

# 凝血酶

January 2002 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：马宁（兰州畜牧与兽药研究所）

关键词：凝血，血清纤维蛋白，纤维蛋白原，级联

## 引言

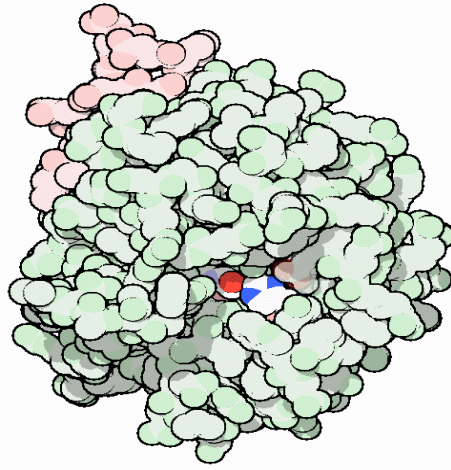
氧气和营养物质通过血液的液体运输体系递送到身体的每个部位。使用这样的液体递送方法需要面临两方面的挑战。首先，这样的体系使得身体完全暴露于感染的威胁之下，一旦感染，细菌或病毒会随着血液快速的分步到身体的每个部位。由抗体组成的免疫系统视为第一道防线可以抵制这种危险。第二，血液循环系统存在每时每刻由损伤导致危险。血液在压力的作用下在身体中流动，任何一个小的缺口可能会导致整个循环系统快速的血液流失。幸运的是，血液有一套快速的紧急修复系统：凝血系统。当我们受伤的时候，血液会产生一种暂时的物质来阻断这种损伤，为周围的组织提供更多的时间来进行永久性的修复。

## 分子的级联反应

凝血酶是血液凝固过程的中心。血液凝固的开始是伴随着许多分子，这一观点存在错误的地方。举个例子，在细胞表面的蛋白质组织因子在正常情况下是不和血液接触的。如果组织受伤后，血液会从血管中流出同时也会接触组织因子。然后，信号的级联反应开始，开始的时候只有少数的组织因子，随后扩大，就像一个金字塔一样的时间表，产生足够大的反应去修复整个问题。组织因子激活了因子 VII。然后这个因子激活了很多的因子 X。最终，因子被激活甚至包括凝血酶。凝血酶激活后，将会传递这个信号并产生反应。凝血酶对大的纤维蛋白原进行修剪，使它组装成更大的线状网。各个网将会捕捉很多的红细胞，形成暗红色的血凝块来阻断损伤。

## 选择性的消化

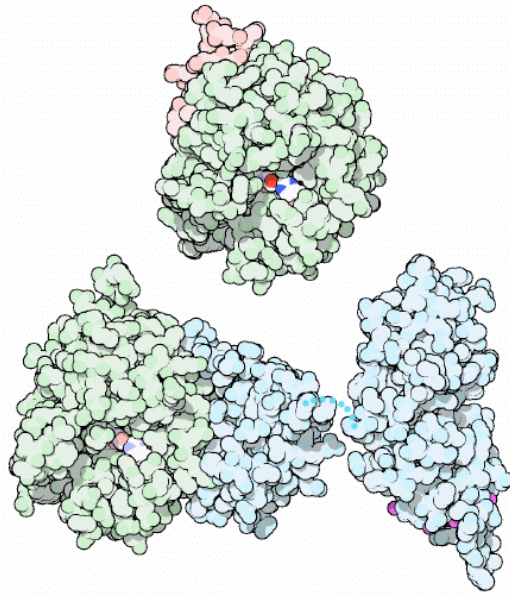
凝血酶是丝氨酸蛋白酶：是一种蛋白质的切割酶，利用丝氨酸来发挥其切割功能。其它丝氨酸的例子有胰蛋白酶和胰凝乳酶，它们是包含在消化系统中的酶。然而凝血酶相对于胃肠消化系统中的切割酶来讲要更加的特殊。精巧的凝血酶需要激活纤维蛋白原来发挥特殊的剪切作用，却不需要消化血液中的其他重要的蛋白质。在激活的凝血酶结构中，在深槽的地步可以发现活性位点。关键丝氨酸的氧原子是红色的，组氨酸的两个蓝色氮原子可以激活精氨酸（图一）。在组氨酸的左边，隐藏在其他氨基酸下面的天门冬氨酸同样有助于激活凝血酶。



图一

## 正确的时间和地点

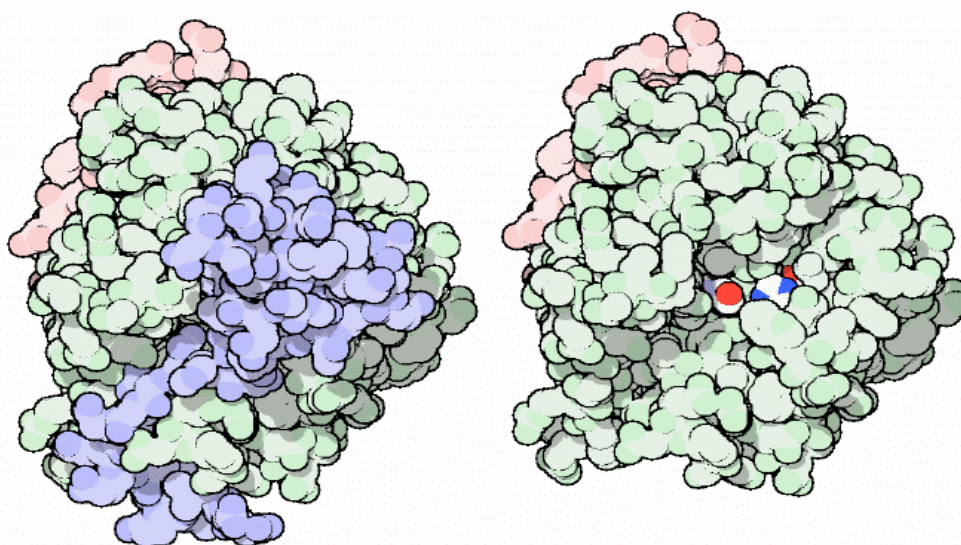
当然，血液的凝固需要很认真的调控，否则血液会在错误的地方发生凝固。错误的血液凝固会导致灾难性的影响：心脏中错位的血液凝固可能引起心脏的损伤，大脑中的错误位置的血凝块会导致中风。凝血酶受两种途径的控制。首先，凝血酶以无活性的前提存在，如图二所示。这种无活性的形式有额外的几个结构域，图中的蓝色部分，当把这几个结构域剪切后蛋白质就会激活。右下角的紫色原子是钙原子，能和谷氨酸的残基发生结合。离子的强电荷束缚蛋白质在血管的表面，所以凝血酶是没有活性的。凝血酶不能自由的四处游走，血凝块一旦开始，同样也不能自由的转移。只有当凝血酶在损伤的正确位置才会激活。第二，一旦凝血酶激活，它持续的时间只有很短，同样限制损伤部位的凝血。



图二

## 抗凝剂

血凝块并不是总是有益处的。比如说，很多的人在医生的指导下服用小剂量的阿司匹林来减少产生导致心脏损伤血凝块的几率。阿司匹林和蛋白质环氧合酶相互作用，蛋白环氧合酶在血凝块形成的另一方面有重要的作用，血凝块形成过程中需要称为血小板的小的细胞碎片。现在已经不常用的老鼠药法华林，可以阻断与钙离子结合的修饰谷氨酸的形成。不幸的老鼠最终由于不受控制的血液凝固而最终死亡。水蛭就像我们期望的一样同样讨厌血凝块，因为血凝块意味着他们食物的结束。水蛭可产生一种特殊的蛋白质可以抑制凝血酶（或是其他的酶）的形成，来阻止血凝块的形成。举一个例子，一种称为水蛭素的蛋白，如图三所示。这种水蛭素的蛋白为蓝色，注意它是如何完美的阻断凝血酶的活性位点。



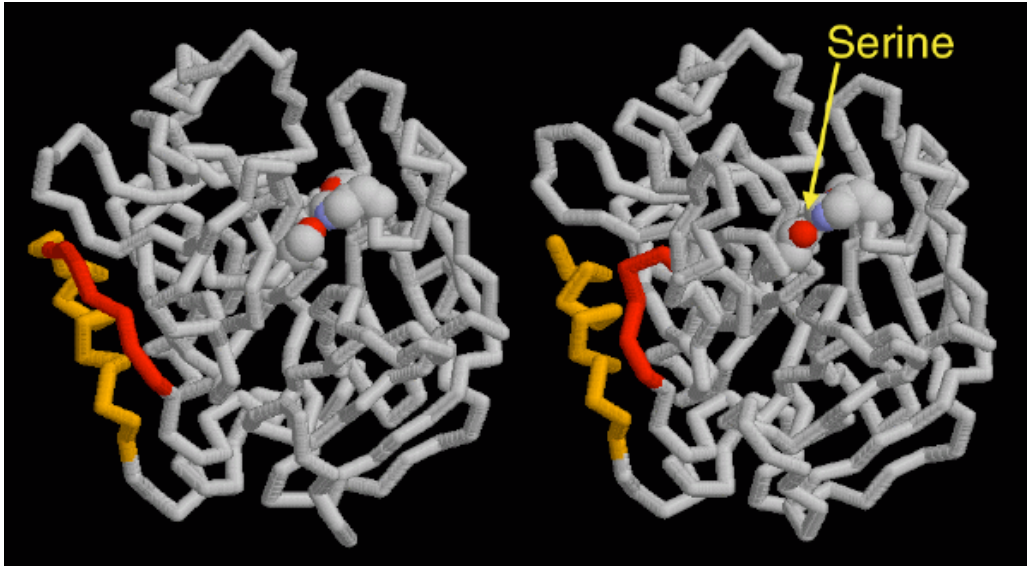
图三

## 结构的探索

凝血酶包含有两分子的蛋白质链，一个是没有活性的形式（链 K）一个是有活性的形式（链 H、链 L）。图四左边的是没有活性的形式。为了激活蛋白质，蛋白质需要在左边的黄色和红色片段中切断。然后分离两个新的尾端，整个蛋白质就会进入活性的形式，如图四右图所示。注意在有活性的形式中，起关键催化作用的丝氨酸，其中的氧原子以红色表示，改变了位置同时直指活性部位，准备完成切割。

## 有关凝血酶的进一步信息

- 1、Milton T. Stubbs 和 Wolfram Bode 在 1993 年发表的文章：A Player of Many Parts: the Spotlight Falls on Thrombin's Structure. *Thrombosis Research* 69, pp. 1-58.
- 2、Earl W. Davie, Kazuo Fujikawa 和 Walter Kisiel 在 1991 年的文章：The Coagulation Cascade: Initiation, Maintenance and Regulation. *Biochemistry* 30, pp. 10363- 10370.



图四