

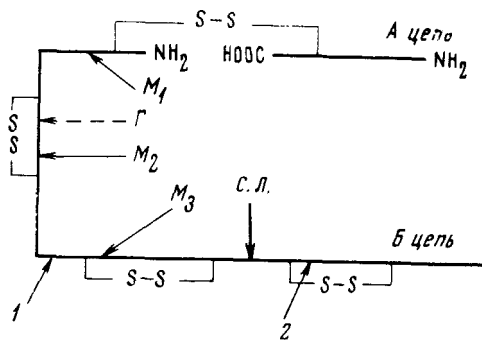
И. П. ВАСКОВА, В. Я. ЧЕРНЯК, В. Л. ГЛОТОВА
О МНОГООБРАЗИИ ФОРМ ТРОМБИНА

(Представлено академиком С. Е. Севериным 16 XII 1974)

Тромбин — важнейший фермент системы свертывания крови, по современным представлениям является гетероморфной системой (¹⁻⁶). Наряду с двухцепочечной формой, описанной Магнуссоном (^{7, 8}), которую схематически можно изобразить так, как это представлено на рис. 1, существуют различные другие формы тромбина, о чем свидетельствуют экспериментальные данные, полученные в различных лабораториях (^{1-6, 9-12}). Можно думать, что все эти формы представляют собой продукты частичной протеолитической деградации двухцепочечной формы Магнуссона. Некоторые из них изображены на рис. 1.

Так, полагают (⁹), что описанная Сигерсом форма тромбина быка с коэффициентом седиментации 3,2S (¹⁰) и тромбина человека, представленная Ланчентиним и сотр. (⁹), весьма близки друг другу и отличаются от нативного тромбина разрывом одной пептидной связи у С-конца В-полипептидной цепи. При этом отщепляется фрагмент с молекулярным весом 10 000—11 000, но двухцепочечная структура тромбина остается сохраненной (рис. 1, С.Л.).

Рис. 1. Изображение различных форм тромбина на основе двухцепочечной структуры Магнуссона. С. Л. — по данным Сигера (¹⁰) и Ланчентина (⁹), М — по данным Мэна и сотр. (^{2, 3}), Г — по данным Гловера и Шоу (¹¹), 1, 2 — по нашим данным



Мэн и сотр. (^{2, 3}) исследовали препараты тромбина быка, которые по своей структуре отличаются от препаратов Магнуссона тем, что в них расщеплены две или три пептидные связи. В результате образуется двухцепочечная структура, называемая авторами β-тромбином (рис. 1, разрыв связей в точках М₁ и М₂) или трехцепочечная структура, называемая авторами γ-тромбином (дополнительный разрыв пептидной связи в точке М₃). Другая трехцепочечная структура бычьего тромбина описана Гловером и Шоу (¹¹). В этом случае появление трех цепей вызвано разрывом В-цепи в N-концевой области, ограниченной дисульфидной связью (рис. 1, Г). Представляются весьма интересными последние работы Сигерса и сотр. (^{12, 13}), в которых высказывается предположение, что дисульфидная связь, соединяющая А- и В-цепи тромбина, приходится на область В-цепи, весьма отдаленную от N-концевого изолейцина. При автолизе тромбина отщепляется пептидный фрагмент от N-концевой части В-цепи с молекулярным весом около 13 000. Оставшаяся часть молекулы сохраняет лишь эстеразную активность.

Нами показано (¹⁴, ¹⁵), что при малеилировании бычьего тромбина, полученного биоактивацией грубых препаратов протромбина, молекулярный вес уменьшается с 34 000 до 16 000, что свидетельствует о диссоциации тромбина при этой модификации. Восстановление нативного тромбина в 8*M* мочеvine и алкилирование ведет к снижению молекулярного веса до 8000. При этом ультрацентрифугирование не выявляет существенной гетерогенности (¹⁶). Эти результаты позволяют предположить, что мы имеем дело с такой формой тромбина, в которой *B*-цепь расщеплена в двух точках, 1 и 2, как это показано на рис. 1. Разрыв пептидной связи в точке 1 выявляется уже при малеилировании фермента и приводит к появлению фрагментов с молекулярным весом около 16 000, ибо эта точка находится вне петли, образованной дисульфидным мостиком. Разрыв пептидной связи в точке 2, видимо, приходится на отрезок полипептидной цепи, замкнутый *S*-*S*-связью и поэтому выявляется вместе с разрывом в точке 1 только при восстановлении всех дисульфидных связей в 8*M* мочеvine (¹⁴).

Таким образом, изучавшиеся нами препараты тромбина могут быть изображены моделью, которая принципиально не отличается от других форм, представленных на рис. 1. Причина наблюдающегося разнообразия точек разрыва его *B*-цепи остается неясной.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
11 XII 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ J. Gorman, P. A. Castaldi, *Thrombosis Res.*, v. 4, 653 (1974). ² K. D. Mann, C. M. Hedelbrant, D. N. Fass, *J. Biol. Chem.*, v. 246, 5994 (1971). ³ K. D. Mann, C. M. Hedelbrant, D. N. Fass, *J. Biol. Chem.*, v. 246, 6106 (1971). ⁴ Т. А. Чулкова, В. Н. Орехович, *Биохимия*, т. 36, 652 (1971). ⁵ R. D. Rosenberg, D. F. Waugh, *J. Biol. Chem.*, v. 245, 5049 (1970). ⁶ R. D. Rosenberg, D. F. Waugh, *Federat. Proc.*, v. 27, 628 (1968); v. 28, 321 (1969). ⁷ S. Magnusson, *Folia Haematologica*, v. 98, 385 (1972). ⁸ B. S. Hartley, *Biochem. J.*, v. 119, 805 (1970). ⁹ G. F. Lanchantin, J. A. Friedman, D. W. Hart, *J. Biol. Chem.*, v. 248, 5956 (1973). ¹⁰ W. H. Seegers, L. F. McCoy et al., *Arch. Biochem. and Biophys.*, v. 128, 194 (1968). ¹¹ G. Glover, E. Shaw, *J. Biol. Chem.*, v. 246, 4594 (1971). ¹² W. H. Seegers, J. Reuterby et al., *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica Suppl.* 47, 325 (1971). ¹³ W. H. Seegers, D. A. Walz et al., *Thrombosis Res.*, v. 4, 829 (1974). ¹⁴ И. П. Баскова, С. М. Струкова и др., *Биохимия*, т. 38, 212 (1973). ¹⁵ I. P. Baskova, S. M. Strucova, *Thrombosis Res.*, v. 3, 91 (1973). ¹⁶ И. П. Баскова, С. М. Струкова и др., *Биохимия*, т. 36, 1245 (1967).