مجله علمی پژوهان
دوره ۱۲، شماره ۴، تابستان ۱۳۹۳، صفحات ۷ تا ۱۳
مقاله مروری

بررسی ساختار و عملکرد فرم فعال فاکتور X انعقاد خون

گیتی کلانتریان[۱*]، رویا عوض پور ترکالکی[۲]، رقیه عباسعلی پورکیبره[۱]، نسرین شیخ[۱]، زهرا کریمی[۳]

۱. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. مرکز بهداشت غرب اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران
۳. گروه ژنتیک، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۰۱/۳۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۰۴/۲۵

چکیده

مقدمه: فاکتور انعقادی X یک پروتئین مهم در مسیر انعقاد خون است. این فاکتور دارای ویژگی های ساختاری مهمی است که عملکرد این پروتئین را تحت تاثیر قرار می دهد. هدف از این مطالعه بررسی شاخص های ساختاری-عملکردی فاکتورX فعال در حضور یون های کلسیم بود.
فاکتور X دارای ۴ دومین است که دومین گاما کربوکسی گلوتامیک اسید (GLA) دارای آمینواسید هایی با بار منفی و همچنین آمینواسیدهای آب گریز است. این دو گروه آمینواسید با ویژگی متضاد، نقش اتصال به یون های کلسیم و غشا را به ترتیب برعهده دارند و پیچ خوردگی سه بعدی مناسبی را در حضور یون های کلسیم به فاکتور X می دهند. دومین های شبیه به فاکتور رشد اپیدرمی (Epidermal growth Factor) که شامل EGF1 و EGF2 می باشد، نیز رابط بین دومین GLA و سرین پروتئاز (SP) می باشند و در اتصال به کلسیم نیز نقش دارند.
روش کار: روش گردآوری و جمع‌بندی اطلاعات از پژوهش مولکولی انجام شده در این زمینه بوده است. که شامل توصیف ویژگی‌های ساختاری و سه بعدی فاکتور X بوده است.
نتیجه گیری: نقش کاتالیتیکی فاکتور X برعهدهٔ دومین سرین پروتئاز می باشد که این دومین زنجیرهٔ سنگین فاکتور X را تشکیل می دهد و آمینواسید های این دومین در اتصال فاکتور X به مهار کننده و فعال کننده های مختلف نقش دارند.

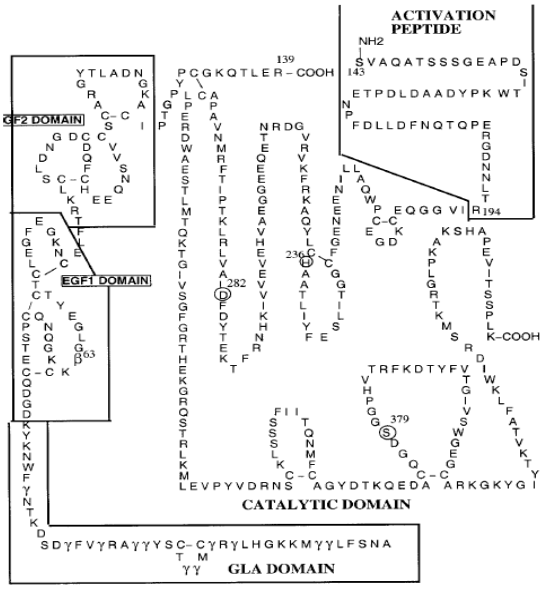
واژگان کلیدی: فاکتور X، یون کلسیم، دومین GLA، دومین سرین پروتئاز

مقدمه

فاکتور انعقادی X یک پروتئین وابسته به ویتامین K می باشد که از خانوادهٔ سرین پروتئاز ها می باشد و بدین ترتیب نقش اساسی را در مسیر انعقاد خون ایفا می کند. این فاکتور در کبد و به صورت تک زنجیره ایی ساخته می شود. در پلاسما، فاکتور X به صورت گلیکوپروتئین (KDa59) دو زنجیره ایی است. زنجیرهٔ سبک از زنجیرهٔ سنگین طی یا بعد از ترشح در گردش خون جدا می شود. فاکتور X شامل ۳۰۶ باقیماندهٔ آمینواسیدی در زنجیرهٔ سنگین و ۱۳۹ باقیماندهٔ اسیدآمینه ایی در زنجیرهٔ سبک است که توالی اولیهٔ فاکتور X در شکل ۱ نشان داده شده است. این دو زنجیره از طریق پیوند دی سولفیدی به هم متصل می شوند (جدول ۱). توالی فاکتور انسانی هومولوگ با دیگر فاکتورهای انعقاد خون وابسته به ویتامین D از جمله فاکتور VII، IX، XI، پروتئین C،

* **نویسنده مسئول:** گیتی کلانتریان، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
Email: Giti_kalantarian@yahoo.com

پروتئین S و پروتئین Z است. از آنجایی که در پروتئین های عملکردی به خصوص پروتئین های درگیر در انعقاد خون ساختار سه بعدی پروتئین‌ها بسیار مهم است و تغییر در آن یا در توالی این پروتئین ها سبب بروز بیماری های مختلف خونریزی مانند می شود بنابراین هدف از این مطالعه بررسی و شرح ویژگی های ساختاری و عملکردی فاکتور مهم انعقادی X بود (۳-۱).



شکل ۱. توالی اولیهٔ فاکتور X به صورت کد تک حرفی و تعداد آمینو اسیدهای درگیر در هر دومین با درج نام هر دومین بر روی هر قسمت (۲).

و یون های کلسیم است. فعال سازی فاکتور X با این مجموعه ها انتخابی است و شامل میانکنش ش های خاص بین سوبسترا (فاکتور X) و آنزیم (فاکتور بافتی- فاکتور هفت یا فاکتورنه-فاکتور هشت) می باشد. جزئیات ساختاری میانکنش بین فاکتور X و کمپلکس آنزیمی در دست بررسی است (۵و ۴).

با فعال شدن کمپلکس TF-VII (فاکتور بافتی یا ترومبوپلاستین) (مسیر بیرونی) یا کمپلکس IXa-VIIIa (مسیر درونی) در حضور فسفولیپید ها و یون کلسیم فاکتور X فعال شده (Xa) و همراه با فاکتور V برروی سطح غشا، کمپلکس پروترومبیناز را تشکیل می دهد. این کمپلکس پروترومبین را به ترومبین در حضور یون های کلسیم تبدیل می کند. موتاسیون هایی در فعالیت عملکردی فاکتور Xa همراه با فاکتور V بر روی سطح غشا، کمپلکس پروترومبیناز را تشکیل می دهد. این کمپلکس در حضور یون های کلسیم پروترومبین را به ترومبین تبدیل می کند. موتاسیون های متعددی در ساختار فاکتور X شناخته شده اند که منجر به اختلالاتی در فعالیت عملکردی فاکتور X و بروز خونریزی مغلوب اتوزومی نادر می شود (خونریزی میانه تا شدید) (۸-۶).

مکانیسم فعال شدن فاکتور X

فعال سازی فاکتور X با کمپلکس بیرونی X آز شامل فاکتور مجموعه TF-VIIa، غشا فسفولیپیدی و یون های کلسیمی است. به طور مشابه کمپلکس درونی X آز شامل مجموعه FIXa/FVIIIa، فسفولیپید

جدول ۱. پیوند های دی سولفیدی در دومین های مختلف فاکتور X (۳).

دومین	موقعیت پیوند دی سولفید
GLA	۶۲ ↔ ۵۷
EGF1	۱۰۱ ↔ ۹۰
EGF1	۱۱۰ ↔ ۹۵
EGF1	۱۲۱ ↔ ۱۱۲
EGF2	۱۴۰ ↔ ۱۲۹
EGF2	۱۴۹ ↔ ۱۳۶
EGF2	۱۶۴ ↔ ۱۵۱
EGF2-SP	۳۴۲ ↔ ۱۷۲
SP	۲۴۶ ↔ ۲۴۱
SP	۲۷۷ ↔ ۲۶۱
SP	۴۰۴ ↔ ۳۹۰
SP	۴۴۳ ↔ ۴۱۵

روش پژوهش:

هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی ویژگی‌های ساختاری و عملکردی فاکتور انعقادی X بوده که روش گردآوری و جمع‌بندی اطلاعات از پژوهش مولکولی انجام شده در این زمینه بوده است. که شامل توصیف ویژگی های ساختاری سه بعدی فاکتور X بوده است و متعاقباً ویژگی های عملکردی آن مورد بحث قرار گرفت.

بحث

فاکتور X مانند دیگر فاکتورهای انعقادی دارای دو زنجیرهٔ سبک و سنگین است. زنجیرهٔ سبک فاکتور X حاوی سه دومین ساختاری به نام دومین گاما کربوکسی گلوتامیک اسید (GLA)، دو دومین مشابه فاکتور رشد اپیدرمی شامل EGF1,2 است، که هر کدام ویژگی عملکردی مشخصی دارند. دومین GLA حاوی ۱۱ باقیماندهٔ اسیدآمینه ایی γ-کربوکسی گلوتامیک اسید است که این دومین از Ala1 تا Gla39 قرار دارد (جدول ۲) (۷ و ۳) .

در ادامهٔ دومین GLA یک بخش هیدروفوبیک کوتاه (باقیماندهٔ اسید آمینه ایی فنیل آلانین ۴۰ تا لیزین ۴۵) قرار دارد و بعد از آن EGF1 (آسپارتات ۴۶ – فنیل

آلانین ۸۴) و EGF2 (تئونین ۸۵- گلیسین ۱۲۸) قرار دارد (۸).
زنجیرهٔ سنگین فاکتور X شامل دومین سرین پروتئاز است که این دومین عملکرد کاتالیتیکی فاکتور را برعهده دارد. فعالیت پروتئولیتیکی فاکتور X با شکست پیوند پپتیدی بین آرژنین ۱۹۴ و ایزولوسین ۱۹۵ همراه است که پپتید فعال سازی را آزاد می کند. پپتید فعالسازی فاکتور X از طریق زنجیره‌های کربوهیدراتی با آسپاراژین ۱۸۱ و ۱۷۱ و احتمالاً ترئونین ۱۵۹ و ۱۷۱ مرتبط می باشد. اتوپروتئولیز اضافی فاکتور Xa در ناحیهٔ پیوند پپتیدی بین آرژنین ۴۳۰-۴۲۹ منجر به حذف پپتید کوچک از انتهای کربوکسیل زنجیرهٔ سنگین می شود، که فرم α فاکتور Xa را به فرم β تبدیل می کند. با این حال تفاوتی در عملکرد این دو فرم هنوز مشخص نشده است (۹و ۶).

دومین GLA

فاکتور X مانند دیگر فاکتورهای انعقادی II، VII، IX، پروتئین C، S و Z وابسته به ویتامین K دارای ۱۱ باقیماندهٔ اسید آمینه ایی Gla با سه جفت موقعیت یکسان اند، که این موقعیت ها عبارتند از ۶:۷، ۱۹:۲۰ و ۲۵:۲۶ می باشد. برخلاف این ها، فاکتور IX و X دارای اسید آمینهٔ Gla دیگر در موقعیت ۳۹ می باشند. Gla یکی از آمینواسیدهای مهم در دومین GLA است که با تبدیل آن به لیزین از طریق موتاسوین نقش مهم آن در اتصال به یون کلسیم و دخالت در فلدینگ پروتئین و اتصال مناسب پروتئین به غشا فسفولیپیدی مشخص می گردد (شکل ۲) (۳-۱).

شکل۲. ساختار سه بعدی فاکتورX . نوار های زرد رنگ دومین سرین پروتئاز را نشان می دهد، نوار نارنجی رنگ و قرمز رنگ به ترتیب دومین EGF۱,۲ و بخش آبی رنگ دومین GLA را نشان می دهد. یون های کلسیم متصل به دومین GLA و EGF۱ به صورت کره های سیاه رنگ توپر نشان داده شده اند (۱۳).

Ω-لوپ فاکتور X

همچنین Ω-لوپ، متشکل از آمینواسیدهای آلانین ۱ تا گلیسین ۱۱ می باشد و بر این اعتقادند که این لوپ برای اتصال دومینGla به غشا نقش بسیار مهمی را ایفا می کند. گروه +NH3 از Ala1 از طریق ایجاد پیوند هیدروژنی با اتم اکسیژن Gla16، اکسیژن Gla20 و اتم اکسیژن از ترئونین و پیوند یونی با Gla26 پایدار است. سه اسید آمینهٔ هیدروفوبیک (فنیل آلانین۴، لوسین ۵ و متیونین ۸) به سمت بیرون از Ω-لوپ قرار می گیرند اتم سازندهٔ ریشه اصلی این سه باقیماندهٔ اسید آمینه ایی با همدیگر پیوند های هیئروژنی تشکیل داده و پایداری ایی را به Ω-لوپ داده اند. بنابراین این سه اسیدآمینه برای میانکنش با غشا دخالت دارند (شکل ۲و۱).
بخش اصلی پایداری Ω-لوپ فاکتور X ، مربوط به شبکهٔ Gla-کلسیم و شبکهٔ پیوند هیدروژنی Ala1-Gla می باشد. شبکهٔ پیوند هیدروژنی منحصر به فرد در Ala1 در جلوی دومین GLA با ۴ آمینواسید γ-کربوکسی گلوتامیک اسید ۱۶،۲۰ و ۲۶ و ترئونین ۲۱ تشکیل می گردد (۳).
فرم فاکتور X متصل به یون های کلسیم، آمینواسیدهای Gla در مرکز دومین Gla بوسیلهٔ یون های کلسیم احاطه می شوند و زنجیره های آمینواسیدهای هیدروفوبیک فنیل آلانین۴، لوسین۵ و والین۸ را به سمت محلول قرار می دهند. در دومین Gla بدون کلسیم، آمینواسیدهای Gla به سمت محلول قرار گرفته و فنیل آلانین ۴، ۵ و والین ۸ یک خوشهٔ هیدروفوبیک در بخش جلویی پروتئین ایجاد می کنند (۹).

دومین EGF۱, ۲ در فاکتور X

دومین های EGF به مقدار زیادی در پروتئین موزائیک خارج سلولی یافت می شوند و مشخصهٔ آنها حضور سه باند دی سولفیدی در یک حالت ویژه است (جدول ۲). دومین های EGF1,2 در فاکتور X وهمچنین در دیگر پروتئین های وابسته به ویتامین K به عنوان فضا پرکن‌های انعطاف پذیر بین دومین GLA متصل به لیپید و دومین SP می باشند. این نقش عملکردی آنها در میانکنش پروتئین-پروتئین کاملاً مشخص گردیده است. یون های کلسیم در اتصال دومین در جهت گیری آرایش دومین‌های GLA-EGF2 بسیار مؤثر است (شکل ۲) (۳و ۲).
اتصال کلسیم به فاکتور Xa انسانی، به ویژه قطعهٔ GLA-EGF1 در مطالعات بسیاری بررسی شده است. مطالعات NMR برروی قطعهٔ GLA-EGF1 در فاکتور Xa پیشنهاد می کند که اتصال کلسیم به دومین GLA دارای نقش کلیدی در اتصال برگشت پذیر غشا است (۸-۶) .
یون های کلسیم متصل به GLA-EGF1 در دیگر پروتئین های وابسته به ویتامین K که حاوی دومین EGF می باشند نیز به همین صورت است. آرایش نسب دومین‌های GLA1 و EGF1 پیشنهاد می گردد که در حضور یون‌های کلسیم آرایش بهتری دارند. اتصال GLA-EGF1 از طریق یون‌های کلسیم است و تمایل این دو با هم ۱۰ برابر بیش تر از حالت منفرد

است. آمینواسیدهای دخیل در میانکنش با کلسیم گلیسین ۴۷، ۶۴ و همچنین β-هیدروکسی آسپارتیک اسید ۶۳، آسپارتات ۶۴ و گلوتامین ۴۹ می باشد (شکل ۲) (۱۱).

زیموژن فاکتور X دارای تعدادی پیوندهیدروژنی (activated peptide EGF2/AP) است که در فرم فعال تشکیل شده موجود نیستند زیرا در فرم فعال شده AP حذف می شود. آمینواسیدهای ترئونین ۱۳۶، لیزین ۱۳۴ و آرژنین ۱۳۹ همگی جفت های منظمی در فرم فعال شده دارند. آمینواسیدهای دخیل در میانکنش بین دومین های EGF2 و SP ، آسپاراژین ۹۳، تریپتوفان ۳۰۸، هیستیدین ۱۰۱ و آسپاراتات ۳۰۷ می باشد (۱۶-۱۲).

جدول ۲. تعداد آمینواسید و شماره آمینواسید های دخیل در هر دومین فاکتور X (۲).

دومین های فاکتور X	تعداد آمینواسید در هر دومین	شماره آمینواسیدهای دخیل در دومین
دومین GLA	۴۵	۸۵ – ۴۱
دومین EGF-like 1	۳۷	۱۲۲ – ۸۶
دومین EGF-like 2	۴۱	۱۶۵ – ۱۲۵
دومین Peptidase S1	۲۳۳	۴۶۷ – ۲۳۵

دومین سرین پروتئاز (SP)

دومین سرین پروتئاز فاکتور X دارای ۲۵۴ آمینو اسید است. تفاوت بسیار مهم فاکتور X فعال و زیموژن غیر فعال در آرایش و جهت گیری مجدد N-ترمینال دومین SP فاکتور X فعال می باشد که ناشی از شکست AP در پیوند پپتیدی بین آرژنین ۱۹۴ و ایزولوسین ۱۹۵ است. برای فعال سازی انتهای آمینی ایزولوسین ۱۹۵ به سمت جلو دومین سرین پروتئاز تغییر جهت و آرایش داده و با تشکیل پل نمکی قوی ایی با آسپاراتات ۳۷۸ به پایداری می‌رسد. این پدیده یک پدیدهٔ مهم برای تسهیل فعالیت کاتالیتیکی فاکتور X فعال است. سه باقیماندهٔ آمینواسیدی فعال یعنی هیستیدین ۲۳۶، آسپارتات ۲۸۲ و سرین ۳۷۹ نقش اساسی را در فعالیت کاتالیتیکی فاکتور Xa ایفا می کنند (۲۳-۱۷).

چندین مطالعه برروی میانکنش فاکتور Xa با مهار کننده نشان می دهد که کنفورماسیون سرین ۳۷۹ (یکی از آمینواسیدهای اصلی ناحیه فعال فاکتور Xa) براساس ساختار مهار کننده وماهیت میانکنش با آن تغییر می کند (۲۶-۲۴).

پپتید فعال حاوی ۵۲ باقیماندهٔ اسیدآمینه ایی (سرین ۱۴۳ – آرژنین ۱۹۴) در یک لوپ دی سولفیدی خارجی ۶۸ آمینواسیدی بین سیستئین ۱۳۲ و سیستئین ۳۰۲ واقع است. فرم فعال فاکتور X متحمل شکستی در دومین سرین پروتئاز ۲۴۰ آمینواسیدی (ایزولوسین۱۹۵- لیزین ۴۴۸) شده که سبب حذف باقیماندهٔ اسید آمینه ایی آرژنین ۱۴۰ و ۱۴۲ می شود، که سبب تشکیل ناحیه فعال کاتالیتیکی سه گانه متشکل از هیستیدین ۲۳۶ ، آسپارتان ۲۸۲ و سرین ۳۷۹ را می شود (۳۱-۲۷).

نتیجه گیری

دومین GLA دارای جزء ساختاری مهمی به نام Ω-لوپ است که دارای نقش دوگانه می باشد. این لوپ دو نوع آمینو اسید با ماهیت کاملا متفاوت را در خود جای داده است. گروه اول آمینو اسید های دو بار منفی Gla که به یون های کلسیم با بار مثبت متصل می شود و گروه دوم آمینو اسیدهای هیدروفوبیک است که سبب اتصال هیدروفوبیک فاکتور X به غشا می شوند. مطالعات بسیاری نشان داده اند که موتاسیون در ۱۱ امینواسید موجود در این لوپ موجب اختلال در اتصال فاکتور X و درنهایت اختلال در فعالیت آن می شود. از طرف دیگر دومین سرین پروتئاز این فاکتور نقش اساس را در اتصال این پروتئین به مهار کننده هایی مانند ZPI و PZ ایفا می کند. و اتصال مهار کننده و فعال کننده به این ناحیه سبب مهار کردن و فعال کردن فاکتور X می شوند. علاوه بر این وجود لوپ متصل به کلسیم در دومین SP نقش عملکرد مهمی در حمایت دومین SP از پروتئولیز دارد و همچنین سبب افزایش فعالیت آمیدولیتیک فاکتور Xa می شود. همچنین ناحیهٔ متصل به کلسیم ممکن است در تشکیل کمپلکس پروترومبیناز نقش اساسی داشته باشد. این ناحیه از مشخصه های بسیار مهم فاکتور X و دیگر سرین پروتئاز هاست (۳۲-۱۳،۳۰).

تشکر و قدرانی:

نویسندگان پژوهش حاضر بر خود لازم می دانند که از زحمات اساتید و کارشناسانی که در این زمینه یاری رسان بودند، قدر دانی نمایند.

تضاد منافع:

این مطالعه هیچ گونه تضاد منافعی برای نویسندگان نداشته است.

Refrences:

1. Abasali purkabireh R, Sheikh N. Biochemical mechanisms of blood coagulation.1sted. Hamadan: University of Medical Sciences.2005;30-45.(Persian)
2. Persson E, Björk I, Stenflo J. Protein structural requirements for Ca2+ binding to the light chain of factor X. Studies using isolated intact fragments containing the gamma-carboxyglutamic acid region and/or the epidermal growth factor-like domains. J Biol Chem 2010;266(4):2444–2452.
3. Persson E, Selander M, Linse S, Drakenberg T, Ohlin AK, Stenflo J. Calcium binding to the isolated beta-hydroxyaspartic acid-containing epidermal growth factor-like domain of bovine factor X. J Biol Chem. 1989;264(28):16897–16904.
4. Venkateswarlu D, Perera L, Darden T, and Pedersen L.G. Structure and dynamics of zymogen human blood coagulation factor X. Biophys J 2002;82(3):1190–1206.
5. Erem, Cihangir. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. Clinical ndocrinology 2006; 64(3): 323-329.
6. Stief, Thomas W. Single oxygen inactivates fibrinogen, factor V, factor VIII, factor X, and platelet aggregation of human blood. Thrombosis research 2000; 97(6):473-480.
7. Häfner A, Merola F, Duportail G, Hutterer R, Schneider FW, Hof M. Calcium-induced conformational change in fragment 1-86 of factor X. Biopolymers 2000; 57(4):226–234.
8. Riewald, Matthias, et al. Gene induction by coagulation factor Xa is mediated by activation of protease-activated receptor 1. Blood 2001;97(10):3109-3116.
9. Mingozzi, Federico, et al. Induction of immune tolerance to coagulation factor IX antigen by in vivo hepatic gene transfer. The Journal of clinical investigation 2003; 111 (9):1347-1356.
10. Nielsen, V. G., B. M. Cohen, and E. Cohen. Effects of coagulation factor deficiency on plasma coagulation kinetics determined via Thrombelastography: critical roles of fibrinogen and Factors II, VII, X and XII. Acta anaesthesiologica scandinavica 2005; 49 (2):222-231.
11. Mizuno, Hiroshi, et al. Crystal structure of an anticoagulant protein in complex with the Gla domain of factor X. Proceedings of the National Academy of Sciences 2001; 98 (13):7230-7234.
12. Francischetti, Ivo MB, et al. Ixolaris, a novel recombinant tissue factor pathway inhibitor (TFPI) from the salivary gland of the tick, Ixodes scapularis: identification of factor X and factor Xa as scaffolds for the inhibition of factor VIIa/tissue factor complex. Blood 2002;99(10):3602-3612.
13. Karimi Zahra, Falsafi-Zade Sajad, Galehdari Hamid. The role of Ca (2+) ions in the complex assembling of protein Z and Z-dependent protease inhibitor: A structure and dynamics investigation. Bioinformation 2012;8(9):407-11.
14. Leadley, Jr. Coagulation factor Xa inhibition: biological background and rationale. Current topics in medicinal chemistry 2001; 1(2):151-159.
15. van Hylckama Vlieg, Astrid, et al. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. Blood 2000; 95 (12):3678-3682.
16. Khrenov, Alexey V., Natalya M. Ananyeva, and Evgueni L. Saenko. Role of the B domain in proteolytic inactivation of activated coagulation factor VIII by activated protein C and activated factor X. Blood coagulation & fibrinolysis 2006;17(5):379-388.
17. Dewerchin, Mieke, et al. Blood coagulation factor X deficiency causes partial embryonic lethality and fatal neonatal bleeding in mice.Thrombosis and Haemostasis-Stuttgart. 2000;83(2):185-190.
18. Kirchhofer, Daniel, et al. The tissue factor region that interacts with substrates factor IX and factor X. Biochemistry 2000; 39 (25): 7380-7387.
19. Zhang L, Castellino FJ. The binding energy of human coagulation protein C to acidic phospholipid vesicles contains a major contribution from leucine 5 in the gamma-carboxyglutamic acid domain. J Biol Chem 1994;269(5):3590–3595.
20. Bergum, Peter. Role of zymogen and activated factor X as scaffolds for the inhibition of the blood coagulation factor VIIa-tissue

factor complex by recombinant nematode anticoagulant protein c2. Journal of Biological Chemistry 2001;276(13):10063-10071.
21. Huang, X., Swanson, R., Broze, G. J., & Olson, S. T. Kinetic characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor reaction with blood coagulation factor Xa. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(44): 29770-29783.
22. Bode W, Schwager P. The refined crystal structure of bovine beta-trypsin at 1.8 A resolution. II. Crystallographic refinement, calcium binding site, benzamidine binding site and active site at pH 7.0. J Mol Biol 2005; 98(4):693–717.
23. Brandstetter H, Kühne A, Bode W, Huber R, von der Saal W, Wirthensohn K, Engh RA. X-ray structure of active site-inhibited clotting factor Xa. Implications for drug design and substrate recognition. J Biol Chem 2006;271(47):29988–29992.
24. Di Scipio, R. G., Hermodson, M. A., Yates, S. G., & Davie, E. W. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor), and protein S. Biochemistry 2008;16(4):698-706.
25. Camerer, E., Huang, W., & Coughlin, S. R.Tissue factor-and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. Proceedings of the National Academy of Sciences 2000;97(10):5255-5260.
26. Duchemin, J., Pan-Petesch, B., Arnaud, B., Blouch, M., & Abgrall, J. Influence of coagulation factors and tissue factor concentration on the thrombin generation test in plasma. Thrombosis and Haemostasis-Stuttgart- 2008;99(4):767.
27. Broze, George J. Protein Z-dependent regulation of coagulation.» Thrombosis And Haemostasis-Stuttgart 2001; 86 (1): 8-13.
28. Uprichard, James, and David J. Perry. Factor X deficiency. Blood reviews 2002;16 (2):97-110.
29. Forastiero, R. R., et al. Autoimmune antiphospholipid antibodies impair the inhibition of activated factor X by protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2003;1(8): 1764-1770.
30. Scotton, C. J., Krupiczojc, M. A., Königshoff, M., Mercer, P. F., Lee, Y. G., Kaminski, N., & Chambers, R. C. Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. The Journal of clinical investigation 2009;119(9):2550-2563.
31. Erem, C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. Clinical endocrinology 2006;64(3):323-329.
32. Key, N. S., & Negrier, C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. The Lancet 2007; 370(9585): 439-448.Biol Chem 1994; 269(5):3590–3595.
of Thrombosis and Haemostasis 2003;1(8): 1764-1770.

Review Article

Structural and Functional Investigation of activated form of blood coagulation factor X

Kalantarian Giti[1*], Avazpoor Tarkali Roya[2], Abasali Poorkabire Roghayeh[1], Sheikh Nasrin[1], Karimi Zahra[3]

1. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. West Health Center, Jondi Shapour University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
3. Department of Genetic, Payame Noor University, Tehran, Iran

Recieved: 16 Jul. 2014 Accepted: 20 Apr. 2014

Abstract

Introduction: Coagulation factor X is an important protein in the blood coagulation pathway. It contains significant structural features that affect its function. The purpose of this study was to investigate the structural-functional features of activated form of Factor X in the presence of calcium ions.
Factor X consists of 4 domains. Gamma-carboxyl glutamic acid (GLA) domain contains negatively charged and hydrophobic amino acids. These two amino acid groups with contrasting characteristics are responsible for binding to calcium ions and the membrane respectively, so it provides appropriate folding of Factor X in the presence of calcium ions. Epidermal growth factor-like domain (Epidermal growth Factor) which includes EGF1 and EGF2 is the edge between GLA and serine protease domain (SP) and it is involved in binding calcium.
Methods: Gathering and collecting of data has been done from molecular research in this area. It includes descriptions of three-dimensional structural characteristics of the Factor X.
Conclusion: The catalytic role of Factor X is performed by SP domain; which made the heavy chain of factor X. Amino acids of SP domain play role in binding factor X to different activator and inhibitor.

Key words: Factor X, Calcium ion, GLA domain, Serine protease domain

* **Coresponding Author**: Giti Kalantarian, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Hamadan, Iran
Email: Giti_kalantarian@yahoo.com

Please cite this article as: Kalantarian G, Avazpoor Tarkali R H, Abasali Poorkabire R, Karimi Z. [Structural and functional investigation of activated from of blood coagulation factor X]. Pajouhan Scientific Journal. 2014;12(4):7-13