

8.GAIA: KONPLEMENTUA

Proteina plasmaticoak dira, odolean edo likidua estrabaskularretan konstituitutako egon ohi direnak, normalean inaktibo badaude ere. Gehienak hepatozitoetan ekoizten dira, monozito, makrofago, endotelio-zelula eta epitelio-zelula batzuetan (mukosetan) ekoizten badira ere. Anplifikadore efektua dute, seinale batek bestea aktibatu eta honela etengabe, azkenik ur-jauzi moduan eragiten duelarik.

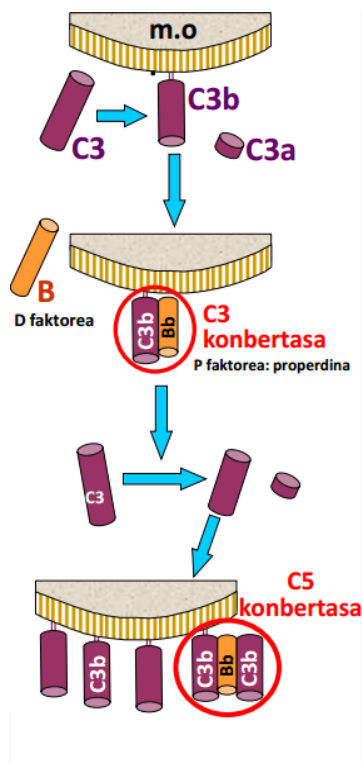
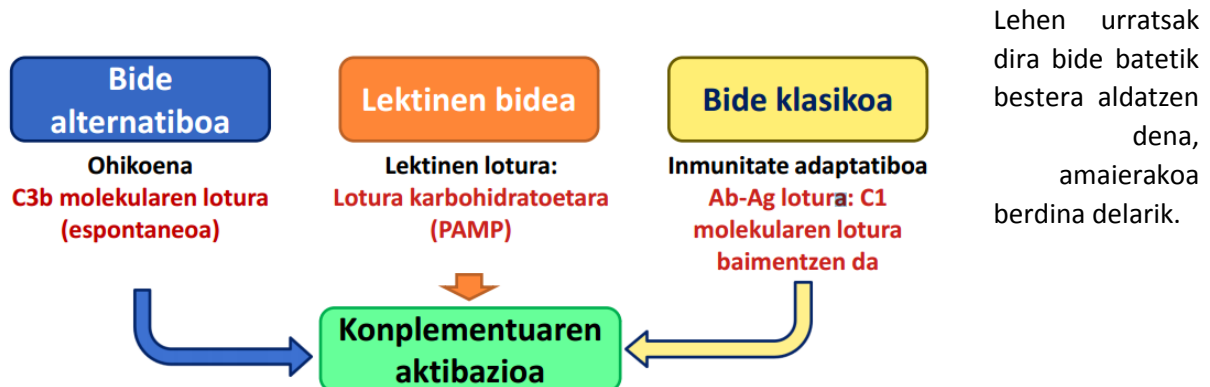
NOMENKLATURA:

3 bide nagusi daude, bakoitzean nomenklatura desberdina delarik:

- Bide klasikoan C zenbaki batez jarraitua (C4, C5...)
- Bide alternatiboan faktoreak daude (B faktorea, H faktorea)
- Lektinen bidean aktibatzen diren lehenengo entzimak "MBLera Asoziatutako SerinProteasak" dira (MASP-1 eta MASP-2) eta gainerakoak bide klasikoaren antzekoak dira

Bestalde, lehen molekula aktibatzean, proteasa bat bihurtu eta beste molekula bat zatituko du, zati handia (b deitzen diogu) eta zati txikia (a) sortuz.

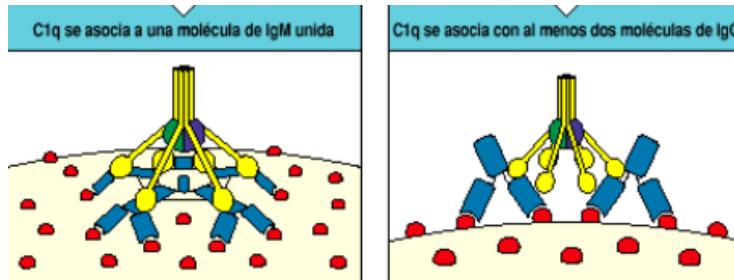
BIDEAK:



1. BIDE ALTERNATIBOA: mikroorganismoen gainazalean dauden estruktura ezagutze zuzenak aktibatzen du.

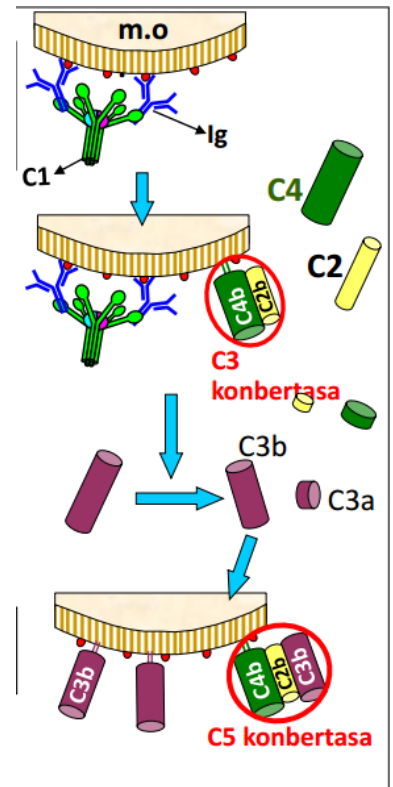
C3 lotzen da patogenora (gure zeluletara ere lotzen da baina ez da aktibatzen, izan ere proteina erregulatzaile batzuk daude gure zeluletan hau eragozteko, patogenoetan ez daudenak) eta poliki-poliki eta erritmo konstantez bere kabuz aktibatzen da. C3 aktibatzean C3b (zati handia) da mintzean lotzen dena eta behin honela B faktorea lotu daiteke. Ondoren, D faktorea lotu eta B faktorea moztu du, Bb faktorea finkatuta geratuz. Konplexu hau ordea ez da egonkorra era P faktoreak (properdina) egonkortzen du. Behin egonkortuta konplexu entzimatikoa bat sortzen da: C3 konbertasa. Honek alde batetik C3 molekula gehiago aktibatzen ditu, erritmo azkarragoan amplifikazioarako. Bestalde, C3b molekula C3 konbertasara lotu eta C5 konbertasa sortuko da. Honek konplementuaren aktibazioa ekarriko du eta amaierako urratsak berdinak izango dira 3 bidetan.

2. **BIDE KLASIKOA:** : C1 proteina plasmaticoak mikroorganismoari lotuta dauden IgM, IgG1, IgG2 eta IgG3 antigorputzak ezagutzen ditu. Antigorputz hauek mintzean egon behar dira eta kokapen jakin bat izan behar dute (IgG aren kasuan mintzean bakarrik aurki daitezke bat baina gehiago gertutasun nahikoaz eta IgMren kasuan pentamerikoa bada ere mintzean konformazio jakin bat hartzen du, C1en lotura ahalbidetzen duena).

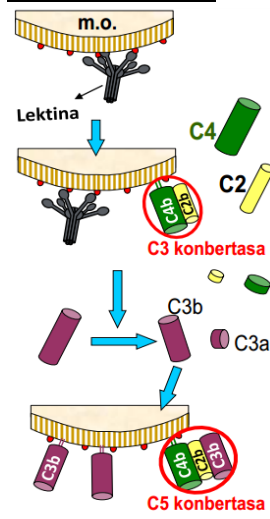


C1 proteina konplexu multimerikoa da, hexamero bat. 3 azpiunitate ditu, C1q (8Ab-ekin lotzen da) C1r eta C1s (serinproteasak) direnak.

C1q-antigorputz lotura ematen denean C1r aktibatu eta honek C1s aktibatzen du, C4 molekula aktiba dezakeena, C4b mintzean geratuz kobalentekei lotuta. Ondoren C2 finkatuko da, C1s-k aktibatuko duena berriro (C2b geratuko da mintzean). Konplexu hori C3 konbertasa da, C3 molekula asko aktibatuko dituen, alde batetik bide alternatiboa aktibatuz eta bestetik C5 konbertasa eratzeko, honek konplementua aktibatuko duelarik.

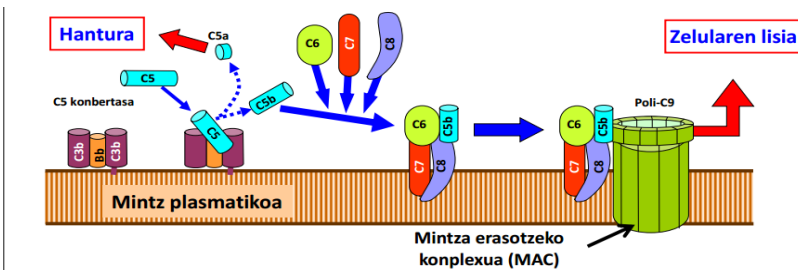


3. **LEKTINEN BIDEA:**



Kasu honetan lektina bat da (MBL: manose bindign lektine) lotzen dena manosara, honela bidea aktibatuz. MBL molekula hau C1en oso antzekoa da. Gainerakoa bide klasikoaren berdina da.

Azken urratsak: MAC (mintza erasotzeko konplexua)



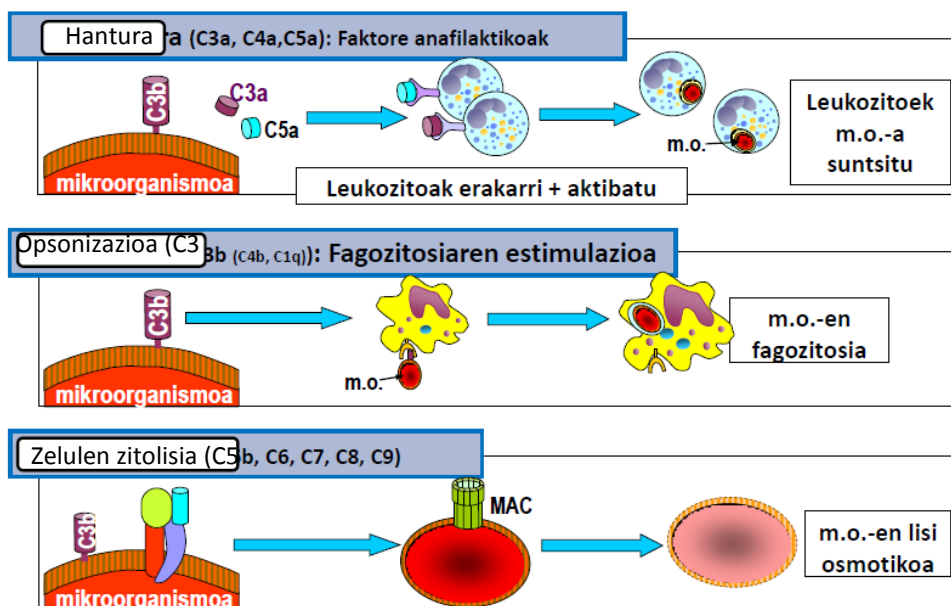
C5 konbertasak C5 molekula aktibatuko du eta C5b C6, C7 eta C8ekin lotuko da mintzean. Orduan C9 molekula asko elkartuko dira inguruan, mintzean poro moduko bat eginez. Honek zelularen lisia dakar.

FUNTZIOAK

Proteinak aktibatzean bi zatitan banatzen dira: zati handia (b) eta zati txikia (a). Zati bakoitzak funtzio bat du. Zati txikiak orokorrean hantura sortzeko erabiltzen dira, beste molekula eta zelula batzuk erakartzeko, hala nola zitokinak eta leukozitoak. Zati handiek, berriz, fagozitosian eta zelulen apurketan parte hartzen dute batez ere.

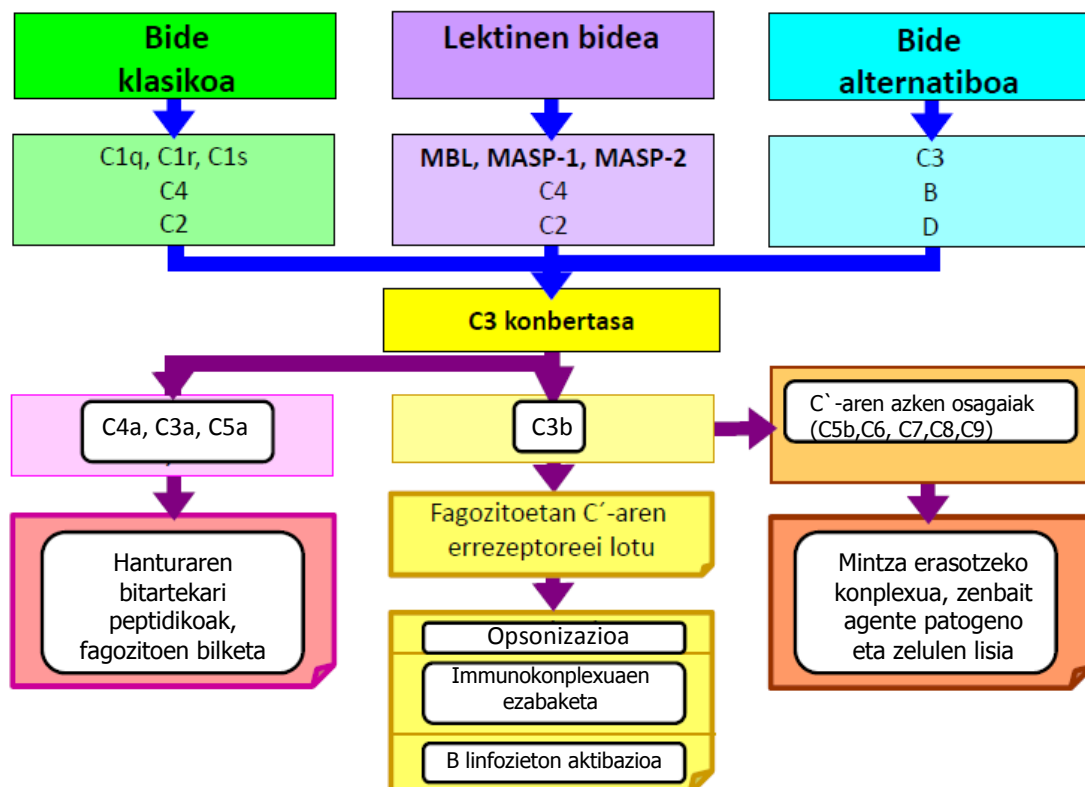
Hauek dira, beraz, konplementuen funtzio nagusiak:

- **Hantura.** Lehen esan bezala, proteinen zati txikiek hantura sortzen dute, esaterako C3a, C4a eta C5a molekulak. Hauei faktore anafilaktikoak deritze eta leukozitoak erakarri eta haietara lotzen dira. Hala aktibatu eta mikroorganismoarekin elkartzen dira suntsitzeko.
- **Opsonizazioa.** Konplementuaren zati handiak, hala nola C3b, C4b eta C1q, mikroorganismoari lotzen zaizkie. Hala, zelula fagozitikoak, esaterako makrofagoak, erakartzen dituzte eta hauek mikroorganismoa hobe fagozitatuko dute. Hau da, fagozitosiaren estimulazioa gertatzen da.
- **Zelulen zitolisia.** Lehen aipaturiko urratsak jarraituz, Mac konplexua eratuko da eta mikroorganismoaren suntsipena gertatuko da lisi osmotikoa dela-eta. Funtzio hau da garrantzitsuena.



Funtzio horiez gain, beste funtzio batzuk ere betetzen dituzte:

- **Kimiotaxia.** Hanturarekin oso erlazionatuta dago, izan ere molekulak erakartzeko balio du. C5a molekula da honen arduraduna batez ere, molekula hau oso inportantea da, seinalizazio oso potentea baitu.
 - **Proteasa** funtzioa. Proteina askok proteasa aktibitatea dute eta beraz beste proteina batzuk degradatzeko eta horiek aktibatzen egaitasuna dute. Hauek dira horietako batzuk: C1r, C1s, MASP, C2b Bb eta D.
 - **Immunokonplexuen ezabaketa.** Immunokonplexuak barean eta gibelean suntsitzen dira. Suntsitu ezean, artikulazioetan pilatu daitezke eta ondorioz artritisa bezalako gaixotasunak garatu. Immunokonplexu horiek eritrozitoek garraiatzen dituzte bertaraino. Horretarako ezinbestekoa da C3b molekula. Izan ere, hau immunokonplexura lotzen da eta era berean eritrozitetak CR1 hartzaileari. Honi esker, immunokonplexuak eritrozitorara lotzen dira, gero gibelerara edo bareara garraiatuak izateko, bertan suntsitzeko.
 - **B linfzitoen aktibazioa.** Oponizazioarekin zerikusia du. C3b molekula mikroorganismoaren inguruan kokatzen da, honen seinalea indartuz, hala B linfzitoen aktibazioa bultzatuz; izan ere, batzuetan ez da nahikoa BCRa B linfzitoak aktibatzen.
- Azken bi funtzio hauek oso garrantzitsuak dira.



ERREGULAZIOA

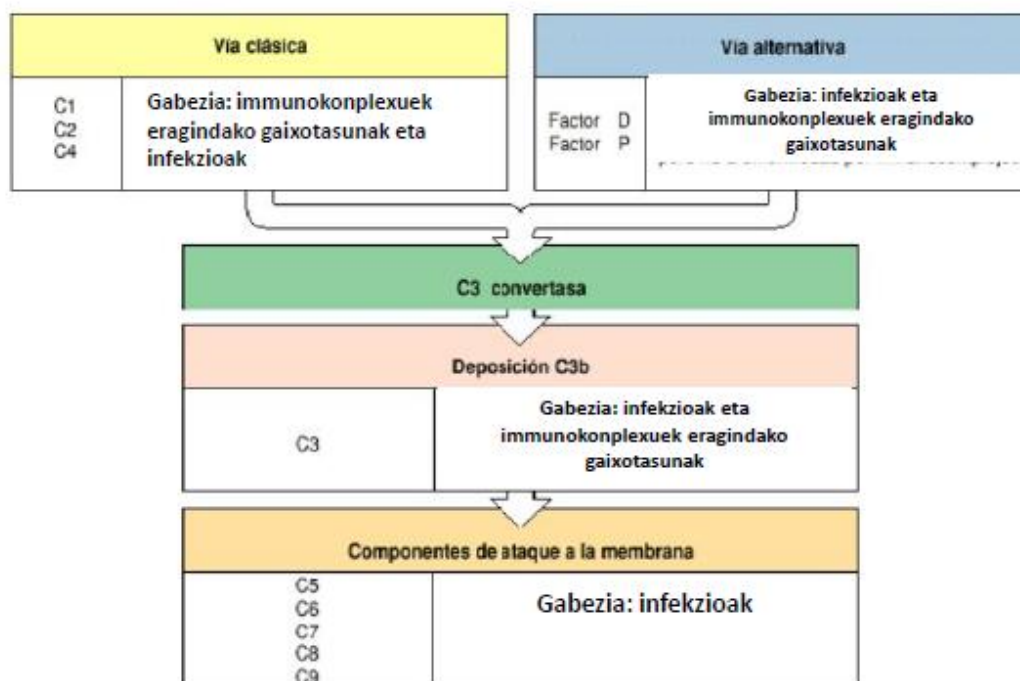
Konplementuak erregulatu egin behar dira, etengabeko aktibazioa ez izateko, hots, aktibazioa denbora mugatua izateko. Era berean aktibazio espontaneo ala ostalariaren zeluletan lotzearen ondoriozko aktibazioa ekiditeko erregulazioa beharrezkoa da. Gainera, inespezifikoa denez, C3b molekula adibidez zelula guztietan lotzen da, eta beraz, inhibitu egin behar da.

Hauek dira proteina erregulatzailen batzuk.

Proteina serikoak	
C1 inhibitzailea	C1s-en aktibitate proteolitikoa inhibitzen du
C4 lotzen duen proteina C4BP	Bide klasikoaren C3 konbertasaren eraketa blokeatzen du C4b-ren apurketa eta inaktibazioa baimentzen du I faktorearen bidez
H faktorea	Bide alternatiboaren C3 konbertasaren eraketa blokeatzen du C3b-ren apurketa eta inaktibazioa baimentzen du I faktorearen bidez
I faktorea	C3b eta C4b apurtzen eta inaktibatzen ditu. Kofaktoreen beharra
S Proteina (bitronektina)	C5b-C7 konplexura lotzen da MACen sarrera mintzean inhibitzeko
Sp-40, 40 (klusterina)	Aurrekoaren antzekoa. CLI (complement lysis inhibitor) deitzen da
Mintz proteinak	
Mintz proteina kofaktorea MCP (CD46)	I faktoreak bideratutako C3b eta C4b-ren apurketarako kofaktorea.
Desazelerazio faktorea DAF (CD55)	C2b C4b-tik banatzen du eta Bb C3b-tik (C3 konbertasaren disoziazioa)
CR1 (CD35)	C3 konbertasaren eraketa inhibitzen du. I faktorearen kofaktorea
CD59 (protektina)	C9ren lotura blokeatzen du eta MACen eraketa ekiditen du

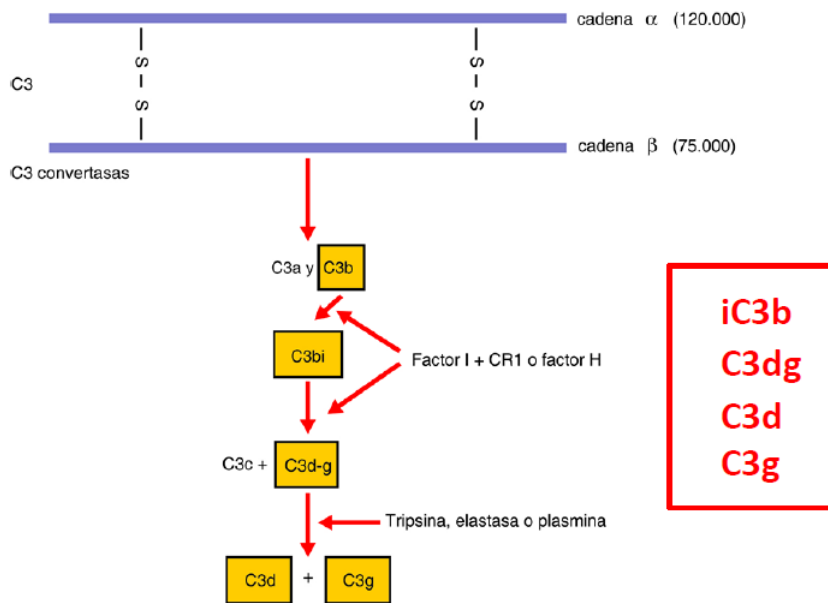
Erregulazioan akatsik badago (baita konplementuen anomaliak badaude) gaixotasunak sortu daitezke. Orokorrean gaixotasun hauek genetikoak dira:

- **Proteina erregulatzaileetan eskasia** dagoen kasuetan aktibazioa modu jarrian gertatzen da, ehunak kaltetuz. Izan ere, konplementua ez da geldituko gelditu behar duen momentuan. Ondorioz, gaixotasunak sortzen da. Adibidez, angiodema gaixotasunena submukosetan edemak eratzendira C1 inhibitzailearen gabezia dela-eta.
- **C3-ren gabezia** dagoenean konplementua da akatsa duena eta prozesu infekziosoekiko sentikortasun handiagoa izatea eragiten du. Ondorioz, infekzioak ugariagoak izango dira, erantzuna sortzen ez denez, mikroorganismoak suntsituko ez direlako.
- **Arazo erraumatikoak** ehunetan pilatutako konplexuen eta honek eragindako hantutaren eraginez sortzen dira



C3b molekularen peptido bioaktiboak

C3 molekula oso garrantzitsua da. Gainera zatitu daiteke eta peptido bioaktiboak eratu daitezke. Faktorearen arabera sortuko den peptidoa desberdina izango da. Funtzioak ez daude oso argi baina opsonizazioarekin, fagozitosiarekin lotu daitezke.



KONPLEMENTURAKO HARTZAILEAK

Konplementuen proteinak ezagutzeko nahiko hartzaile daude, taulan batzuk ageri dira. Hauek seinaleak jasotzeko eta batez ere fagozitosirako ditugu.

Hartzailea	Ligandoak	Zelulak	Funtzioa
CR1 (CD35)	C3b > C4b > iC3b	Fagozitoak, TL, BL, eritrozitoak, eosinofiloak, FDC	Fagozitosia Immunokonplexuen ezabaketa C3 konbertase disoziazioa
CR2 (CD21)	C3d, C3dg > iC3b	BL, FDC, epitelio nasofaringea	BLen koahartzailea Ag-en harrapaketa gunen germinalean
CR3 (Mac-1, CD11bCD18)	iC3b, ICAM-1 LPS, fibrinogeno	Fagozitoak, NK	Fagozitosia Lotura endoteliora
CR4 (p150,95, CD11cCD18)	iC3b (iC3b, C3c, C3d)	Fagozitoak, NK	Fagozitosia Zelulen adhesioa
C1qR	C1q	Monozitoak, makrofagoak, plaketak, endotelio-zelulak	Fagozitosia Immunokonplexuen ezabaketa
C5aR (C4aR, C3aR)	C5a (C4a eta C3a)	Fagozitoak, mastozitoak, basofiloak	Aktibazioa eta kimiotaxia

CR1 → Eritrozietoen hartzaiak dira, immunokonplexuekin lotzeko eta gero hauek ezabatzeko.

CR2 → B linfzitoen aktibaziorako hartzaileak dira.