

СРС : Факторы свертывания КРОВИ

Аубакирова Айша 4680М

A decorative graphic element consisting of several horizontal lines of varying lengths and colors (teal, light blue, white) extending from the right side of the slide towards the center.

Факторы системы свертывания крови

- В системе свертывания крови имеются **плазменные** и **тромбоцитарные** факторы
- В активированной форме 6 плазменных факторов крови и калликреин – это сериновые протеазы. Механизм свертывания представляет собой каскад реакций ограниченного протеолиза белковых факторов, что в конечном итоге приводит к полимеризации последнего продукта - **фибрина**.

Факторы системы свертывания крови

Название	Мол. масса	время	Функция
кДа	полу жизни		
Фибриноген (I)	340	3 дн.	структурная
Протромбин (II)	72	4-5 дн.	профермент
Тканевой ф-р (III)	37		активатор
Ионы Ca (IV)			кофактор
Проакцелерин (V)	330	1 дн	кофактор
Проконвертин (VII)	50	5 ч	профермент
Фактор VIII (антиге- мофильный A)	330	10 ч	кофактор
Фактор IX (антиге- мофильный B)	56	20 ч	профермент
Фактор X	56	3 дн.	профермент
Фактор XI	160	3 дн.	профермент
Фактор XII	80	3 дн.	профермент
Фактор XIII (тромбо- цитарный)	150	12 дн	профермент
Прекалликреин (плазменный)	80		ф-р контактной активации
ВМК	110		ф-р контактной активации

Домены, присутствующие в факторах системы свертывания

- Крингл-домен. Протромбин (фактор XII) и ферменты системы фибринолиза содержат участки с 80 аминокислотами, имеющими форму петли в виде сплюснутого пузырька (крингл-домен). Обеспечивает взаимодействие с другими факторами гемостаза
- EGF-домен. Факторы VII, X, IX и XII содержат последовательность из 50 аминокислот, гомологичную таковой фактора роста эпидермиса (EGRF). Эти домены обеспечивают связывание факторов с рецепторами поверхности клеток или рецепторными доменами факторов V и VIII.
- Ароматические аминокислоты. Протромбин, факторы VII, IX и X содержат последовательность Phe-Trp-X-X-Tyr, в которой ароматические боковые цепи экспонированы наружу, создавая гидрофобный участок, взаимодействующий с мембранами клеток.
- Домены фибронектина. Фактор XII содержит два участка, гомологичных фрагментам фибронектина типа I и II. Фрагмент типа II принимает участие во взаимодействии с коллагеном

Фактор XIII

- Две формы: плазменная и тромбоцитарная.
Плазменная: тетрамер из двух пар цепей (α и β), тромбоцитарный содержит только α -цепь.
- Активация фактора XIII (плазменная форма) происходит в 2 этапа: сначала под действием тромбина или X_a происходит расщепление α -цепи с освобождением пептида активации, а затем тетрамер распадается с образованием активного димера из состоящего из 2 α -цепей.
- Активированный фактор XIII катализирует образование ϵ -(γ -глутамил)-лизиновых связей между полипептидами в комплексах белков. Под действием фактора XIII происходит «сшивание» мономеров фибрина в полимер, а также «пришивание» α_2 -антиплазмина, коллагена и фибронектина.

- Факторы V и VIII (антигемофилийный A) выполняют сходные функции. Они обеспечивают связывание витамин К-зависимых активированных факторов IX и X с фосфолипидами. Наличие таких взаимодействий увеличивает эффективность реакций активации в 100000 раз.
- Факторы V и VIII синтезируются как полипептиды. Оба белка содержат по 2 домена, гомологичных церулоплазмину, по 2 гомологичных С-домена и большой В-домен, который отщепляется при активации факторов. Фактор VIII подвергается протеолизу в С-концевой части В-домена, в крови присутствует в виде набора гетеродимеров, взаимодействующих с ионами Ca.

Белки - активаторы протеаз системы свертывания крови

- Факторы V и VIII активируются под действием тромбина или фактора Ха. Тромбин расщепляет фактор V по остаткам аргинина (709, 1018, 1545), а фактор VIII – по остаткам Arg 372, 740 и 1689. В активированной форме фактор V – гетеродимер (A1-A2/A3-C1-C2), а фактор VIII – гетеротример (A1/A2/A3-C1-C2), субъединицы которых взаимодействуют при участии ионов Ca. С-концевые участки этих факторов взаимодействуют с фосфолипидами.

Фактор фон Виллебранда

- В плазме крови фактор VIII циркулирует в виде комплекса с фактором фон Виллебранда (vWF) – адгезивным белком, обеспечивающим связывание тромбоцитов с субэндотелиальными структурами и склеивание тромбоцитов при агрегации. Кроме того, vWF повышает стабильность фактора VII и его защиту от инактивации протеином С.
- . Недостаточность этого фактора приводит к увеличению риска кровоизлияния (болезнь фон Виллебранда), в сочетании с гипертонией увеличивает риск мозгового кровоизлияния.

Болезнь фон Виллебранда — врождённое отсутствие мультимерных форм фактора фон Виллебранда, необходимых для агрегации тромбоцитов. Проявляется как геморрагический синдром, характеризующийся тенденцией к кровотечению из слизистых оболочек, увеличением времени кровотечения

Тканевой фактор (III)

- Трансмембранный гликопротеид, выполняющий функции рецептора фактора VII, модулирующий его активность. Активность фактора III зависит как от белка, так и от фосфолипидов мембраны клеток. Связывание одноцепочечной формы фактора VII с фактором III изменяет структуру фактора VII так, что становится возможным его расщепление на двухцепочечную форму, которая в комплексе с фактором III активирует X и XI факторы свертывания крови, что инициирует каскад коагуляции.
- Высокое содержание фактора III характерно для мозга, миокарда, клеток эпидермиса и эпителия, выстилающего слизистые оболочки. Клетки эндотелия и моноциты могут экспрессировать фактор III под действием цитокинов, эндотоксина, окисленных ЛНП и иммунных комплексов, обеспечивая образование внутрисосудистых тромбов при ряде заболеваний.
- Фактор III состоит из 263 аминокислот, отдаленный родственник суперсемейства белков, включающего рецепторы гормона роста, ИЛ-1-7. Связывание фактора VII с фактором III стимулирует миграцию ГМК, рост и метастазирование опухолей. Избирательное повреждение гена фактора III приводит к аномалиям в развитии сосудов.

- Последовательность каждой из цепей кодируется своим геном, которые возникли в результате дупликации одного гена-предшественника.
- γ -цепь существует также в минорной форме (около 10%), у которой в результате альтернативного сплайсинга С-концевой тетрапептид заменен на 20-членный пептид. Фибриноген с удлиненной цепью менее эффективно взаимодействует с тромбоцитами.
- Обнаружены полиморфные участки в $A\alpha$ -цепи (Thr/Ala₃₁₂) и в βB -цепи (Arg/Lys₄₄₈). У мужчин, гомозиготных по Arg 448 уровень фибриногена в крови ниже, чем у гетерозигот и гомозигот по Lys₄₄₈. Кроме того, есть полиморфизм в области промотора В-гена. Т.о. уровень фибриногена частично определяется генетически.
- Фибриноген подвергается множественной посттрансляционной модификации: гликозилированию, фосфорилированию, сульфатированию (Tyr 418, 422) минорных γ -цепей и гидроксигликованию Pro₃₁ в β -цепи.
- В $A\alpha$ -цепи фосфорилируются Ser₃ и Ser 345. Степень фосфорилирования второго Ser влияет на структуру фибринового геля: дефосфорилированный белок образует при полимеризации более толстые нити, фосфорилированный белок более устойчив к протеолизу.

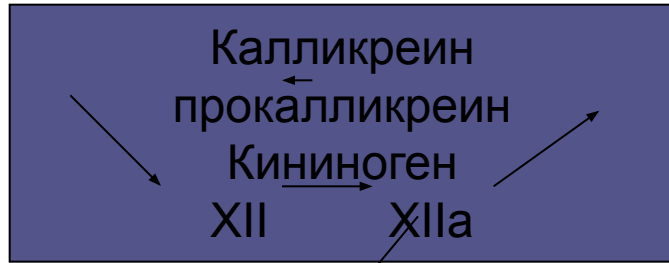
Фибриноген

- Синтез фибриногена значительно повышается при многих заболеваниях, его синтез стимулируется ИЛ-6.
- Уровень фибриногена в крови увеличивается 1) с возрастом, 2) при гиперлипидемии, 3) курении и 4) приеме пероральных контрацептивов.
- Максимальная концентрация фибриногена в крови в зимние, минимальная – в летние месяцы.
- Увеличение уровня фибриногена рассматривают как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Фибриноген влияет на вязкость крови, повышает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Он накапливается в области атеросклеротических бляшек. Фибрин и продукты его расщепления стимулируют пролиферацию ГМК и моноцитов.

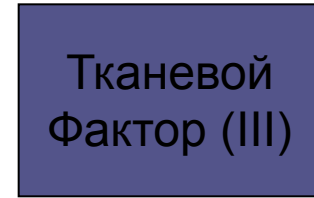
- # Активация свертывания крови
- Свертывание крови – результат серии реакций, в которых путем ограниченного протеолиза образуются активные компоненты системы свертывания. Многоступенчатость и ферментативная природа реакций активации обеспечивает возможность мощного «усиления сигнала» и эффективность контроля, который должен происходить локально в области повреждения стенки сосуда
 - Существуют два пути активации свертывания крови: внутренний и внешний.

свертывания крови

Внутренний путь



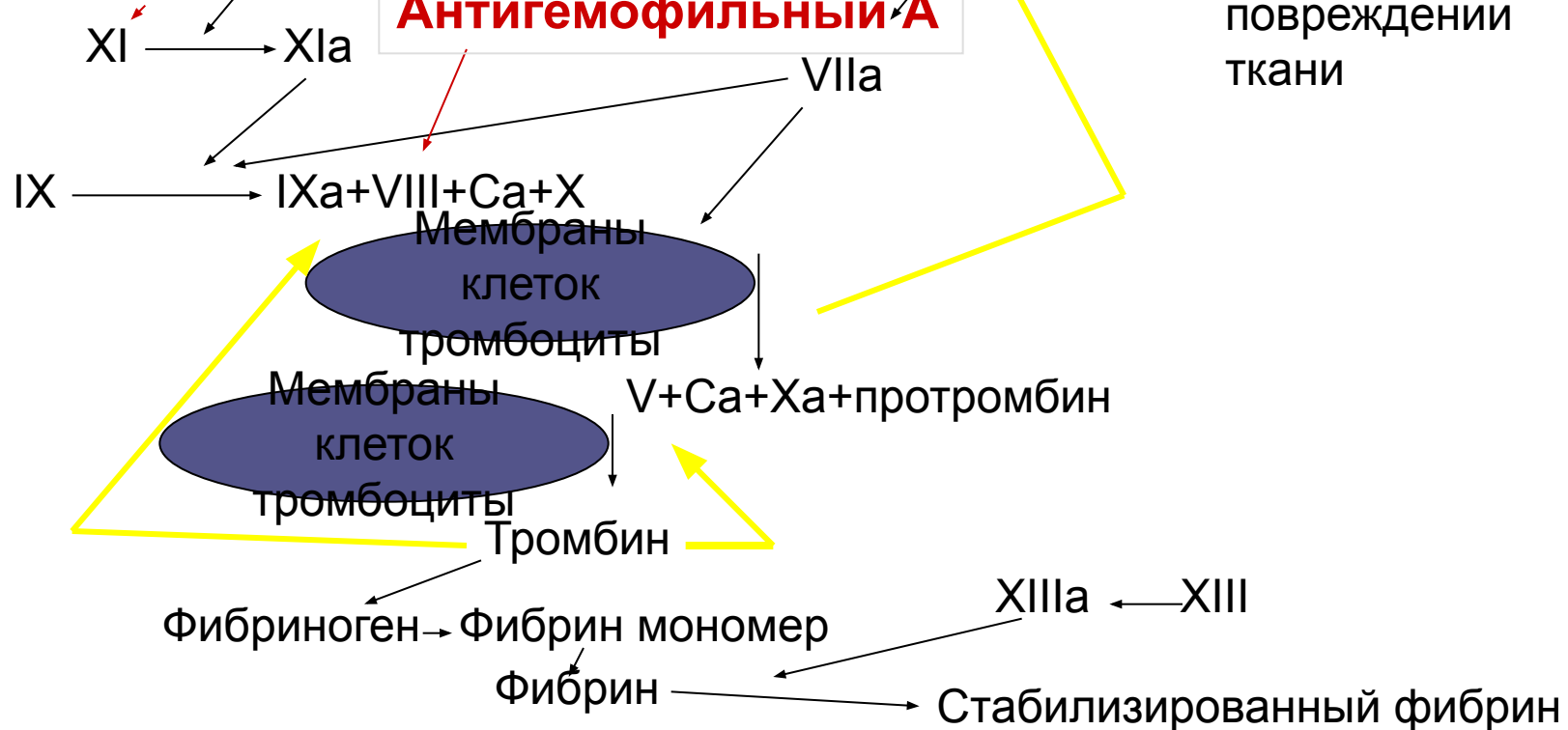
Внешний путь



Появляется при повреждении ткани

Антигемофильный В

Антигемофильный А



Кинин-калликреиновая система

- Кинин-калликреиновая система состоит из небольших полипептидов, а также набора активирующих и деактивирующих компоненты ферментов.
- Освобождение кининов из кининогенов происходит под действием трипсиноподобных сериновых протеиназ - калликреинов, локализованных в плазме крови (плазменный калликреин) и в тканях некоторых органов
- Это группа белков крови, играющих роль в воспалении, контроле артериального давления, коагуляции и возникновении болевых ощущений. Важнейшими компонентами данной системы являются брадикинин, коагуляции и возникновении болевых ощущений. Важнейшими компонентами данной системы являются брадикинин и каллидин
- Высокомолекулярный кининоген (ВМК) синтезируется в печени наряду с прекалликреином. Не обладает каталитической активностью.
- Низкомолекулярный кининоген (НМК) синтезируется местно, многими тканями и секретируется вместе с тканевым калликреином.
- ВМК и НМК образуются в результате альтернативного сплайсинга ВМК и НМК образуются в результате альтернативного сплайсинга одного гена.
- Прекалликреин - предшественник калликреина плазмы крови является гликопротеином, представленным одной пептидной

- В плазме крови человека присутствуют два кининогена: высокомолекулярный кининоген (ВМК) и низкомолекулярный кининоген (НМК), синтез которых кодируется единым геном, локализованным в хромосоме 3.
- Ген кининогена содержит 11 экзонов, девять из них образуют три триплетных экзона. Экзон 10 содержит общую для двух кининогенов кининовую последовательность (экзон 10a) и особую С - концевую последовательность ВМК (экзон 10b), а экзон 11 кодирует уникальную С - концевую последовательность НМК. Альтернативный сплайсинг первичного транскрипта кининогенового гена образует две различные мРНК, специфичные соответственно для ВМК и НМК
- Кининогены могут обратимо связываться с тромбоцитами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками
- Во всех случаях для связывания кининогенов с клетками необходим Zn^{2+} . При связывании с клетками ВМК контролирует их функции. Взаимодействие ВМК (D3) с тромбоцитами, скорее всего через тромбоспондин, угнетает активность тромбоцитарного кальпаина и подавляет агрегации тромбоцитов, стимулированной тромбином, препятствуя тем самым связыванию последнего с клетками

Связывание фактора XII (фактора Хагемана) с компонентами субэндотелиального слоя, активированными тромбоцитами, мицеллами из фосфолипидов или бактериальными полисахаридами изменяет его конформацию, так что:

1) он становится чувствительным к расщеплению калликреином; 2) в комплексе с кининогеном повышает активацию прекалликреина, т.е. образуется большое количество фактора активированного фактора XIIa

Начальный этап – расщепление фактора XII по Arg353 с образованием фермента, состоящего из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями. Протеазная активность находится в легкой цепи, а в тяжелой – домены взаимодействия.

Калликреин может расщеплять далее по Arg334 и Arg343, что приводит к потере второй цепи и способности взаимодействовать с партнерами.

Активация фактора XI

- Далее фактор XIIa активирует фактор XI, расщепляя в нем связь с Arg369, образуя легкую и тяжелую цепи, соединенные дисульфидными мостиками (как и в случае с калликреином).
- Наследственный дефицит фактора XII и каллекреина не проявляется как повышенная кровоточивость

Активация фактора IX

- Фактор XIa активируется в результате расщепления связей Arg145-Ala146 и Arg180-Val181 с освобождением пептида активации. Может происходить как под действием XIa, так и комплекса фактора VII с тканевым фактором в присутствии Ca, причем оба пути примерно одинаково эффективны. Симптомы кровоточивости у больных с дефицитом фактора XI менее выражены, чем у больных с дефицитом факторов IX или VIII, что свидетельствует об их физиологической значимости.

Активация фактора X

- Активация фактора X под действием фактора IXa происходит на поверхности фосфолипидов при участии ионов Ca и фактора VIIIa, который обеспечивает связывание и оптимальное взаимодействие факторов IXa и X, увеличивая скорости реакции в 100 000 раз.
- И вновь фактор X состоит из двух цепей, взаимодействующих за счет образования дисульфидных связей, образуются они вследствие расщепления связей Arg139-Arg140 и/или Arg142-Ser143. Активация фактора X происходит вследствие расщепления связи Arg194-Ile195 в N-концевой части цепи с освобождением пептида активации. Другой важный компонент активации фактора X – комплекс тканевого фактора и фактора VIIIa

Внешний путь активации

- При контакте крови с клетками, экспрессирующими тканевой фактор (ТФ), фактор VII связывается с ТФ с K_d 3 нм. Образование комплекса увеличивает чувствительность фактора VII к протеолизу, приводящему к расщеплению связи Arg152-Phe153. Активация происходит под действием следов факторов X и IX, а также вследствие аутоактивации. В плазме около 1% фактора VII постоянно находится в двухцепочечной форме, которая без ТФ не ингибируется антитромбином III и не может активировать свои естественные субстраты: факторы X и IX.
- Фактор VII может активироваться и под действием фактора XIIa

Образование тромбина

- Фактор X, активированный на поверхности фосфолипидов комплексом IXa-VIIIa или комплексом фактор VIII- TF, образует комплекс с фактором V и протромбином. В результате последовательного расщепления двух связей в молекуле протромбина (Arg320-Пез21) образуется мейзотромбин, состоящий из двух половин молекулы, соединенных дисульфидной связью.
- Мейзотромбин связывается с протеином C и активирует вазоконстрикцию. После гидролиза в мейзотромбине связи Arg271-Thr образуется N-концевой фрагмент активации протромбина и молекула α-тромбина, состоящая из двух цепей, соединенных дисульфидной связью. А цепь состоит из 49 аминокислот, но у человека от нее может отщепляться 13 аминокислот без изменения активности. Протеазный и субстрат-связывающие центры находятся на В-цепи (259 аминокислот).
- После протеолиза тромбин диссоциирует из комплекса и обеспечивает следующие функции: прокоагулянтная антикоагулянтная, вазоактивная и митогенная. Он обеспечивает превращение фибриногена в фибрин и активирует фактор XIII, стабилизирующий фибрин. Кроме того, он активирует свое образование, оказывая прокоагулянтное действие.

- ## Функции фосфолипидов
- Ограничение свертывания крови участком повреждения достигается за счет локализации участников реакции на поверхности поврежденных или стимулированных клеток. При этом необходимо участие клеток, содержащих ТФ, и активированных тромбоцитов.
 - Наружный слой мембраны содержит холиновые фосфолипиды, внутренний - фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин, обладающие прокоагулянтными свойствами. Асимметричное распределение определяется флиппазой и АВС-транспортером. Повышение внутриклеточной концентрации Са ингибирует транспортер, снижает поверхностный уровень прокоагулянтных фосфолипидов.

Система противосвертывания:

- Аннексин V: секретируется из эндотелиальных клеток и оказывает локальное антикоагулянтное действие, связываясь с прокоагулянтными фосфолипидами (напр. Фосфатидилсерином)
- Ингибиторы сериновых протеаз: в основном из семейства «серпинов», кроме того, ИПТФ (ингибитор пути тканевого фактора) и α -макрोगлобулин.

Система фибринолиза: плазминоген и плазмин

- Фермент, расщепляющий фибрин – плазмин, образуется при активации плазминогена (24 S-S связи, 5 крингл-доменов).
- Крингл-домены связывают плазминоген с фибрином. От молекулы плазмина освобождается N-концевой пептид, что активирует гидролиз фибрина. Рабочая форма плазмина – две цепи с соединенные дисульфидными связями. Наиболее чувствительна к протеолизу плазмином С-концевая часть цепи фибрина. Полная потеря свертываемости – после отщепления одного из D-доменов, являющегося периферическим участком полимеризации.
- Один из тканевых активаторов плазминогена – урокиназа (EGF, крингл и каталитический домен).
- Культура гемолитического стрептококка производит стрептокиназу, образующую комплекс с плазминогеном, в результате чего формируется активный центр протеазы.