



Э.В. Луговской, Е.М. Макогоненко
С.В. Комисаренко

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ
ОБРАЗОВАНИЯ
И РАЗРУШЕНИЯ
ФИБРИНА**

Э.В. Луговской, Е.М. Макогоненко,
С.В. Комисаренко

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
МЕХАНИЗМЫ
ОБРАЗОВАНИЯ
И РАЗРУШЕНИЯ
ФИБРИНА

Физико-химический
и иммунохимический анализ

*ПРОЕКТ
“НАУКОВА КНИГА”*

Описаны строение и свойства фибриногена, (про)тромбина, фактора XIII(a), плазмин(оген)а, тканевого активатора и α 2-антиплазмина; образование растворимого и твердофазного фибрина, а также процесс разрушения фибринового сгустка. В монографии продолжена тема книги Э.В. Луговского “Молекулярные механизмы образования фибрина и фибринолиза” (Киев: Наук. думка, 2003) и представлены экспериментальные данные авторов и литературные данные, полученные за последние 10 лет. Расширена информация о взаимодействии этих белков с клеточными рецепторами. Новой является глава о диагностике угрозы тромбообразования с помощью разработанных авторами иммунодиагностических тест-систем. Почти не изменены разделы предыдущей монографии, в которых отражены работы пионера в исследовании системы свертывания крови — академика АН УССР В.А. Белицера.

Для научных работников, преподавателей и студентов, изучающих процессы свертывания крови и фибринолиза, а также всех тех, чья деятельность связана с проблемами гемостаза.

Описано будову та властивості фібриногену, (про)тромбіну, фактора XIII(a), плазмін(оген)у, тканинного активатора і α 2-антиплазміну; утворення розчинного і твердофазного фібріну, а також процес руйнування фібринового згустку. В монографії продовжено тему книги Е.В. Луговського “Молекулярні механізми утворення фібріну та фібринолізу” (Київ: Наук. думка, 2003) і представлено експериментальні дані авторів і літературні дані, отримані за останні 10 років. Розширено інформацію про взаємодію цих білків з клітинними рецепторами. Новим є розділ про діагностику загрози тромбоутворення за допомогою розроблених авторами імунодіагностичних тест-систем. Майже не змінені розділи попередньої монографії, в яких відображені роботи піонера у дослідженні системи згортання крові — академіка АН УРСР В.О. Белицера.

Для науковців, викладачів і студентів, які вивчають процеси згортання крові і фібринолізу, а також усіх тих, чия діяльність пов'язана з проблемами гемостазу.

Рецензенты

академик НАН Украины, проф. *А.А. Мойбенко*,
д-р биол. наук, проф. *В.К. Кибирев*

*Утверждено к печати ученым советом Института биохимии
им. А.В. Палладина НАН Украины (протокол № 10 от 23.10.2012)*

***Видання частково здійснено за державним контрактом
на випуск наукової друкованої продукції***

Научно-издательский отдел
медико-биологической, химической и геологической литературы

Редактор *Н.С. Колосок*

© Э.В. Луговской, Е.М. Макогоненко,
С.В. Комисаренко, 2013
НВП «Видавництво “Наукова думка”
НАН України», дизайн, 2013

ISBN 978-966-00-1341-4

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Глава 1. Фибриноген — центральный белок системы свертывания крови. Структура и свойства, взаимодействие с белками и клетками крови	7
1.1. Структура молекулы фибриногена	7
1.2. Связывание фибрин(оген)а с ионами Ca^{2+}	15
1.3. Гетерогенность молекулы фибриногена	16
1.4. Взаимодействие фибрин(оген)а с белками	19
1.5. Взаимодействие фибрин(оген)а с клетками	19
1.6. Фибриноген — белок острой фазы	21
Глава 2. Тромбин и ферментативное расщепление фибриногена тромбином	24
2.1. Образование тромбина в кровотоке	24
2.2. Прокоагулянтная и антикоагулянтная функции тромбина	27
2.3. Структура тромбина. Fast- и slow-формы молекулы	30
2.4. Активация фибриногена тромбином	33
2.5. Природные и синтетические ингибиторы тромбина	37
Глава 3. Превращения фибриногена в фибрин тромбином. Механизмы образования растворимого фибрина	40
Глава 4. Полимеризация фибрина — высокоупорядоченный процесс. Структура и механизмы функционирования сайтов полимеризации фибрина	45
4.1. Препараты фибринов <i>desA</i> и <i>desAB</i> , используемые в наших исследованиях	45
4.2. Физико-химическая природа межмолекулярных взаимодействий, осуществляющих сборку фибрина	47
4.3. Характеристика сайтов полимеризации фибрина, последовательно образующихся при активации фибриногена тромбином. Механизмы их функционирования	56
4.4. Сайты полимеризации в молекуле фибрина. Их структура, локализация и функциональная роль в процессе полимеризации	63
4.5. Латеральная ассоциация протофибрилл и фибрилл фибрина. Гипотезы о механизмах их ветвления	69
4.6. Роль ионов Ca^{2+} в процессе полимеризации фибрина	81
4.7. Роль α C-регионов молекулы фибрина в процессе полимеризации	88

Г л а в а 5. Механизм стабилизации полимерного фибрина фактором XIIIa	92
Г л а в а 6. Разрушение полимерного фибрина плазмином. Продукты фибринолиза	98
6.1. Плазминоген, его активаторы и ингибиторы активаторов	98
6.2. Фибрин как фактор активации плазминогена. Структурные и кинетические аспекты	105
6.3. Расщепление фибрин(оген)а плазмином. Продукты деградации фибрина	113
6.4. Использование фрагментов фибрин(оген)а для изучения механизмов полимеризации фибрина	118
Г л а в а 7. Использование иммунохимических методов для изучения строения молекулы фибриногена и механизмов его превращения в полимерный фибрин	123
7.1. Моноклональные антитела к центральному <i>E</i> -региону молекулы фибрин(оген)а	124
7.2. Моноклональные антитела к периферическому <i>D</i> -региону молекулы фибрин(оген)а	128
7.3. Моноклональные антитела к αC -региону фибрин(оген)а	132
7.4. Обнаружение неизвестных сайтов, принимающих участие в процессе полимеризации фибрина, с применением полученных нами моноклональных антител	133
7.4.1. Неизвестные сайты полимеризации в центральном <i>E</i> -регионе молекулы фибрин(оген)а	134
7.4.2. Сайт полимеризации, обнаруженный в периферическом <i>D</i> -регионе фибрин(оген)а	135
7.4.3. Неоантигенная детерминанта в <i>D</i> -димере фибрина человека, формирующаяся при расщеплении фибрина плазмином	142
7.4.4. Моноклональные антитела к αC -региону фибрин(оген)а	146
7.4.5. Неоантигенная детерминанта и сайт латеральной ассоциации протофибрилл в суперспиральной области молекулы фибрина человека	148
7.4.6. Функциональная роль суперспирального региона молекулы фибрина	153
Г л а в а 8. Фибриноген, фибрин и их фрагменты как молекулярные маркеры системы гемостаза. Диагностическое значение количественного определения их содержания в плазме крови	158
Г л а в а 9. Современные антитромботические и тромболитические средства. Положительные и отрицательные аспекты их практического применения	164
Заключение	171
Conclusion	173
Summary	175
Список литературы	176