

KOAGULATIONSFAKTOR XIII'S MANGE FUNKTIONER

Ny forskning fra Aarhus Universitet

En af kroppens vigtigste forsvarsmekanismer er blodets koagulation – så hvis der går hul på den, kan den få noget af blodet til at klumpe sig sammen i hullet og størkne, og dermed forhindre yderligere blodtab. Man har længe kendt til de faktorer, som styrer blodets koagulation. Faktor XIII's mange funktioner er undersøgt af et forskerhold på Aarhus Universitets Institut for Molekylærbiologi og Genetik – Proteinvidenskab. Ny forskning viser, at den sidste faktor – Koagulationsfaktor XIII, som stabiliserer sårdannelsen – spiller en langt mere kompliceret rolle end hidtil troet.

KOAGULATIONEN ER NATURENS EGET PLASTER

Plasteret skal imidlertid både være holdbart og let at nedbryde. Når vi f.eks. skærer os i fingeren, skal plasteret – altså blodklumpen og i sidste ende sårskorpen – helst dannes hurtigt og være så solid, at blødningen ikke begynder igen, før vævet nedenunder er helet. Men hvis der går hul på væv eller blodkar inde i kroppen – som f.eks. ved en forstuvning eller et blåt mærke – skal blodklumperne kunne nedbrydes igen hurtigt, så de ikke danner blodpropper.

LIVSVIGTIG BALANCE

Kroppens forsvar mod læsioner skal med andre ord være nøje afbalanceret, så det stopper blødning effektivt, uden at det bliver alt for effektivt – og ikke forsøge at stoppe blødninger, der ikke er der. Hos mange mennesker er mekanismen ude af balance. Nogles blod koagulerer lidt

for ivrigt, eller deres system til at nedbryde blodklumperne fungerer ikke godt nok – blodpropper er en af de hyppigste dødsårsager i verden – mens andre har det modsatte problem: deres blod har svært ved at koagulere. Alene i Danmark er ca. 1000 mennesker diagnosticeret med en blødersygdom, men det menes at langt flere har forlænget blødningstid af andre årsager uden at vide det. Derfor forskes der over hele verden i de mange forskellige faktorer og processer, som indgår i koagulationen.

ANALYSER AF BLOD

På Institut for Molekylær Biologi og Genetik på Aarhus Universitet har et forskerhold: ph.d.-studerende Camilla Lund Nikolajsen, ph.d.-studerende Ebbe Toftgaard Poulsen, postdoc Carsten Scavenius, postdoc Thomas F. Dyrland og professor Jan J. Enghild brugt topmoderne udstyr til separation, proteinanalyse og massespektroskopi

af blod, og analyseret hvilken rolle, udvalgte koagulationsfaktorer spiller i koagulationsprocessen.

Deres undersøgelser fokuserer på koagulationsfaktor XIII, og resultaterne fra Aarhus Universitet viser, at Faktor XIII er langt mere alsidig, end man er gået ud fra, siden den blev opdaget i 1947 og senere beskrevet nærmere. Meget tyder således på, at den bl.a. spiller sammen med kroppens immunsystem og dannelsen af bindevæv. Resultaterne er publiceret i artiklen: "Coagulation factor XIIIa substrates in human plasma: Identification and incorporation into the clot" i det amerikanske tidsskrift Journal of Biological Chemistry 2014;289:6526-34.

FAKTORERNE FLYDER

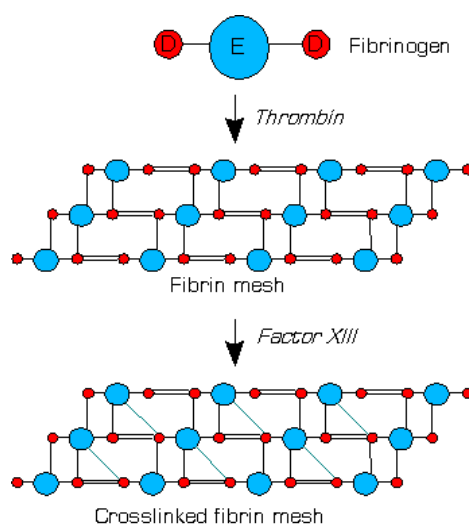
Først lidt om koagulationsfaktorernes orden. Når vores væv eller blodkar beskadiges, sætter det gang i de såkaldte koagulationsfaktorer. Disse faktorer består af blodplasma-proteiner, som kan

FAKTA BOKS

Faktor XIII eller fibrin-stabiliserende faktor er et enzym i blodets koagulations system, som krydsbinder fibrin. Faktor XIII er en transglutaminase, der cirkulerer i plasmaet som et kompleks bestående af to katalytiske A-enheder og to transportør B-enheder. Når thrombin har omdannet fibrinogen til fibrin, dannes et netværk af fibrin, hvor hver E-enhed er krydsbundet til en enkelt D-enhed. Faktor XIII aktiveres af thrombin til Faktor XIIIa under medvirken af calcium som cofaktor. Thrombin spalter Faktor XIII mellem Arg37 og Gly38 i A-enheden, hvilket fører til frigivelse af det N-terminale aktive-ringspeptid (MW 4000 da). I nærvær af calcium adskilles de to transportør B-enheder fra de to katalytiske A-enheder, hvilket medfører en 3-dimensional ændring i faktor XIII's konformation og blotlægning af den katalytiske cystein. Herefter katalyserer Faktor XIIIa γ -glutamyl- ϵ -lysyl amid krydsbindinger mellem fibrin molekylerne, som danner en uopløselig blodprop.

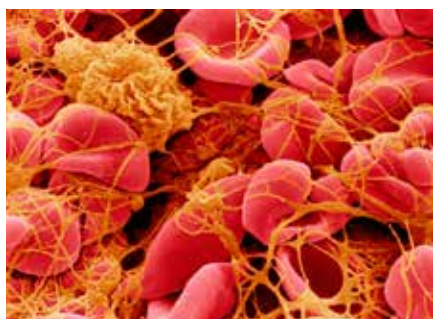
<http://en.wikipedia.org/wiki/>

PETER F. GAMMELBY,
KOMMUNIKATIONSPARTNER,
JOURNALIST, AU KOMMUNIKATION,
SCIENCE AND TECHNOLOGY,
AARHUS C
GAMMELBY@SCIENCE.AU.DK



Figur 2. Fibrin netværk stabiliseres af Koagulationsfaktor XIII. Thrombin omdanner fibrinogen til fibrin, som danner et netværk, hvor hver E-enhed (blå cirkel) er krydsbundet til en enkelt D-enhed (rød cirkel). Faktor XIII aktiveres af thrombin til Faktor XIIIa, som katalyserer krydsbindinger mellem fibrin molekylerne og danner en uopløselig blodprop. <http://en.wikipedia.org/wiki/>

aktiveres til at fungere som enzymer, der dels har hver deres opgave, dels understøtter hinandens funktioner. Faktorerne er traditionelt blevet nummereret med romertal, så de første 11 faktorer kaldes Faktor I – XIII (der mangler ganske rigtigt to; den fjerde kaldes nemlig ikke længere Faktor IV, fordi den består af kalcium-ioner og ikke protein, og nummer VI viste sig at være en aktiveret Faktor V). Under normale forhold er faktorerne inaktive, mens de cirkulerer rundt i blodbanen. Men i det øjeblik der går hul på et blodkar vil de nærmeste blodplader binde sig til kollagenet i bindevævet, samtidig med at et andet protein i bindevævet virker som en receptor for de næste forbipasserende Faktor VII-proteiner.



Figur 1. Koaguleret blod med netværk af fibrin. På scanning-elektronmikroskopiet ses røde blodlegemer (og et enkelt hvidt) spundet ind i et net af fibrin. Billedet er computerfarvet med rødt og gult. Foto: David Gregory & Debbie Marshall, Wellcome Images (licens: creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KASKADE AF REAKTIONER

Når en handling sætter gang i flere reaktioner, som hver især sætter gang i nye reaktioner osv. – omtrent som væltende dominobrikker – kaldes det en kaskadereaktion. Og her er der virkelig tale om en kaskadereaktion. Her er en kort gennemgang: Så snart Faktor VII har pareret ved såret bliver den aktiveret og begynder at aktivere forbipasserende Faktor X proteiner, som derefter – med hjælp fra Faktor V – omdanner Faktor II til enzymet thrombin, som igen omdanner forbipasserende Faktor I, V, VII, VIII, XI og XIII til deres aktive former. Thrombinet aktiverer samtidig de blodplader, som danner det første skrøbelige plaster på hullet, så deres overflade ændres fra glat til noget, der ligner velcro, som både kan holde fast og tiltrække andre koagulationsfaktorer.

Men det interessante i denne sammenhæng er aktiveringen af Faktor I og Faktor XIII. Faktor I omdannes til fibrin, og Faktor XIII til et aktivt enzym, Faktor XIIIa, som stabiliserer fibrin. Fibrin er proteiner, som samler sig i kæder og danner uopløselige fibre, der tætnes og stabiliserer proppen af blodplader. Faktor XIIIa sætter så at sige kronen på værket ved danne krydsbindinger mellem fibrin-fibrene, så de ikke rives løs, men virker som et net, der holder sammen på klumpen af koaguleret blod.

NED MED NETTET

Straks efter at fibrindannelsen er begyndt, starter en modsatrettet proces, fibrinolyse, som går ud på at opløse

blodklumpen igen. Her spiller enzymet plasmin en vigtig rolle, idet plasmin nedbryder fibrin-fibrene. "Imidlertid forsyner Faktor XIII fibrin med andre proteiner, som hæmmer fibrinolysen. Det er praktisk, når det drejer sig om f.eks. snitsår i fingeren, for da har vi brug for en stabil sårskorpe, ind til vævshelingen er godt i gang. Men hvis fibrinet nedbrydes for hurtigt, begynder såret at bløde igen," fortæller Camilla Lund Nikolajsen, som er ph.d.-studerende på Institut for Molekylærbiologi og Genetik og første-forfatter på den videnskabelige artikel.

Det ser man netop hos personer med den yderst sjældne blødersygdom, der skyldes manglende Faktor XIII: de kan godt danne blodklumper, men ikke ret længe ad gangen, så begynder de at bløde igen. Novo Nordisk sendte i 2013 en forebyggende behandling på markedet, bestående af rekombinant aktiveret Faktor XIII. Men som oven for nævnt er det ikke hensigtsmæssigt at hæmme fibrinolysen, hvis koagulationen finder sted inde i kroppen og danner blodpropper. Desværre skelner Faktor XIII ikke mellem de to situationer. Der er altså indlysende grunde til at se nærmere på Faktor XIII.

FAKTOR XIII KAN MEGET MERE

Resultaterne fra Aarhus Universitet rejser imidlertid nye spørgsmål. Forskningsprojektet gik ud på at kortlægge, hvilke proteiner der påvirkes af Faktor XIIIa eller fungerer som substrater for enzymet Faktor XIIIa – et felt, som Institut for Molekylærbiologi og Genetik i forvejen har bidraget til. Hidtil har man

kendt til 20 sådanne substrater i blodet. Den nye undersøgelse afslørede yderligere 132, som aldrig tidligere er blevet beskrevet. Dermed er vi nu oppe på i alt 152 proteiner – men kun 48 af dem blev inkorporeret i fibrin under koagulationsprocessen – de 99 andre ser umiddelbart ikke ud til at have noget at gøre med koagulation. Spørgsmålet er hvilke virkninger disse proteiner har i koaglet?

"Vi har fundet ud af, at Faktor XIII har en langt bredere funktion end blot at stabilisere fibrin. Vi ved, at disse identificerede substrater har funktioner i henholdsvis koagulationssystemet, immunsystemet, i det inflammatoriske system, og i dannelsen af bindevæv. Det ser ud som om koaguleringsprocessen og immunforsvaret vekselvirker, så Faktor XIII tager nogle proteiner fra immunsystemet og fikserer dem i sårkorpen ved hjælp af de krydsbindinger, som Faktor XIII laver. Men vi ved endnu ikke hvorfor," forklarer Camilla Lund Nikolajsen. Hun understreger, at de nye resultater ikke sig selv giver nøglen til at forhindre blodpropper eller bedre blødermedicin. "Vores resultater kan guide fremtidig

forskning indenfor koagulationsfeltet, så man får en bedre forståelse af Faktor XIII's rolle i koagulation. Det kan på længere sigt føre til en bedre behandling af Faktor XIII-mangel og ikke mindst en bedre medicinsk behandling af blodpropper," siger hun.

Supplerende læsning: Schroeder V, Kohler HP. New developments in the area of factor XIII. *J Thromb Haemost.* 2013;11:234-44.

Kontakt: Ph.d.-studerende Camilla Lund Nikolajsen, Institut for Molekylærbiologi og Genetik/iNANO, Aarhus Universitet. camillan@mb.au.dk

Artiklen blev offentliggjort i Aarhus Universitets populærvidenskabelige nyhedsbrev RØMER d. 25.04.2014 og gengives i redigeret form med forfatterens tilladelse.

Svanholm.com
Nordic Pharma and Analyzer Center

Analyzere, cell imaging og sensorer til cellekultur, HSC, fermentering og biofuel

Thermo SCIENTIFIC **BlueSens**
gas sensor GmbH

Massespektrometre til offgas

HAMILTON
THE MEASURE OF EXCELLENCE™

VCD, OD, pH og DO sensorer

Synten Tec

Cell imaging med fluorescens

QUINXELL
TECHNOLOGIES PTE LTD

Stamcelle bi-aksial bioreaktor

www.svanholm.com
mail@svanholm.com - 7026 5811

Pålidelige og prisbillige pumper til transport af væsker



Slangepumper, tandhjuls-pumper og sprøjtepumper fra **kr. 3.995,-** inkl. pumpehoved



Skan koden og køb direkte fra webshoppen.



DRIFTON
THE SCIENCE OF DISPENSING

www.drifton.dk
info@drifton.dk
Tel. +45 3679 0000

