

KOMPLEMAN SİSTEMİNİN ANTİMİKROBİYAL ETKİ MEKANİZMALARI

Dicle GÜÇ

Antimicrobial activity mechanisms of the complement system.

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru bilim adamları organizmanın savunma sistemini anlamak amacıyla araştırmalarını immün sistem üzerinde yoğunlaştırdılar. Mechnikoff, bakteriyi içine alarak yok eden bir hücre tipinin (fagosit) varlığını gösteren hücre teorisini ileri sürmüştü. Öte yandan yine aynı dönemlerde Fodor, Nuttal ve Buchner, taze serumda ısıya dayanıksız bakterisidal bir aktivitenin varlığını bildirdiler. Bu bakterisidal aktiviteye sebep olan moleküle isimsiz "alexin" adı verildi ve Bordet bakterisidal aktivitenin olabilmesi için iki faktöre ihtiyaç olduğunu gösterdi. Bunlar, immün serumda bulunan, ısıya dayanıklı ve immün olmayan serumda bulunan ısıya dayanıksız faktörlerdi. Paul Ehrlich ısıya dayanıklı faktöre "immunbody" (antikor), ısıya dayanıksız faktöre ise tamamlayıcı görev yaptığını düşünerek "kompleman" adını verdi. Böylece önceleri "alexin" olarak adlandırılan bu molekül kompleman olarak anılmaya başlandı (6). Yapılan çalışmalar komplemanın yalnız yardımcı görev almadığını fakat kantitatif olarak immün hemolize katıldığını göstermiştir.

Kompleman sisteminde, temel aktivasyon molekülleri, parçalanma ürünleri ve kompleman sisteminin regülasyonunda görev alan toplam yirmibeş adet protein tanımlanmıştır (Tablo 1, 2, 3, 4). Günümüzde moleküler biyolojik tekniklerin yaygınlaşması sonucu kompleman proteinlerini kodlayan bütün genler klonlanmış ve bu genlerin baz ardışıkları belirlenmiştir.

Tablo 1. Klasik yol proteinleri.

Proteinler	Mr (kDa)
Clq	460
Clr	83
Cls	83
C4	200
C2	100
C3	190

Tablo 2. Alternatif yol proteinleri.

Proteinler	Mr (kDa)
Faktör B	93
Faktör D	24
Properdin	220
C3	190

Tablo 3. Membran atak proteinleri.

Proteinler	Mr (kDa)
C5	190
C6	110
C7	110
C8	150
C9	69

Tablo 4. Kompleman sistemi.

Proteinler	Mr (kDa)
C1-INH	105
C4-bp	550
Faktör I	90
Faktör H	150
S protein	80
SP40-40	80
DAF	75
MCP	45-70
CD59/HRF20	18
MIP/HRF/C8bp	65
CR1	160, 190 220, 250
CR2	140

Kompleman sistemi iki ana yoldan aktive olmaktadır. Bunlardan birincisi antikorun varlığında aktive olan "Klasik Aktivasyon Yolu"dur (Şekil 1), ikincisi ise antikor olmaksızın aktive olabilen "Alternatif Aktivasyon Yolu"dur (Şekil 2). Her iki yol "Membran Atak Yolu"nda birleşerek bakteriyolizise sebep olur (Şekil 3). Bu aktivasyonun litik etkisinin yalnız hedef hücelere yönlendirilmesi ve inflamasyon alanında bulunan diğer hücelere zarar vermemesi membrana bağlı ve sıvı faz reglatuvar kompleman proteinleri tarafından sağlanır (3).

Mikroorganizmalar kompleman sistemini hem klasik hem de alternatif yoldan aktive edebilirler. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonunda üç önemli biyolojik etki ortaya çıkmaktadır (10):

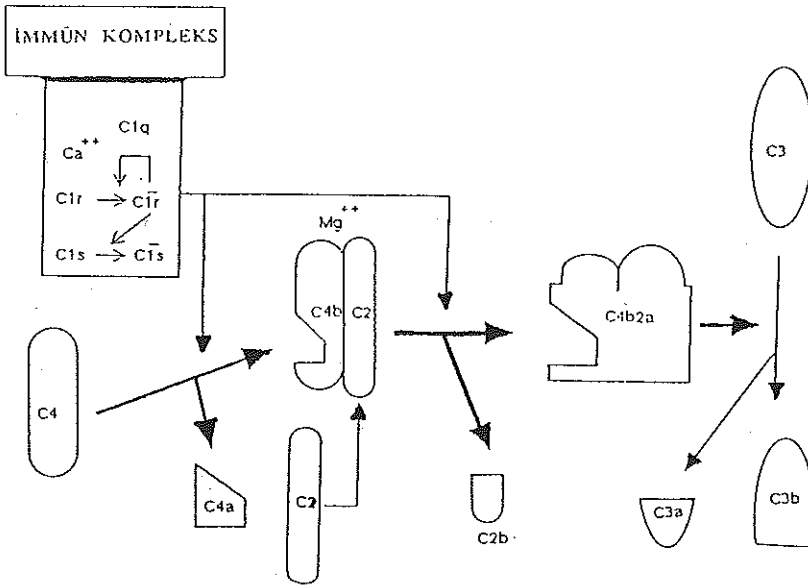
1. Oponizasyon ve fagositoz
2. Direkt hücre lizisi
3. İnflamasyonun artışı.

1. Oponizasyon, bir patojenin spesifik kompleman peptidlerine bağlanması sonucu, fagositik hücelerde bulunan reseptörler tarafından kolaylıkla tanınmasıdır (3). Böylece hedef hücre fagositin yüzeyinde hareketsiz hale gelir ve fagosit edilir. Oponizasyon ve fagositoz mikrobiyal invazyonunun sınırlandırılmasında en önemli mekanizmadır.

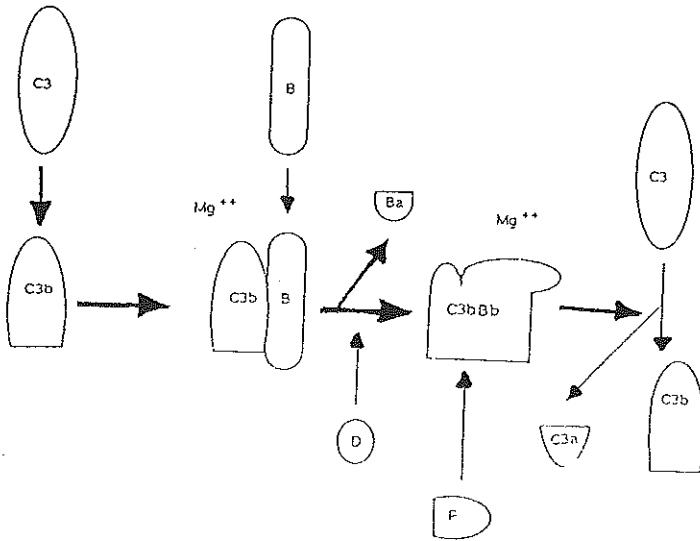
2. Hücre lizisi, infeksiyöz ajanların kompleman tarafından ortadan kaldırılmasında kullanılan ikinci yoldur. Klasik ya da alternatif yoldan aktive olan kompleman sistemi membran atak yolundaki komponentleri aktive eder.

Membranda oluşan membran atak kompleksi (MAC) transmembran kanallarının açılmasına, bu kanallar ise hücre içerisine iyon ve ekstrasellüler sıvı girişini artırarak osmotik dengenin bozulmasına ve hücre lizisine neden olurlar (5). Eritrosit lizisinde bu mekanizma çok iyi gösterilmiş olmasına rağmen, transmembranal kanalların oluşması bakteriyolizisten sorumlu tek mekanizma olmayabilir.

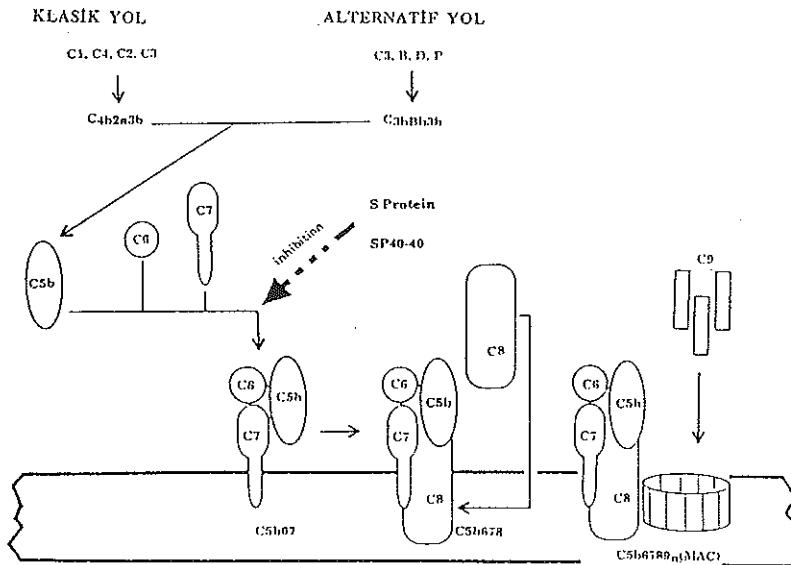
3. Komplemanın üçüncü antimikrobiyal etki mekanizması C3 ve C5'in parçalanma ürünleri tarafından gerçekleştirilir. C3a ve C5a hem klasik hem de alternatif yolda iki kuvvetli inflamasyon mediatörü olarak görev alır ve anafilatoksin olarak adlandırılırlar. Anafilatoksinler düz kas üzerine direkt etki ederek kontraksiyona sebep olurlar. Ayrıca, mast hücreleri ve bazofiller membranlarında C3a ve C5a için reseptörler bulundurlar. Anafilatoksinlerin hücrelere bağlanması histamin salıverilmesine sebep olur (4). Histamin, düz kas kontraksiyonuna, damar permeabilitesinde artışa neden olur ve C4a'nın zayıf olarak bu etkilere sebep olduğu bilinmektedir. C5a ayrıca kemotaksik etki göstermektedir. Bu etki sayesinde enflamasyon alanına polimorfonükleer hücreler, makrofaj, bazofil ve eozinofiller gelerek inflamasyon cevabının oluşmasına katkıda bulunurlar. Bu cevapta C5a'nın bir türevidir olan C5adesArg da etkili olmaktadır (1). Böylece kompleman sistemi hem direkt bakteriyolizis ile hem de daha etkili olarak opsonizasyon ve fagositöz ile vücudun mikroorganizmalara karşı savunmasında görev almaktadır. Ayrıca, kompleman sistemi bir kısım inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu kontrol eder, hücre-hücre interaksiyonunda ve hücrelerin kan akımından dokuya geçişinde önemli görevleri olan adezyon moleküllerinin belfirlenmesinde de etkili olurlar.



Şekil 1. Klasik aktivasyon yolu.



Şekil 2. Alternatif aktivasyon yolu.



Şekil 3. Membran atak kompleks.

Kompleman sisteminin antimikrobiyal etkisinin olduğunu gösteren en önemli kanıt, proteinlerinin komponentlerinin eksikliğinde ortaya çıkan hastalıklar ve organizmanın infeksiyonlara duyarlılığıdır. Kompleman sisteminin mikroorganizmalara karşı savunmadaki rolünün belirleyicisi lizisten daha çok opsonizasyon ve fagositozdur.

Bakteriyel infeksiyonlar

Kompleman sistemi Gram negatif bakteriler tarafından aktive edilebilir. Gram negatif bakteri duvarında lipopolisakkarit ve lipid A bulunur. Komplemanın birinci komponenti (C1) bu yapılara bağlanarak klasik yolun aktivasyonunu başlatır. Lipopolisakkarit yapısındaki polisakkarit oranının miktarı fazla ise klasik yoldan aktivasyon inhibe olurken alternatif yol aktivasyonu uyarılır. Sonuçta bakteri duvarında az polisakkarit içeren grup klasik yoldan, çok polisakkarit içeren grup ise alternatif yoldan kompleman sistemini aktive eder. Kompleman sisteminin, Gram negatif bakterilerin ortadan kaldırılmasında daha etkili olduğu bilinmektedir (8). Kompleman sisteminin aktivasyonu özellikle *Neisseria* ve *Haemophilus* cinslerinden bakterilerde direkt lizis ile bakteri ölümüne sebep olmaktadır.

Gram pozitif bakteri duvarı peptidoglikandan yapılmıştır ve çok kalındır. Bu duvar klasik yolu direkt aktive etme özelliği göstermez. Ancak, ortamda antikor yoksa alternatif yol Gram pozitif bakteriler tarafından aktive edilebilir. Yine de bu aktivasyon Gram pozitif bakterilerin kalın bakteri duvarına sahip olmaları nedeniyle bakteriyolizis ile sonuçlanmaz. Kompleman sistemi bu grup organizmalara karşı opsonizasyon ve fagositozu artırıcı yolla etkili olmaktadır. C3b'nin bakteri yüzeyinde birikmesi fagositozu kolaylaştırır (2). Stafilokoksik piyojenlerde C3'ün duvara bağlanması ve fagositler üzerindeki kompleman reseptörleriyle birleşmesi yüzeylerinde bulundukları M proteinleri tarafından engellenir.

Bakteri kapsülü de bakterileri kompleman atağından korur. Delikli kapsül yapısı kompleman için keskin bir engel olmamakla birlikte kompleman komponentleri deliklerden geçerek kapsül altında birikir ve fagositler bunları göremezler. Kapsül üzerindeki aktivasyon ise yüksek siyalik asit varlığı nedeniyle engellenir. Etkili kompleman aktivasyonu ve opsonizasyon ancak antikapsüller antikor varlığında gerçekleşir.

Paraziter infeksiyonlar

Paraziter infeksiyonlar çok uzun süren infeksiyonlar olmaları açısından viral ve bakteriyel infeksiyonlardan ayrıldılar. Bu uzun süreli yaşamda parazitler kompleman atağından kaçabilmek için çeşitli savunma yolları geliştirir, hatta komplemanı kendi infektivitelerini arttırmak amacıyla kullanırlar.

Parazitlerin yaşam siklusları boyunca bir çok morfolojik formda bulunması parazit çalışmalarını zorlaştırır. Bu formlardan bazıları kompleman sistemini gayet iyi aktive ederken diğerleri daha az etkili olabilir. Bu grupta en çok incelenenler *Bilharzia* ya da *Schistosoma*'dır. Örneğin *Schistosoma*'nın ilk formu olan schistozomulum in-vitro kompleman lizisine duyarlıdır. Konak hücreye girince şistozomulum çok hızlı bir şekilde komplemanın litik etkisine direnç geliştirir. Bu, kompleman sisteminin aktivasyonunun azalmasından ziyade opsonizasyon ve lizise azalmış duyarlılıkla ortaya çıkar, ancak mekanizma tam bilinmemektedir (2).

Protozoonlar ve helmintler

Protozoonlar ve helmintlerin kompleman sisteminin litik etkisine dirençli olduğu kabul edilmektedir. Ancak bunların vektör evreleri ve nonpatojenik olan tipleri kompleman sistemi tarafından kolaylıkla lizise uğratılırlar. Kompleman lizisine dirençli olan *E.histolytica*, *Trypanosoma* ve *Leishmania* gibi organizmaların duvarlarında kompleman regülatuvar proteinlerine benzer moleküllerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu proteinler aktive olmuş kompleman sisteminin inhibe edilmesini sağlayarak patojenleri litik atağa karşı korur (2).

Mantar infeksiyonları

Yapılan çalışmalar genellikle *Candida albicans* üzerinde yoğunlaşmıştır. *Candida albicans*'ın alternatif yol üzerinden kompleman sistemini aktive ettiği gösterilmiştir. Alternatif yol proteinlerinin eksikliğinde fungal infeksiyonlarda artış gözlenmesi de bunu destekler. Oysa klasik yol komponentlerinin eksikliğinde fungal infeksiyonlar görülmez. Bu grupta CR3 ve CR2 ile ilişkili iki molekül tanımlanmıştır.

Viral infeksiyonlar

Viral infeksiyonlarda kompleman lizisi için mutlaka özgül antiviral antikorun bulunması gerekir. Lizis için alternatif yol aktivasyonuna gerek vardır. Alternatif yol virusun hücre membranında yaptığı değişiklik ile veya klasik yola sekonder olarak aktive olur. Ancak klasik yol viral infeksiyonlarda tek başına lizise yol açmaz. Viral infeksiyonlardaki antikor kompleman sisteminin aktivasyon evresinden daha çok, litik evrede etkili olmaktadır. Ancak, bunun mekanizması halen bilinmemektedir.

Virusla infekte hücre lizisinde bilinen tek pozitif regülatuvar protecin olan properdinin de gerekli olduğu bildirilmiştir. Tıpkı antikorda olduğu gibi viral infeksiyonlarda properdin de alternatif yolun aktivasyon evresinden ziyade litik evrede etkilidir ve temel mekanizma henüz bilinmemektedir (2,8).

Virusların kompleman sistemiyle nötralizasyonu şu şekilde gerçekleşir:

1. Antikor veya antikor+kompleman, viral agregasyona sebep olur ve böylece ortamda infektif partikül sayısı azalır.
2. C3b'nin viral yüzeyde birikimi bu agregasyonu artırır.
3. Viral yüzeyde antikor ve komplemanın birikmesi viral antijenleri maskeler, bunun sonucunda duyarlı hücrelerle virus ilişkisi engellenir.
4. Membran atak kompleksinin oluşumu sadece retroviruslarda lizise sebep olur.
5. Viral yüzeyde biriken antikor ve kompleman komponentleri fagositler üzerindeki Fc ve CR (kompleman reseptörleri) ile birleşerek fagositosa neden olurlar.

Virusla infekte hücreler ya özgül T hücreleri tarafından ya da komplemanın aracılık ettiği lizis sonucu ortadan kaldırılır.

Mikroorganizmaların kompleman atağına karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları

Farklı gruptaki organizmalar, komplemanın aracılık ettiği ölümden çeşitli mekanizmalarla kurtulabilirler. Bir çok olguda kompleman atağından kaçış "patojenite" ya da "virulans" faktörünün belirleyicisidir. Mikroorganizmalar kompleman atağına karşı şu yollarla direnç gösterirler (7):

1. C3b ve membran atak kompleksinin bakteri yüzeyinde opsonizasyon ve lizis yapamayacakları bölgelere yönlendirilmesi,
2. Bakteri yüzeyindeki moleküllerin, alternatif yol aktivasyonuna ve C3 depolanmasına direnç göstermesi,
3. Bakteri hücre duvarının çok hızlı onarıma özelliğinin olması ve
4. Bakteri yüzeyinde kompleman inhibitör proteinlerinin bulunması.

Bakteri yüzeyine kompleman proteinlerinin (C3) bağlanmasını önleyen çeşitli moleküller de kompleman sisteminden korunmada etkili olurlar. Bu moleküller aşağıda özetlenmiştir:

1. Lipopolisakkaritlerin O-polisakkarid zincirleri
2. Sialik asit kapsülü
3. Özgül membran proteinleri
4. Streptokokal M proteini.

Mikroorganizmalara karşı savunmada önemli bir adımı oluşturan kompleman komponentlerinin eksiklikleri çeşitli infeksiyonlara karşı organizmanın duyarlılığının artması ile klinikte bulgu verebilirler (Tablo 5). Klasik yol komponentlerinin eksikliğinde piyojenik infeksiyonlar ve SLE, alternatif yol faktörlerin eksikliğinde *Neisseria* infeksiyonları ve nadiren piyojenik infeksiyonlar, membran atak proteinlerinin eksikliğinde ise *Neisseria* infeksiyonları daha sıklıkla görülmektedir (9).

Tablo 5. Kompleman komponentlerinin eksikliğinde görülen hastalıklar (9).

Komponent	Hastalık
C1q	SLE, piyojenik infeksiyonlar (menenjit dahil)
C1r/C1s	SLE, piyojenik infeksiyonlar (menenjit dahil)
C4	SLE, piyojenik infeksiyonlar (menenjit dahil)
C2	Piyojenik infeksiyonlar, SLE
Faktör D	<i>Neisseria</i> infeksiyonları
Properdin	<i>Neisseria</i> infeksiyonları, nadiren diğer piyojenik infeksiyonlar
C3	Piyojenik infeksiyonlar
Faktör I	Piyojenik infeksiyonlar
Faktör H	Piyojenik infeksiyonlar, hemolitik üremik sendrom
C5	<i>Neisseria</i> infeksiyonları, nadiren SLE
C6	<i>Neisseria</i> infeksiyonları, nadiren SLE
C7	<i>Neisseria</i> infeksiyonları, nadiren SLE
C8	<i>Neisseria</i> infeksiyonları, nadiren SLE
C9 Kafkas	<i>Neisseria</i> infeksiyonları
C9 Japon	Nadir <i>Neisseria</i> infeksiyonları

KAYNAKLAR

1. Fernandez HN, Henson PM, Otani A, Hugli TE: Chemotactic response to human C3a and C5a anaphylatoxins, *J Immunol* 120: 109 (1978).
2. Fishelson Z: Complement related proteins in pathogenic organisms, *Springer Seminars in Immunopathology* 15: 345 (1994).
3. Güç D: Regulation of complement activation at sites of chronic inflammation, *PhD Thesis*, University of Glasgow (1993).
4. Johnson AR, Hugli TE, Muller-Eberhard HJ: Release of histamin from rat mast cells by the complement peptides C3a and C5a, *Immunology* 28: 1067 (1975).
5. Lachmann PJ, Thomson RA: Reactive lysis: the complement mediated lysis of unsensitized cells. II. The characterisation of the activated reactor as C5b and the participation of C8 and C9, *J Exp Med* 131: 643 (1970).
6. Mayer MM: Complement: Historical perspectives and some current issues, *Complement* 1: 2 (1984).
7. Moffitt MC, Frank MM: Complement resistance in microbes, *Springer Seminars in Immunopathology* 15: 327 (1994).
8. Morgan BP: Complement and infectious disease, "PB Morgan (ed): *Complement. Clinical Aspects and Relevance to Disease*" kitabında s.1, Academic Press, London (1990).
9. Morgan BP, Walport MJ: Complement deficiency and disease, *Immunology Today* 12: 301 (1991).
10. Roit I, Brostoff J, Male D: Complement, "*Immunology*" 3. baskı kitabında s.12.1, Mosby Co, London (1993).