



СИСТЕМИ ТЕРЕЗИ ГЕМОСТАЗУ

Що більше знайомишся з наукою, то більше любиш її.

М. Г. Чернишевський

Людський організм – неймовірно складна система. Кожен з численних елементів цієї системи постійно змінюється сам та змінює інші її елементи. У жодній частинці людського тіла ні на мить не спиняються складні біохімічні перетворення, реакції обміну енергією та інформацією всередині організму та з навколишнім середовищем. Такий стан, у якому існує організм, називається станом *динамічної рівноваги* або *гомеостазом*.

Важко навіть уявити, не те що досягнути, складність регуляторних механізмів, залучених до підтримки гомеостазу. Безперечно, для регуляції потрібен неперервний зв'язок між усіма елементами надскладної системи – організму. Такий зв'язок забезпечують *інтеграційні (об'єднувальні) системи*, вони пронизують увесь організм, забезпечують зв'язок між усіма його елементами, забезпечують, наскільки це можливо і потрібно, його біохімічну та фізичну однорідність. Однією з таких систем і є система кровообігу.

Саме система кровообігу забезпечує транспортування поживних речовин та кисню, необхідних для функціонування організму. З кров'ю надходять до органів-мішеней гормони – хімічні сполуки, що здатні регулювати найрізноманітніші

процеси. І саме в крові циркулюють клітини імунної системи, що знешкоджують чужорідні, часто хвороботворні, агенти, що постійно потрапляють в організм. Це вже не кажучи про підтримку сталої температури тіла, що є необхідною умовою функціонування ферментів. А тепер згадаймо, що усі ці, та й багато інших, функцій системи кровообігу повинні здійснюватися одночасно. Спадає на думку велетенський замкнений і вигадливо розгалужений конвеєр із сотнями й тисячами механізмів, які щось на нього кладуть, знімають, щось видозмінюють... І постійно працюють, без перерв і зупинок для ремонту. Зрозуміло, що для підтримки цього «конвеєра» у робочому стані потрібні особливі регуляторні механізми, не менш складні, як він сам. І що найголовніше – ці механізми повинні не лише підтримувати його нормальне функціонування, а й оперативного, без «зупинки виробництва» усувати усі дефекти.

Повернемося тепер до кровообігу. Система покликана підтримувати кровообіг у «робочому стані» об'єктивно мусить зіткнутися із двома головними загрозами. Перша – *локальне припинення руху крові*. І нехай вас не вводить в оману слово «локальне», тобто, обмежене. Наприклад, локальне припинення руху крові у коронарній (серцевій) артерії стає причиною інфаркту міокарда, що нерідко закінчується ле-

тально – припиненням функціонування усіх систем організму; а припинення кровотоку в судинах мозку призводить до інсульту.

Проте, не забуваймо і про другу загрозу – *крововтрату*. Система регуляції кровообігу повинна запобігати крововтраті, інакше будь-яке ушкодження судини було б летальним для організму. При зовнішньому пошкодженні кров просто банально виливалася б, унеможливаючи кровообіг; при внутрішньому – кров виходила б із судин, механічно здавлюючи органи і зупиняючи обмінні процеси (до речі, саме так і відбувається при одному з видів інсульту – геморагічному інсульті).

Як бачимо, система регуляції кровообігу повинна забезпечувати *вчасну зупинку кровотеч*. Механізмом цього є *зсідання крові*. Яким же чином одна й та ж система може поєднувати у собі дві абсолютно протилежні функції? Це ми й спробуємо з'ясувати.

Система регуляції кровообігу отримала назву – гомеостаз, за аналогією з гомеостазом, що вже саме по собі свідчить про неабияку складність цієї системи.

Гомеостаз – біологічна система, яка забезпечує, з одного боку, збереження рідкого стану крові, а з іншого – попередження кровотеч. В організмі ці ланки системи гемостазу тісно взаємопов'язані і не можуть функціонувати окремо (рис. 1).

Зверніть увагу на структуру рисунку. На ньому умовно показано систему зсідання крові – спрямована на припинення крововтрати шляхом утворення тромбу, та *система фібринолізу* – покликана руйнувати тромби, забезпечуючи кровотік. Всі білкові фактори зсідання та компоненти системи фібринолізу зближаються на *ендотелії*. Так само на ендотелії відбуваються і основні реакції цих двох процесів – перетворення протромбіну на тромбін і плазміногену на плазмін (детальніше ці реакції ми розглянемо нижче). Перехрещені стрілки посеред рисунку символізують неперервний зв'язок між *тромбоцитами*, ендотелієм та білками крові.

Отже, гемостаз здійснюється трьома функціонально-структурними компонентами, що взаємодіють між собою: стінками судин, клітинами крові (особливо тромбоцитами) та білками плазми крові – *факторами зсідання*.

Виділяють тринадцять основних білкових факторів зсідання крові, кожен з яких має свій латинський номер (на рисунку представлені лише декілька з них). Білкові фактори постійно знаходяться у кровотоці у вигляді неактивних попередників, і здатні активуватися у так званому каскаді зсідання крові, коли кожен продукт активації у свою чергу активує наступний елемент каскаду. Таким чином, ушкодження стінки судини запускає лавиноподібну серію реакцій активації факторів зсідання крові, переважна більшість яких здійснюється на мембранах ендотелію або тромбоцитів. Усі білкові фактори є глікопротеїнами, тобто містять у складі своєї молекули олігосахаридні залишки. Крім того усі реакції в активації факторів зсідання крові потребують присутності йонів двовалентного кальцію (Ca^{2+}).

Сподіваюсь, наразі у вас сформувалося бачення усієї

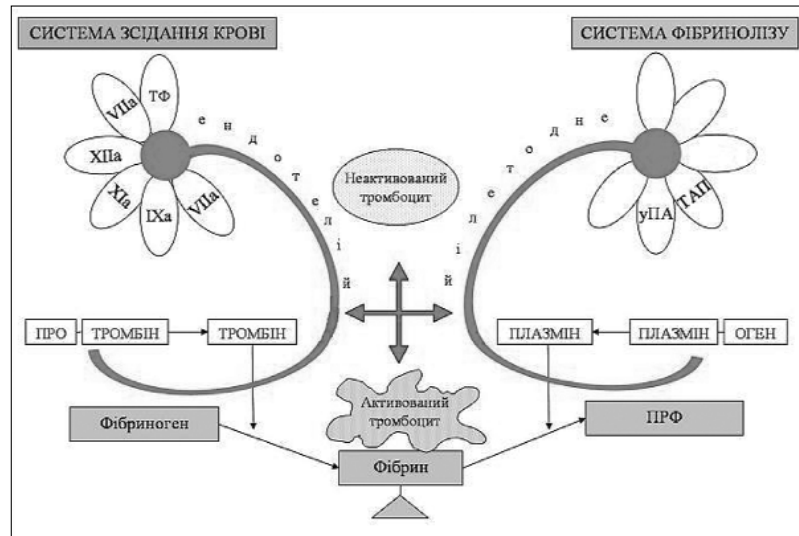


Рис. 1. Загальна схема системи гемостазу. ТФ – тканинний фактор; уПА – урокіназа; ТАП – тканинний активатор плазміногену; ПРФ – продукти розщеплення фібрину, VII, XII, XI, IX, VII – фактори зсідання крові.

складності системи гемостазу, й ви уявили її собі у вигляді велетенського заплутаного клубка ниток з вузликами й переплетіннями, що постійно змінюються. Якщо так, то саме час роздивитися його зблизька, частинами, аби краще збагнути цілісність.

Система зсідання крові в нормі запускає свої механізми при ушкодженні судин. Кровеносні судини вистелені ендотелієм, що природно знаходиться у постійному контакті з кров'ю, а отже і з тромбоцитами та білками плазми крові. Зрозуміло, що неушкоджений ендотелій не запускає зсідання крові. Натомість при його ушкодженні кров контактує з елементами сполучної тканини, що викликає механічну активацію системи зсідання крові, та з видозміненим ендотелієм. На поверхні ушкодженого ендотелію експонується (з'являється) тканинний фактор. Цей трансмембранний (тобто такий, що перетинає клітинну мембрану, знаходячись одночасно по обидва її боки) білок міститься також і на поверхнях клітин прилеглих тканин. Він є рецептором до фактора VII і активує його, що призводить до запуску каскаду реакцій зсідан-

ня крові та збирання активаційних мультиферментних комплексів на поверхні ушкодженої судини.

Отже, комплекс активного фактора VII (для зручності активні форми факторів зсідання крові позначають, додаючи до цифри літеру «а» – наприклад, фактор VIIa) та тканинного фактора набуває здатності активувати інші фактори зсідання. Механізм такої активації – розщеплення пептидних зв'язків (*протеоліз, те саме, що й гідроліз, лише вживається стосовно білків*). Саме так активується фактор X та й усі інші фактори зсідання крові, до речі.

Проте, комплекс тканинного фактора та фактора VIIa далеко не єдиний *механізм активації фактора X*. Він також активується й комплексом факторів IXa та VIIIa, також зібраним на клітинних мембранах, утворення якого запускається паралельно, але трохи повільніше, за рахунок контактної системи активації. Фактор X (його ще називають фактором Стюарта-Прауера) може також активуватися автокаталітично (самочинно), тим самим ще більше підсилюючи каскад реакцій зсідання. Існування численних додаткових механізмів

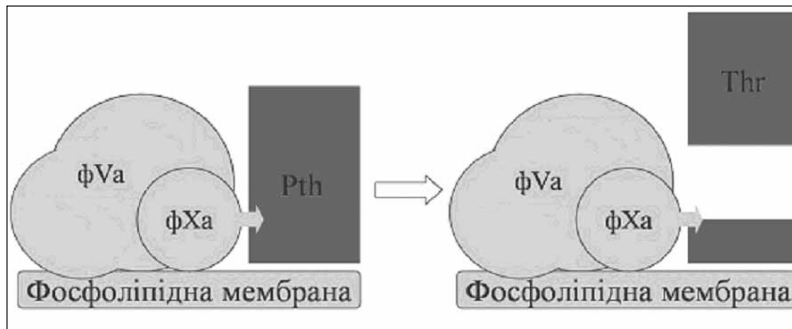


Рис. 2. Схема роботи протромбіназного комплексу. Фактор Ха у складі комплексу з фактором Va розщеплює пептидні зв'язки в молекулі протромбіну (Pth), з утворенням активного тромбіну (Thr).

не лише сприяє посиленню реакції, а й забезпечує тонку регуляцію системи гемостазу.

Приклад фактора X наочний, але не поодинокий. Насправді, кожен фактор каскаду має кілька механізмів активації. Усі вони запускаються фактично паралельно, доповнюють один одного, взаєморегулюються, але аж ніяк не є самодостатніми. Така ж картина спостерігається і у випадку активації усіх інших білків системи зсідання крові, що й обумовлює неймовірну складність та водночас стрункність системи гемостазу віділому.

Активний фактор Ха забезпечує перебіг однієї з ключових реакцій системи зсідання крові – активації протромбіну (фактор II) з утворенням активного ферменту – тромбіну (фактор IIa). Як ви вже здогадалися, ця реакція відбувається шляхом розщеплення пептидних зв'язків і виключно на мембранній поверхні у складі багатоконпонентного комплексу (протромбіназний комплекс), до якого окрім фактора Ха також входить фактор Va, що складається з важкого та легкого ланцюгів (рис.2).

Згадайте, як я казав про те, що фактори зсідання крові є глікопротеїнами. Для процесу активації протромбіну наявність у складі молекули залишків цукрів є необхідною умовою, так само, до речі, як і для активації фактора X.

Тромбін, утворений з протромбіну, виконує цілий спектр

найрізноманітніших регуляторних функцій. Зокрема, взаємодіючи з тромбоцитарними рецепторами, він стимулює агрегацію (специфічне злипання) тромбоцитів та їх прикріплення до ушкодженої поверхні ендотелію – адгезію. Тромбін також бере участь в реакціях оберненого зв'язку. Тобто, утворюючись внаслідок перебігу каскаду системи зсідання крові, він активує ферментативні системи, що інгібують реакції цього каскаду.

Але з іншого боку – тромбін безпосередньо активує фактори зсідання, зокрема фXI. Реакції оберненого зв'язку характерні для всіх компонентів системи гемостазу, та й загалом для всіх біохімічних реакцій, що відбуваються в організмі.

Основною ж функцією тромбіну є перетворення ключового компонента системи зсідання крові – фібриногену (фактора I) – на нерозчинний фібрин. Саме фібрин і складає основу тромба – білково-клітинної бляшки, що закупорює ушкодження на судинній стінці. Процес полімеризації (самоскладання, утворення полімерних ниток) фібрину заслуговує окремої розвідки, тому зараз обмежимося лише ключовими моментами цього процесу.

Фібриноген (фактор I) складається з трьох пар поліпептидних ланцюгів – α_2 , β_2 , γ_2 , сполучених дисульфідними зв'язками. Поліпептидні ланцюги молеку-

ли фібриногену утворюють три основні домени (структурно та функціонально диференційовані частини білкової молекули) – два D домени, E домен, та C домен (рис.3). N-кінці α та β ланцюгів, що знаходяться в E домені молекули, утворюють фібринопептиди A та B, що і є мішенню відщеплення тромбіном. Після їхнього відщеплення на поверхні молекули стають доступними центри полімеризації – амінокислотні послідовності, що здатні зв'язуватися з комплементарними (відповідними) ділянками інших молекул. Такі комплементарні ділянки містяться в D доменах молекули фібриногену і є постійно доступними. Взаємодіючи по цих зв'язках молекули фібриногену вибудовуються у довгі подвійні нитки – протофібрили, які галузяться, переплітаються і врешті формують сітку, що і складає основу тромбу.

Треба сказати, що процес полімеризації фібрину, так само як і усі процеси зсідання крові, підлягає жорсткій регуляції. Зокрема, відщеплення фібринопептидів B відбувається пізніше, ніж відщеплення фібринопептидів A. За цією невеличкою деталлю насправді ховається цілий ряд тонких механізмів регуляції функціонування тромбіну, плазміногену (про нього мова йтиме трохи нижче), та агрегації (поперечне злипання) протофібрил. Завершальним етапом формування трьохмірної фібринової сітки можна вважати їх ковалентну прошивку фактором XIIIa. Ділянки ковалентної прошивки містяться в D-доменах молекули, що просторово зближуються при утворенні протофібрил. Тут, до речі, також не обійшлося без регуляторної ролі тромбіну – він здатен безпосередньо активувати фактор XIIIa.

На рис. 4 зірочками показані міжмолекулярні зв'язки у протофібрилі. Самі знайдіть комплементарні зв'язки, утво-

рені центрами полімеризації А та В, місця ковалентної прошивки та зв'язки між γ -кінцями сусідніх молекул. Найнижчий малюнок – фібриновий тример – можна продовжувати в обидва кінці до нескінченності, проте у природі так не буває. Протофібрили завжди галузяться, вигинаються, асоціюють і утворюють невпорядковане плетиво.

Фібриноген та фібрин містять на своїй поверхні активні центри, що здатні зв'язуватися з рецепторами тромбоцитів та ендотеліальних клітин. Ця властивість молекули фібрину чудово ілюструє єдність плазменного (білкового) та клітинного гемостазу. Адже молекули фібрину можуть сполучатися одночасно з кількома тромбоцитами, полегшуючи їх агрегацію, утворюючи місточки між тромбоцитами та ендотеліальними клітинами, притягуючи тромбоцитарні агрегати до місць ушкодження судини. Нарешті, існування фібриноген-тромбоцитарних зв'язків забезпечує специфічне зв'язування агрегованих тромбоцитів з фібриновим згустком і формування нормального міцного і надійного тромба.

Переходячи до антикоагулянтної ланки системи гемостазу поставимо запитання – яким чином знищується тромб, коли ушкодження ендотелію вже загоїлось? Відповідь знову слід шукати у взаєморегуляції компонентів системи гемостазу. На поверхні молекул фібрину при полімеризації стають доступними ділянки зв'язування плазміногену та тканинного активатора плазміногену (ТАП). Циркуючи в крові ці білки не зближуються, натомість на фібрині вони опиняються просторово близько і активатор вводить в дію плазміноген шляхом протеолізу з утворенням активного похідного – плазіну. Плазмін у свою чергу починає розщеплювати пептидні зв'язки у

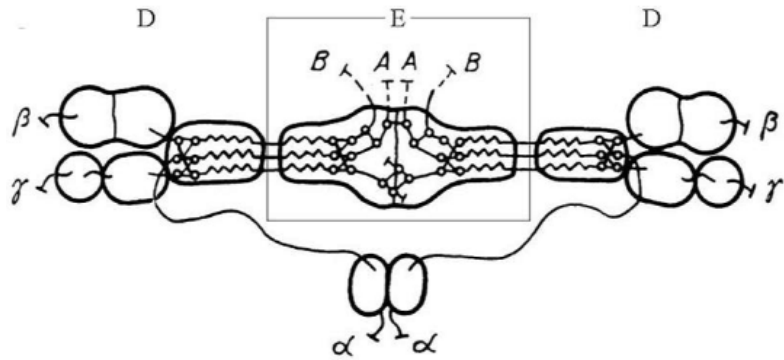


Рис. 3. Схема будови молекули фібриногену (за В.О. Беліцером).

лабільних (неструктурованих, придатних до протеолізу, знайдіть їх на рис. 3, вони знаходяться між D та E доменами) ділянках фібрину, таким чином руйнуючи тромб. Саме тому систему плазміногену, його активаторів та інгібіторів і названо системою фібринолізу. В результаті утворюються продукти гідролітичного розщеплення фібрину (ПРФ), що структурно відповідають основним доменам фібриногену і мають ідентичні назви – D і E. Крім того, при розщепленні ковалентно прошитого фібрину, утворюється D-димер (ДД-фрагмент), що складається з двох D доменів різних молекул фібри-

ну. Найпоширенішим продуктом розщеплення фібрину є ДД-Е комплекс, до якого входять ДД та Е фрагменти.

Безперечно, існує цілий спектр активаторів та інгібіторів системи фібринолізу, але хотілося б зосередити увагу на тих із них, які поєднують те, що на початку статті здавалося непокідним – про- та антикоагулянтну ланки системи гемостазу.

Згадайте контактну систему активації. Як ви пам'ятаєте, це один із пускових механізмів каскаду зсідання крові. На сьогодні з'ясовано, що це також і механізм запуску фібринолізу. Зокрема, збирання на поверхні

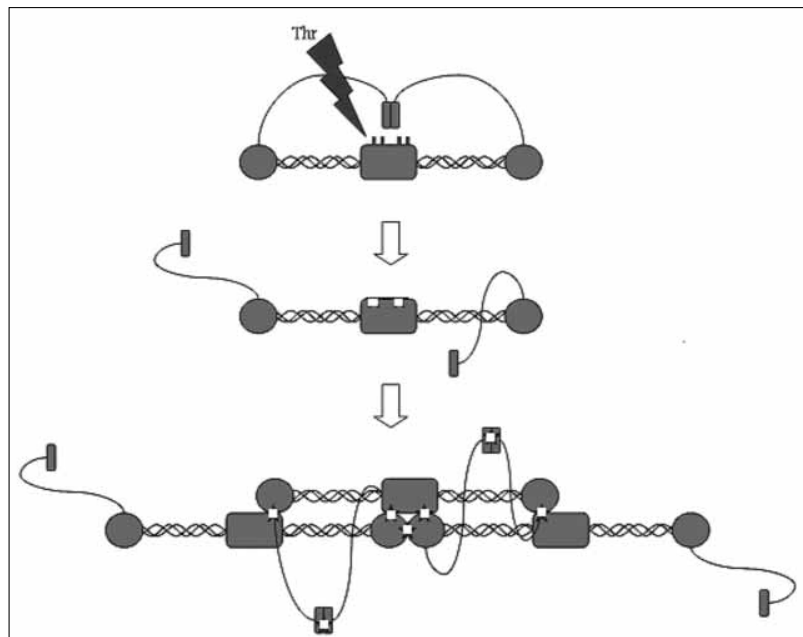


Рис. 4. Схема початкових етапів полімеризації фібрину. Thr – тромбін. Білі квадратики – місця утворення комплементарних зв'язків.

клітини комплексу білків контактної фази та їх перетворення, призводить до вивільнення із клітин ендотелію депонованого (запасеного) тканинного активатора плазміногену. Крім того, фактор ХІа є непрямим активатором плазміногену, а калікреїн (ще один білок контактної фази) безпосередньо активує урокіназу – активатора плазміногену.

Дуже цікавим, є зв'язок системи зсідання крові та фібринолізу через клітинну ланку ге-

мостази. Усі реакції зсідання крові, що проходять на поверхні або за участі клітин крові, призводять до вивільнення з клітинних гранул компонентів фібринолізу (згадайте рис. 1)

Як бачите, система гемостази, попри свою позірну різноманітність, дивує цілісністю і внутрішньою залежністю компонентів, жоден з яких не може функціонувати окремо, бо будь-яка зміна одного компоненту веде за собою ланцюжок змін інших.

Якщо ви придивитесь до першого малюнка зі схемою системи гемостази, то побачите терези – символ рівноваги. Лише терези справжньої системи гемостази мають тисячу шальок, вони постійно тремтять, підтримуючи рівновагу, реагуючи на найменший порух. І у цій динамічності – справжня біологічна рівновага.

В. Чернишенко,

Інститут біохімії ім. А.В. Палладіна
НАН України

ВІДПОВІДІ Й РОЗВ'ЯЗАННЯ

до задач з № 7 2008 р.

6.1. Нехай abc – позиційний десятковий запис числа, яке треба знайти. Звісно, $a \leq 9$, $b \leq 9$, $c \leq 9$, отже, $a + b + c \leq 27$, а згідно з останньою умовою задачі або

$$a + b + c = 20 + a \quad (1),$$

$$\text{або } b + c = 10 + a \quad (2), \text{ або}$$

$$a + b + c = a \quad (3).$$

Рівняння (1) неможливе, бо інакше було б $b + c = 20$, а насправді $b + c \leq 18$. І рівняння (3) теж неможливе, бо тоді $b = 0$, $c = 0$, а число $a00 = a \cdot 100$ при діленні на a дає 100, і тоді остання цифра частки 0 збіглася б з останньою цифрою шуканого числа, що суперечить умові задачі.

Отже, справедливо рівняння (2) і $b + c = 10$, а частка при діленні числа abc на $a + b + c$ – двоцифрове число і $(100a + 10b + c) : (10 + a) = 10(a - 3) + (c + 4)$.

$$\text{Оскільки } c = 10 - b, b = (10a^2 - 16a - 170) : (19 + a).$$

Звідси, якщо $a < 5$, то $b < 0$, що неможливо;

якщо $a > 7$, то $b > 10$, що також неможливо;

якщо $a = 5$, то $b = 0$, а $c = 10$ і це неможливо;

якщо $a = 6$, b – дробове число, також неможливо.

Отже, єдине можливе значення: $a = 7$, $b = 8$ і $c = 2$.

6.2. Підрахуємо спочатку максимальну кількість кульок, яку можна дістати з кошика і серед них не знайти 20 кульок одного кольору. Це сума 14 (стілки всіх зелених), 20 (як всіх жовтих, чорних та коричневих кульок) та тричі по 19 (в рахунок синіх, червоних та білих кульок), тобто $14 + 20 + 19 + 19 + 19 = 91$, і після цього будь-яка витягнута кулька доведе кількість кульок одного кольору до 20.

Отже, мінімальна кількість вилучених з кошика кульок, серед яких обов'язково знайдеться 20 кульок одного кольору, дорівнює $91 + 1 = 92$ кульки.

6.3. Після безпосередньої перевірки виконання цього твердження на перших кількох числах натурального ряду помічаємо, що обґрунтуванню підлягає таке твердження: для будь-якого натурального n виконується рівність

$$1^3 + 2^3 + 3^3 + \dots + n^3 = (1 + 2 + 3 + \dots + n)^2.$$

Використовуючи метод математичної індукції

та правило знаходження суми членів арифметичної прогресії, спробуйте самостійно довести це твердження.

6.4. Нехай у першій купці міститься A деталей, у другій – B , у третій – V , у четвертій – Γ і у п'ятій – D . Тоді за умовою задачі: $A + B + V + \Gamma + D = 100$; $A + B = 52$; $B + V = 43$; $V + \Gamma = 34$; $\Gamma + D = 30$.

З цих рівностей визначимо $A = 27$, $B = 25$, $V = 18$, $\Gamma = 16$ та $D = 14$.

6.5. Серед чисел 1, 4, 9, 16, 25, 36, 49, 64, 81 та 100, які є повними квадратами, лише 100, 64, 36, 25 та 4 – задовольняють вимоги задачі. Отже, пенсіонеру 100 років, його сину 64, онукам – 36 і 25, а правнуку – 4 роки.



Малюнок Тетяни Матвєєвої