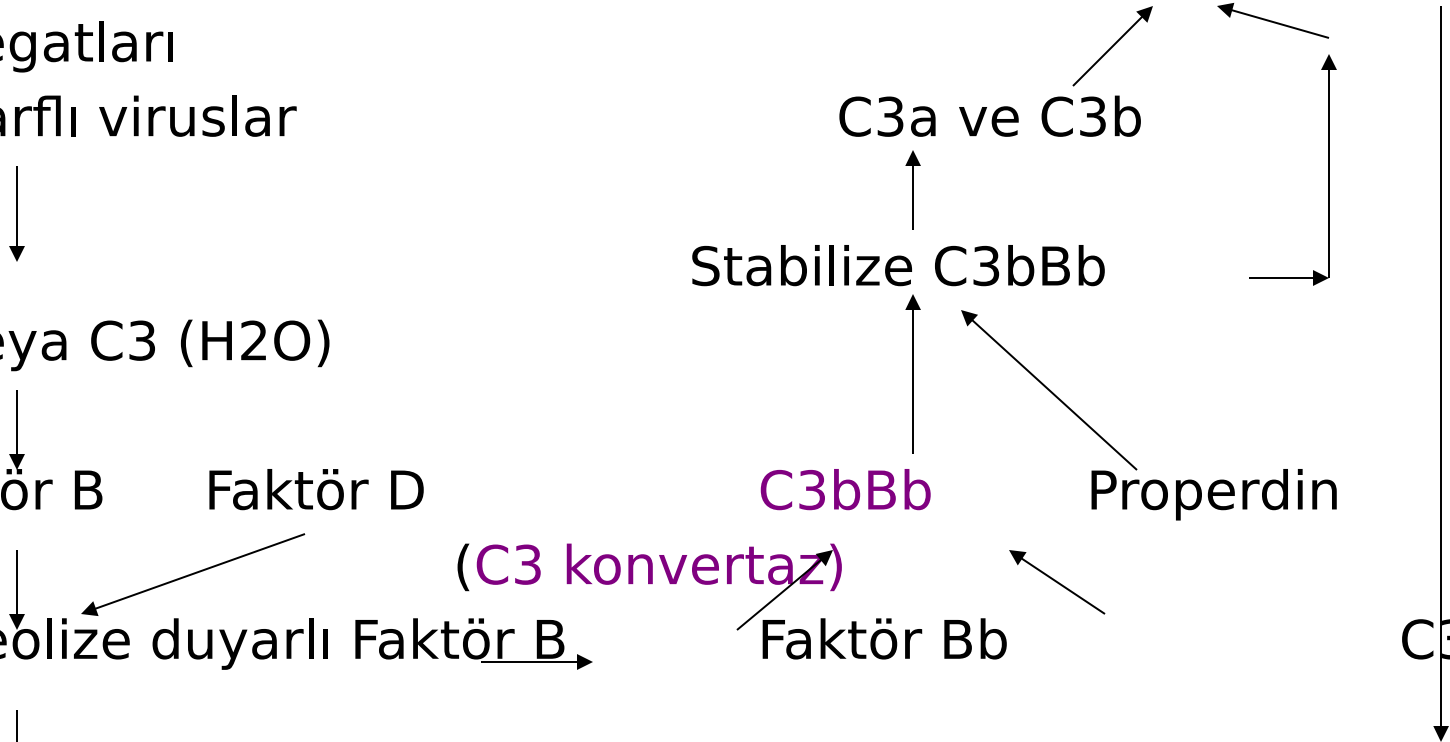
C3bBb

Properdin

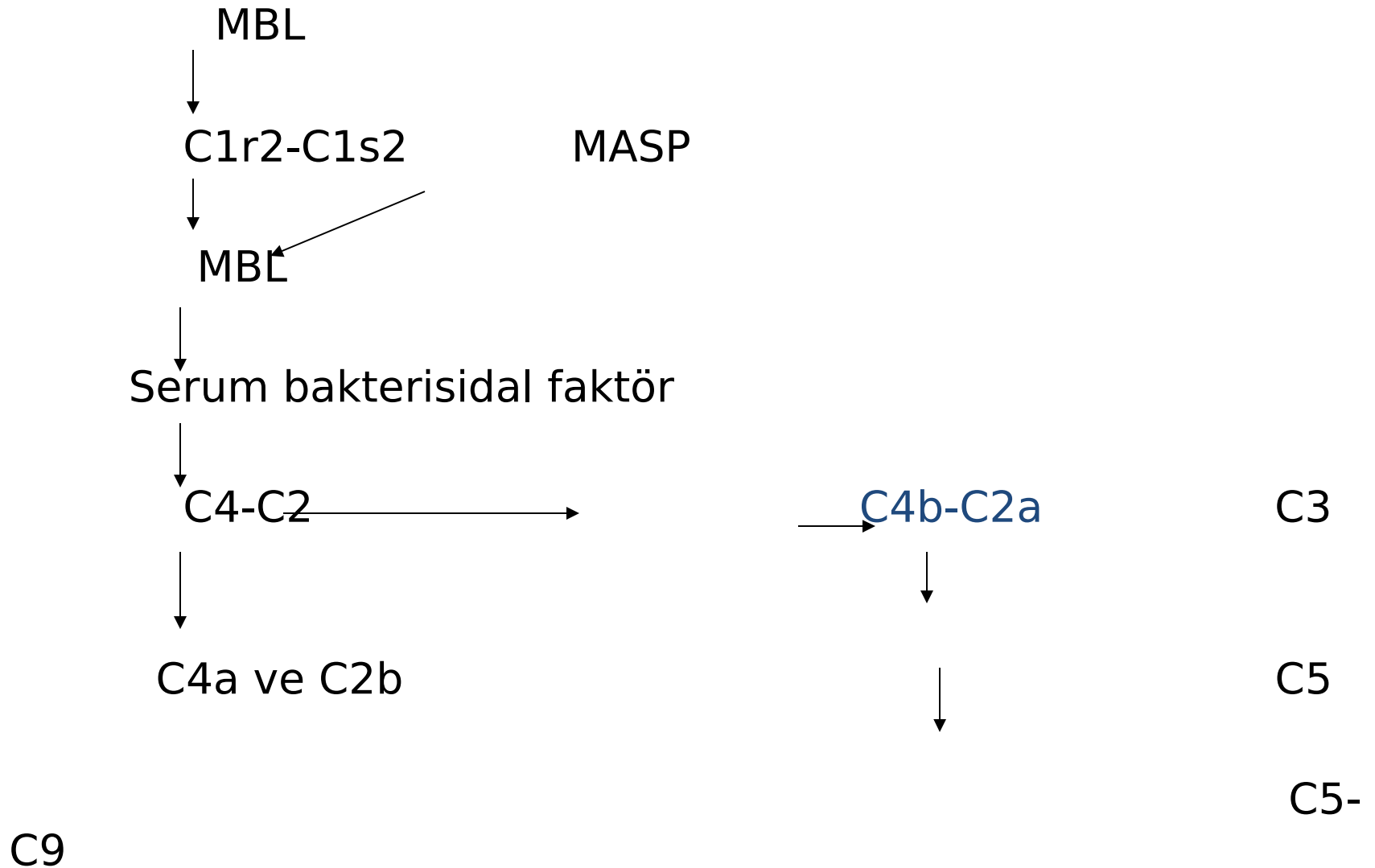
Faktör Bb

(C3 konvertaz)

C3b



- Lektin Yolu



SİSTEMİN DÜZENLENMESİ

- Komplemanın kontrolsüz aktivasyonu konak doku hücrelerinde MAK'nin toplanmasına ve gereksiz inflamatuvar araçların yapılmasına neden olur. Bu normal şartlarda çözünür ve membrana bağlı proteinler tarafından kontrol edilir.

1. Çözünür serum proteinleri

- **C1 inhibitörü (C1 INH):** Serin proteaz inhibitörü olan C1 INH C1r ve C1s e bağlanarak klasik yolda rol oynamalarına mani olur.
- **C4bp:** Klasik yolda C3 konvertaz aktivitesi taşıyan C4b2b'nin parçalanmasını sağlar.
- **Faktör H:** Alternatif yoldaki C3 konvertazın C3bBb parçalanmasını sağlar.
- Anaflatoksin inhibitörü olan **“Carboksi peptidaz N”** : C3a ve C5a'nın terminal arjinin dizelerini proteolitik etki ile kaldırarak inaktivasyonuna neden olur.
- **S proteini veya Vitronektin:** C5b-C7

2. Membrana bağlı proteinler

- Kompleman reseptör tip 1 (CR1): Bir çok kan hücresi ve mast hücrelerinde bulunur. Klasik ve alternatif yoldaki C3 konvertazın ayrışmasını hızlandırır. C3b ve C4b'nin parçalanmasında rol oynar.
- Membran kofaktör proteini (MCP): eritrosit hariç tüm periferik kan hücrelerinde, epitelyal ve endotelyal hücrelerde ve fibroblastlarda bulunur. C3b ve C4b'nin parçalanmasında rol oynar.
- DAF (decay accelerating factor): birçok periferik kan hücresinde mevcut olup klasik ve alternatif yoldaki C3 konvertazın

- **HRF (Homologous restriction factor):**
Eritrosit, lenfosit, monosit, nötrofil ve trombositlerde bulunur. C9'un C8'e bağlanmasını önler ve ayrıca MHK'nin lipid tabaka içine yerleşmesine engel olur.
- **CD59** olarak bilinen "reaktif erimenin membran inhibitör proteini" eritrosit, lenfosit, monosit, nötrofil ve trombositlerde bulunur. C7 ve C8'in C5b6 ya bağlanmasını önler.

GÖREVİ

- Kompleman sistemi konak defansında başlıca üç ana işlevde rol alır. Bunlar;

1) Opsonizasyon: C3b mikropların yüzeyini kaplar ve bu mikropların yüzeylerinde C3b için reseptör taşıyan fagositlere bağlanmasını kolaylaştırır.

2) Kemotaksis: Kompleman proteinlerinin bazı yıkım ürünleri nötrofiller ve monositler için kemoatraktantlardır ve kompleman aktivasyonunun olduğu bölgede enflamasyonu ilerletirler.
Ör: C3a ve C5a

3) Mikrobiyal öldürme: Kompleman aktivasyonu sonucunda yapılan membran atak kompleksi (MAK) adı verilen polimerik protein kompleksi mikrobiyal hücre duvarına yerleşerek su ve iyon girişine neden olan kanallar açar ve mikrobun ölümüne sebep olur.

Kompleman sistemi yetersizlikleri

- C3 eksikliği
- Klasik yol komponentlerinin eksiklikleri
- Alternatif yol komponentlerinin eksiklikleri
- Mannan bağlayıcı lektin eksikliği
- Terminal komponent eksikliği
- Kontrol proteinlerinin eksiklikleri
- Kompleman reseptörlerinin eksiklikleri
- Otoimmün hastalıklara bağlı kompleman eksiklikleri

Kompleman (komponentlerinin) eksikliğinin kliniği eksik kompleman komponentine bağlı olarak değişmektedir. Bu kişilerde genel olarak, enfeksiyonlara ve otoimmün ve immün kompleks hastalıklarına artmış bir yatkınlık vardır veya anjioödem şeklinde karşımıza gelebilir. Kompleman eksikliği olanlar bazen hiçbir klinik bulgu da göstermeyebilir.

Kompleman sisteminin eksiklikleri primer (konjenital) veya sekonder (edinsel) olabilir.

Primer kompleman sistemi eksiklikleri genel popülasyonda oldukça nadir görülen bir durumdur ve primer immün yetersizliklerin yaklaşık %2'sini oluşturur.

Genetik olabildiği gibi spontan olarak gen mutasyonları ile de ortaya çıkabilirler.

Kalıtsal kompleman eksikliklerinin görülme sıklığının MBP (Mannan bağlayıcı protein) eksikliği dahil edilmeden %0.03 olduğu tahmin edilmektedir. Sistemik meningokoksik enfeksiyon geçirenlerde

C1q, C1r, C1s, C4, C3, properdin ve faktör D için genetik yetmezlikler tarif edilmiştir.

İnsanda en sık rastlanan C2 yetmezliğidir.

Özellikle C3 yetmezliğinde fatal piyojenik enfeksiyonlar görülmesi; C3 komponentinin opsonizasyonda, aktif fagositozda ve malaraya karşı korunmada ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Klasik yolun erken komponentlerinin eksikliğinde SLE gibi otoimmün hastalıkların görülmesi klasik yolun aktivasyonunun immün komplekslerin dolaşımında temizlenmesinde ne kadar önemli olduğunu

Kompleman sisteminin geç komponentleri C5-9 oluşmadığı zaman da bakteri ve yabancı hücreler eritememekte ve özellikle yaygın neisseria enfeksiyonlarına neden olmaktadır.

Kompleman sisteminin düzenlenmesinde rol alan çözünür serum proteinlerinden C1 INH eksikliğinde: (Ot D) hereditör anjio nörotik ödem gelişir ki; bu hastalıktaki en önemli belirti deri ve mukozada ödem sıvısının toplanmasıdır. Bu genellikle yüz derisinde, ekstremitelerde, laringeal ve intestinal mukozalarda belirgindir.

Kompleman aktivasyonunda düzenleyici rol oynayan integral membran proteinlerinin (DAF, HRF ve C59) yetmezliklerinde PNH (paroksizmal nokturnal hemoglobinüria) gelişir. Bu hastalıkta eritrositler ve diğer hücreler fosfatidil inozitole bağlı membran proteinlerini yapamazlar. Bu nedenle PNH intravasküler hemolizle karakterize bir hastalıktır.

Kompleman yetersizliklerinde etkilenen yol ve oluşan hastalıklar

Kompleman proteini	Etkilenen Yol	Hastalık
• C1q	Klasik	SLE, GN
• C1r	Klasik	SLE
• C1s		GN
• C4	Piyojenik enf.	
• C2	Klasik	SLE, GN, piyojenik enf, vaskulit
• C3	Klasik+altern.	Piyojenik enf, GN
• Properdin	Altern.	Piyojenik enf
• Faktör D	Altern.	Piyojenik enf
• C5C6C9	Defektif MAK	Yaygın neisseria enf.
• C7 GN	Defektif MAK	Yaygın neisseria enf, SLE,
• C8	Defektif MAK	Yaygın neisseria enf, SLE

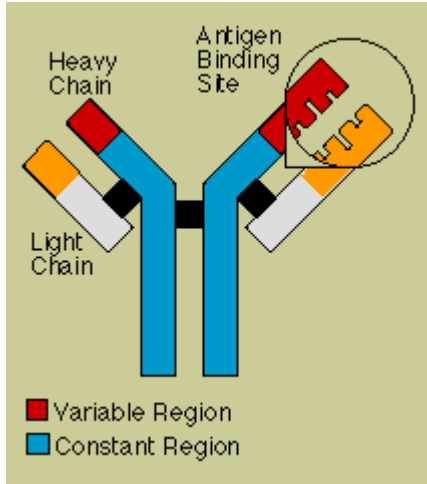
ANTİKORLAR

- İmmunglobulin yapısındadırlar.
- Özgül antijene yanıt vermek üzere B lenfositler tarafından üretilirler.
- Başlıca iki görevleri vardır:
- Birincisi,
 - Vücuda giren düşman hücreye (antijene) bağlanmak.
- İkincisi,
 - Bağlanma gerçekleştikten sonra antijenin biyolojik yapısını bozmak ve antijeni yok etmek

- Her bir immünglobülin ikisi hafif ikisi de ağır olmak üzere dört tane zincirden meydana gelmiştir. 25 kd'luk hafif zincir ve 50 kd'luk ağır zincir yapıları birbirlerine disülfid bağı ile bağlanırlar, her bir ağır zincir de kendi aralarında disülfid bağı ile birbirlerine tutunarak, immünoglobulinin iskeletini taşırlar

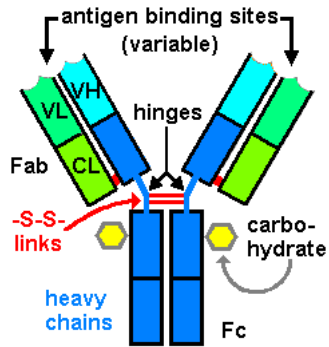
- İmmünglobülinler glikoprotein yapısında olup %82 ila %92'si polipeptid ve %4-18'i ise karbonhidratlardan meydana gelmiştir.
- Antikorlar bifonksiyonel moleküllerdir. Bir yandan antijene bağlanma özelliği gösterirlerken bir diğer yandan Efektör fonksiyonu gösterir ve mast hücrelerinden histamin salınımı gibi fonksiyonu vardır.
- Efektör fonksiyon immünglobülinin hedef dokuya veya immün sistem hücrelerine bağlanmasını ve kompleman aktivasyonunu içerir.

Antikorum Yapısı



Monomerik yapı

- Ağır zincir: 450-500 amino asit (50-60 kDa)
- Hafif zincir: 220 aminoasit (25 kDa)
- Sabit bölge
- Değişken bölge
- S-S (disülfid) bağları



Immunoglobulin G (IgG)

- S-S (disulfite) bağları
- Fab:antijen bağlanma bölgeleri
- Fc: hücreye bağlanma bölgesi

- Her bir immünoglobülin ikisi hafif ikisi de ağır olmak üzere dört tane zincirden meydana gelmiştir.
- Bir Ig molekülü, monomer adı da verilen en az bir unitten oluşur.
- Monomerde 450 aminoasidden oluşan, bir çift ağır (H) polipeptid zinciri ile 212 aminoasidden oluşan bir çift hafif (L) polipeptid zinciri bulunur.
- H ve L zincirlerinde bir aminoterminal, bir de karboksiterminal kısım bulunur.
- Aminoterminal kısma değişken bölge (V) denir.
- Bu değişkenliğin görülmediği karboksiterminal kısım ise sabit bölge (C) adını alır.
- İmmünglobulini oluşturan polipeptid zincirleri birbirine disulfid bağları ile bağlı bulunurlar.

- Ağır zincir tipleri=İmmunglobulin sınıfları
- İmmunglobulinlerin ağır zincirin sabit bölgesindeki amino asit dizilimi belirler
- Ağır zincirin yapısı ayrıca türe spesifikliğı belirler
- 5 farklı ağır zincir tipi (Ig sınıfı) vardır
 - gama-IgG
 - alfa-IgA
 - delta-IgD
 - mü-IgM
 - epsilon-IgE

Immunglobulin izotipleri

Ig İzotipi	İşlevleri
IgG	• M.o. ve Ag opsonizasyonu • Kompleman klasik yolağının aktivasyonu • Antikor aracılı hücresel sitotoksisite (NK) • B hücre aktivasyonunun feed-back inhibisyonu
IgM	• Kompleman klasik yolağının aktivasyonu • Naif B lenfositlerinde Ag resptörü
IgA	• Mukozal immünite
IgE	• Mast hücre degranülasyonu (anafilaksi) • Antikor aracılı hücresel sitotoksisite (eosinofil-helminthlere karşı)
IgD	• B lenfosit Ag reseptörü ?

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Serumda Oranı/ molekül şekli	%80 Monomer	%20 Monomer, Dimer	%10 Pentamer	%0.0003 Monomer	<%1 Monomer
Alt tipleri	IgG1(%68), IgG2(%20), IgG3(%8) IgG4(%4)	IgA 2 >IgA1 Sekretuar tip;tükrük, göz yaşı, idrar,süt,barsak sekresyonunda dimer, trimer şeklinde bulunur	-	-	-
Molekül ağırlığı	150.000	IgA2: 900.000 IgA1: 140.000	970.000	180.000	
Effektör aktivite	Presipitasyon Toksin nötralizasyonu	Sekretuar tip:aglutinasyon Opsonizasyon nötralizasyon	Kompleks Yapıdaki mikroplarla mücadele	Fc kısmı mast hücrelerini bağlar	B hücre gelişmesinde rolü
Kompleman aktivasyonu	Klasik yol (IgG3 en güçlü) Alternatif yol (IgG4)	-	Klasik yol	-	-
Plasentayı geçiş	+ (IgG2 en zayıf)	-	-	-	-
Mast hüc./bazofil degranülasyonu	?	-	-	+	-

Teşekkürler