

TVORBA FIBRINU A JEHO DEGRADACE

ROMAN KOTLÍN a JAN E. DYR

Ústav hematologie a krevní transfuze, U nemocnice 1,
128 20 Praha 2
kotlinr@centrum.cz

Došlo 11.10.07, přijato 5.12.07.

Klíčová slova: fibrinogen, fibrin, koagulace krve

Obsah

1. Úvod
2. Přeměna fibrinogenu na fibrin
 - 2.1. Aktivace trombinu
 - 2.2. Odštěpování fibrinopeptidů
 - 2.3. Polymerace fibrinu
 - 2.4. Kovalentní stabilizace fibrinové sítě
3. Fibrinolýza
4. Patofyziologie fibrinogenu
5. Závěr

1. Úvod

Proces přeměny fibrinogenu na fibrin je důležitým fyziologickým dějem, který se účastní procesu hemostázy. Jedná se o složitý, vysoce regulovaný biochemický děj, jehož poruchy mohou vést k závažným život ohrožujícím stavům. V tomto článku se pokusíme shrnout dosavadní znalosti o přeměně fibrinogenu na fibrin, neboť aktualizovaný přehled ohledně tohoto procesu v české odborné literatuře stále chybí.

2. Přeměna fibrinogenu na fibrin

Trombinem katalyzovaná přeměna fibrinogenu na fibrinovou síť je společná všem dosud žijícím obratlovcům¹. Proces přeměny fibrinogenu na fibrin lze rozdělit do několika kroků: aktivace trombinu, odštěpení fibrinopeptidů katalyzované trombinem, polymerace fibrinových monomerů, laterální asociace protofibril a kovalentní stabilizace fibrinového klotu.

2.1. Aktivace trombinu

Tělo si neustále udržuje rovnováhu mezi koagulací a degradací fibrinové sítě (fibrinolýzou). Ústřední úlohu

zde hraje serinová proteasa α -trombin (dále jen trombin), která v krevním řečišti cirkuluje v inaktivní formě zvané protrombin. Trombin, jako jeden z klíčových koagulačních faktorů, poprvé popsal A. Buchanan v roce 1836 (cit.²) a později v roce 1845 (cit.³). Molekula protrombinu je sestavena z jednoho řetězce o molekulové hmotnosti 65,7 kDa, tvořeného 582 aminokyselinovými zbytky⁴. Působením serinové proteasy aktivovaného faktoru Xa (EC 3.4.21.6) dojde nejprve k hydrolytickému štěpení vazby mezi arginylem³²⁰ a isoleucylem³²¹ a následně ke štěpení vazby za Arg²⁷¹ (cit.⁵). Tím vznikne aktivní molekula trombinu, která je sestavena ze dvou polypeptidových řetězců – lehkého (36 aminokyselinových zbytků) a těžkého (259 aminokyselinových zbytků), které jsou kovalentně spojeny S-S vazbou mezi zbytky Cys²⁹³ a Cys⁴³⁹ (číslováno v sekvenci protrombinu). Trombin je schopen odštěpovat první aktivační peptid z molekuly protrombinu a tím zesiluje aktivaci dalších molekul trombinu⁶.

Aktivní místo trombinu tvoří Ser¹⁹⁵, His⁵⁷ a Asp¹⁸⁹, které jsou nezbytné pro neutrofilní atak cílové peptidové vazby⁷. V molekule trombinu nalézáme ještě další dvě důležitá místa. Jsou to elektropozitivní povrchové oblasti I a II (označované jako exosite I a exosite II), které specificky interagují se záporně nabitými částmi molekul substrátů (např. fibrinogenu) a kofaktorů. Oblast I je tvořena zbytky⁸ Lys³⁶, His⁷¹, Arg⁷³, Arg⁷⁵, Tyr⁷⁶, Arg⁷⁷ a Lys^{109/110}. Oblast II je tvořena aminokyselinovými zbytky⁹ Arg⁹³, Lys²³⁶, Lys²⁴⁰, Arg¹⁰¹ a Arg²³³. Přes oblast I se uskutečňuje vazba thrombomodulinu, fibrinogenu nebo faktoru V, přes oblast II se váže heparin, fibrinogen, faktor V nebo GPIIb α (cit.⁷). Dalším důležitým místem v molekule trombinu je Na⁺ vazebné místo, kam se váže sodný ion, který alostericky reguluje aktivitu trombinu⁹. Pokud jsou ionty Na⁺ navázány, trombin upřednostňuje prokoagulační substráty – fibrinogen, faktor V, faktor VIII nebo protein PAR1 (receptor 1 aktivovaný proteina-sou)⁹. Pokud ionty Na⁺ navázány nejsou, upřednostňuje trombin protein C jako substrát⁹. Dalšími důležitými oblastmi trombinu je γ -smyčka a 60-smyčka. 60-Smyčka je tvořena převážně prolinovými zbytky a pomocí hydrofobních interakcí podporuje vazbu substrátu v jeho N-koncové části⁷. γ -Smyčka je hydrofilní a interaguje s C-koncovými částmi substrátů⁷.

Při poranění dochází k uvolnění tkáňového faktoru z endotelu poškozené cévní stěny¹⁰. Tkáňový faktor se následně váže na serinovou proteasu faktor VII (EC 3.4.21.21), která ve spolupráci s ionty Ca²⁺ a destičkovými fosfolipidy proteolyticky aktivuje faktor X (cit.¹¹). Aktivovaný faktor Xa (EC 3.4.21.6) v kooperaci s faktorem Va, ionty Ca²⁺ a destičkovými fosfolipidy přeměňuje protrombin na trombin¹². Generace trombinu vyvolá silnou pozitivní zpětnovazebnou reakci tím, že trombin aktivuje krevní destičky a faktory V a VIII kontaktní fáze koagulace¹².

Na membráně krevních destiček či endotheliálních buněk se aktivovaný faktor VIIIa váže na serinovou proteasu faktor IXa (EC 3.4.21.22), která aktivuje faktor X (cit.¹³). Aktivace faktoru X faktorem IXa je 50–100× rychlejší než aktivace faktorem VIIa (cit.¹⁴). Vznikající trombin dále aktivuje serinovou proteasu faktor XI (EC 3.4.21.27) (cit.¹⁵), přeměňuje fibrinogen na fibrin¹⁶, aktivuje krevní destičky¹² a aktivuje faktor XIII (cit.¹⁷). Aktivovaný faktor XIa aktivuje faktor IX. Aktivovaný faktor XIIIa kovalentně stabilizuje vznikající fibrinovou síť.

Celý systém aktivace trombinu je přísně regulován. Nejdůležitějším inhibitelem trombinu je antitrombin III, který je schopen inhibovat všechny serinové proteasy koagulační kaskády¹⁸. Vazbou antitrombinu na trombin dojde k rozštěpení vazby za Arg393 antitrombinu a uvěznění trombinu v ireverzibilním komplexu⁷. Dalším inhibitelem koagulační kaskády je inhibitor tkáňového faktoru (TFPI), který reverzibilně inhibuje faktor Xa a komplex VIIa-tkáňový faktor-Xa (cit.¹⁹). Vazba trombinu na trombomodulin umožňuje aktivaci serinové proteasy proteinu C (EC 3.4.21.69), jehož aktivní forma ve spolupráci s proteinem S a vitaminem K proteolyticky inaktivuje faktory Va a VIIIa (cit.²⁰).

2.2. Odštěpování fibrinopeptidů

Trombin specificky štěpí peptidovou vazbu mezi arginylem a glycylem²¹. Ve fibrinogenu přednostně štěpí vazbu mezi A α Arg16-Gly17 a B β Arg14-Gly15. Hexadekapeptid odštěpený z A α řetězce nazýváme fibrinopeptid A a tetradekapeptid odštěpený z B β řetězce nazýváme fibrinopeptid B. Fibrinopeptidy tvoří méně než 2 % hmoty fibrinogenu¹. Přednost štěpení právě těchto vazeb je dána konformačním uspořádáním fibrinopeptidů vystupujících z molekuly fibrinogenu do prostoru, jež skvěle zapadají do aktivního místa trombinu²¹. Ze sledování kinetiky odštěpování fibrinopeptidů bylo zjištěno, že uvolnění fibrinopeptidů B začíná až po uvolnění fibrinopeptidů A (cit.²²). Během polymerace fibrinu však narůstá rychlost odštěpování fibrinopeptidů B až sedmkrát, což svědčí o tom, že fibrinopeptidy B jsou odštěpovány preferenčně z fibrinového polymeru díky konformační změně vyvolané polymerací, která podporuje odštěpování²³.

Předpokládá se, že odštěpení fibrinopeptidů A spouští tvorbu protofibril, a že odštěpení fibrinopeptidů B souvisí s laterální agregací²⁴. Uvolněním fibrinopeptidů vzniká polymerační místo (hrbolek) A, resp. polymerační místo (hrbolek) B. Polymerační místa jsou tvořena sekvencí Gly-Pro-Arg a Gly-His-Arg, které reagují s polymeračními místy (prohlubněmi) a a b, které jsou situovány v γ C a β C doméně²⁵.

2.3. Polymerace fibrinu

Polymerace fibrinu začíná po odštěpení fibrinopeptidů A interakcí mezi polymeračním hrbolekem A a polyme-

rační prohlubní a (cit.²⁶). Polymerační hrboleky jsou situovány v centrální doméně, polymerační prohlubně jsou umístěny v koncových doménách. Specifické interakce mezi polymeračním hrbolekem „A“ a polymerační prohlubní „a“ komplementárními vazebnými místy dávají vzniknout agregátům, v nichž jsou fibrinové monomery posunuty o polovinu délky, neboť centrální doména jedné molekuly reaguje s koncovou doménou druhé²⁶. Tim vzniká fibrinový dimer, na nějž se váží další molekuly fibrinového monomeru a vzniká dvojité stočená protofibrila. Zároveň se utvářejí i vazby mezi koncovými doménami. Hlavními aminokyselinovými zbytky podílejícími se na vazbě jsou γ Arg275, γ Tyr280, γ Ser300 a γ Asn308 (cit.¹).

Jakmile protofibrily dosáhnou určité délky (600 až 800 nm) začnou laterálně agregovat a tvoří vlákna²⁷. Během laterální agregace se uplatňují specifické intermolekulární interakce (mezi B:b polymeračními místy), které způsobují, že se struktura vlákna opakuje po 22,5 nm, což je možné pozorovat v elektronovém mikroskopu²⁸. Laterální agregaci posiluje α C doména, která disociuje směrem od centrální domény po uvolnění fibrinopeptidů B (cit.²⁹).

Příčný nárůst vláken je limitován, neboť vlákna jsou zkroucená. Při dosažení určitého průměru vlákna je energie potřebná pro natažení přidávané protofibrily vyšší než vazebná energie a nárůst vlákna se zastaví¹. Vlákna se větví a vytvářejí síť připomínající svými vlastnostmi gel. Fibrinový gel obsahuje až 95 % kapaliny¹.

2.4. Kovalentní stabilizace fibrinové sítě

Vznikající fibrinová síť je stabilizována tvorbou kovalentních vazeb mezi jednotlivými molekulami fibrinogenu. Tvorbu kovalentních vazeb katalyzuje plasmatická transglutaminasa, aktivovaný faktor XIIIa (protein-glutamin γ -glutamyl transferasa, EC 2.3.2.13)³⁰. Faktor XIII má molekulovou hmotnost 326 kDa, je přítomen v plasmě (10 μ g ml⁻¹), krevních destičkách, monocitech a jejich prekurzorech v kostní dřeni³¹.

Faktor XIII cirkuluje jako inaktivní zymogen tvořený dvěma páry různých polypeptidových řetězců označovaných A a B. Působením trombinu dojde k odštěpení aktivních peptidů a vzniku allozymogenu FXIII'. V přítomnosti vápenatých iontů disociují dvě podjednotky B z molekuly faktoru XIII' a vzniká aktivní faktor XIIIa (cit.³⁰). Přítomnost fibrinu urychluje a napomáhá aktivaci faktoru XIII (cit.³²).

Aktivovaný faktor XIIIa katalyzuje tvorbu vazeb mezi koncovými zbytky glutaminu a ϵ -aminoskupinou lysylu³³. Nejprve vznikají kovalentní vazby mezi γ řetězcí, poté mezi C-koncovými částmi α řetězců. Faktor XIII také kovalentně váže k fibrinu fibronektin, α 2-antiplasmin či inhibitor aktivátoru plasminogenu 2 (cit.³⁴). Kovalentní „stabilizace“ fibrinové sítě zvyšuje její odolnost vůči mechanickým vlivům a trombolytickým enzymům.

3. Fibrinolýza

Fibrinový gel zajišťuje po poranění a při hojení rány pouze dočasnou zátku, která je po využití efektivně odstraněna. Štěpit fibrin je schopno mnoho proteolytických enzymů a buněk. Nejvíce specifickým mechanismem degradace fibrinové zátky je však fibrinolýza.

Hlavní složkou fibrinolytického systému je glykoprotein plasminogen. Plasminogen, neaktivní forma serinové proteasy plasminu (EC 3.4.21.7), je syntetizován v játrech³⁵, cirkuluje v krvi v koncentraci 1–5 $\mu\text{mol l}^{-1}$ s poločasem dva dny³⁶. Je tvořen jedním řetězcem o hmotnosti 92 kDa, 791 aminokyselinovými zbytky a obsahuje 24 disulfidových vazeb³⁷. Aktivní místo plasminu je tvořeno zbytky His602, Asp645 a Ser740 (cit.³⁸). Ve struktuře plasminogenu nalézáme čtyři významné domény označované K1, K2, K3 a K4. Tyto domény jsou bohaté na lisyly, jsou tvořené velkými smyčkami stabilizovanými disulfidovými vazbami a zprostředkovávají vazbu na fibrin a povrchové receptory buněk³⁷. Sacharidová složka plasminogenu reguluje afinitu k buněčným receptorům a hraje významnou roli při degradaci plasminu³⁶.

V krevním řečišti kolující forma plasminogenu (označovaná jako Glu plasminogen podle *N*-terminálního aminokyselinového zbytku) je limitovanou proteolýzou štěpením vazby mezi Lys77-Lys78 přeměňována na Lys plasminogen, který rychleji a efektivněji nasedá na fibrin a je 10–20× rychleji aktivován³⁹. Tato forma se normálně nevyskytuje v cirkulaci, vzniká až před samotnou fibrinolýzou.

K aktivaci plasminogenu jsou zapotřebí aktivátory. Nejdůležitějším je glykoprotein, tkáňový aktivátor plasminu (tPA), což je serinová proteasa (EC 3.4.21.68) o hmotnosti 72 kDa, která je produkována a sekretována především endoteliálními buňkami s poločasem 5 min. Uvolňování tPA z endotelu je stimulováno např. trombinem, histaminem či adrenalinem, ale také tělesnou zátěží nebo stresem. Tkáňový aktivátor plasminu nasedá na fibrin a štěpí vazbu mezi Arg561-Val562 v plasminogenu vázaného na fibrin, vzniká plasmin, který štěpí fibrin. Plasmin štěpí vazbu Arg275-Ile276 v molekule tPA, čímž vzniká aktivnější dvouřetězcová forma a zesiluje se fibrinolýza⁴⁰.

Dalším aktivátorem plasminu je urokinasa (uPA), serinová proteasa (EC 3.4.21.73) o hmotnosti 54 kDa, která je produkována a sekretována především endoteliálními buňkami, makrofágy a některými nádorovými buňkami. Urokinasa štěpí vazbu mezi Arg561-Val562 v plasminogenu, vzniká plasmin, který štěpí fibrin. Plasmin a kallikrein štěpí vazbu Lys158-Ile159 v molekule uPA, čímž vzniká aktivnější dvouřetězcová forma. Urokinasa má mnohem nižší afinitu k fibrinu než tPA a je schopna aktivovat plasmin i v nepřítomnosti fibrinu⁴¹.

Z dalších aktivátorů plasminu lze jmenovat kallikrein, aktivovaný faktor XIa, XIIa a membránovou metaloproteinazu MT1-MMP. Tyto aktivátory plasminu však za normálních podmínek nepředstavují více než 15 % celkové aktivity plasminu⁴².

Plasmin štěpí fibrin za aminokyselinovými zbytky

lysinu a argininu na rozpustné degradační produkty, z nichž nejvýznamnější jsou D-dimery³⁶ (kovalentně spojené D domény ze dvou různých molekul fibrinového monomeru), jejichž koncentrace v plasmě slouží k diagnostice tvorby a rozpouštění trombu. Degradační produkty fibrinu jsou schopné inhibovat polymeraci fibrinového monomeru³⁶.

Uvolněním plasminu ze štěpeného fibrinu je tento inaktivován glykoproteinem α_2 -antiplasminem. α_2 -Antiplasmin cirkuluje v krvi s poločasem 2,4 dny, koncentrace v krvi je 0,9 nmol l^{-1} a hmotnost 70 kDa. Je plasminem štěpen, čímž vzniká dvouřetězcová forma, která s plasminem tvoří komplex, degradovaný v játrech⁴³.

Proces fibrinolýzy je regulován. Regulační funkci nezastává pouze α_2 -antiplasmin, ale také inhibitory aktivátorů plasminu a zeslabovače fibrinolýzy. Všudypřítomným inhibítorem je inhibitor aktivátoru plasminu 1 (PAI-1). Jedná se o jednořetězcový glykoprotein o hmotnosti 52 kDa, který je produkován endoteliálními buňkami, krevními destičkami, monocyty, hepatocyty, makrofágy a adipocyty. Jeho produkce je stimulována v závislosti na zánětlivé odpovědi cytokiny, lipoproteiny a růstovými faktory. Inhibuje tPA i uPA (cit.³⁶).

Dalším inhibítorem je inhibitor aktivátoru plasminu 2 (PAI-2). Vyskytuje se buď jako protein o hmotnosti 47 kDa nebo jako glykoprotein o hmotnosti 60 kDa. Je produkován především leukocyty a měřitelná hladina v krvi je pouze během těhotenství. Je schopen inhibovat dvouřetězcové formy tPA a uPA (cit.⁴²).

Zeslabovačem fibrinolýzy je inhibitor fibrinolýzy aktivovatelný trombinem (TAFI). Jedná se o 60 kDa vážící protein, který cirkuluje v plasmě o koncentraci 100 nmol l^{-1} , který je produkován hepatocyty a je uložen v krevních destičkách. Jeho aktivace trombinem je zesílena v přítomnosti thrombomodulinu. Proteolytickým štěpením trombinem vzniká Zn-dependentní karboxypeptidasa TAFIa se specifitou pro C-koncové arginylové a lisylové zbytky⁴⁴. V molekule plasminogenu a tPA hrají právě tyto zbytky důležitou roli v interakci s fibrinem.

V neposlední řadě hrají důležitou úlohu v regulaci fibrinolýzy receptory. Z nich nejdůležitější roli hrají plasminogenové receptory⁴⁵ (např. GP IIb/IIIa, α -enolasa), uPAR⁴⁵ (urokinasový receptor, podporuje vazbu uPA s PAI-1), integrin $\alpha_{\text{M}\beta 2}$ (cit.⁴⁶) (váže plasminogen a uPA, čímž 50× urychluje generaci plasminu), annexin-2⁴⁷ (váže plasminogen a tPA a tím 60× urychluje generaci plasminu) a protein přidružený k receptoru α_2 -makroglobulinu⁴⁸ (vychytává komplexy tPA-PAI-1).

4. Patofyziologie fibrinogenu

Choroby spojené s poruchou v molekule fibrinogenu jsou poměrně vzácné. Vrozená dysfibrinogenémie, choroba která se projevuje nefunkčností molekuly fibrinogenu vyvolanou poruchou v primární struktuře (bodová mutace, insert, delece), byla celosvětově popsána zatím jen asi v 400 rodinách⁴⁹. Toto číslo ovšem nevypovídá o reálném množství případů, neboť koagulační vyšetření se neprová-

dí standardně a genetický screening provádí pouze několik pracovišť na světě. V České republice je pouze jedno pracoviště zabývající se vyšetřováním dysfibrinogenémií, a to Ústav hematologie a krevní transfuze, které spolupracuje s hematologi z celé ČR.

Deficit fibrinogenu projevující se sníženou hladinou fibrinogenu v plasmě – hypofibrinogenémie bývá také vyvolán vrozenými mutacemi v některém z genů kódujících řetězce fibrinogenu. Získané dysfibrinogenémie bývají spojené s pozmeněným zastoupením sialových kyselin v souvislosti s jaterními chorobami⁵⁰.

Poměrně závažným onemocněním je „fibrinogen storage disease“, které se vyznačuje ukládáním fibrinogenu v játrech⁵¹, které může způsobit až selhání jater a smrt.

5. Závěr

Fibrinogen má v organismu mnoho funkcí, které jsou nezbytné pro přežití. Jako součást koagulační kaskády se účastní procesu zástavy krvácení. Zástava krvácení je jedním z nejdůležitějších ochranných mechanismů zajišťujících správné fungování organismu. V případě poranění je aktivována složitá kaskáda reakcí vedoucí k zabránění ztráty krve. Proces fibrinolýzy zajišťuje, po úspěšném zacelení rány, degradaci fibrinové sítě, která napomáhala v zástavě krvácení. Jak proces tvorby fibrinové sítě, tak i fibrinolýza dosud neodhalily všechna svá tajemství. Porozumění těmto procesům a jejich patofyziologii může zachránit mnoho životů a zajistě si zaslouží pozornost odborné veřejnosti.

Tato práce vznikla za finanční podpory grantu GA AV ČR číslo KAN200670701.

LITERATURA

- Weisel J. W.: Adv. Protein Chem. 70, 247 (2005).
- Buchanan A.: London Med. Gaz. 18, 50 (1836).
- Buchanan A.: Proc. R. Phil. Soc. Glasgow 2, 16 (1845).
- Magnusson S. In Boyer P. D. (ed.): *The Enzymes*, vol. 3. Academic Press, New York 1971.
- Orcutt S. J., Krishnaswamy S.: J. Biol. Chem. 279, 54927 (2004).
- Fukutake K., Cho M. H., Seegers W. H.: Am. J. Physiol. 194, 280 (1958).
- Crawley J. T. B., Zanadelli S., Chion C. K. N. K., Lane D. A.: J. Thromb. Haemost. 5, 95 (2007).
- Huntington J. A.: J. Thromb. Haemost. 3, 1861 (2005).
- Pineda A. O., Carrell C. J., Bush L. A., Prasad S., Caccia S., Chen Z. W., Mathews F. S., Di Cera E.: J. Biol. Chem. 279, 31842 (2004).
- Butenas S., Mann K. G.: Blood Coagulation. Biochemistry (Moscow) 67, 3 (2002).
- Silverberg S. A., Nemerson Y., Zur M.: J. Biol. Chem. 252, 8481 (1977).
- Lawson J. H., Kalafatis M., Stram S. Mann K. G.: J. Biol. Chem. 269, 23357 (1994).
- Rosing J., van Rijn J. L. M. L., Bevers E. M., van Dieijen G., Comfurius P., Zwaal R. F.: Blood 65, 319 (1985).
- Lawson J. H., Mann K. G.: J. Biol. Chem. 266, 11317 (1991).
- Gailani D., Broze G. J. Jr.: Science 253, 909 (1991).
- Bailey K., Bettelheim F. R., Lorand L. Middlebrook W. R.: Nature 167, 233 (1951).
- Lorand L., Konishi K.: Arch. Biochem. Biophys. 105, 58 (1964).
- Olson S. T., Bjork I., Shore J. D.: Methods Enzymol. 222, 525 (1993).
- Rapaport S. I.: Thromb. Haemost. 66, 6 (1991).
- Walker F. J., Sexton P. W., Esmon C. T.: Biochim. Biophys. Acta 571, 333 (1979).
- Stubbs M. T., Bode W.: Semin. Thromb. Hemostasis 19, 344 (1993).
- Lewis S. D., Shields P. P., Shafer J. A.: J. Biol. Chem. 260, 10192 (1985).
- Hanna L. S., Scheraga H. A., Francis C. W., Marder V. J.: Biochemistry 23, 4681 (1984).
- Blombäck B.: Thromb. Res. 83, 1 (1996).
- Pechlik I., Yakovlev S., Mosesson M. W., Gilliland G. L., Medved L.: Biochemistry 45, 3588 (2006).
- Fowler W. E., Hantgan R. R., Hermans J., Erickson H. P.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78, 4872 (1985).
- Hantgan R. R., Hermans J.: J. Biol. Chem. 254, 11272 (1979).
- Weisel J. W.: J. Ultrastruct. Mol. Struct. Res. 96, 176 (1986).
- Veklich Y. I., Gorkun O. V., Medved L. V., Nieuwenhuizen W., Weisel J. W.: J. Biol. Chem. 268, 13577 (1993).
- Lorand L.: Ann. N.Y. Acad. Sci.: 936, 291 (2001).
- Muszbek L., Ariëns R. A., Ichinose A.: J. Thromb. Haemost. 5, 181 (2007).
- Lewis S. D., Janus T. J., Lorand L., Shafer J. A.: Biochemistry 24, 6772 (1985).
- Ariëns R. A. S., Lai T.-S., Weisel J. W., Greenberg C. S., Grant P. J.: Blood 100, 743 (2002).
- Greenberg C. S., Lai T.-S., Ariëns R. A. S., Weisel J. W., Grant P. J., v: *Blood. Principles and practice of hematology*. (Hnadin R. I., Lux S. E., Stossel T. P., ed.), str. 1225. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003.
- Raum D., Marcus D., Alper C. A., Levey R., Taylor P. D., Starzl T. E.: Science 208, 1036 (1980).
- Hajjar K. A. In Nathan D. G., Orkin S. H., Ginsburg D., Look A. T.: *Hematology of Infancy and Childhood*. W. B. Saunders Co., Philadelphia 2003.
- Forsgren M., Raden B., Israelsson M., Larsson K., Heden L. O.: FEBS Lett. 213, 254 (1987).
- Seksela O.: Biochim. Biophys. Acta 823, 35 (1985).
- Markus G., Priore R. L., Wissler F. C.: J. Biol. Chem. 254, 1211 (1979).
- Pennica D., Holmes W. E., Kohr W. J., Harkins R. N.,

- Vehar G. A., Ward C. A., Bennet W. F., Yelverton E., Seeburg P. H., Heyneker H. L., Goeddel D.V., Collen D.: *Nature* 301, 214 (1983).
41. Holmes W. E., Pennica D., Blaber M., Rey M. W., Guenzler W. A., Steffens G. J., Heyneker H. L.: *Biotechnology* 3, 923 (1985).
 42. Cesarman-Maus G., Hajjar K. A.: *Br. J. Haematol.* 129, 307 (2005).
 43. Holmes W. E., Nelles L., Lijnen H. R.: *J. Biol. Chem.* 262, 1659 (1987).
 44. Nesheim M.: *Chest* 124, 33 (2003).
 45. Hajjar K. A.: *Thromb. Haemostasis* 74, 294 (1995).
 46. Pluskota E., Soloviev D. A., Bdier K., Cines D. B., Plow E. F.: *J. Biol. Chem.* 279, 18063 (2004).
 47. Hajjar K. A., Krishnan S.: *Trends Cardiovasc. Med.* 9, 128 (1999).
 48. Beiseigel U., Weber W., Ihrke G., Herz J., Stanley K. K.: *Nature* 341, 162 (1989).
 49. Hanss M., Biot F.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 936, 89 (2001), <http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen>, staženo: 21. 8.07.
 50. Narvaiza M. J., Fernandez J., Cuesta B., Paramo J. A.,

Rocha E.: *Ric. Clin. Lab.* 16, 563 (1986).

51. Abukawa D., Tazawa Y., Noro T., Nakagawa M., Iinuma K., Sugiyama K., Knisely A.: *Pediatr. Dev. Pathol.* 4, 304 (2001).

R. Kotlín and Jan E. Dyr (*Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic*): **Fibrin Formation and Degradation**

Fibrinogen conversion to fibrin is a physiological process leading to haemostasis. Fibrinogen is cleaved by the serine protease thrombin to the fibrin monomer, which interacts with other fibrin monomers to produce protofibrils, which in turn spontaneously interact to form fibres. Fibrin formation activates specific proteases, which cleave plasminogen to plasmin. Plasmin degrades the fibrin network and disintegrates the haemostatic plug. The processes are regulated and are not yet fully clarified. This review brings an insight into these physiological processes.



VÝZVA

k podávání žádostí o podporu

česko-americké vědeckotechnické spolupráce

Uzávěrka přihlášek je 30. června 2008.

Kontakt:

AMVIS, o. p. s.

Senovážné nám. 24

116 47 Praha 1

Bližší informace na www.amvis.cz

e-mail: amvis@amvis.cz