

Birusak bizidunen eta bizigabeen arteko mugan kokatu izan ohi dira. Izan ere, birioiek ez dute berezko makinaria metabolikorik, hau da, ez dira aurrekari metabolikoetatik hasita beraien osagai estrukturalak beren kasa eraikitzeko gai. Horregatik, ugaldu ahal izateko, beste izaki batzuk (ostalariak) inbaditu eta beraien zeluletako makinaria metabolikoez jabetu behar dute. Birusek bere barnean babesturik daramaten informazio genetikoaren baitan, zelula infektatuaren metabolismoan inhitu eta birusaren osagaien sintesia bideratzeko

kutsaturiko izakia gupidarik gabe heriotzera eraman dezaketenak. Beraz, erreplikatzeko, birusek ezinbestekoa dute beraien genoma (ADN zein ARN) ostalariaren barnera nola edo hala sartzea. Horretarako jarraitu behar duten prozesuari sarrera deritzo. Infekzioa gertatu ahal izateko sarrera derrigor burutu behar denez, horrek garrantzi handia du birusen bizi-zikloan. Zelula eukariotikoetan sartzen diren birusen kasuan, birioiek ezinbestekoa dute zelula inguratzen duen kanpo-estalki molekularra edo mintza gainditzea. Halaber, animaliak eta gizakia infektatzeko gaitasuna duten birusik inportanteenak estalki deritzon zelulena bezalako mintz batez inguratuta egoten dira (1. irudia). Sarrera bideratzeko beraz, birus horiek beren estalki propioak inbadituko dituzten zelulen estalkiekin bat egiteko mekanismoak garatu dituzte. Helburu-zelularen eta birioiaren mintzak bat egitea lortuz gero, birusaren genoma zelularen zitoplasmara hel daiteke (2. irudia) eta bertatik erreplikazioa bideratzen hasi.

Birus estalkidunek garatu dituzten sarrera-estrategiak oso prozesu konplexuak dira eta horiek ondo ulertzeko, zientzilariak etengabeko ahaleginak egiten ari dira, etsai erahiltzailearen sarrera nola ekidindakisterik bagenu, hainbat infekzioziko babesa lortzeko bidean egongo

birioi
Azido nukleiko
(ADN zein ARN) eta
estalki proteiko batez
osatu daigen birus
osoa.

erreplikazio
ADN molekula bat eredu
gisa erabiliz beste bi
molekula sintetizatzea.
Zenbait kasutan, birusa
beraren kopiai egitea.

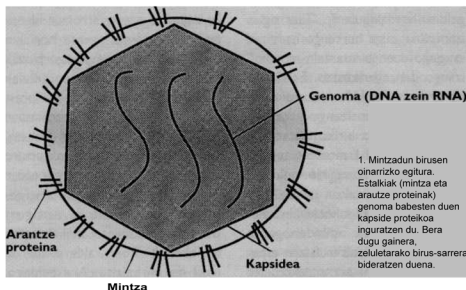
genoma
Espezite bateko berezko
geneen multzoa.
Eukariotoetan ez bezala,
prokariotoetan
kromosoma bakar batean
antolatua dago.

Birusaren estrategiak zelulak inbaditzeko

Jose Luis Nieva*

Infekzioa burutzeko, birusek beren informazio genetikoak, ostalariak diren zelulen barnera sartu behar dute. Gaur egun, gripe, hepatitis edota HIESaren gisako gaixotasun birikoetarako osabideak aurkitzeko ahaleginetan, sarrera-prozesu hori inhibitzea da helburu nagusienetakoa.

aginduak daude metaturik. Beraz, birusak parasito molekularrak dira, hainbatetan, harrapari bihurtu eta



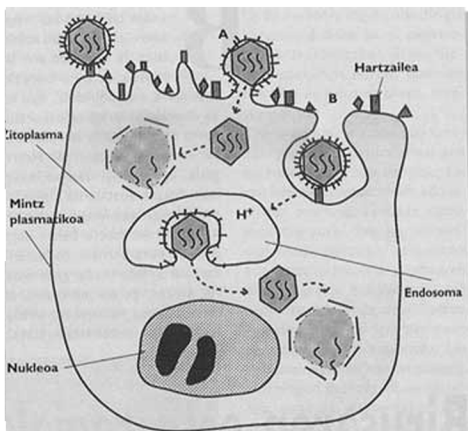
zepa
Ezagarri genetiko eta patogeno berberak upen birusen multzoa.

antigeno
Organismora sartu ondoren antigorputzak sortzen dituen substantziak.

antigorputz
Antigena sartu ondoren organismoak sortzen den substantzia (immuglobulina); immunitate-mekanismoan parte hartzen duena.

ginateke eta. Infekzio birikoak inhi-
bitzeko modu sinplea eta orokorra
aurkitzeko asmoz, ikerlariak sarre-
raren elementu amankomunak bilat-
zaten saiatu dira. Tamalez, gauzak ez
dira geuk nahi bezain sinpleak.
Orain arte dakigunez behintzat, bir-
us-familia bakoitzak sarrera-estra-
tegia desberdina garatu bide du eta
ondorioz, sarrera-mekanismo orok-
or eta amankomun dagoenaren
hipotesia indarra galduz joan da.
Gainera, birusen sarrera-mekanis-
moei buruzko ikerketek oraindik ez
dute emaitza askorik eman, 80ko
hamarkadaren hasieran (zientzilar-
iak gripea sortzen duen birusaren
aurkako txerto unibertsala ekoizte-
rik ez zegoela jabetu zirenean, hain
zuzen) garatzen hasi baitzen alor
hori eta oraindik sortu berritatz jo
daiteke.

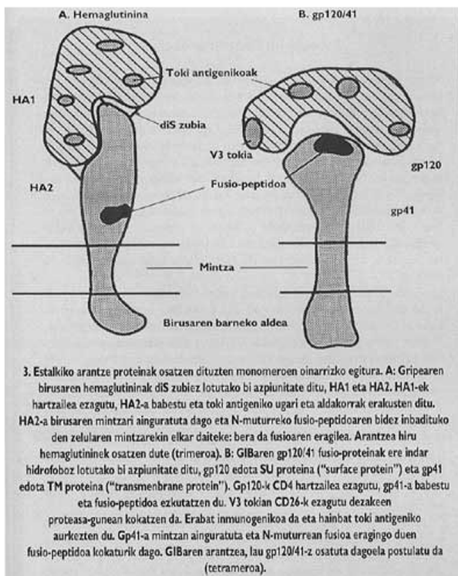
Espainiako INIAko Rafael Blasco
ikerlariaren hitzetan: "edozein birusi
buruzko ikerketa hilkid dago horrek
sortulako gaixotasuna tratatzeko
txertoa garatzen den unean". Blasco
jauna nafarreraia sortzen duen
Poxvirus-aren moduko birusen sarre-
ran estatuan dagoen espezialistatik
garrantzitsuena du. Nafarreriarren
birusa, gizakiok planetatik nahita
desagerrarazi dugun lehen izakia
omen da eta ondorioz, garrantzi
gubikotzat hartzen diren bere fami-
liakideen sarrerari buruz ardua
gehiegirik ez dagoela dio Blascok.
Planteamendu horren akatsa agerian
geratu da azken bolada honetan, gri-
pearen eta HIESaren izurriteak nola
gelditu ez dakigularik. Gaur egun
ezinezkoa zaigu hurrengo izurritea
eragingo duen birusa zein motakoa
izango den aurrikustea. Ezintasun
hori gainditzeko bidean, aurrerapau-
so garrantzitsua izango litzateke
edozein infekzio biriko tratatzeko
baliogarri izango litzatekeen terapia
unibertsala garatzea. Horretarako
halaber, nahitaezkoa da birusen
sarrera-prozesuak sakonki ikerzea.
Gripearen birusa, adibidez, geure
babes immunitarioaz trufatzen espe-
zialista da. Birusak eta antzeko beste
agente arrotzak ere neutralizatu
ahal izateko, agente arrotz horiek



2. Mintzadun birusek zelulatan barneratzeko erabil ditzaketen sarbide nagusiak. A: hartzaila espezifiko (laukiak) ezagutu eta gero, birusaren mintza zelularen mintz plasmatikorekin zuzenean fusioa daiteke arantze proteinen bidez (hauxe da GIBak erabiltzen duen bidea). B: hartzaila ezagutu eta gero, birusa, zelulak endozitatua da, hots, bisikula (endosoma) batean barneratuta. Endosomako pH azidoaz baliatuz, arantze proteinak aktibatuta eta mintzaren fusioa eragin daiteke (gripearen birusak erabiltzen duen bidea). Bi eratarik, genomadun kapsidea zelularen zitoplasmarara iristea da helburu nagusia. Azkenik, kapsidearen egitura galduta eta gero, genomak birukoak zelularen zitoplasmarara hel daiteke. Birusaren informazioa zelulan dago.

ezagutu eta desberdintzen alde
aurretik "ikasi" behar dute giza gor-
putzaren defentsek. Hori, txertoen
bidez lortzen da gaur egun. Txer-
toek agerian jartzen diete gorputz-
ko defentsei agente arrotzen identi-
tatea eta horrela, agente horiekin
bat egin behar duten antigorputzak
ekoiztu beharko dituzten zelulak
infekzioa gertatu baino lehen prest
egotea lortzen da. Gripearen kasuan
ordea, gauzak ez dira hain errazak.
Gripearen aurkako txertoak urtero
aldatu behar izaten dira, gripearen
birusaren zepa bakoitzak antige-
no desberdinak (hau da, antigor-
putzek identifikatu ahal dituzten
molekula birikoen talde desberdi-
nak) izaten baititu. Are gehiago,
birusak berak hurrengo belaunaldi-
tan aldatu egingo zaizkiola jakinik

molekula horiek agerian nahita jar-
tzen dituela dirudi. Horrela, erraz
sorraraz ditzakegu birusaren aurka-
ko antigorputzak, baina birusak
berak "maltzurki agerian jarritako"
molekula horiek baino ez ditu ezagu-
tuko. Bestela esanda, birusa zaha-
rrak edota zepa jakin batekoak era-
biliz lortutako txertoek eskaintzen
duten babesak ez du birus berri-
en edo beste zepatakoen kontra bali-
orik izango. Eta noski, birusaren iza-
ra edo "identitatea" ia urtero alda
daiteke. Jakina da bestalde, birusek
ez dutela ezer apropos egiten.
Beraien erreplikazio-tasa altua dela
kausa, hautespen-prozesuek inten-
sitate handiz eragin ohi dute biru-
sengan eta beren eboluzioa azkarra
izan ohi da. Eboluzio-prozesu
horretan birus-motarik aldakorre-



nak izaten dira laboraturakoak, hauek sistema immunitarioak gainditzeko erraztasun handiagoa izaten baitute. Gauzak horrela, urtero Atlantian dagoen Munduko Gripe-Zentruko ikerlariak hurrengo gripe-izurria eragingo duen errudunaren identitatea asmatzen sutsuki saiatzzen dira. Negua heldu baino bizpahiru hilabete lehenago, birusa identifikatu, purifikatu eta txertoa, kopuru handitan, prest izan behar du. Bestela, agure, gaixo kroniko eta bestelako immunodeprimiteak osatzen duten populazio-zati handi baten bizitza arriskuan legoke (zeharka bada ere, gripeak HIESak baino hildako gehiago eragiten omen du urtero). Gripearen kasuan, txertoa ez den beste irtenbide tera-

peutiko bat aurkitzeko duen garrantzia beraz, nabaria da.

Baina txertoen arrakasta-eguzen adibiderik ezagunena gaur zorigaitzoko ospea duen HIESaren agente birikoaren aurkako txertoa dugua. GIB (Giza Immuoeskasiaren Birusa) izeneko birus hori erretrovirus-motakoa da eta bere bizi-zikloa, tarte luzea ematen du ostalari-zeluletan integraturik. Beraz, ostalariari sartu eta gero birusaren informazio genetikoak zelularen informazio genetikoaren artean ezkutatu eta bertan latentzi egoeran mantentzen daiteke hainbat denboraz (egoera horrek hainbat urtez iraun dezakeela uste da). Horrelako birusen kontrako defentsarik nagusia infektiuriko zelulak detektatu eta suntsi-

tzea da, hau da, inmunitate zelular deritzon prozesua burutzea. Askotan, zelula bideituek agerian izaten dituzte beren azalean agente arrotzaren zatiak eta honela, nolabait esatearren, bere egoeraren berri ematen dute. Horrelakoetan, garbitze-funtzioa duten zelula espezializatuak "ikur" horiek detektatu eta zelula infektatuak suntsitu egiten dituzte. Zelula garbitzaileak, zelula T zitotoxikoak dira. Infekzio-egoeratan zelula hauek beroien hazkuntza bideratzen duten beste zelula bitartekariaren beharra daukate. Bitartekari espezializatuen funtzioa betetzen duten zelula horiek, linfozito laguntzaileak izaten dira; zehazkiago esanda, T4 motako linfozitoak. Gainera, linfozito horiek ezinbestekoak dira bestelako erantzun immunitarioak koordinatzeko. Tamalez, T4 linfozitoak GIB birusaren gogoko harrapakinak dira eta berez perfektua ez den defentsa-sistema hori akastunago bihur daiteke, GIBak eragindako infekzioaren ondorioz, bitartekari-lana egiten duten T4 linfozitoak desagertuz gero. Era honetara sistema kolapsora helduz gero, immuoeskasia sortzen da eta ondorioz, organismoa babesik gabe geratzen da edozein infekzioaren aurrean eta heriotza hel daiteke.

Infekzio-mota horrek, txertoaren garapena oztopatzen du. Batetik, txertoa eragin gutxiko sendabidea izango litzateke kutsatutako pertsonentzat, antigorputzek zelulatik at lan egiten dutenez kanpoko birus mihizatuak (hau da, estalkia ere badutena) baino ezingo baititu detektatu; latentzi egoeran dagoen GIB birusa detektatzina baita gure defentsentzako. Bestetik, orain artean eraginikorraren izan diren txertoak birus ahulagoak erabiliz prestatutakoak izan dira, hau da, eskala txikiko infekzioak eragin ditzaketen txertoak. Bistakoa denez, pertsona osasuntsu bati ezin zaio horrelako GIB-txertorik eman, itzulizina eta hilkorra den infekzioa eragiteko arriskua handiegia baita. Oztopo hori gainditzeko, txerto sintetikoak eta errekonbinanteak

erretrovirus

Material genetiko gisa ARN duen birusa; mota honetako birus askok minbiza eragiten dute eta mota honetako da HIESa eragiten duena ere.

inmunitate zelular

Linfozito (globulu zurri) eta makrofagen bidez lortzen den inmunitatea.

glikoproteina

Bere osakeran aminoazidoen gain azukre-molekula bat ere baduen heteroproteina edo proteina konplexua.

Imunogenikoa

Erantzun immunea eragiten duena.

endozitatu

Zelula batek endozitosi deritzen prozesuaren bidez zelulaz kanpoko zerbitu barneratzea.

endosoma

Zelula-nukleoaren osagai ez-desberdindua.

aminoazido

Karboxilo eta amino aldeak osatutako molekula organikoa. Zenbait aminoazido proteinen osagai dira.

fusio-peptido

Birusaren mintza eta zelula-mintza bat egiteko prozesuan marxan jartzen duen peptidoa.

peptido

Aminoazido-kopuru mugatu bat elkarri lotzean eratzen den molekula.

aztertzen ari dira gaur egun. Bi txerto-ereduak saiakuntza-fasean badaude ere, etorkizunean eraginkorrak izateko oztopo handi bat gainditu beharko dute: gripearen kasuan bezalaxe, GIBaren ezaugarri immunogenikorik nabarmenenak aldakorrenak dira aldi berean, birusak berak nahita erakusten dituela diruditen horietakoak. Zati immunogeniko aldazekin zeintzuk diren bereizterik izango bagenu, txerto eraginkorra prestatzeko aukera gehiago izango genuke. Horretarako eta aurrerago ikusiko dugunez, birusaren biologia sakonki ikertu behar da. Bitartean eta hurbileko etorkizunean, GIBaren kontrako txertoak ametsa dirudi. 1994ko abuztuaren hasieran Osakan egin zen Munduko HIES-Kongresura hurbildu ziren adituak horrela baieztatu zuten behintzat.

Gripe- eta HIES-pandemien arazak gaixotasun horiek sortarazten dituzten birusen biologia ikertzera eramaten gaitu. Biak estaldindun birusak ditugu, hots, mintz zelularen moduko mintz lipidiko batez inguratuta daude (1. irudia). Izatez, birioiek mintza beraiek jaiotako zelularen gantzik lapurtzen dute. Dena dela, birusen mintzek ez dituzte zelularen mintzeko proteina berberak edukitzen, arantze proteina deritzen glikoproteina biriko bereziak baizik. Proteina espezifikoki horietan egon liteke hain zuzen gripea eta GIBa bezalako birusen kontrako borrokaren kokxa. Gripe-birusaren sarrerari buruz munduko espezialistak nagusiena den Judith Whiteren hitzetan: "arantze proteinek ditugu sarrerarako funtsezko makinak, proteina balioaitz horiek sistema immunitarioa engainatu, zelula-tropismoa (zein zelula mota inbadituko den) mugatzen duen hartzaile zelularra ezagutu eta mintz zelular eta birikoa funtzionatzearen funtzioak betetzeko gai baitira". Aurrerago ikusiko dugunez, proteina horiek funtsezkoak dira prozesu horretan, aipatutako funtzio horietariko edozein blokeatuz gero, birioiek zeluletan sar-

Inbasio birikoaren prozesua

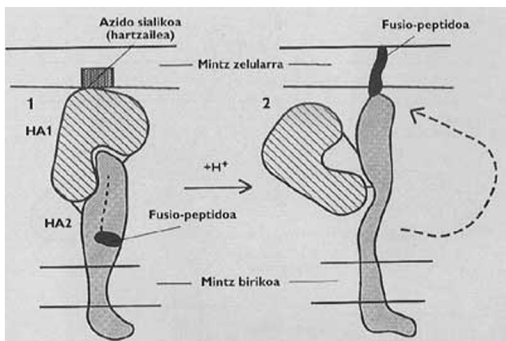
Arantze proteinen garrantzia hobeto ulertzeko, inbasio birikoaren prozesua azalduko dugu pausoz pauso. Inbaditu behar duten zelula sartu bitartean, birioiak odol-sisteman zein sistema limfatikoan (GIBaren kasu, adibidez) aurkitu behar dute eta geroa horretan, oso sentikorrek izan daitezke antigorputzen erasoekiko. **Dena den, birioiek badute egoera horri aurre egiteko modurik.** Antigorputzek ezagutu ditzaketen birioi-zatiak agerian dauden arantze proteinek baino ezin izan daitezkeenez (mintzeko lipidoak ez dira immunogenikoak), proteina horiek (3. irudia) zati horiek babesten eta ezkatatzeko funtzioa duen kapela moduko azpiunitate bat izaten dute. Azpiunitate hori ezinbestekoa da noski, sarrera-prozesua burutu ahal izateko. Gainera, agerian dauden talde horiek (toki antigenikoak) asko aldatzen dira belaunaldiz belaunaldi eta ondorioz, hurrengo infekzio-prozesuetan antigorputzek horiek ezagutzeko aukera oso txikia izaten da. Horretan datza, hain zuzen ere, arantze proteinen hasierako babes-funtzioa: birusa identitate aldatokorraz hornitzean.

Bere bidaiari arrakastaz basturirik egon bada, ostalari-zelula inbaditzeko parada izango du birioiak. Horretarako, kapela-itxurako azpiunitate horrek berak ostalari-zelularen azaleko molekuletako bat (hartzailea, 2. irudia) ezagutzea eta horrekin bat egitea lortu behar du. Molekula horri lotu eta gero, birioia, zelularen azaletik zintzilik geratzen da, hori gertatutakoan, sarreraren lehen etapa, bat egitearena, burutu dela esaten da.

Bat egitearena oso prozesu espezifiko da eta arantze proteinen kapelara talde egonkorrekin burutu behar dute halaberharrez eta beraz, antigorputzen erasoak bertara zuzentzeko itxerak izan litezkeela pentsa liteke, birus-belaunaldiaren zehar ez bailirateke aldatuko. Zientzilarik askoren itxaropanak talde horiek identifikatzea zuzendu dira aspalditik. Dena dela, beste arazo handi batekin egin du topo: birusak ostalari-zelularen hartzaile unibertsalak erabili ditzake batzeko prozesuan, hots, zelulak berak beste molekula eta substantziak ezagutu eta horiei batzeko erabili ohi dituen hartzaileak eta beraz, sistema immunitarioak berezkozkat jotzen dituzte birioiaren gune horiek eta ondorioz, ez du beraien kontrako antigorputzik ekoizten.

Ostalariarekin bat egin eta gero, birioiak, bere mintza ostalariaren mintz zelularrekin funtsatu eta kapsidea zitoplasmaren injekta dezake (2. irudia). Edo bestela, beste hainbat materialekin batera endozitatu dezake zelulak. Era **horretan birioiak zelularen berezko sarbidea erabiltzen du eta kapsidea** nukleotik hurbilago injekta daiteke (sarritan genoma birikoa nukleora garraiatu behar izaten denez, sarrera arret horrek abantailak dakarzikela pentsa daiteke). Lehen kasuan, hartzailearekin bat egiteko prozesua mintz birikoan ainguruta dagoen arantze proteina berraren azpiunitate aktibatzen du. Azpiunitate horrek mintz zelular eta birikoaren arteko fusioa eragiten duela uste da. Bigarren kasuan, endosomako pH azidua (endozitaturiko substantzien liseriketarako beharrezkoa) da arantze proteina hori aktibatzen duena. Nolanahi ere, orain arte basturirik izan diren azpiunitate hauen mintzen fusioa eragiteko gaitasuna aminoazidoen sekuentzia egonkor baten menpe daude: fusio-peptidoaren menpe. Fusio-peptidoa agerian jartzea eta mintz zelularen txertatzea da mintzak funtzionatzeko prozesuaren etapa mugaltzailea (4. eta 5. irudiak). Funtzionala izaten segitzeko, peptidoaren egitura eta konposaketa (aminoazido-sekuentzia) egonkorra izaten jarraitu behar du. Hortik datorriko birioiaren arantze proteinari zatiki hori arduraz handiz ezkatatzeko beharra. Agerian balego, antigorputzek erraz ezagutuko lukete eta organismoak birus-belaunaldi guztiak neutralizatzen gaitasuna izango luke. Bera dugu hortaz, sarrera-prozesua inbilitzeko erabili dezakegun beste itua.

Azkenik, injektaturiko kapsidea desegin egiten da zelularen zitoplasmara eta birioiaren genoma, aske dagoelarik, erreplikazioa bideratzen has daiteke. Une horretan, birusa, edo zehatzago esanda, birusaren informazio genetikoa, jaun eta jabe da. Oso zaila da maila horretan infekzioa geratzeko eta zelula galdutzat jo dezakegu (informazio birikoa zelularen menperatzeko gai baita). Izan ere, infekzioa ez sakabanatzeko organismoari gelditzen zaion babesik eraginkorra birioi berriak sortu baino lehen zelula hiltzea da.



4. Endosomako pH azidoak eragindako hemaglutininarean aktibazio-mekanismoa. 1: HA1-ek hartzaila den mintz zelularreko azido silialko ezagutu eta batu egiten du. Birusa mintz zelularretik "eskegita" gelditu eta endozitatua da. 2. Endosomako inguru azidoan proteinaren hainbat talde protonatu eta aldaketak konformazional bat gerta daitezke, HA1-a deshelkartzeko eta HA2 askeak, labainaren antzera zabaldu eta gero, fusio-peptidoa mintz zelularrean txertatzeko gaitasuna erakusten du.

tzeko duten gaitasuna arriskuan egongo litzateke eta. Sarrera gerarazten saiatzea metodo egokia izan liteke infekzio birkoaren aurkako borrokan. Horretarako ordea, arantze proteinen funtzioa eta egitura ondo ezagutu behar ditugu. Proteina horien zati funtzionalak zeintzuk diren ezagututa eta ostalarian sartzeko beharrezkoak dituzten faktoreak argituri, sarrera gerarazteko bideak diseinatzeko has gintezke. GIB eta gripearen birusen estalkiko arantze proteinak paradigmakoak dira zentzu horretan. Horien egitura eta funtzioak dira gehien ikertu direnak (3-5. irudiak). Mintz-proteina horiek egitura oligomeroikoa dute, hau da, hainbat modulu desberdinez osatuta daude. Gripe-birusaren arantze proteina, hemaglutinina, heterotrimeroa da, hau da, bi azpiunitate desberdinez, HA1 eta HA2-z, osaturiko hiru monomeroz eraikita dago. Kapelako azpiunitatea HA1-a da eta fusio-peptidoa duen azpiunitatea HA2-a. Azken hori da endosomako pH azidoaz aktibatutakoan, fusio-

-peptidoa agertarazi eta helburu-zelularen mintzen txertatzen dena. GIBaren arantze proteina tetrameroa da, hau da, gp120/41 izeneko lau monomeroz osatuta dago. Birus horretan, fusio-peptidoa duen azpiunitatearen (gp/41 izeneko) aktibazioa gripearen birusaren zeharo desberdina da. Aktibazioa gerta dadin, azpiunitate hori kapelan dagoen gp120 izeneko azpiunitateak askatu behar da iaz arte guztiz argi ez zegoen mekanismoa Begiz. Gp41-a bi urratsetan askatzen da. Lehenan gp120-a linfozitoaren CD4 hartzaila ezagutu eta harekin bat egiten da. CD4-a ezagutzea ezinbestekoa da mintzen arteko fusio-prozesua hasteko, baina ez du azpiunitate fusogenikoa aktibatzen. Ikerlariek ikusi zutenek, GIBak ez ditu infektzatzen injinerutza genetikoak sortutako gizakiaren antzeko CD4 hartzaila duten arratoi-zelulak, nahiz eta zelula mutante horiek T4 linfozitoak adinako birusarekin bat egiteko gaitasuna erakutsi. Hots, arratoi-zelula mutanteetako CD4 hartzaila horrek gizakiagan bezalaxe

funtzionatzen zuen (birusari batzeko gai zen) arren, hartzailaekin bat egitea ez zen nahikoa fusioa bideratzeko. Beraz, CD4 hartzaila ez gain, beste faktore meroiotsuren batek eragin behar zuen gizakion T4 linfozitoen mintzetan, zelula horiek GIBarekiko sentikorrak izateko. Hori dela eta, GIBak bigarren hartzaila espezifikoren bat izan behar zuela postulatu zen orduan. 1993ko udazkenean, Pasteur Institutuko Ara Hovanessiaren taldeak hartzaila hori identifikatua zuela plazaratu zuen. Aspalditik zen ezaguna Gp120-ren azalean dagoen V3 (3. irudia) toki antigenikoaren kontra sortutako antigorputz monoklonalek infekzioa geraraz zezakeela. Gaur egun saiatzen ari diren gp120-an oinarritutako txerto sintetikoek balizko arrakasta toki hori ezagutzeko gai liratekeen antigorputzek eskaini lezaketen babesaren menpe legoke. Toki horretan aminoazido-sekuentzia iraunkor bat dago, hots, belaualdiz belaualdi aldatzen ez den aminoazido-sekuentzia bat. Zergatik da berezia toki hori? Sekuentzia iraunkor hori "consensus" sekuentzia da. Proteasak proteinak zaitzen dituzten entzimak dira. Hala ere, entzimek ez dute nonahi mozten katea proteoikoa, aminoazido-sekuentzia jakin batzuk dauden lekuetatik baizik. Sekuentzia horiei "consensus" sekuentzia esaten zale. Proteasa-mota bakoitzak "consensus" sekuentzia bakarra ezagutzen du eta ez besterik. V3-ko sekuentzia gizakiaren proteasa berezi batzuk baino ezin dute ezagutu eta horietariko bat T4 linfozitoaren azalean dagoen CD26 izeneko molekula hartzaila da. Pasteur Institutuko taldeak frogatu zuenez, ostalarian sartzeko, GIBak beharrezkoa du CD26-ren aktibitate proteasikoa. Horren ezean, ez dago infekzioirik. Are gehiago, CD26-ren kontra egoiztatutako antigorputz monoklonalak (CD26-rekin baino ezin direnak bat egin), edozein zelula-motan GIBaren sarrera saihesteko gai ziren. Gainera, normalean CD4-rik eta

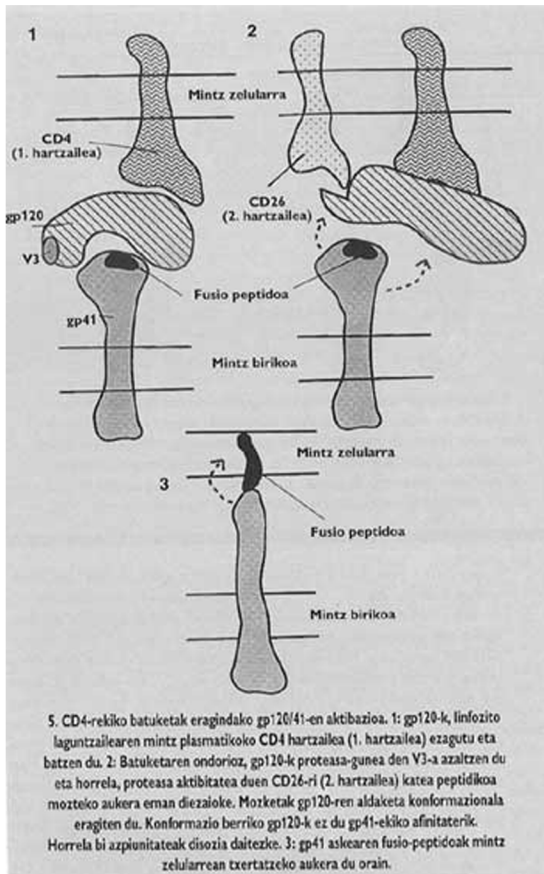
monomero
Bere berdin
erreakzioa
dezakeen
molekula.

monoklonal
Zelula-klon
beretik
sortutako.

konformazio
Atomo bati lotutako beste
atomo edo erradikalen
kokiera tridimensionalak

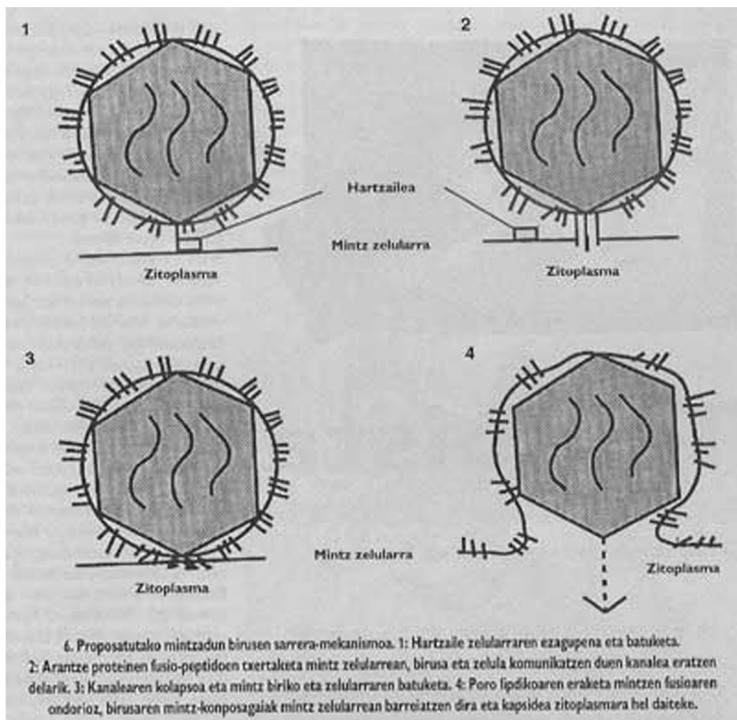
CD26-rik ez dauzkaten zelulek molekula horiek ekoiztu ditzaten eraginez gero, edozein zelula-mota GiBaz infektatzeko sentikor bihurtzea eragiten zuela aldarrikatu zuten talde horretako zientzialariek. Horixe litzateke beraz, aipatu dugun faktore misteriotsua. Aurkikuntza horren arabera, gaur egun proposatzen den gp41-aren aktibazio-mekanismoaren bigarren pausuan, CD26-k moztu egingo luke katea proteikoia CD4-ri batuta ligokeen gp120-ren V3 tokian. Mozketaren ondorioz, gp120-ren konformazioa aldatu egingo litzateke eta horrek gp41-ekiko afinitatea murriztea erakarriko luke.

Afinitate-galerak, gp41-a helburu-zelularen mintzaren inguruan asatzea eragingo luke. Era horretan, fusio-peptidoa modu zuzenean txertatuko dela ziurtatzen da. Sarreraren eskema orokorra osatu gabe dago oraindik. Hartzailari batzea eta fusio-peptidoak txertatzea beharrezko pausuk direla jakin arren, oraindik ez dakigu birusaren eta helburu-zelularen mintzen arteko fusioa nola burutzen den. Hala ere, une honetan ditugun datu esperimentalek aditzera ematen digutenez, honako mekanismo ez-espezifiko hau izango litzateke (6. irudia) fusioa burutzearen kausa: fusio-peptidoak txertatu eta gero, fusioa eragin duen arantze proteinak birusa eta zelula komunika ditzakeen kanal bat eratzin du (pausu horrek oinarri esperimental handia duela esan dezakegu) eta ondoren, oraindik argi ez dagoen mekanismo bati esker kanaleak kolapsoa jasaten du eta birusaren mintza eta zelularena elkarren ondoan jartzen dira (pausu hori horrela gertatzen dela ziurtatzen duen esperimentu gutxi dago oraindik) eta, azkenik, mintzek bat egitearen ondorioz, zelularen eta birusaren mintzetako lipido eta proteinak nahasi egiten dituen poro lipidiko bat eratzin da puntu jakin batetan (hau esperimentalki frogatuta dago). Poroa zabalduetakoan birusaren kapsidea



zelularen zitoplasmaria heltzeko aukera izaten du. Oraindik ez dakigu prozesu orokor horiek zein neurritan izango zaizkigun baliogarriak birusen sarrera inhibitzeko, baina inhibizio hipotetiko hori gauzatzeko bide posibleak jorratuz joan gintezke. Halaber, prozesuaren oinarriko mekanismoen xehetasunak argitu ahal, irtenbideak aurkitzeko aukera gero eta handiagoa izango da. Izan ere,

deskribatutako sarrera-prozesua inhibitzen saiatzea ez da burutapen soila, gaur egun jadanik praktikan jartzen ari den errealitatea baizik. GiBaren infekzioa gerarazteko asmoz, CD4 hartzailarean zatiki soulgarriak erabiltzen ari dira jada terapia baten oinarri gisa. Birioiak zatiki horiekin bat egin eta inaktibatuz egingo direlaokan daude ikerlariak. Arestian aipatu dugunez, gp120-n oinarritutako hainbat txer-



to sintetiko saiateri ari da peptido honen toki immunologikoan kontrako antigorputzak GIBaren infekzioa gerarazteko gai izango direlako esperantzan. "In vitro" ikerketek sintesi kimikoz lortutako fusio-peptidoek GIBaren sarrera ekidin dezaketela erakutsi dute. Ez dakigu oraindik zein izan daitekeen inhibizio horren zergatia, baina baliteke peptido aske horiek distortsioak eragitea arantze proteinen erakitako kanalen egiturari. "In vitro" egindako esperimentuetan ikusi denez, V3-k dituen hainbat sekuentziaren antzeko sekuentziak dituzten zenbait peptido sintetiko sarrera inhibitzeko gai dira. Itxuraz, peptido horiek CD26-ren batze-prozesua

gerarazteko gauza izan daitezke. Gripe-infekzioak tratatzeko asmoz, hemaglutininaren fusio-peptidoa askatzea inhibitzeke gai diren farmakoak diseinatzen ari dira. Farmakohoriek HA2 azpiunitatearekin bat egingo lirateke, peptidoa kokatzen den gunetik hurbil, eta tapoi baten moduan, fusio-peptidoa mugitzea oztopatuko lukete. Egon badaude poro lipidikoak eratzea saihesteko gai diren agenteak, birusaren eta zelularen mintzak bat egitea oztopatzeko erabil litezkeenak, apika. Birusaren sarrerari buruzko ikerketa hasi berria da. Etengabeko saiakera zientifikoan irtenbide ugari agertuko dela pentsa daiteke. Naturala baimena ematen digun uanean, per-

teonengan erabili ahal izango den terapia antibirikoak diseinatzeko ordua helduko da. Terapia hori sarrera-prozesua inhibitzean izan lezake oinarria. Une hori iritsi bitartean, gaur egun argi dagoena zera da: infekzio birikoaren eremuan, txertoena bezalako ikerkuntzaren alderdi bakar batean iharduteak ez ditu irtenbide posible guztiak ekarriko. Sarrera birikoan parte hartzen duten oinarritzko mekanismo molekularrak ulertzeko ahaleginek ere eragin handia izango dute terapia posibleak bilatzeko orduan.

* CAF-Elhuyar sarietara aurkeztutako artikulua