

# Kompleman sistemi

Doç. Dr. Yeliz Tanrıverdi Çaycı

- 
- ▶ Kompleman sistemi doğal immunitenin parçasıdır
  - ▶ Yaklaşık 20 proteinden oluşur
    - ▶ Çoğunluğu karaciğerden sentezlenir
  - ▶ Isıya duyarlıdır; 56<sup>0</sup>C de 30 dk içinde inaktive olurlar
  - ▶ İmmun sistemin diğer komponentlerinin etkilerini artırır
  - ▶ Doğal bağışıklığın önemli bir komponentidirler
- 



---

## ▶ Kompleman komponentleri

- ▶ Serumda inaktif olarak bulunurlar

## ▶ Kompleman reseptörleri

- ▶ Hücre yüzeyinde bulunurlar, aktive kompleman komponentlerini tanırlar

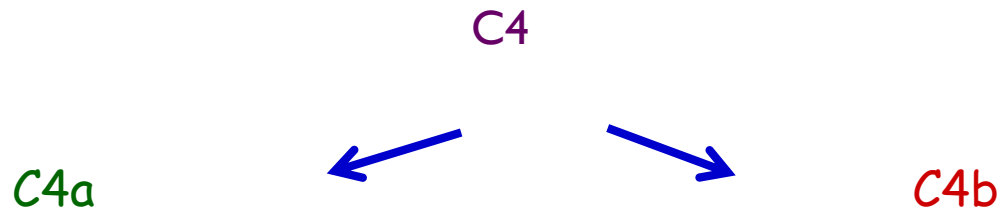
## ▶ Kompleman düzenleyici proteinler

- ▶ Serumda ve hücre yüzeyinde bulunurlar, aktive komponentleri inhibe ederler



Kompleman proteinleri: zimojendirler- ayrılma ile aktive olurlar.

➤ Örnek:



a = küçük parça  
Difüzyon & sinyal

b= büyük parça.  
Mikroorganizmaya bağlanır

➤ İstisna: C2: C2a = büyük parça  
C2b = küçük parça

---



---

▶ 3 temel etkileri

1. Hücrelerin lizisi(bakteriler, tümör hücreleri, allograft)
2. İnflamasyon mediatörlerinin oluşumu
3. Opsonizasyon



# Kompleman sisteminin aktivasyonu:

---

- 1. Klasik yol
- 2. Alternatif yol
- 3. Lektin veya MBL yolu
  
- Aktivasyon için:
  - 1. Tanıma
  - 2. Enzim aktivasyonu
  - 3. Biyolojik aktivite



- 
- Lektin ve alternatif yol mikroorganizma ile ilk karşılaştığında daha önemlidir
    - Klasik yol aktivasyon için antikora ihtiyaç duyar



# Klasik yol

---

- ▶ Antikörün hücre yüzeyine bağlanmasıyla başlar ve hücrenin lizisiyle sonlanır
- ▶ Ag-Ab kompleksi tarafından aktive edilir
- ▶ İmmunoglobulinler: IgM ve IgG (IgG4 hariç)
- ▶ Bu yoldaki proteinler : C1-C9





# Klasik yol

---

- ▶ **C1'in C1q** parçası antikorun Fc kısmına tutunur
- ▶ C1s aktive olduğu zaman C4 ve C2'yi aktive eder
- ▶ C4b & C2a birlikte C3 konvertaz olarak adlandırılan **C4b2a'yı** oluştururlar
- ▶ C3 konvertaz C3'ü aktive ederek C3a ve C3b'yi oluşturur



# Klasik yol

---

- ▶ **C3a** bazofil ve mast hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak vazoaktif aminlerin salınmasını sağlar (vazodilatasyon ve damar geçirgenliğini artırır)
- ▶ **C3a** anaflatoksin olarak da bilinir
- ▶ **C3b** ise opsonin olarak bilinir



# Klasik yol

---

- ▶ Her C1s birçok C4b ve C2a fragmanı oluşturur
- ▶ Her C4bC2a birçok C3b (aktive C3) oluşturur
- ▶ Her C3b birçok membran atak kompleksi oluşturur
- ▶ Örneğin:
  - ▶ 1 C1s 100 C4C2b oluşturur
  - ▶ 100 C4C2b 10,000 C3b oluşturur
  - ▶ 10000 C3b 1,000,000 MAK oluşturur



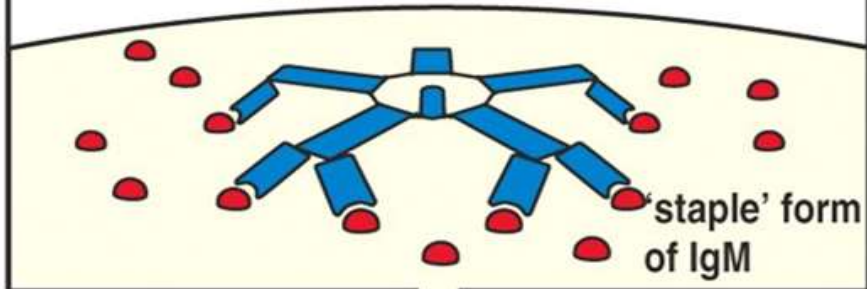
# Klasik yol

---

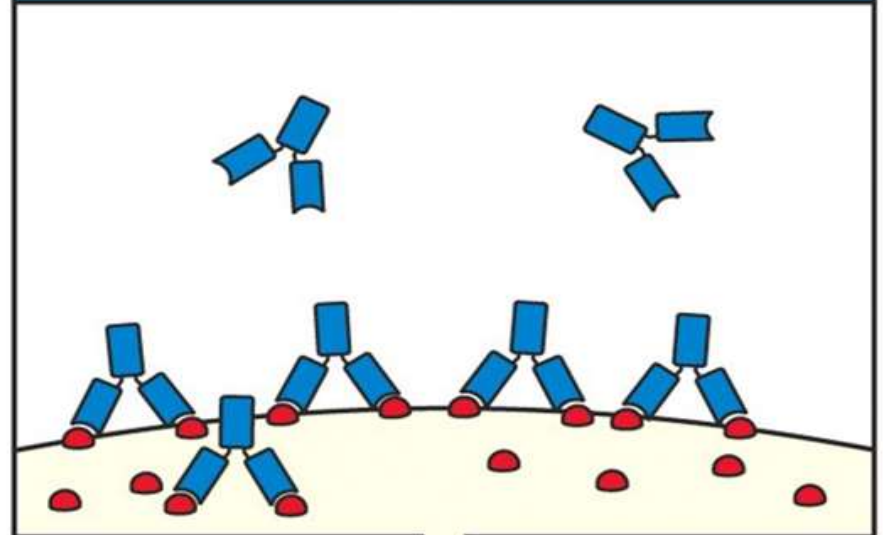
- ▶ C3b'lerin çoğu opsonin görevi görür
- ▶ Bazı C3b'ler C4bC2a 'ya bağlanarak C5 konvertazı - **C4bC2aC3b** oluştururlar
- ▶ C5 konvertazı C5'yi yıkarak Membran atak kompleksini (C5-C6-C7-C8-C9) oluşturur
- ▶ MAK hücre duvarında delikler oluşturur ve hücre lizisine neden olurlar



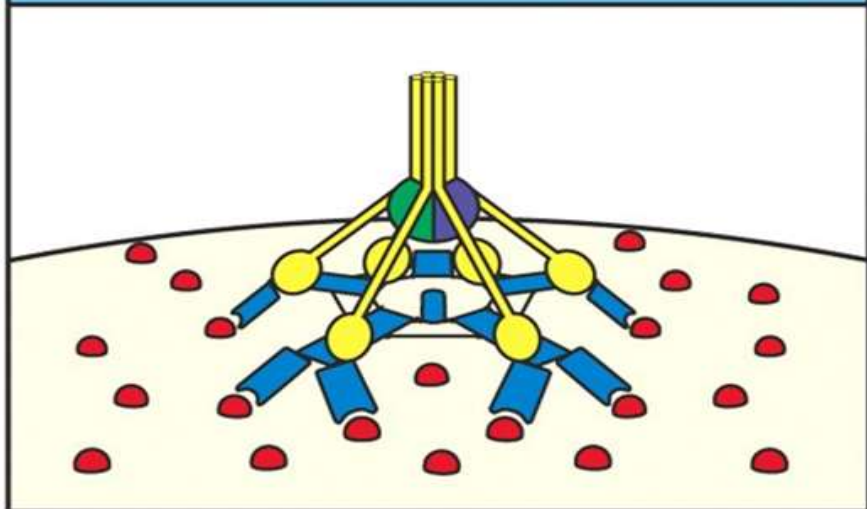
**Pentameric IgM molecule binds to antigens on bacterial surface and adopts 'staple' form**



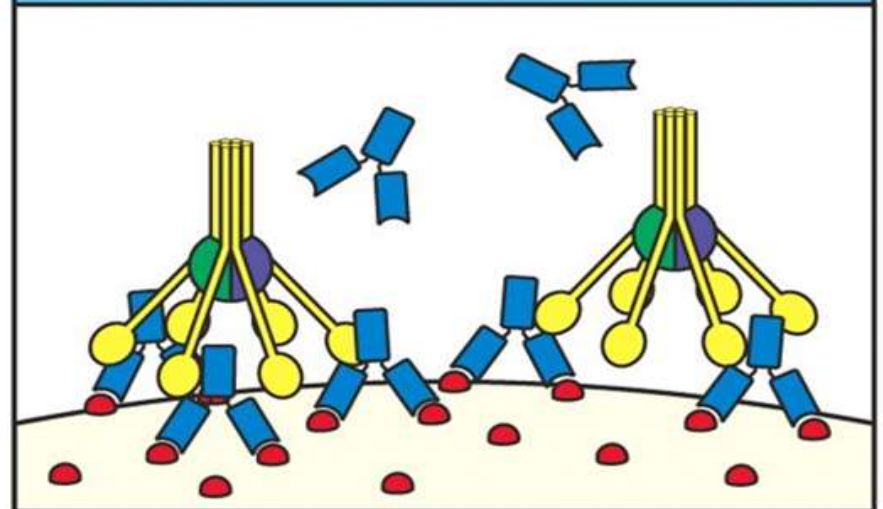
**IgG molecules bind to antigens on bacterial surface**



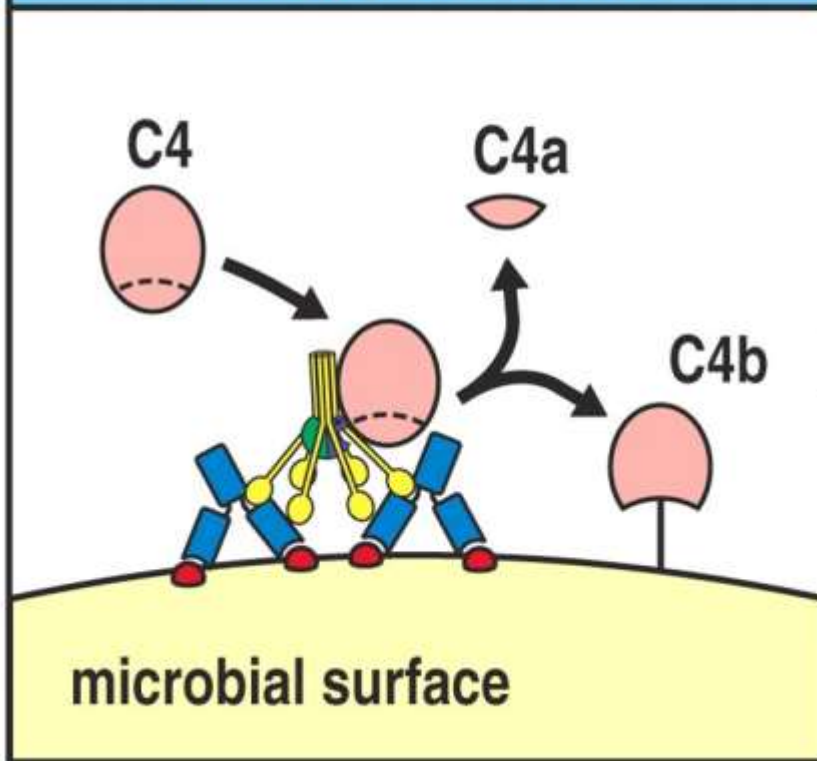
**C1 binds to a single IgM molecule**



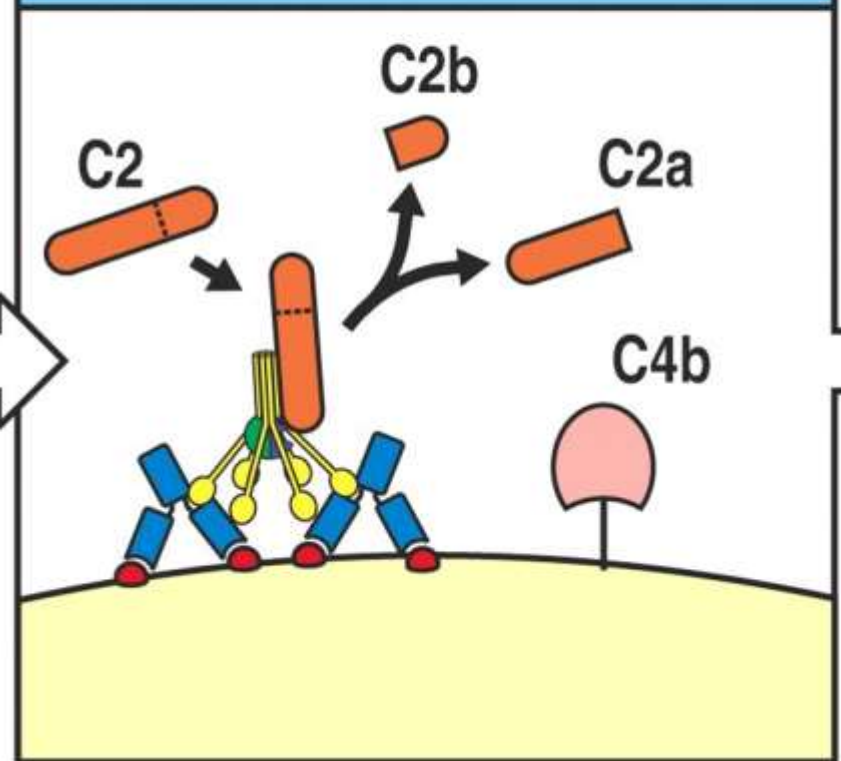
**C1q binds to two or more IgG molecules**



Activated C1s cleaves C4 to C4a and C4b. Some C4b binds covalently to the microbial surface

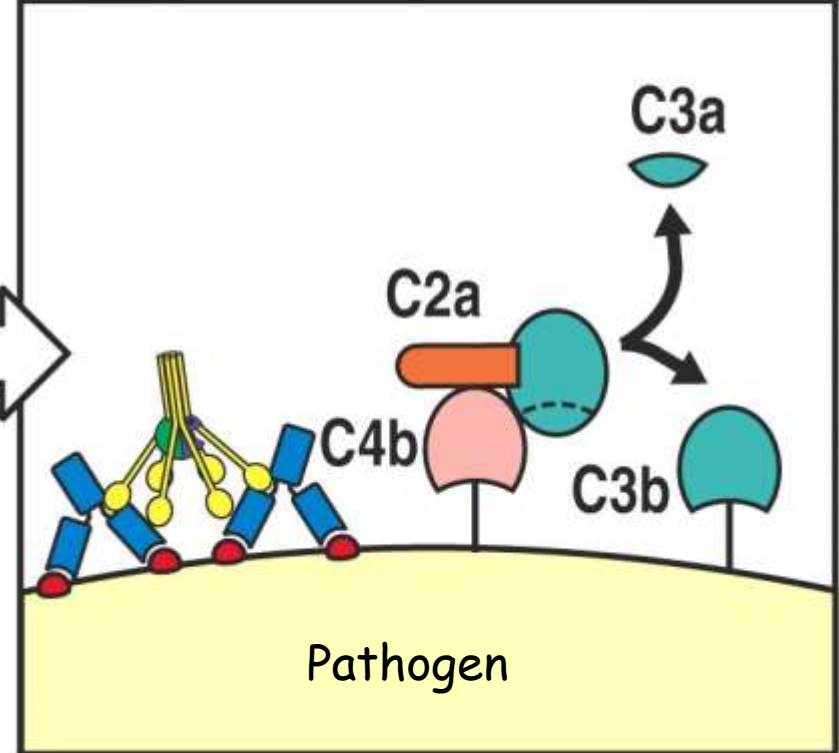
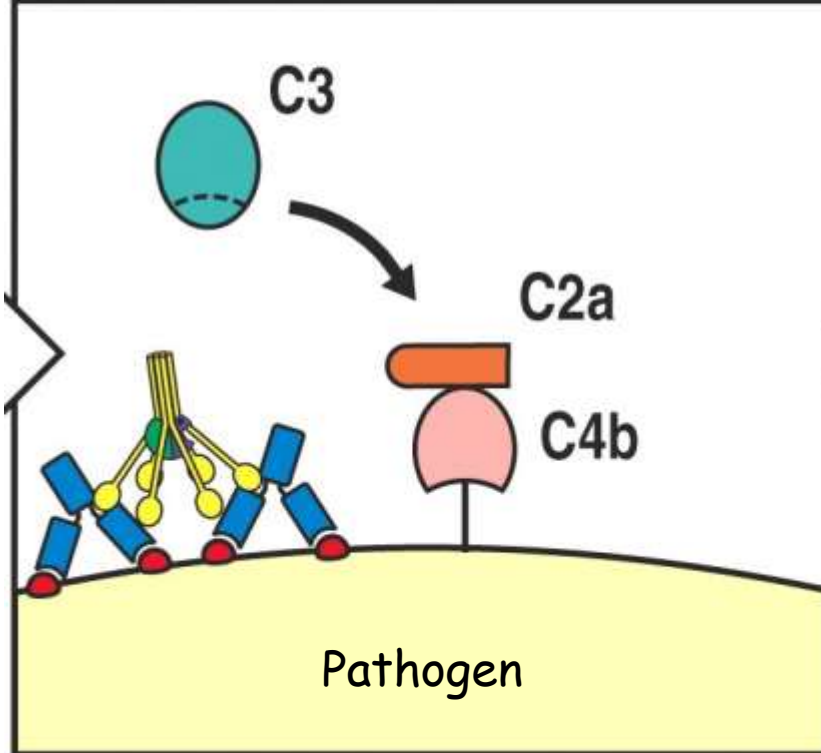


Activated C1s also cleaves C2 to C2a and C2b

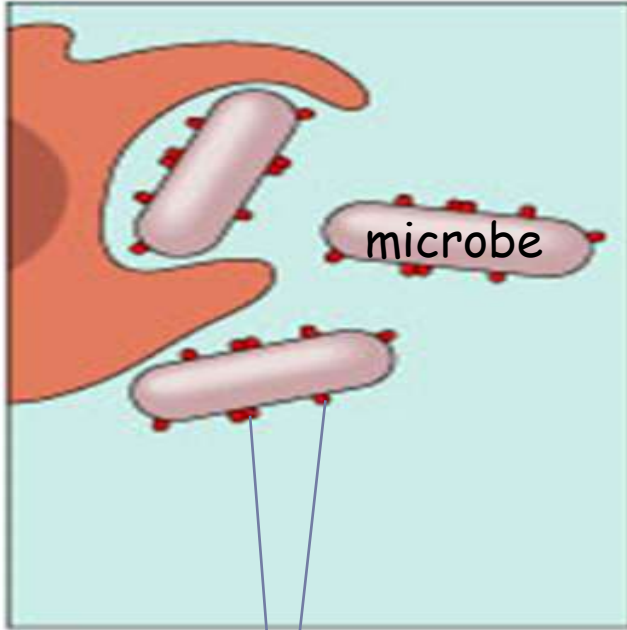


**C2a binds to surface C4b forming the classical C3 convertase, C4b2a**

**C4b2a binds C3 and cleaves it to C3a and C3b. C3b binds covalently to the microbial surface**



Cleavage of C3 reveals a thioester bond and it will bind to cell surface of pathogen.



C3b s attached to  
microbial surface

C3b

C3b opsonindir

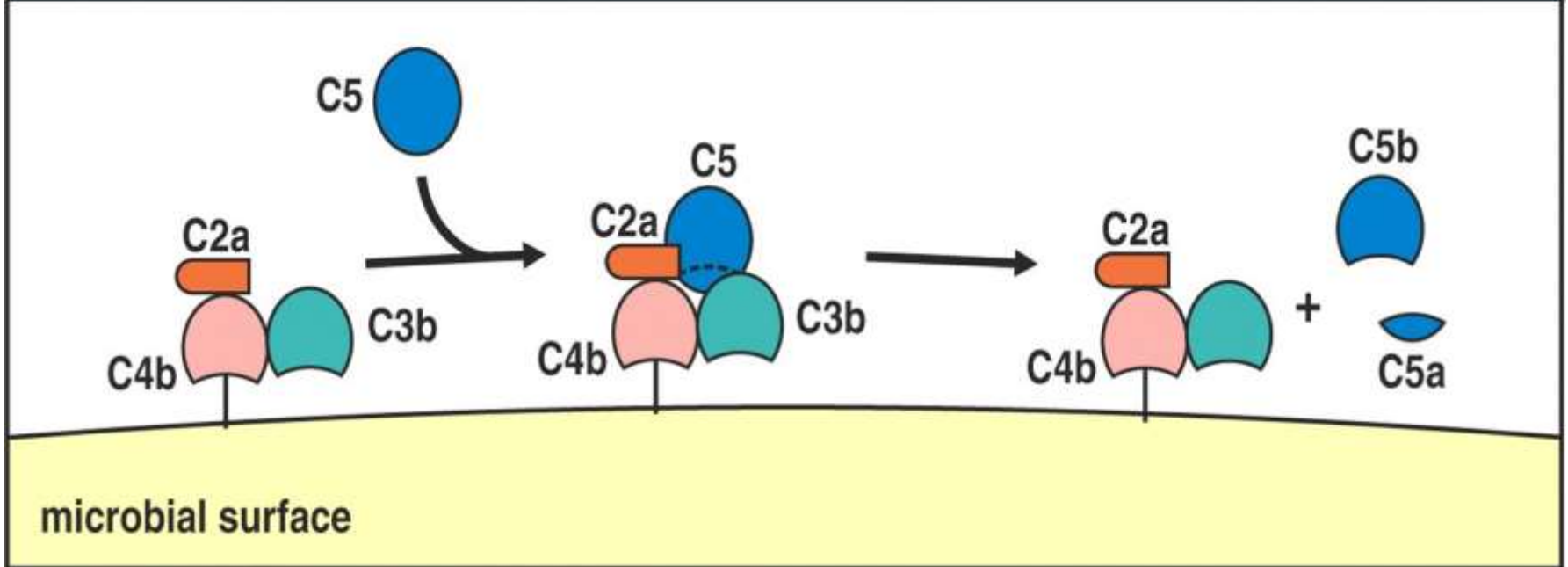
-Opsoninler hem  
bakterilere hemde  
fagositelere bağlanır

-opsonizasyon fagositozu

1000 kat artırır



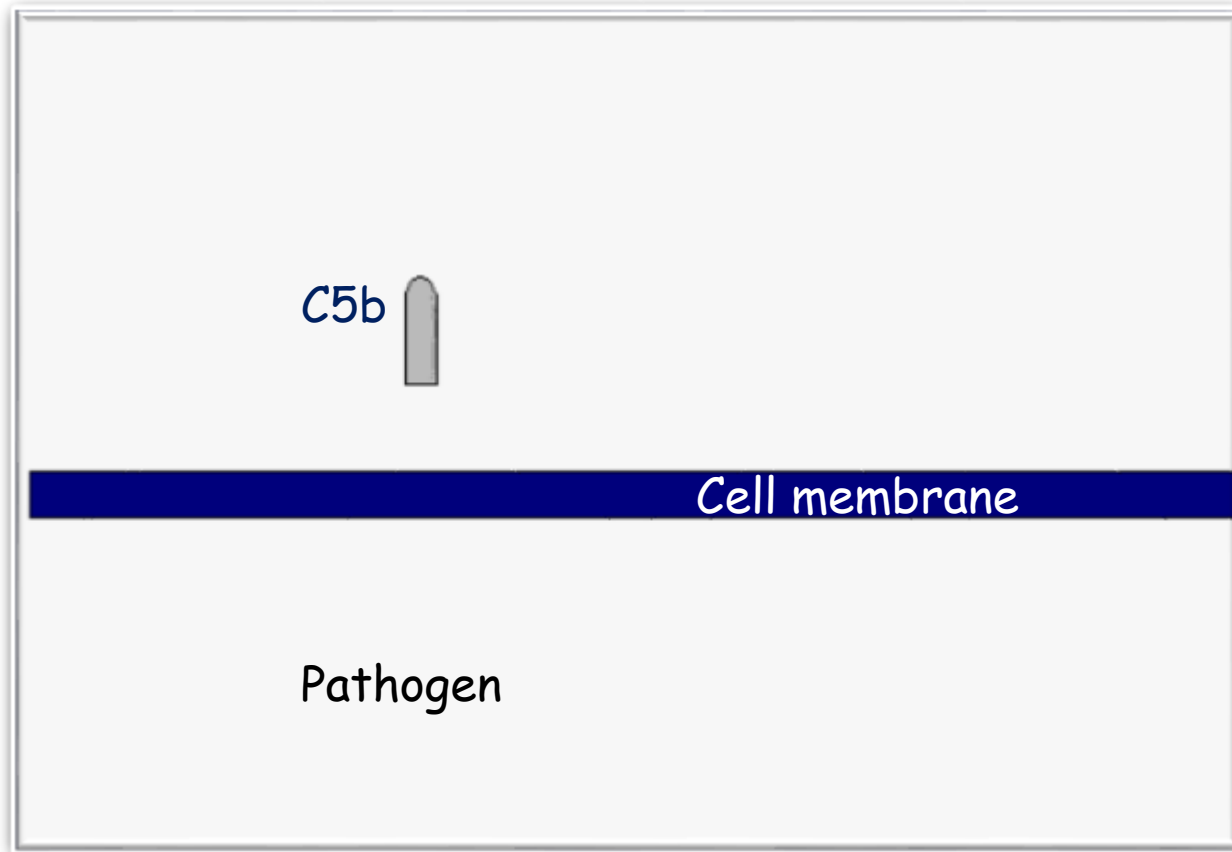
## C5 activation by the classical C5 convertase

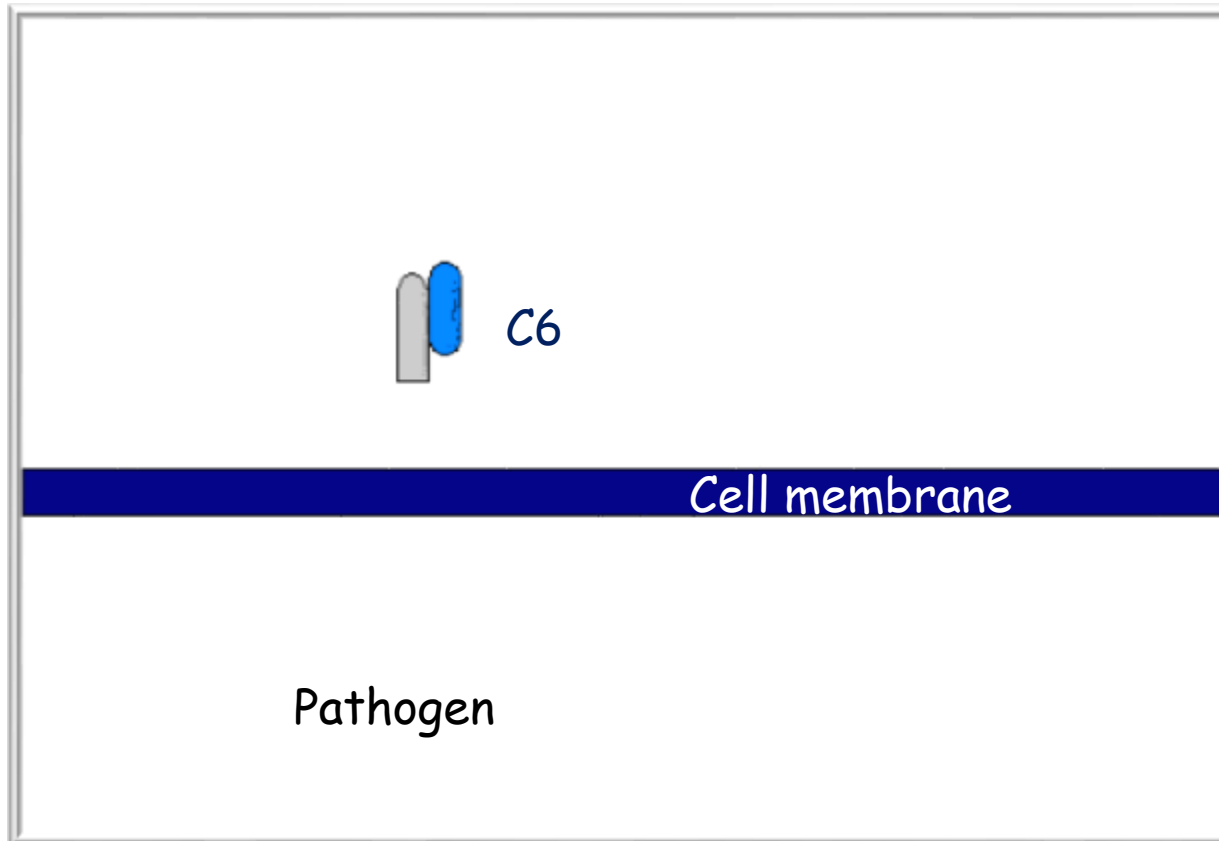


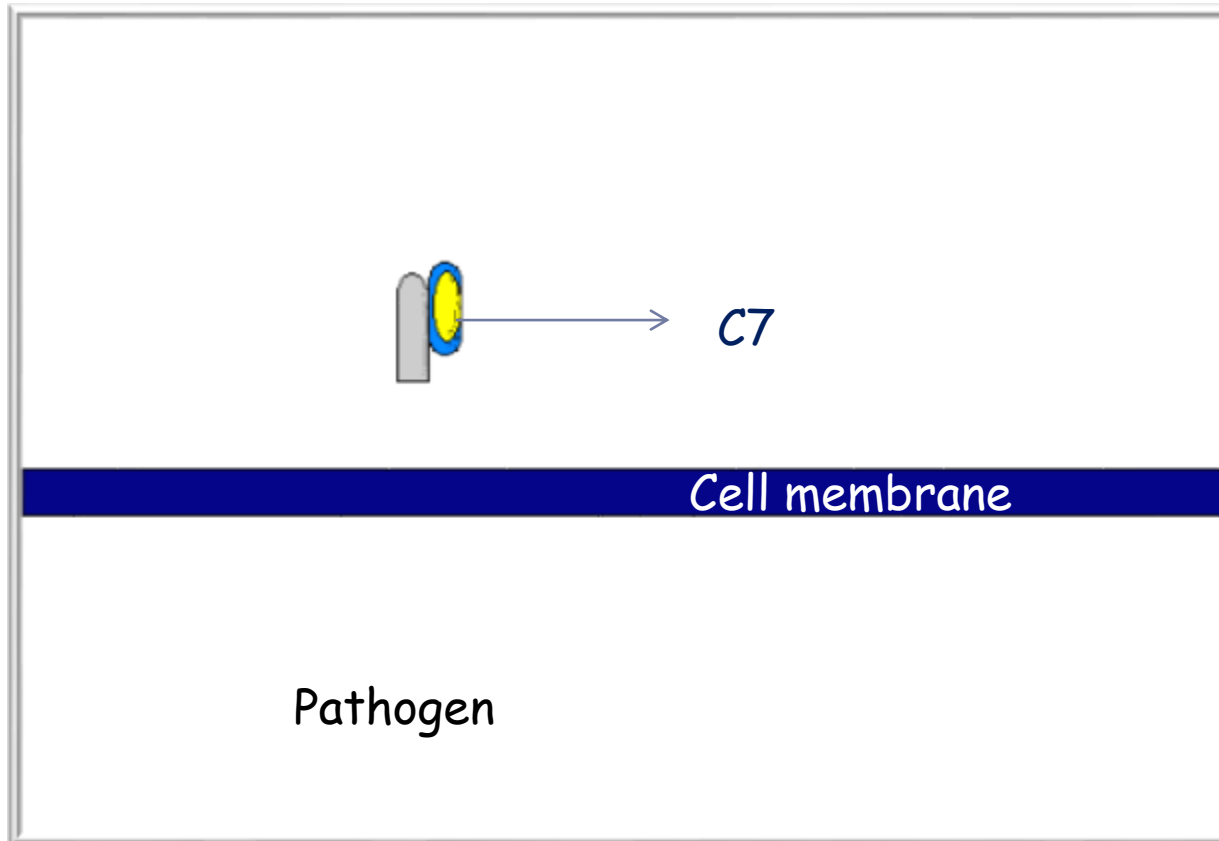
- C4b-2a-3b functions as the classical C5 convertase:

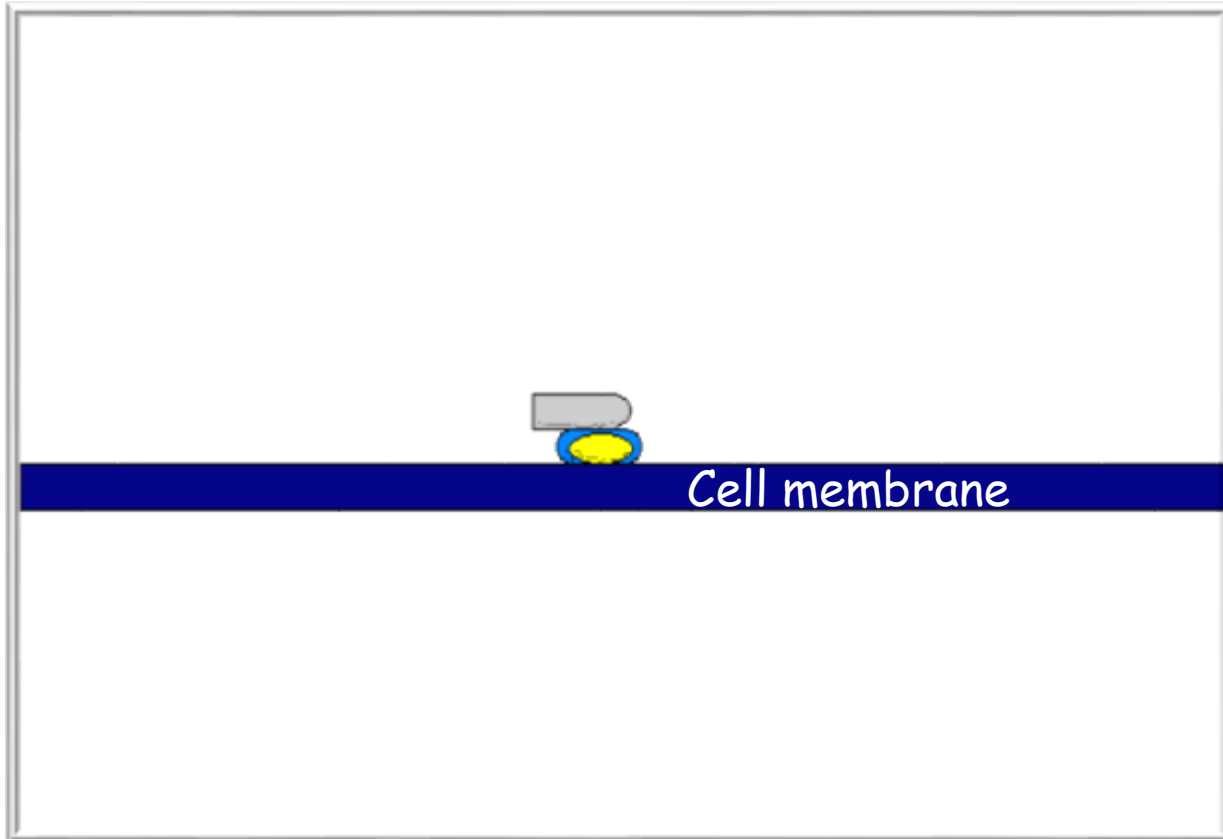


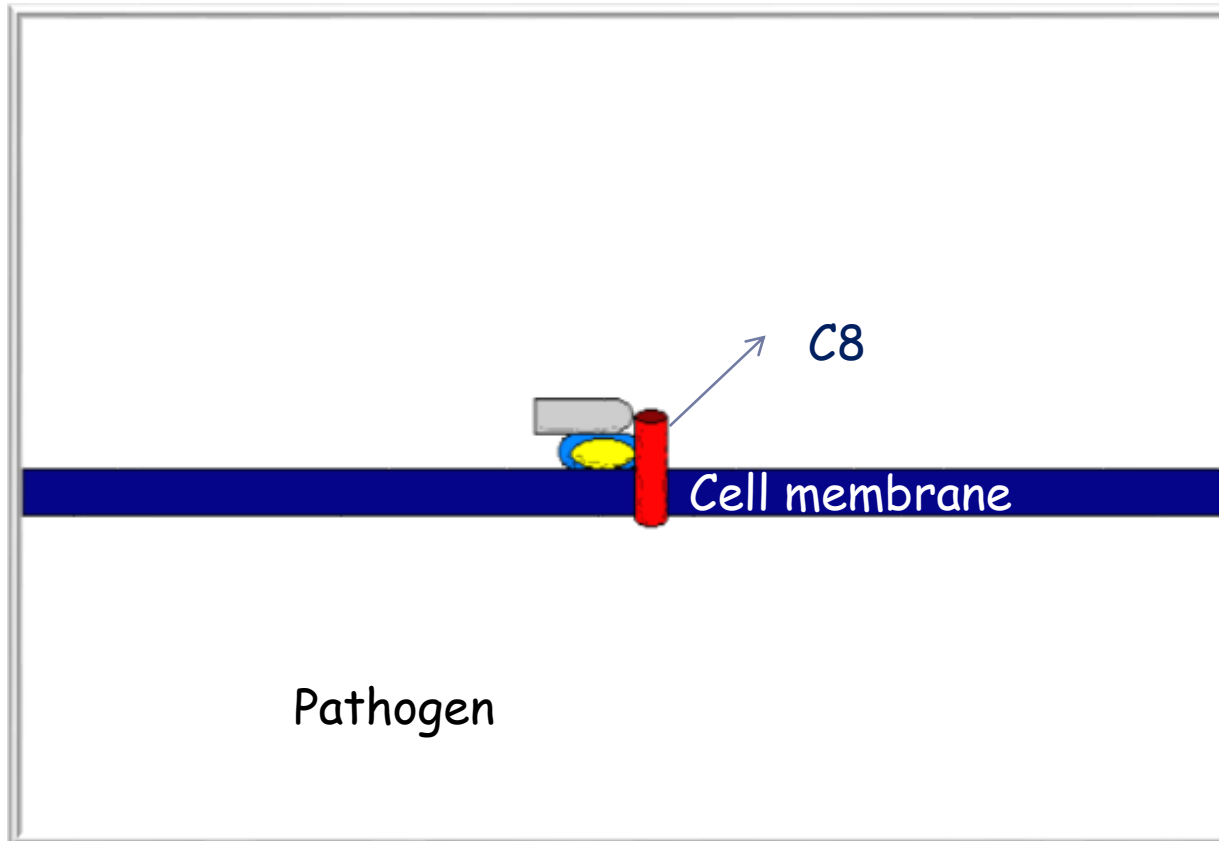
# FORMATION OF MEMBRANE ATTACK COMPLEX

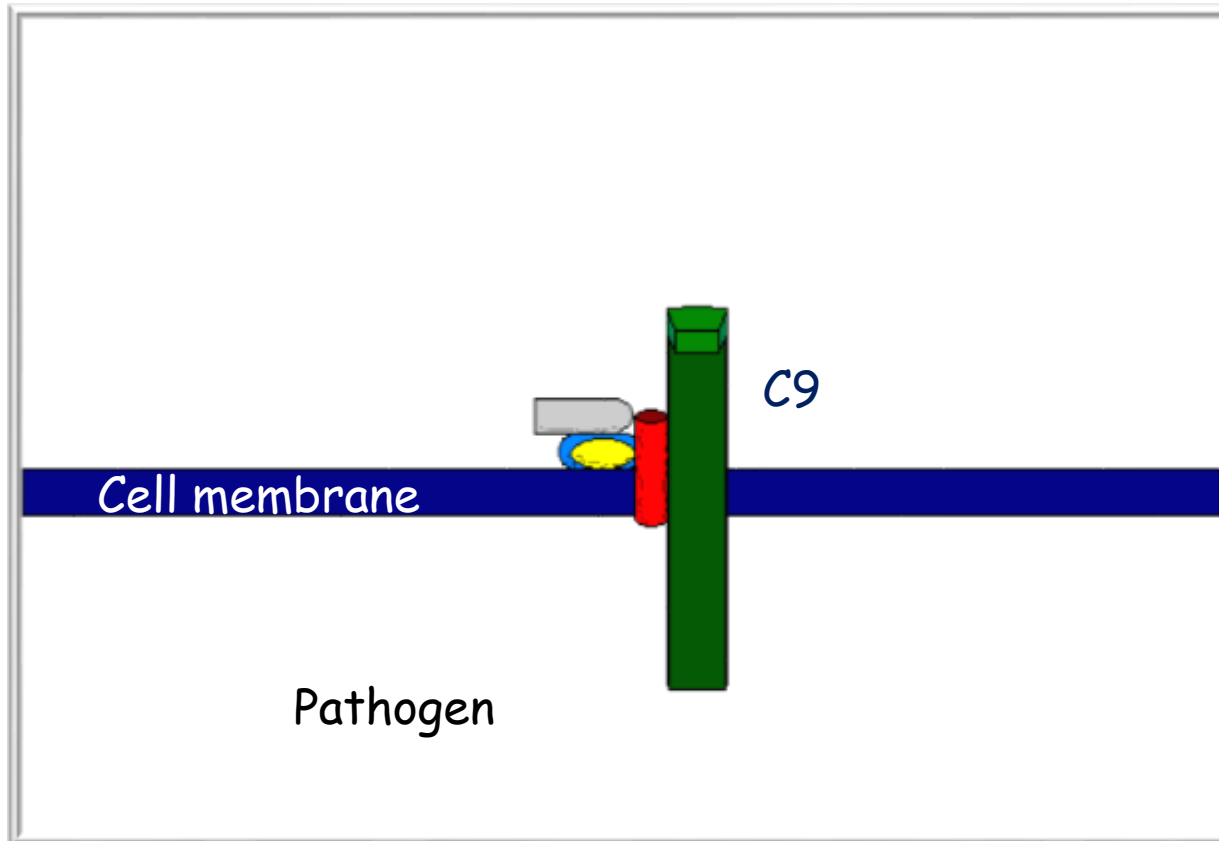


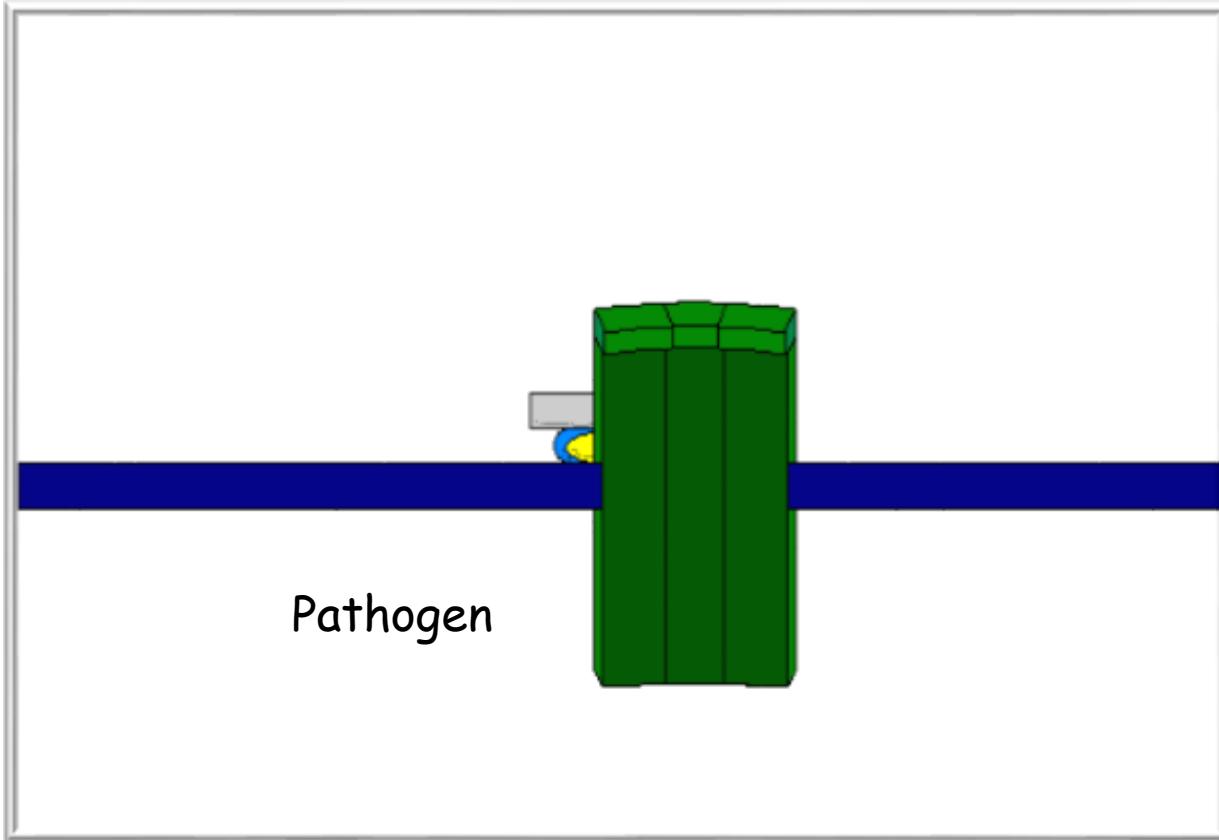




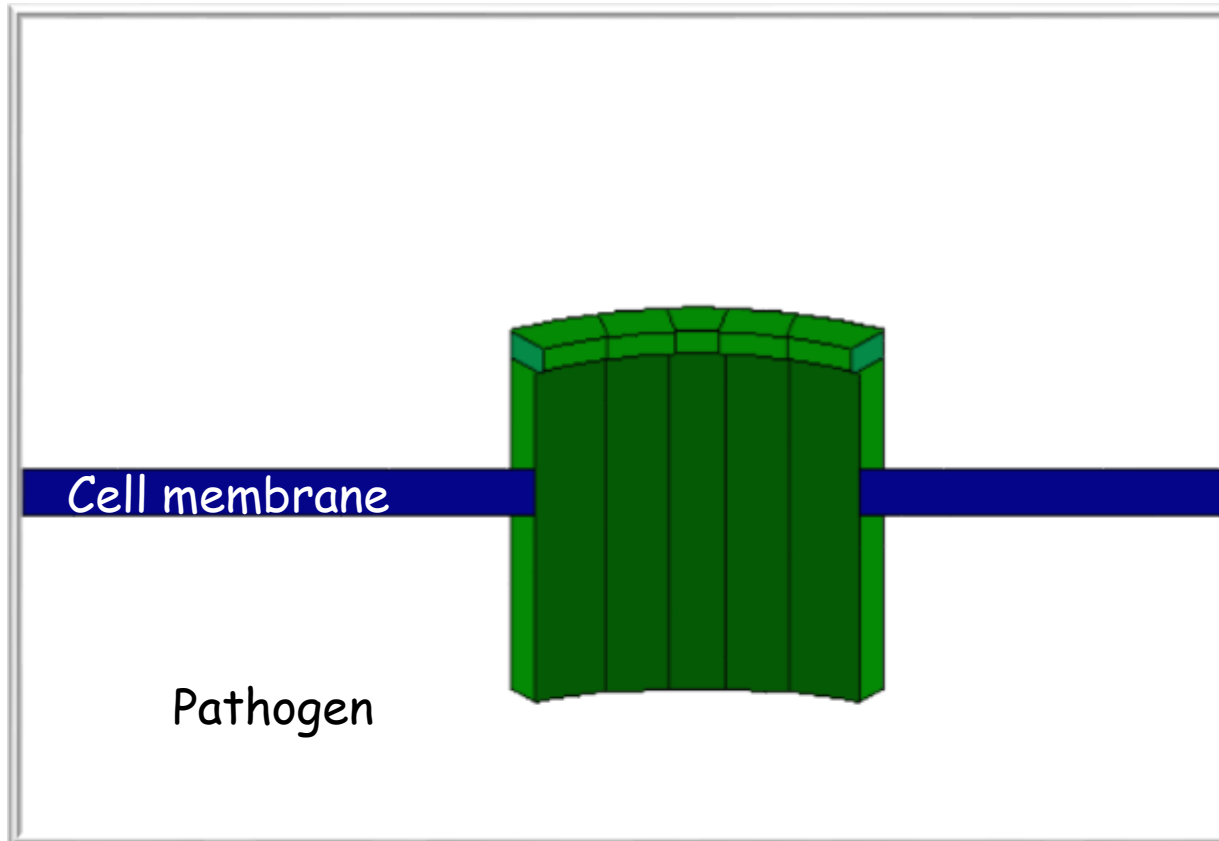


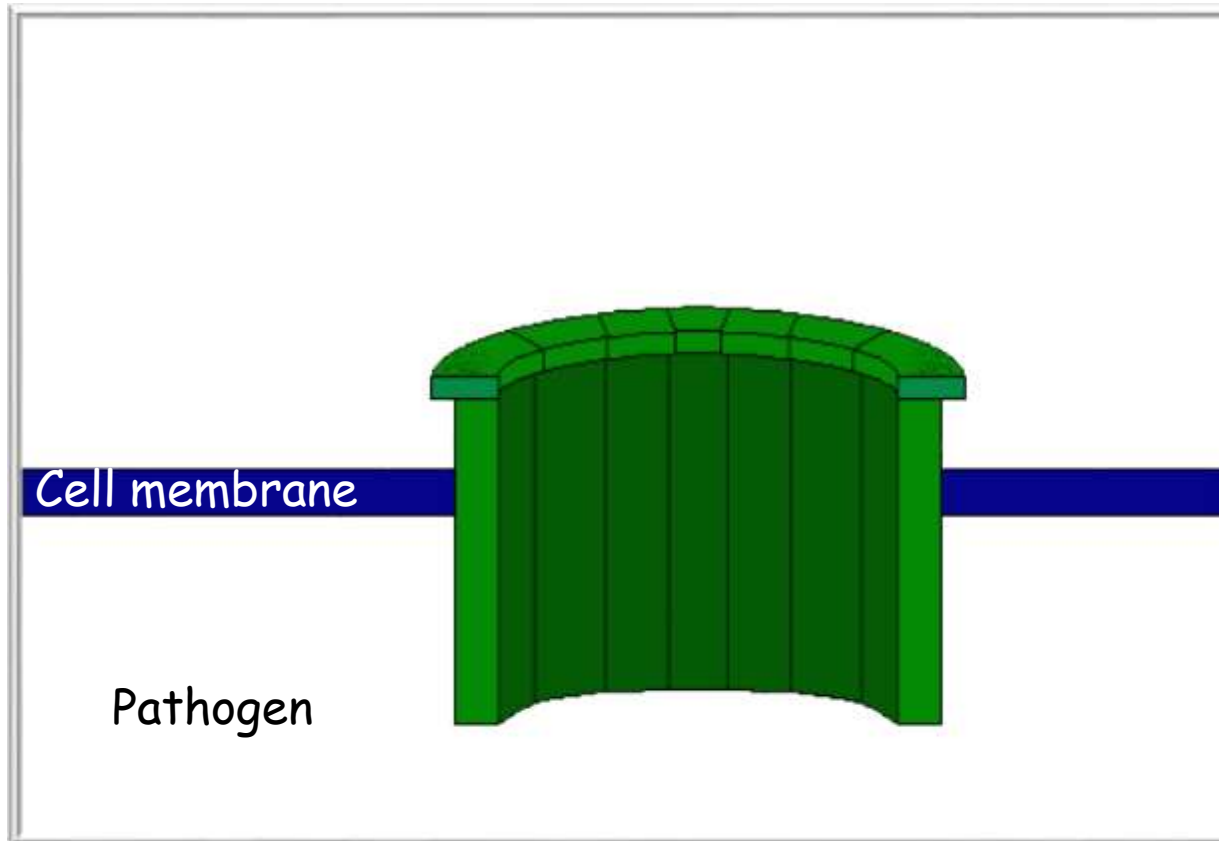


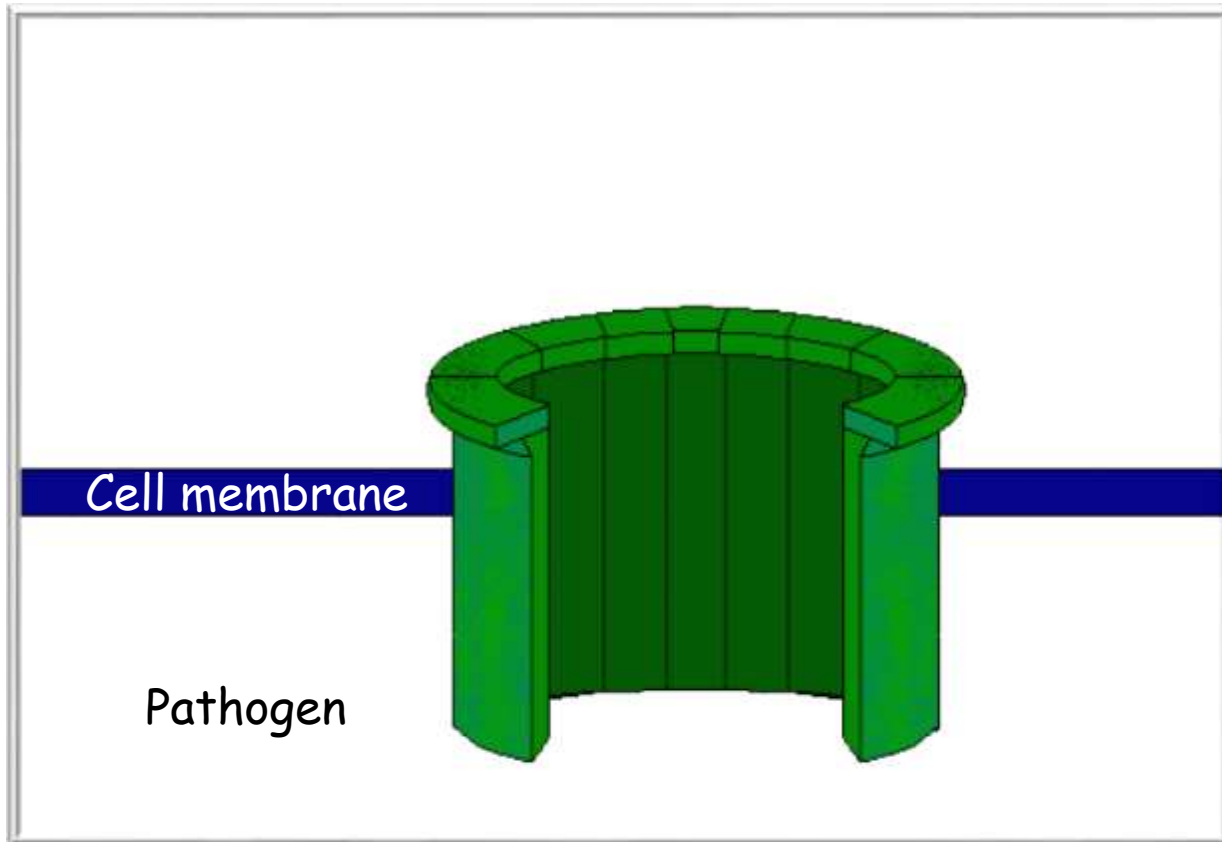


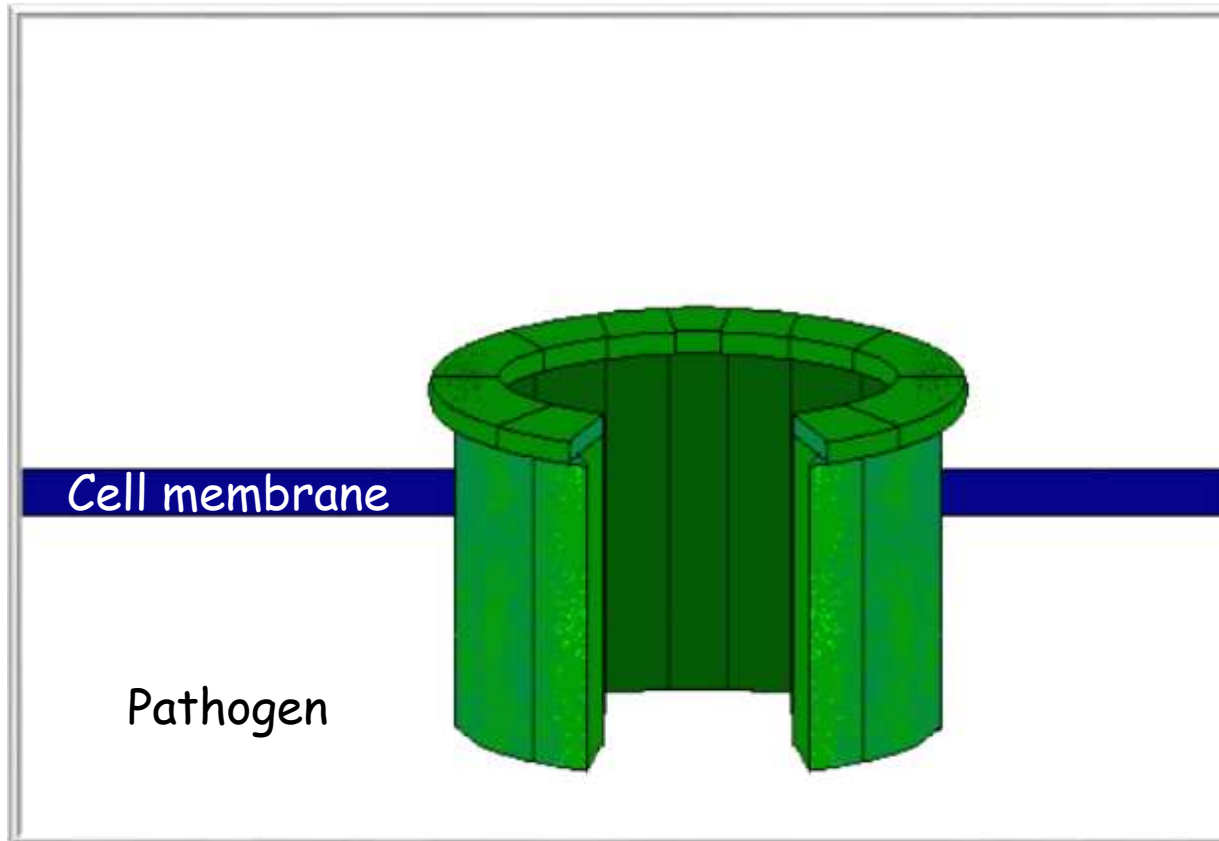


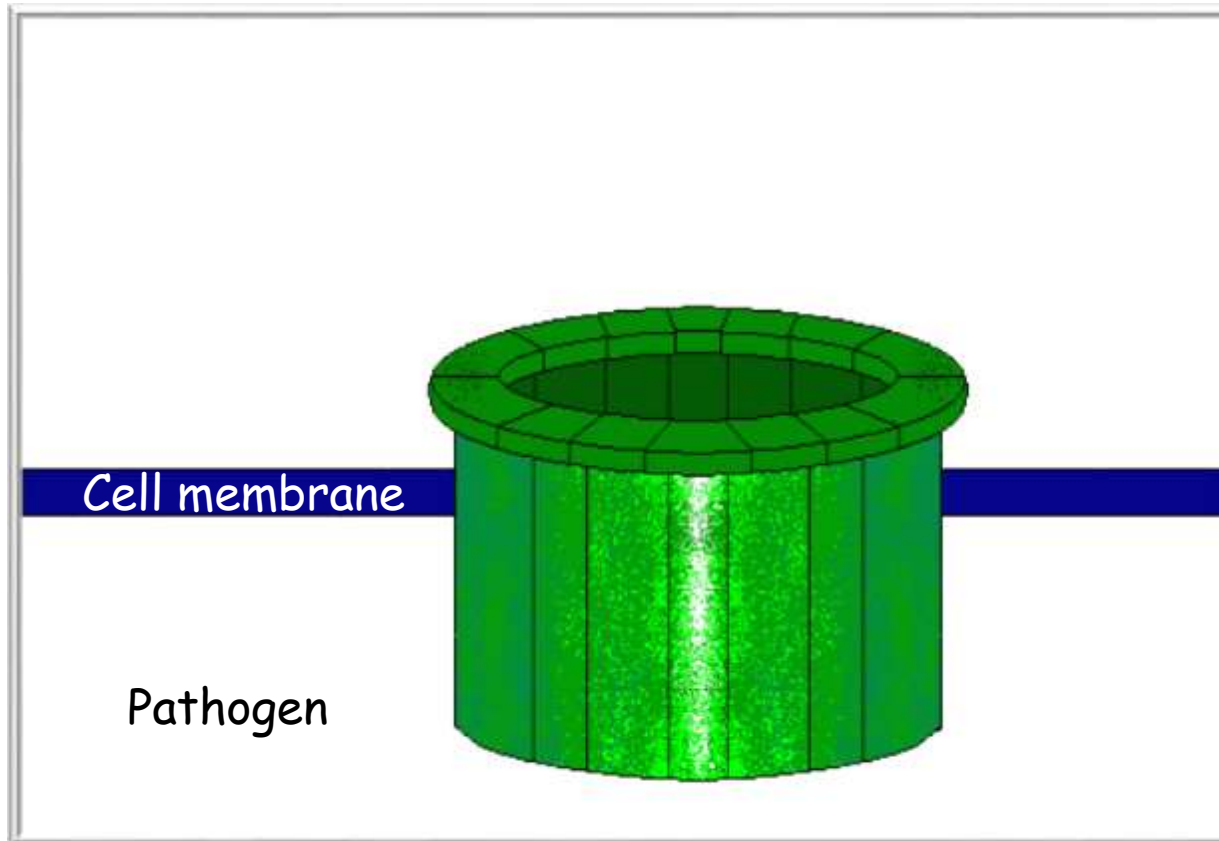


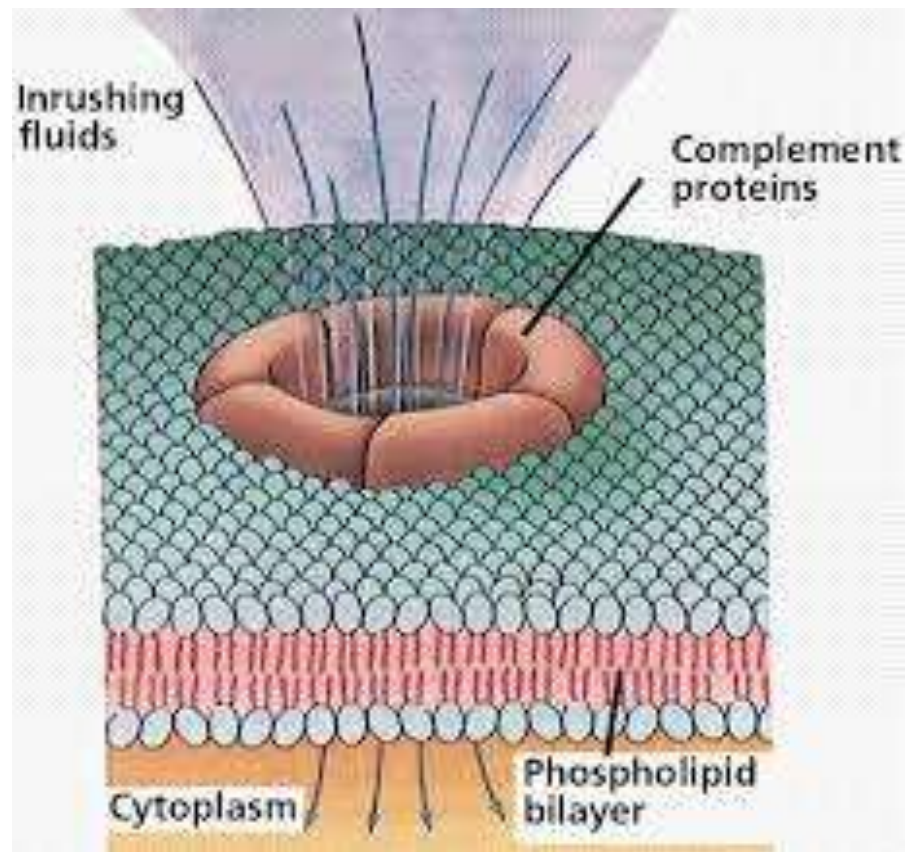












# Classic Pathway

<b>Components of the Classical Pathway</b>		
Native component	Active component(s)	Function(s)
C1(q,r,s)	C1q	Binds to antibody that has bound antigen, activates C1r.
	C1r	Cleaves C1s to activate protease function.
	C1s	Cleaves C2 and C4.
C2	C2a	Unknown.
	C2b	Active enzyme of classical pathway; cleaves C3 and C5.
C3	C3a	Mediates inflammation; anaphylatoxin.
	C3b	Binds C5 for cleavage by C2b. Binds cell surfaces for opsonization and activation of alternate pathway.
C4	C4a	Mediates inflammation.
	C4b	Binds C2 for cleavage by C1s. Binds cell surfaces for opsonization.



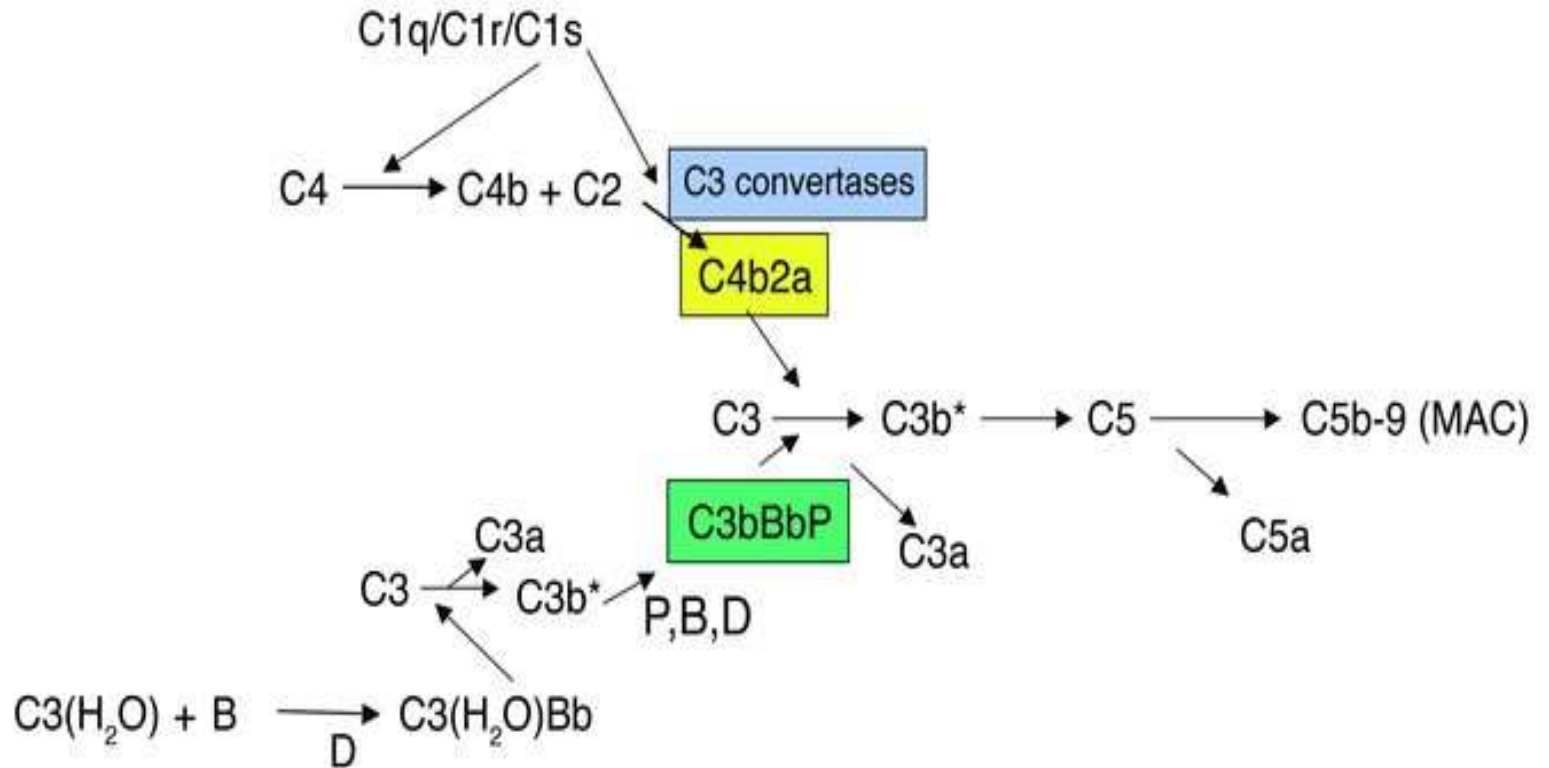
# Classic Pathway

<b>Components of the Membrane-Attack Complex</b>		
Native component	Active component(s)	Function(s)
C5	C5a	Mediates inflammation; anaphylatoxin, chemotaxin.
	C5b	Initiates assembly of the membrane-attack complex (MAC).
C6	C6	Binds C5b, forms acceptor for C7.
C7	C7	Binds C5b6, inserts into membrane, forms acceptor for C8.
C8	C8	Binds C5b67, initiates C9 polymerization.
C9	C9n	Polymerizes around C5b678 to form channel that causes cell lysis.



---

### Classical pathway



### Alternative pathway

---



# Alternatif yol

---

- ▶ Aktivasyon için antijen tanınmasına gerek yok
- ▶ Doğal immunitenin bir komponenti
- ▶ C1, C4 ve C2 bypass edilmiştir
- ▶ Antijen bağlayan proteine ihtiyaç yoktur



# Alternatif yol

---

- ▶ C3'ün C3b'ye spontan dönüşümü olur
- ▶ Normalde C3b kısa ömürlüdür ve hızlı bir şekilde vücut hücre yüzeyindeki proteinlerce inaktive edilir
- ▶ Ancak bakteriler ve diğer yabancı cisimlerde bu proteinler olmadığı için C3b onlara bağlanır ve aktif olarak kalır

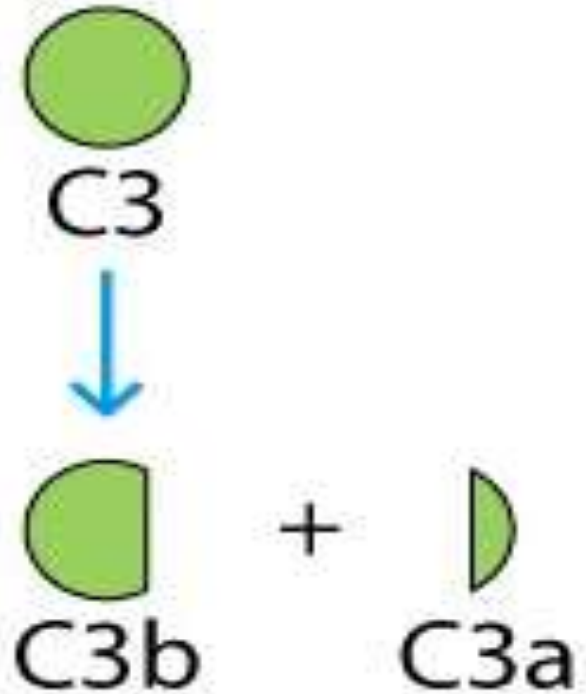


- 
- ▶ Faktör B C3b ye bağlanır
  - ▶ Faktör B, Faktör D ile parçalanarak Ba ve Bb oluşur
  - ▶ C3bBb, C3 konvertaz olarak davranır ve C3a ve C3b oluşur
  - ▶ C3bBb oluşur ve C5 konvertaz olarak etki gösterir ve C5a ve C5b oluşur
  - ▶ C5 MAK'ni oluşturmaya başlar



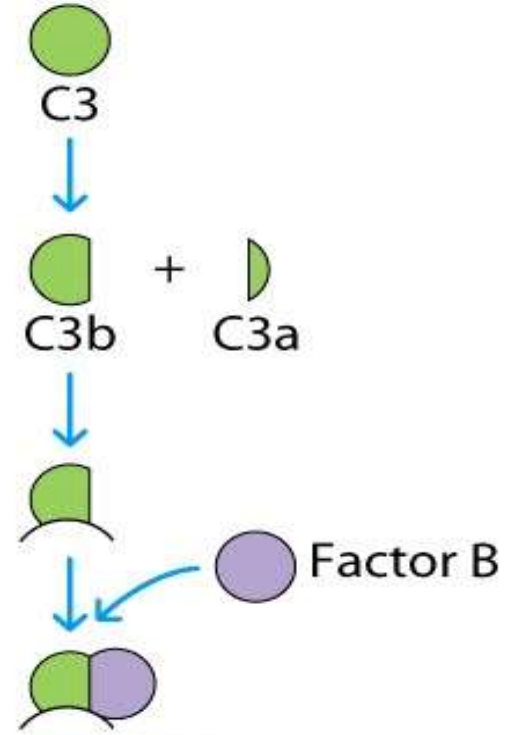
# Alternatif yolun aktivasyonu

- C3 stable olmayan tioester bağları içerir
- Bu bağlar C3'ün spontan bir şekilde hidrolizine neden olarak C3a ve C3b oluşturur
- C3b yabancı yüzeylerdeki antijenlere bağlanabilir
- Konaktaki hücrelerden sialik asit C3b'yi inaktive eder



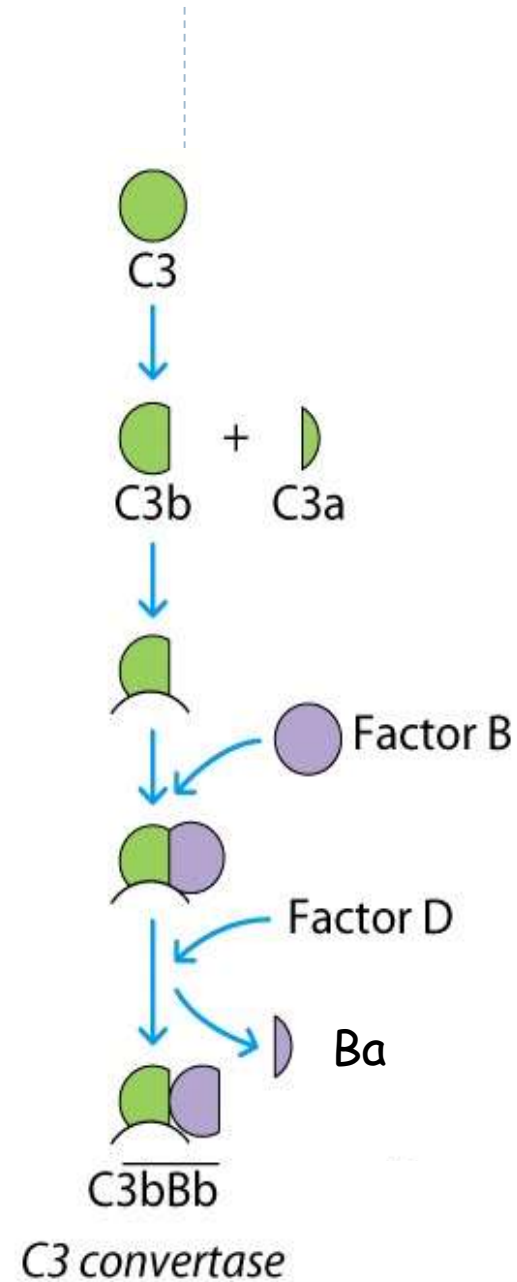
## Factor B

- ❑ C3b ye faktör B bağlanır
- ❑ Faktör B'nin bağlanması ile Faktör D nin bağlanmasını sağlar

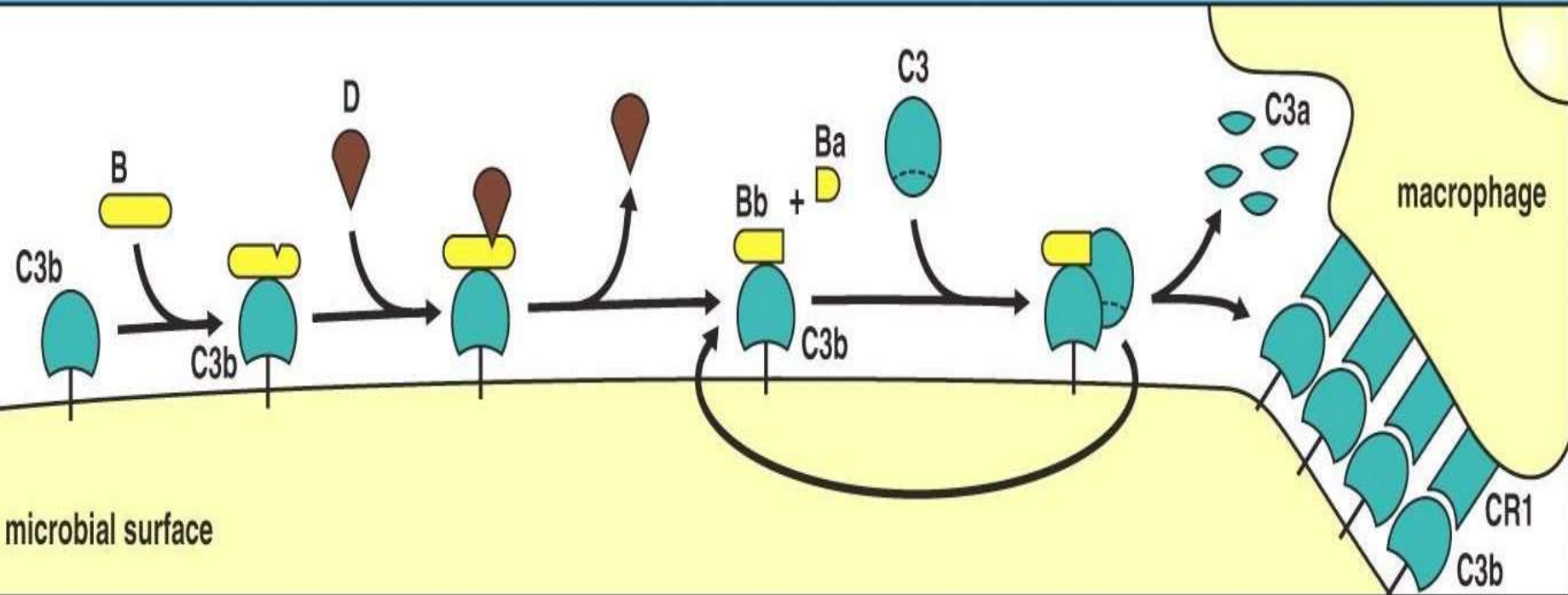


## Factor D

- ❑ Faktör D, Faktör B'yi Ba ve Bb olarak iki parçaya ayırır
- ❑ Faktör Bb C3'y bağlar kalırken Ba ve Faktör D ayrılır
- ❑ C3bBb kompleksi C3 konvertazı oluşturur

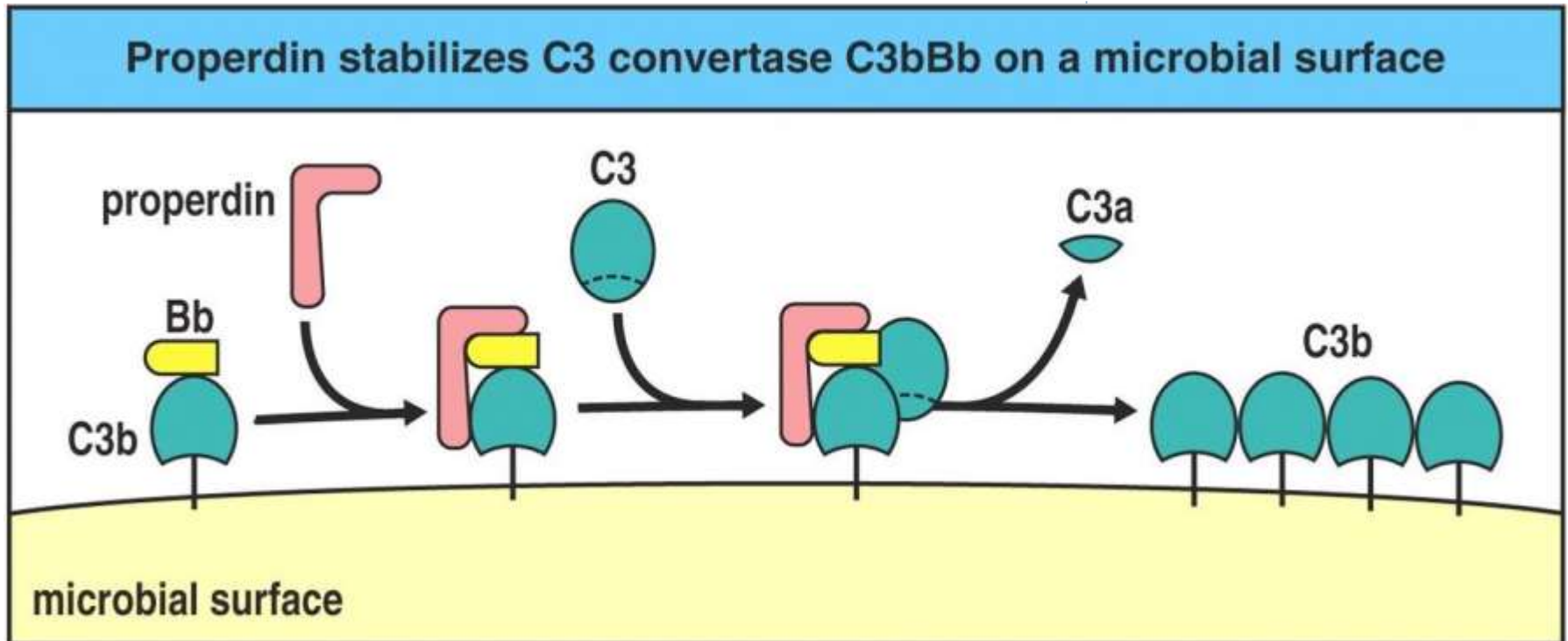


## Formation and action of the C3 convertase C3bBb of the alternative pathway at a microbial surface



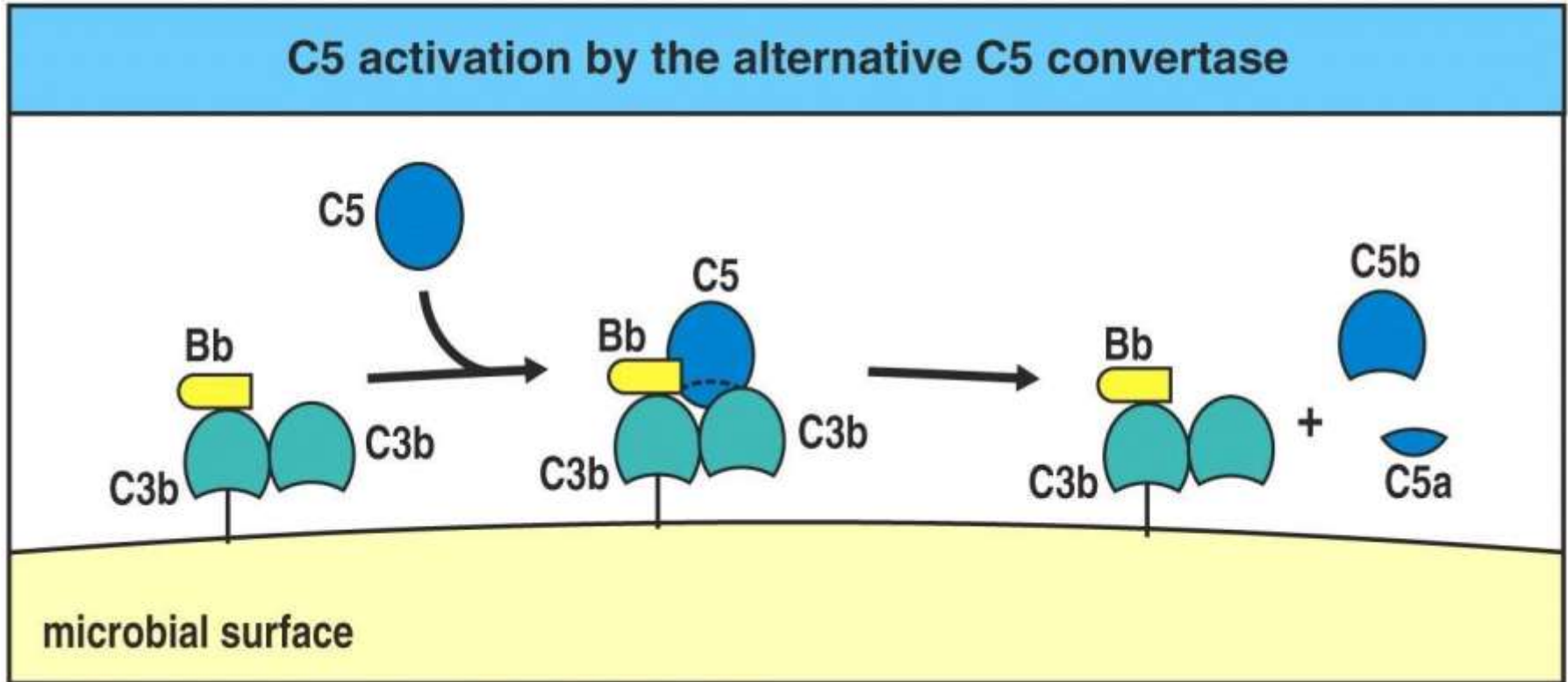


## Properdin- Factor P



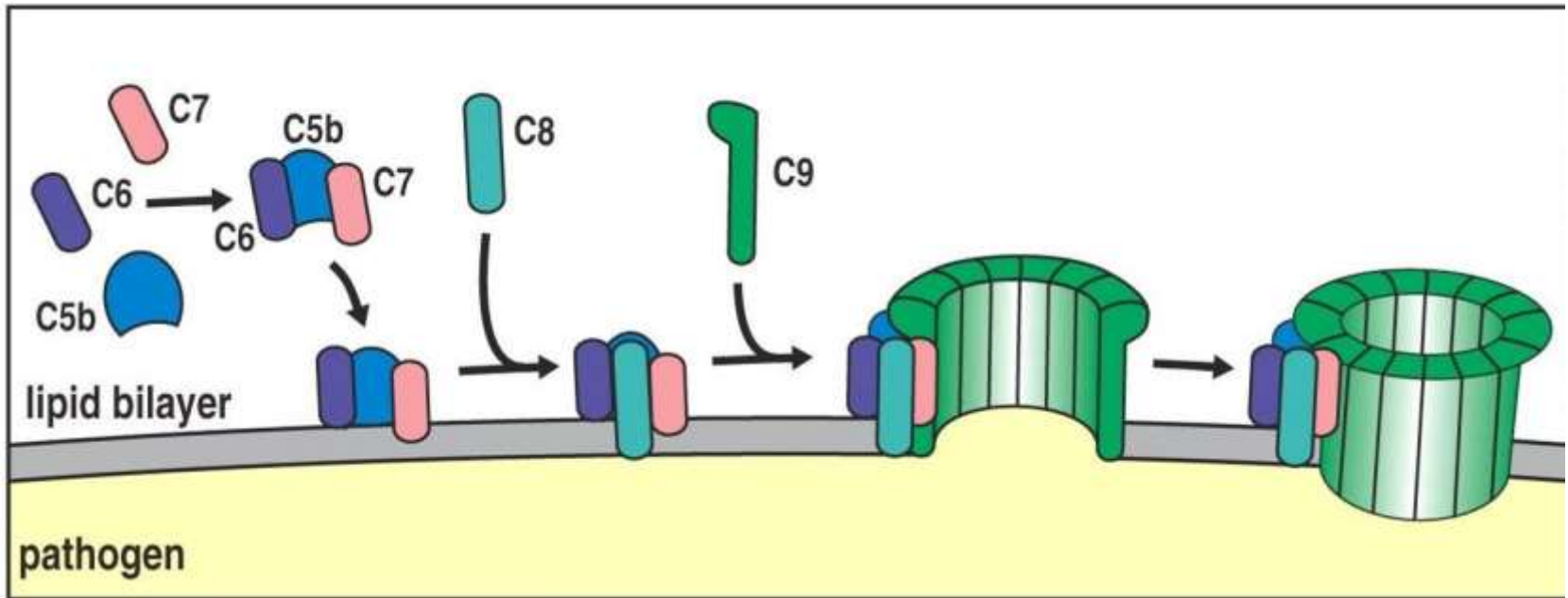
- ❑ Stabilizes C3b-Bb so it may cleave more C3.  
May cleave over a million C3 molecules!
- ❑ Protects Bb-C3b from inactivation by complement control mechanisms.

## C5 activation



- C3b-C3b-Bb functions as the C5 convertase in the alternative pathway.

# MAC formation



# Alternative Pathway

<b>Components of the Alternate Pathway</b>		
Native component	Active component(s)	Function(s)
C3	C3a	Mediates inflammation; anaphylatoxin.
	C3b	Binds cell surfaces for opsonization and activation of alternate pathway.
Factor B	B	Binds membrane bound C3b. Cleaved by Factor D.
	Ba	Unknown.
	Bb	Cleaved form stabilized by P produces C3 convertase.
Factor D	D	Cleaves Factor B when bound to C3b.
Properdin	P	Binds and stabilizes membrane bound C3bBb.

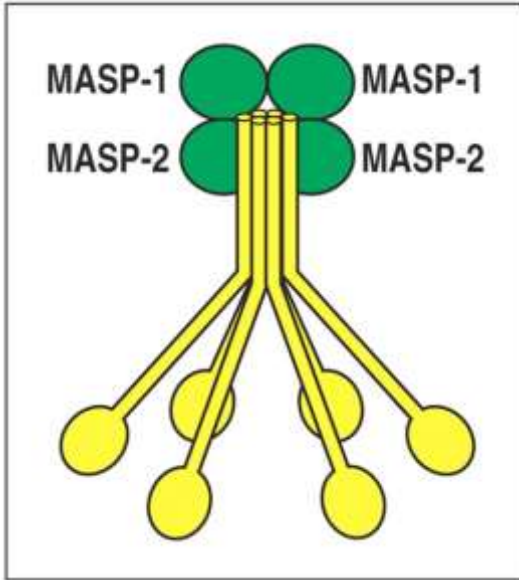
# Lektin yolu

---

- Mannoza bağlayan lektin (MBL) olarak da adlandırılır
- Mannoza bağlayan lektin, mannan içeren mikroorganizma yüzeylerine bağlanır
- Bağlanmayla MBP-ilişkili serin proteaz (MASP) aktivasyonuna neden olarak C2 ve C4 in parçalanmasına neden olur



## Lektin yolunun aktivasyonu



- Mannoza bağlayan lektin, mikroorganizma yüzeyindeki mannoz rezidülerine bağlanır
- MBL bağlı mikroorganizmaya, MBL-ilişkili serin proteaz (MASP-1 ve MASP-2) bağlanır
- MASP-1 ve MASP-2, C1s ve C1q ya benzer yapı ve fonksiyona sahiptir
- Bu kompleks C4 ve C2 nin yıkılmasına neden olur



# Lectin Pathway

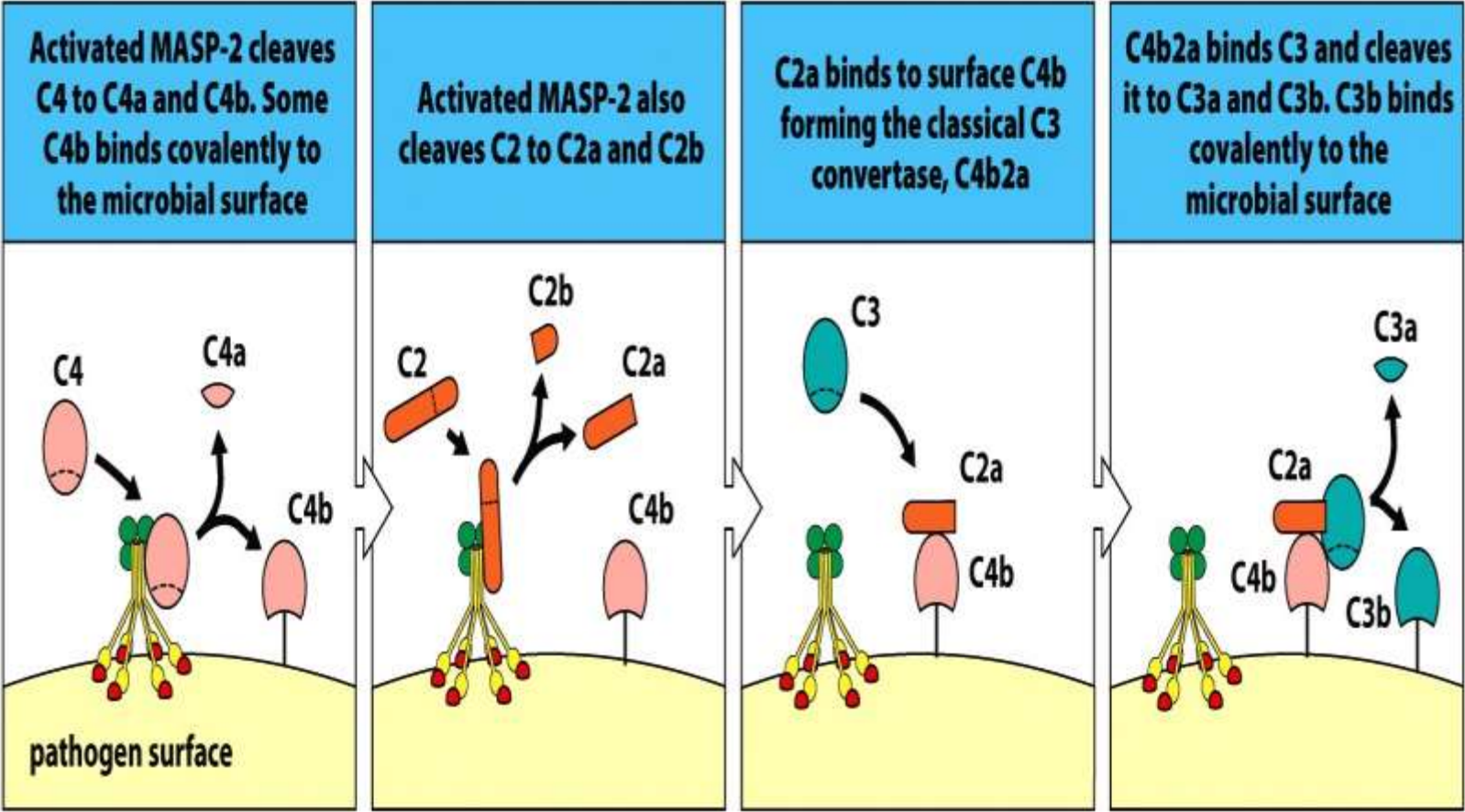
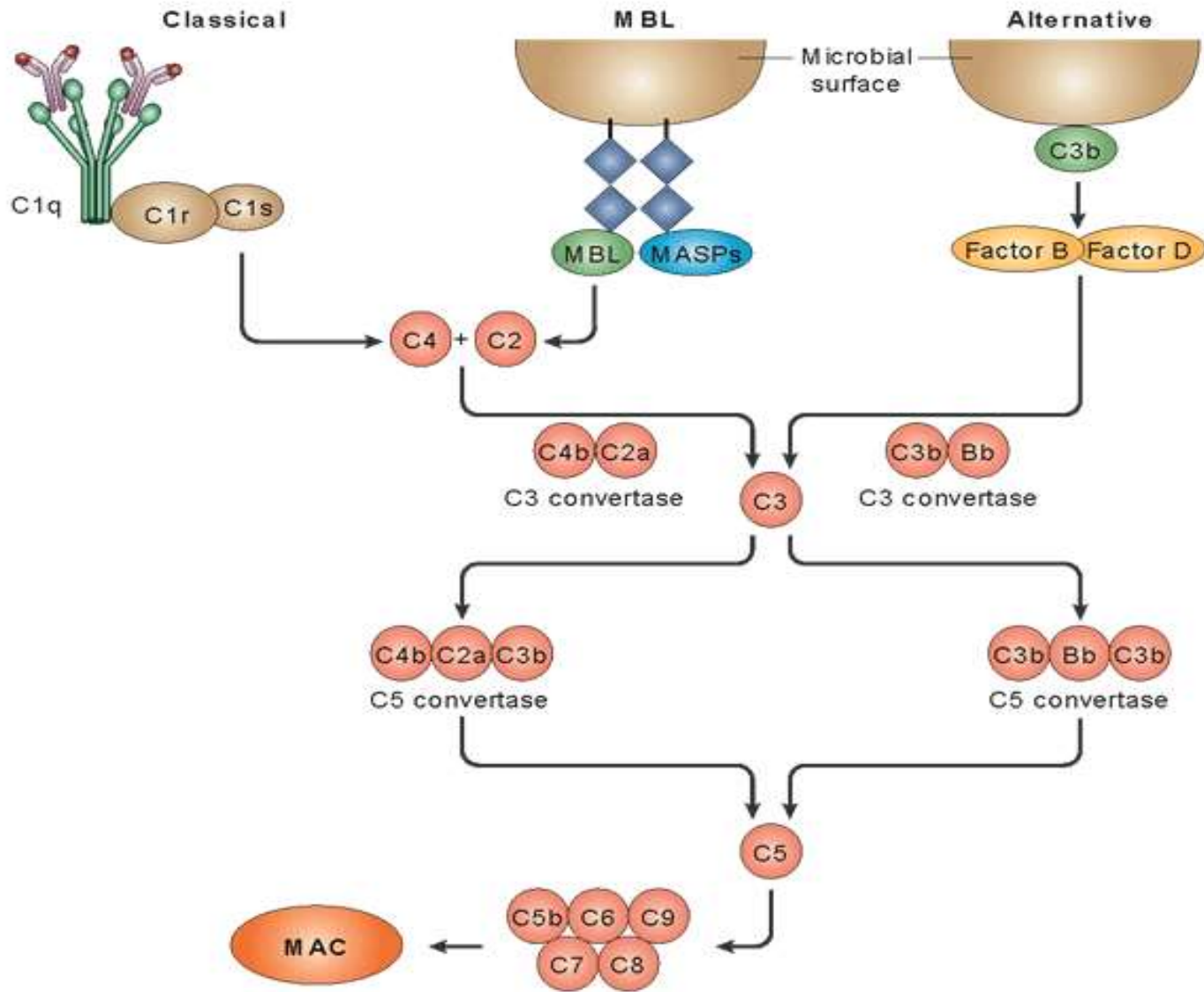


Figure 2.40 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)





## *Kompleman sisteminin görevleri*

---

### 1. Opsonizasyon

- C3b & C1q; fagositozu artırır

### 2. Kemotaksis

- C5a ve C5,6,7 kompleks → nötrofilleri çeker
- C5a – nötrofillerin endotelyuma tutunmasını artırır

### 3. Anafilatoksin (C3a, C5a)

- Mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olur
- Bronşiollerin düz kaslarına doğrudan bağlanarak → bronkospazma



---

## *Kompleman sisteminin görevleri*

### 4. Sitoliz (MAK)

- Hücre mebranını bozarak su ve elektrolitlerin hücre içine girişine neden olur

### 5. Antikor üretimini artırır

- C3b aktive B hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak → antikor üretimini artırır



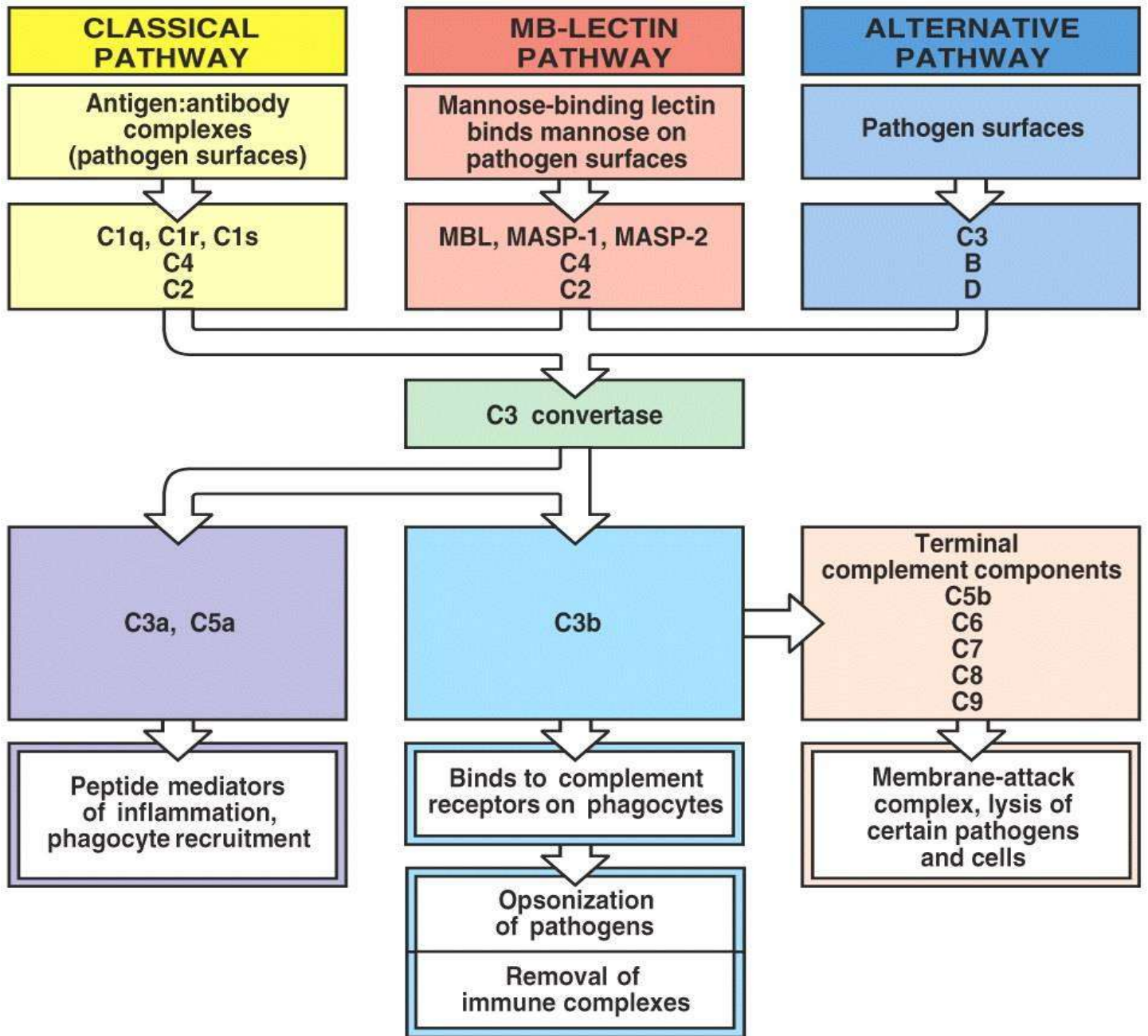


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)


---

## *Kompleman sisteminin regülasyonu*

### 1. C1 inhibitörü (C1-INH)

- Klasik yolun önemli bir düzenleyicisidir
- Serin proteaz inhibitörüdür
- C1r ve C1s'ye geri dönüşümsüz olarak bağlanarak inaktive eder, lektin yolunda da MASP'a bağlanır

### 2. Faktör H

- Alternatif yolu düzenler
  - C5 konvertaz düzeyini azaltır
- 
- 

## *Kompleman sisteminin regülasyonu*

---

### 3. Properdin

- C3b yi korur ve C3 konvertazı stabile eder

### 4. Faktör I

- C3b ve C4b parçalar → C3b ve C4b inaktive eder

### 5. Decay accelerating factor (DAF)

- İnsan hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikoproteindir
  - C3bBb oluşumunu engeller veya oluşan konvertazların yıkılmasını hızlandırır
  - Klasik ve alternatif yollarda görev alır
- 



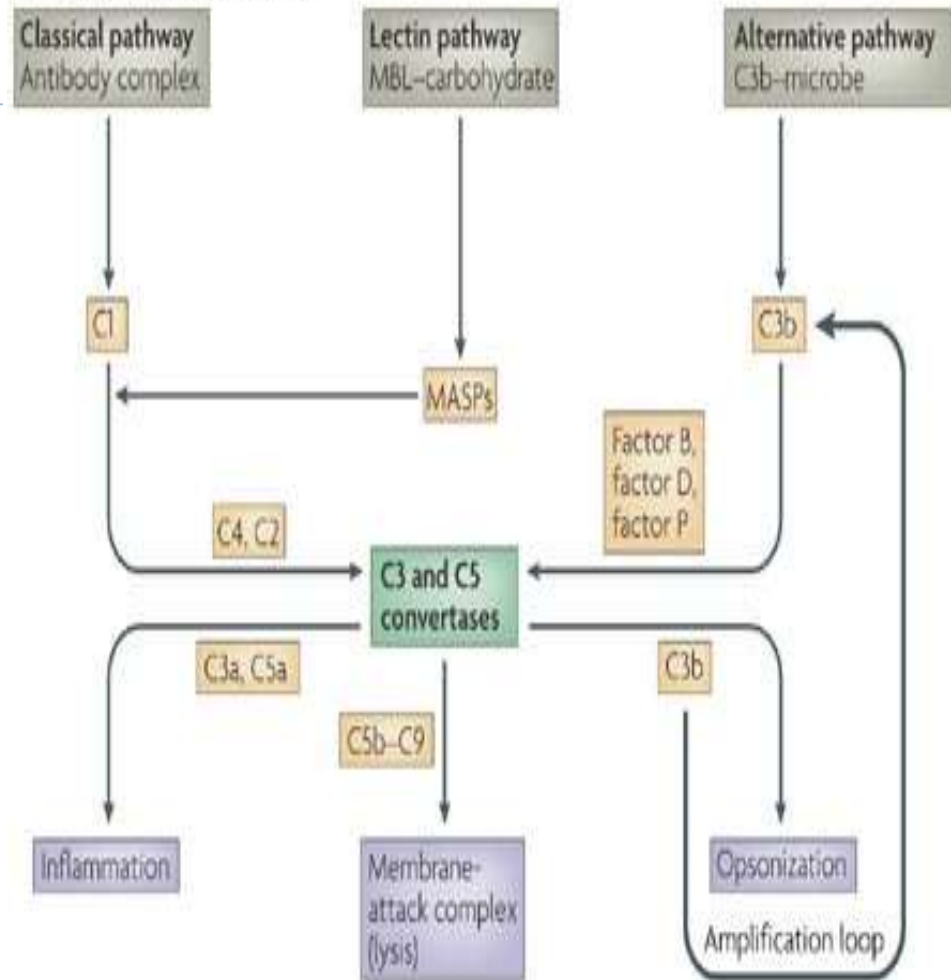
## *Kompleman sisteminin regülasyonu*

---

6. C4b-bağlayan protein (C4BP)
  - Klasik yolda C4b aktivasyonunu engeller
  - C4 konvertazı ayırır ve Faktör I için kofaktördür
7. Kompleman Receptor I (CR-I)
  - CD46 ile birlikte Faktör I için kofaktördür
8. Protektin (CD59) ve Vitronektin (S protein)
  - C5b678'e bağlanarak MAK oluşumunu engeller

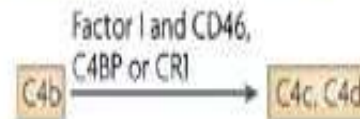
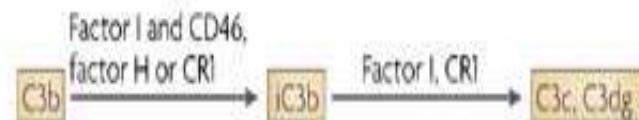


### a Activation and amplification



### b Regulation

#### Cofactor activity



#### Decay-accelerating activity for C3 convertases



#### Inhibition of lysis



# Immunology is a Complex Subject

