

# Hemostáza

- zástava krvácení při poranění
- udržení tekutosti krve při něporušeném cévním řečišti
- podílejí se všechny látky přítomné v krvi a na vnitřní straně cévy
  - ⇒ i červené krvinky
  - ⇒ leukocyty
  - ⇒ lipidy, bílkoviny, minerály atd.

# Krev

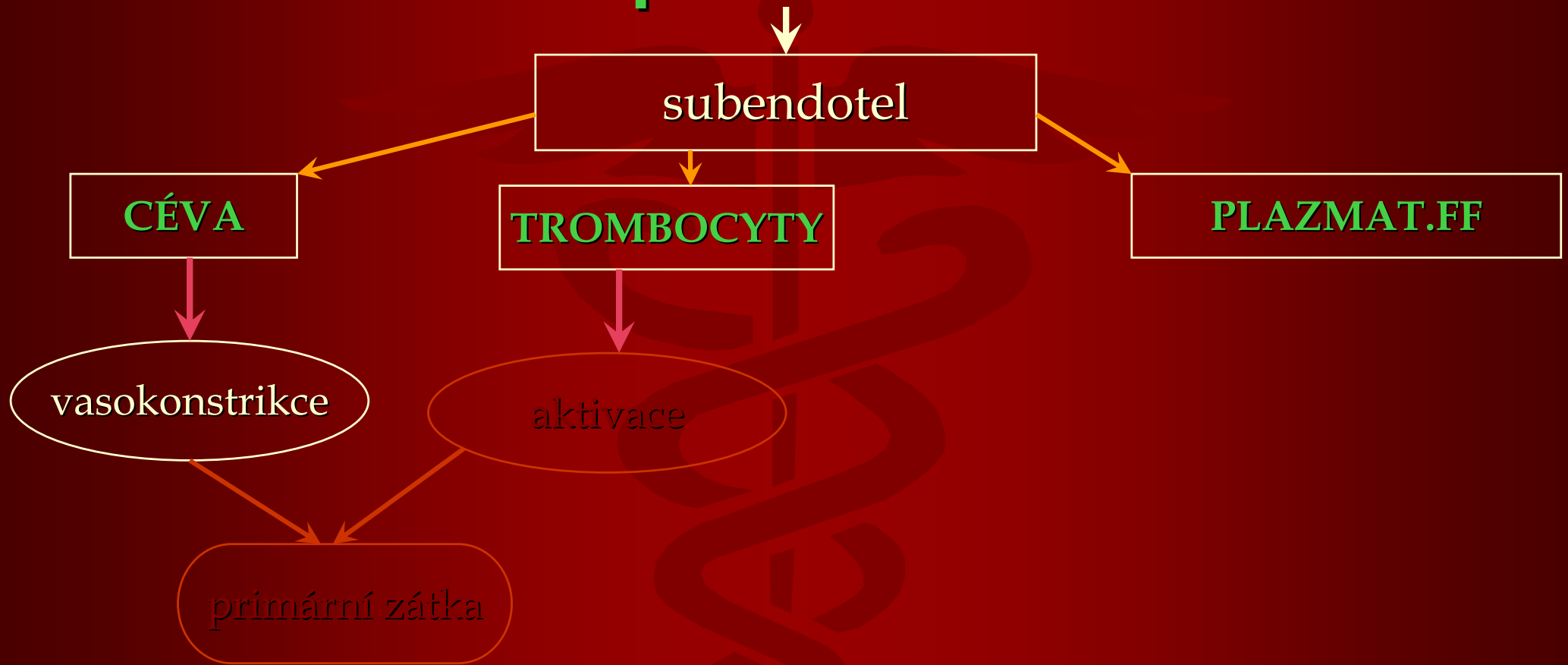
## Tekutá část – plazma

- Voda
- Organické látky
  - ↳ Bílkoviny
  - ↳ Sacharidy
  - ↳ Tuky
  - ↳ Hormony
  - ↳ Vitaminy
  - ↳ Enzymy
- Anorganické látky

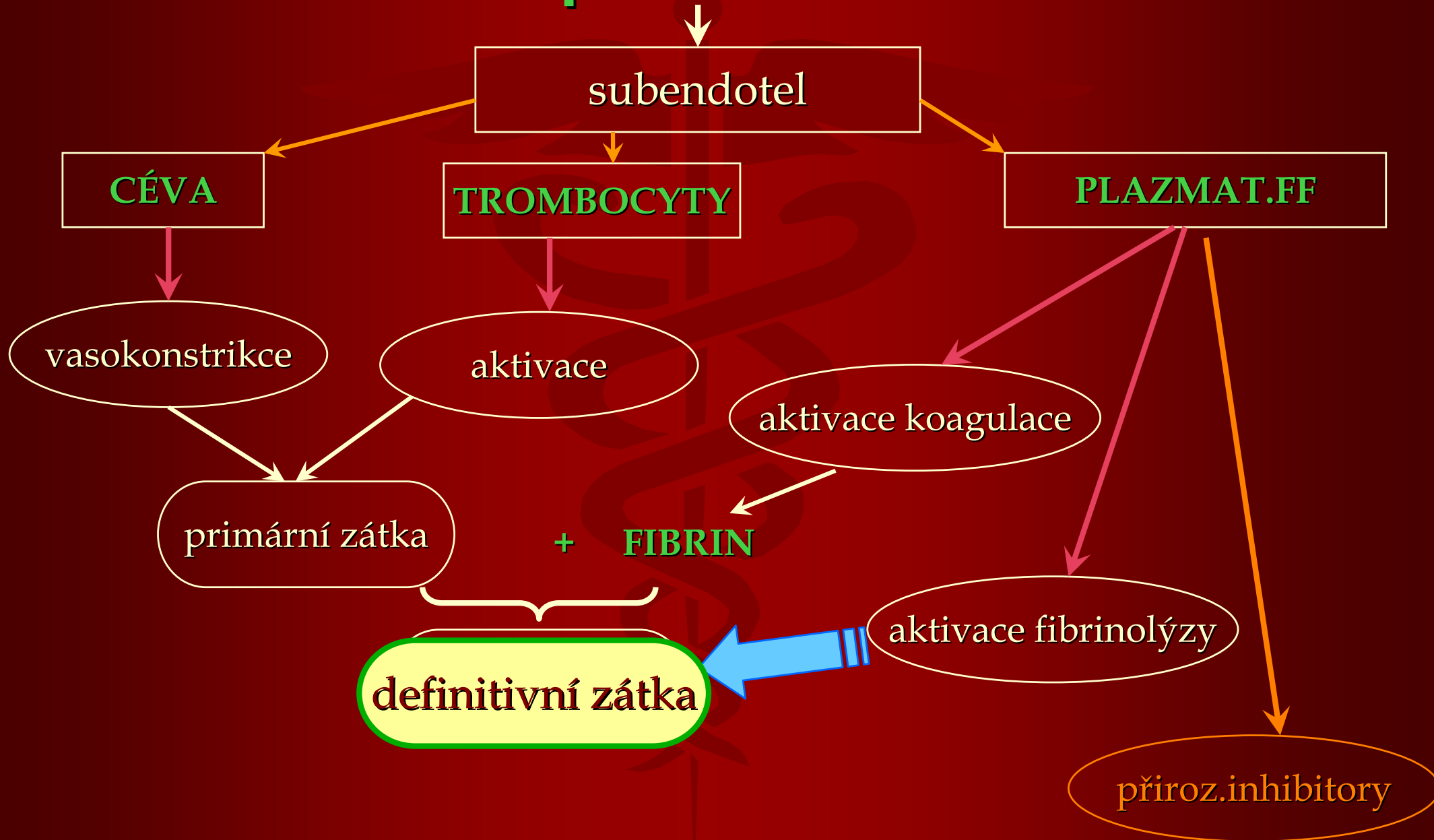
## Buňky – krevní tělíska

- Červené krvinky
- Bílé krvinky
- Krevní destičky

# Poranění = poškození endotelu



# Poranění = poškození endotelu



# Hemostáza

## ➤ primární

↳ vasokonstrikce

ihned

↳ adheze trombocytů

sekundy

↳ agregace trombocytů

minuty

## ➤ sekundární (koagulace)

↳ aktivace koagul. faktorů

sekundy až minuty

↳ tvorba fibrinu

minuty

## ➤ fibrinolýza

↳ aktivace

minuty

↳ lýza krevní sraženiny

hodiny

# Endotel

- je aktivní jednovrstevná buněčná výstelka všech cév, kapilár a serózních dutin
- hraje důležitou aktivní roli v celé řadě fyziologických i patologických procesů
- procentuální podíl na hmotnosti organismu je malý - cca 1,5 kg u dospělého člověka

# Endotel

- je místem kontaktu látek a buněk kolujících v krvi a látek navázaných na povrch endotelu
  - ↳ tyto buď cirkulují v krvi a na endotel se váží nebo
  - ↳ jsou endotelem syntetizovány
- je důležitým zprostředkovatelem a regulátorem látkové výměny mezi krví, lymfou a tkáněmi

# Endotel

- cévní permeabilita
  - ↳ aktivované endoteliální buňky (EB) současně znamenají zvýšenou permeabilitu endotelu
- význam pro hemostázu
- význam pro imunologickou odpověď



# Endotel

## Cévní tonus

- EB kapilár uvolňují látky, které regulují prokrvení orgánů, např.
  - metabolity kyseliny arachidonové, např. prostacyklin  $\text{PGI}_2$  - tromboxan  $\text{A}_2$
  - NO - endotelin
  - bradykinin (potencuje uvolnění NO)

# Endotel - hemostáza

## Význam pro hemostázu

- EB na jedné straně podporují srážení (vWF)
- na druhé straně produkují faktory aktivní ve fibrinolýze
- v klidovém fyziologickém stavu převažují látky působící proti krevnímu srážení

# V endotelu jsou syntetizovány

- Von Willebrandův faktor
- Platelet Derived Growth Factor (růstový faktor odvozený z destiček)
- destičky aktivující faktor (PAF)
- prostaglandiny, prostacyklin
- glykoproteiny, fibronektin, trombospodin
- některé typy prokolagenu
- Endothelium Derived Relaxing Factor (z endotelu odvozený faktor = NO)
- endotelin-1 a další

# Endotel - vlastnosti

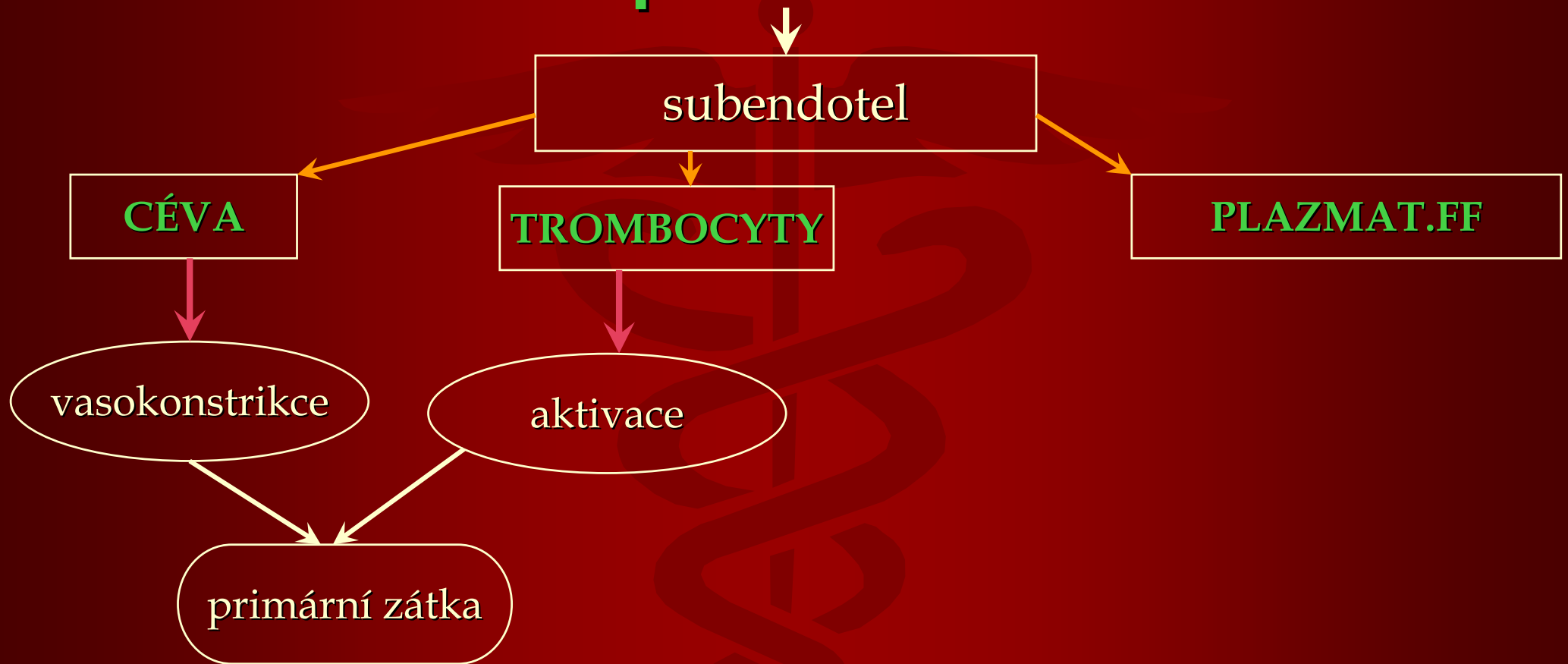
## Antitrombotické

- vazodilatace
- modulující zánět
- potlačující růst
- prostacyklin - PGI<sub>2</sub>
- NO = EDRF
- aktivátory plazminogenu
- proteoglykany (heparan)
- trombomodulin
- protein C, S

## Prokoagulační

- vazokonstrikce
- podporující zánět
- podporující růst
- tkáňový faktor
- PAF
- vWF
- PAI

# Poranění = poškození endotelu

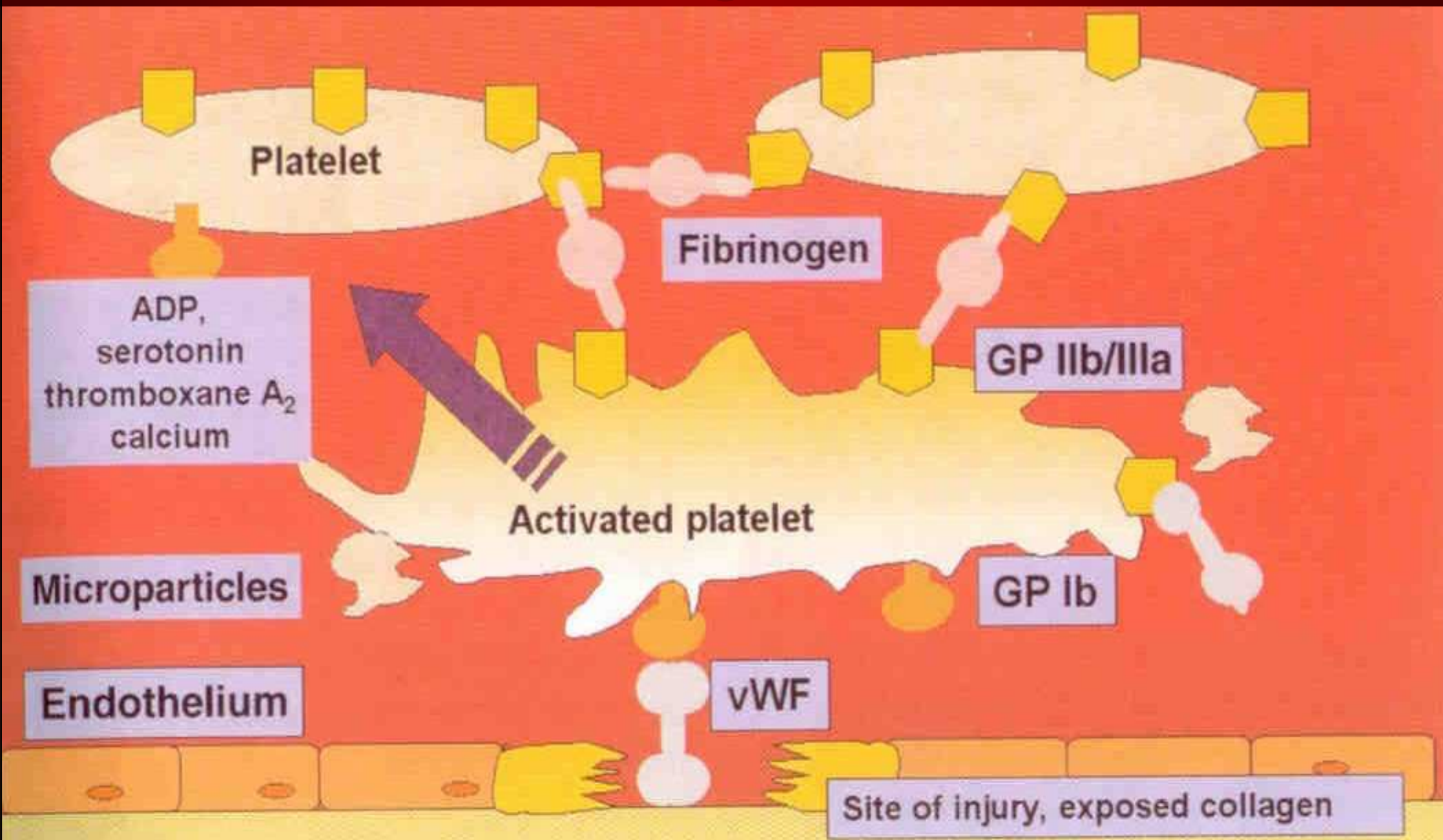


# Krevní destičky

Funkce trombocytů při zástavě krvácení je dvojí:

- tvorba primární krevní zátky,
- tzv. prokoagulační
  - ↳ tj. poskytnutí povrchů = fosfolipidů pro řádný průběh koagulačních dějů - PF3.

# Primární hemostáza



# Trombocyty - aktivace

- ztrácí diskoidní tvar, začnou se tvořit pseudopodia (výběžky),
- objeví se přesun granulí k centru buněk a viditelná přeměna složek cytoskeletonu
- je výsledkem rychlých změn morfologie destičky a sekrece látek z granulí
- přesun negativně nabitých fosfolipidů na povrch
- Rozeznáváme:
  - ↪ adheze
  - ↪ změna tvaru
  - ↪ uvolňovací reakce
  - ↪ agregace
  - ↪ retrakce



# Granula trombocytů

## $\alpha$ -granula

- DF4,  $\beta$ TG – neutralizace GAG
- vWF – adheze, agregace
- FV – prokoagulačně
- PAI-1 – inhibice fibrinolýzy
- PDGF – růst tkáně, hojení
- trombospondin – agregace
- fibrinogen – agregace
- fibronectin – adheze
- PS – inhibice koagul. FF

## denzní granula

- ATP, ADP - agregace
- Ca – agregace
  - vazba koagul. FF
  - tvar-změna, retrakce
- serotonin - vasokonstrikce
- P-selektin – váže leukocyty

# Adheze

- přilnutí krevních destiček na jakýkoliv povrch s výjimkou dalšího trombocytu
- Vedle trombocytů se na ni podílejí
  - ↪ struktury subendotelu,
  - ↪ plazmatické proteiny (adhezivní) a
  - ↪ hemodynamické změny (smykové rychlosti, množství a viskozita krve, velikost a tvar cév).
- Adheze je přímo lineárně závislá na počtu trombocytů.

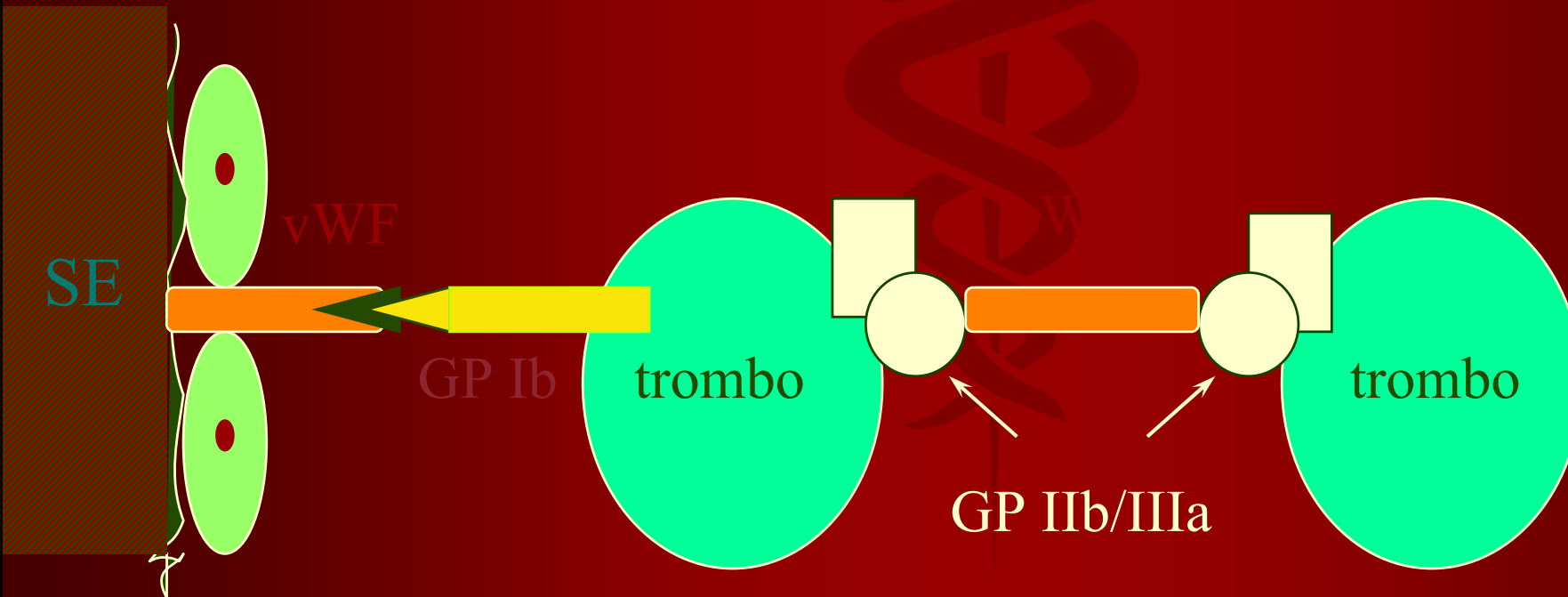
# Von Willebrandův faktor

- je adhezivní protein
- tvořen v endotelu a megakaryocytech
- hraje klíčovou roli v primární hemostáze a koagulaci
- zralý vWF představuje sérii multimerů od 500 kD až přes 10.000 kD, každý s komplexní strukturou
- cirkulující vWF se váže s FVIII

# vWF - primární hemostáza

multimery o vysoké molekulové hmotnosti

- adheze trombocytů k subendotelovým strukturám prostřednictvím GP Ib
- agregace vazbou na aktivovaný GP IIb/IIIa



## vWF - funkce v koagulaci

- multimery všech molekul. hmotností
- váže a stabilizuje FVIII (ochrana před proteolytickou degradací)
- lokalizuje FVIII v místě poruchy cévní stěny
- uvolňuje FVIII do oběhu
- efekt kofaktoru při aktivaci FVIII trombinem

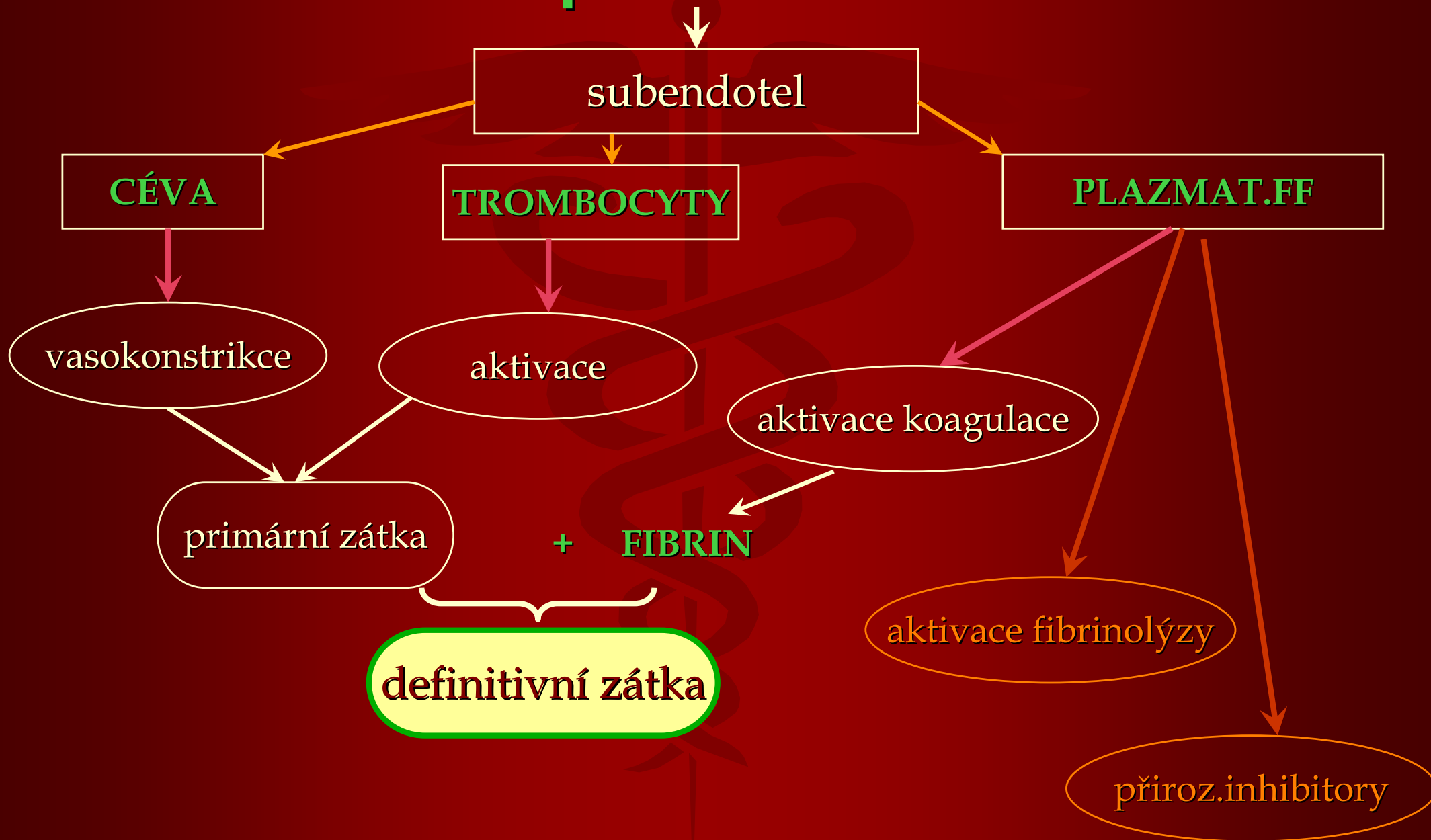
# Aktivace destiček v důsledku adheze

- Adheze navodí s aktivací receptorů kaskádu pochodů – aktivace trombocytů
- Změna tvaru, centralizace granulí
- Uvolnění působků – sekreční fáze – PDGF, PF4, betaTG, fibrinogenu
- Aktivované destičky uvolňují ADP, metabolismem kyseliny arachidonové vzniká TXA2 – obě látky výrazné stimulatory agregace trombocytů
- Aktivaci receptorů GP IIb/IIIa

# Agregace

- je vzájemné spojení destiček mezi sebou
- probíhá s pomocí specifického komplexu závislém na  $\text{Ca}^{2+}$  GP IIb/IIIa a fibrinogenu
  - ↪ Fibrinogen slouží jako můstek mezi destičkami; nereaguje s klidovými destičkami
- za vysokých smykových rychlostí je adheze a agregace trombocytů zprostředkována vazbou vWF na GPIIb/IIIa a to i v nepřítomnosti fibrinogenu
- primární agregace
  - ↪ ADP z porušených buněk a tkání - reverzibilní
- sekundární agregace
  - ↪ ADP a  $\text{TXA}_2$  z trombocytů – ireverzibilní
- vznik bílého destičkového trombu

# Poranění = poškození endotelu





# Retrakce

- = smrštění vytvořené krevní zátky
- Jedná se o destičkovou funkci, která je analogní kontrakci svalů.
- slouží k podpoře uzavření rány
- pro retrakci jsou destičky nezbytné
- Pseudopodia destiček **přilnou k fibrinovým vláknům** a retrakce kontraktálních bílkovin destiček (tj. „zatažení“ pseudopodií) vyvolá retrakci sraženiny
- K retrakci koagula a také konstrikci cévní stěny přispívá i vazba fibrinogenu destiček na destičkový aktin prostřednictvím GP IIb/IIIa.

# Plazmatické proteiny

- Transportní bílkoviny
- Immunologické reakce
- Koagulační faktory
- Fibrinolytické faktory
- Přirozené inhibitory

# Plazmatický koagulační systém

## Proenzymy

- serinové proteázy: FII, VII, IX, X, XI, XII, PK  
PLG, tPA, uPA, PC
- transglutaminázy: FXIII

## Kofaktory:

- plazmatické: FV, VIII, HMWK  
PS
- buněčné: TF  
TM, EPCR

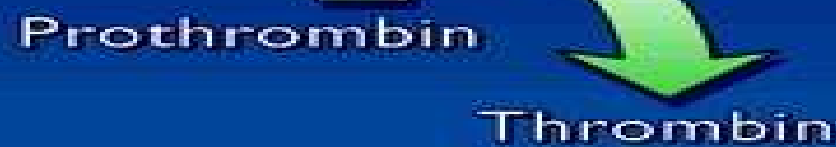
**Substrát:** fibrinogen

**Regulační proteiny:** AT III, HC II, C1inh,  $\alpha$ 2AP, PAI-1,2,3  
PC, TFPI,  $\alpha$ 2MG

## Fosfolipidy

Ca

# INTRINSIC



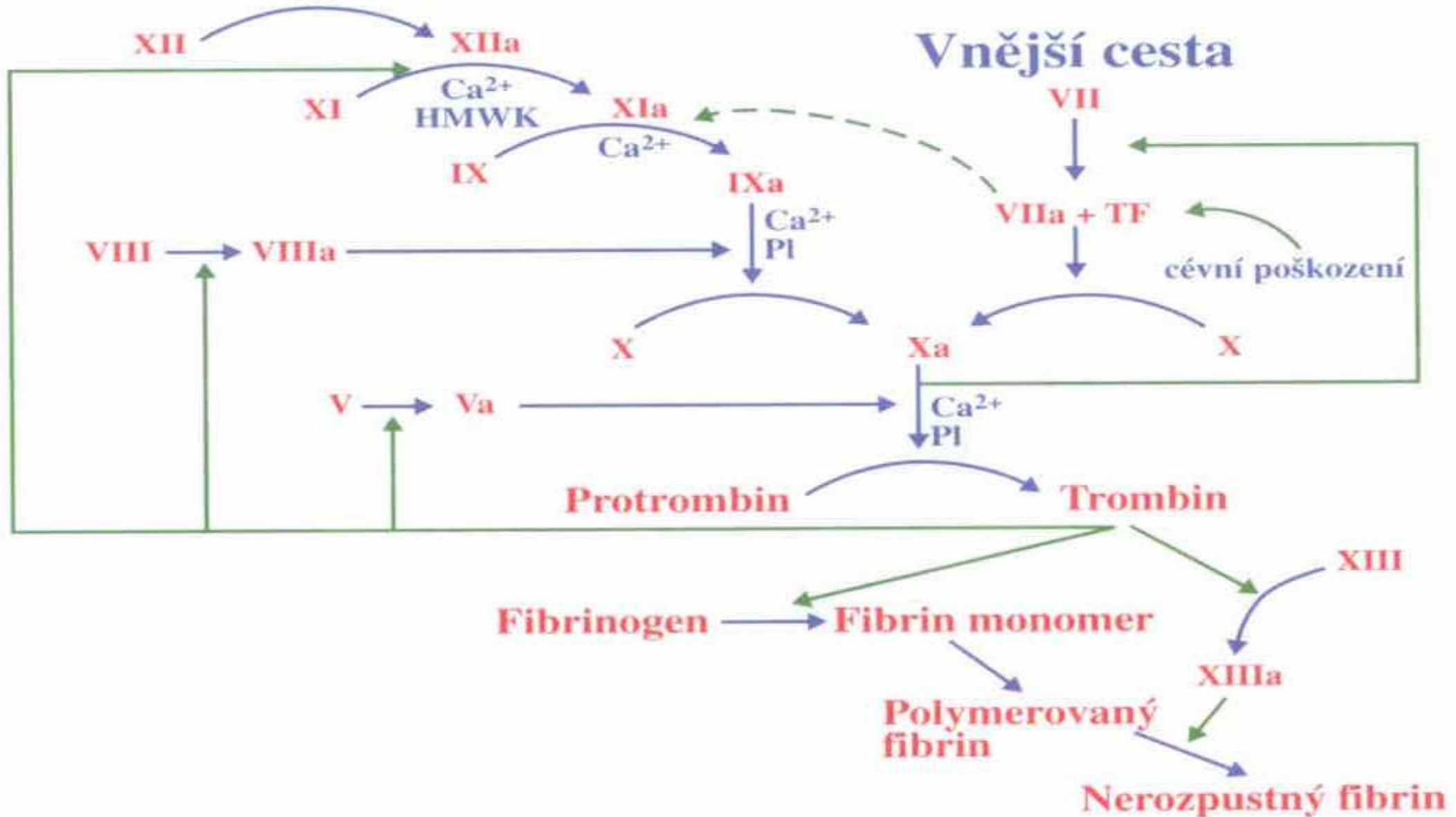
# EXTRINSIC



# Vnitřní cesta

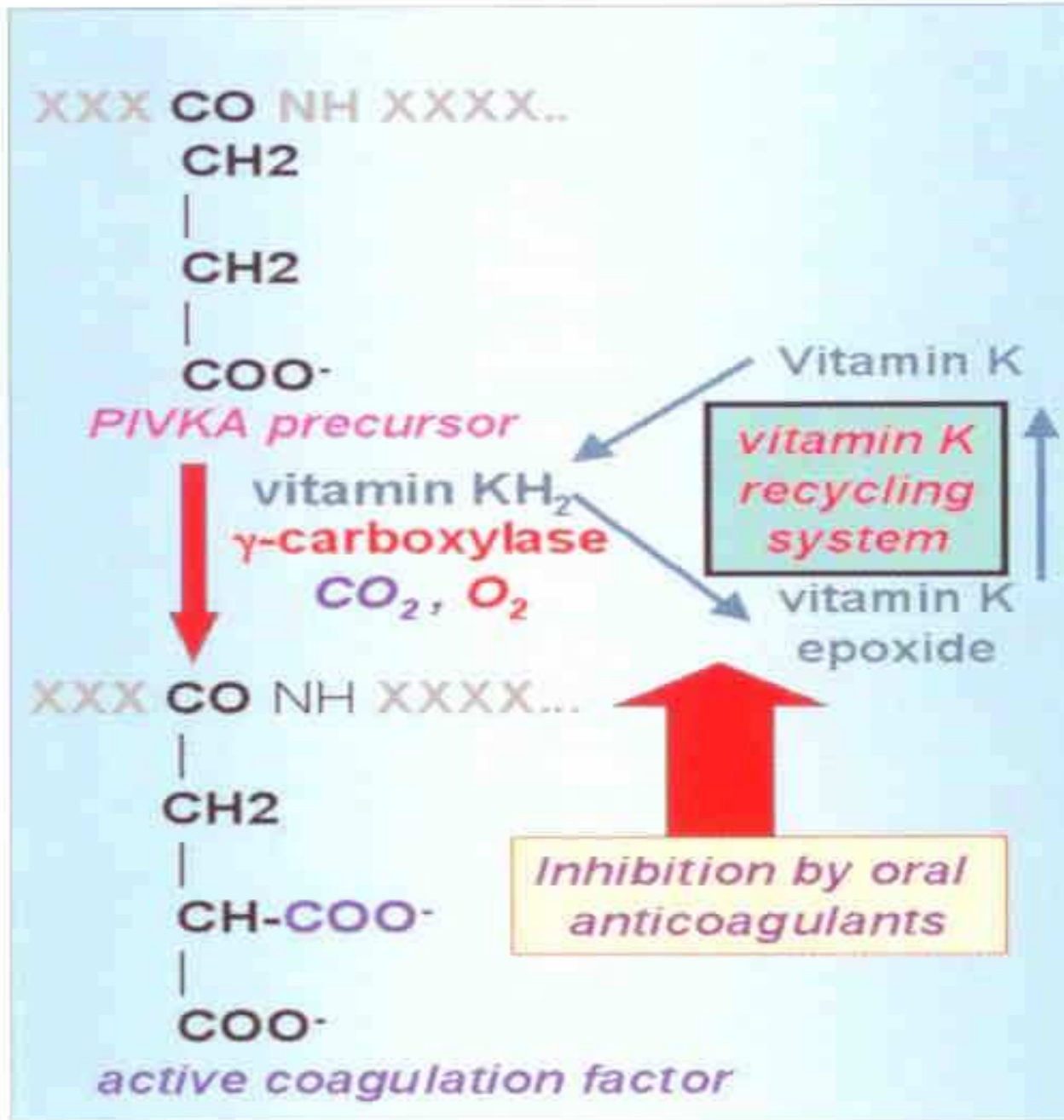
negativně nabitý povrch  
HMWK  
PK

# Vnější cesta

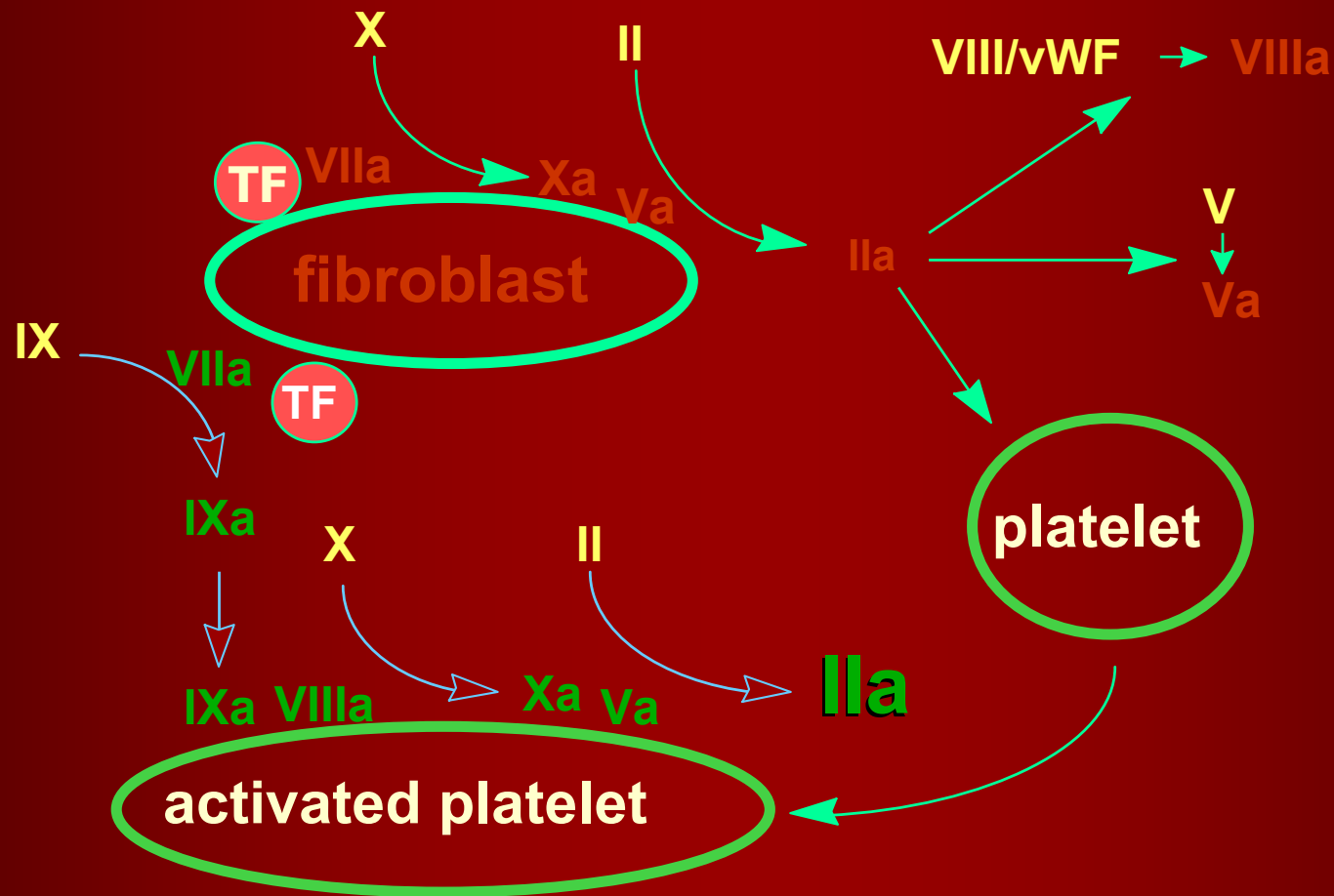


# Koagulační faktory vitamín K dependentní

- FII, FVII, FIX, FX
- karboxylaxe glutamové kyseliny
- nutná k vazbě na fosfolipidy přes Ca můstky
- koagulační faktory jsou tvořeny, ale nejsou koagulačně aktivní - PIVKA formy (Protein Induced by Vitamin K Absence / Antagonist)



# Model for tissue factor-initiated coagulation

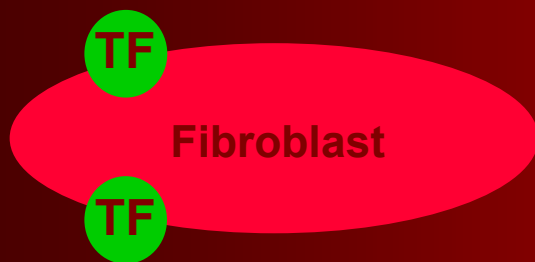


# Hemostáza a tkáňový faktor (TF)

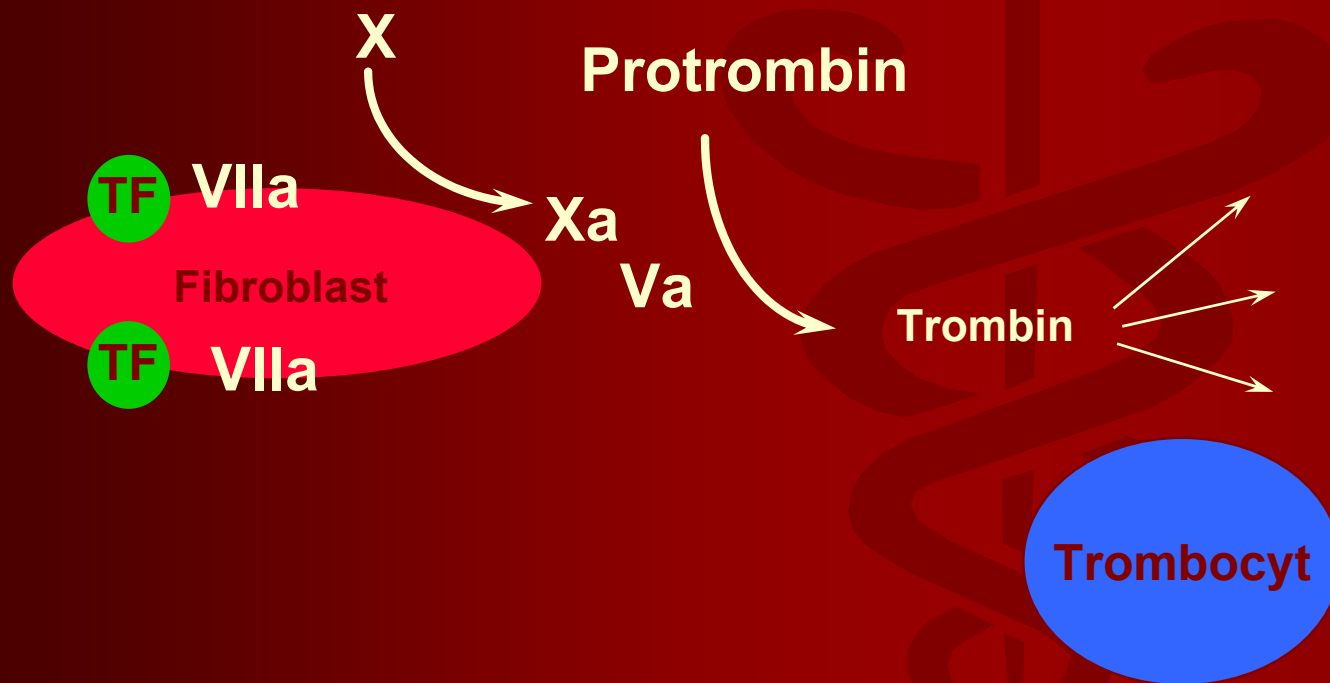
- Hemostázu zahajuje tvorba komplexu mezi TF a FVIIa
- Tkáňový faktor není za normálních okolností vystaven působení cirkulující krve
- Tvorba komplexů TF-FVIIa na povrchu buněk nesoucích TF vede k aktivaci FIX a FX



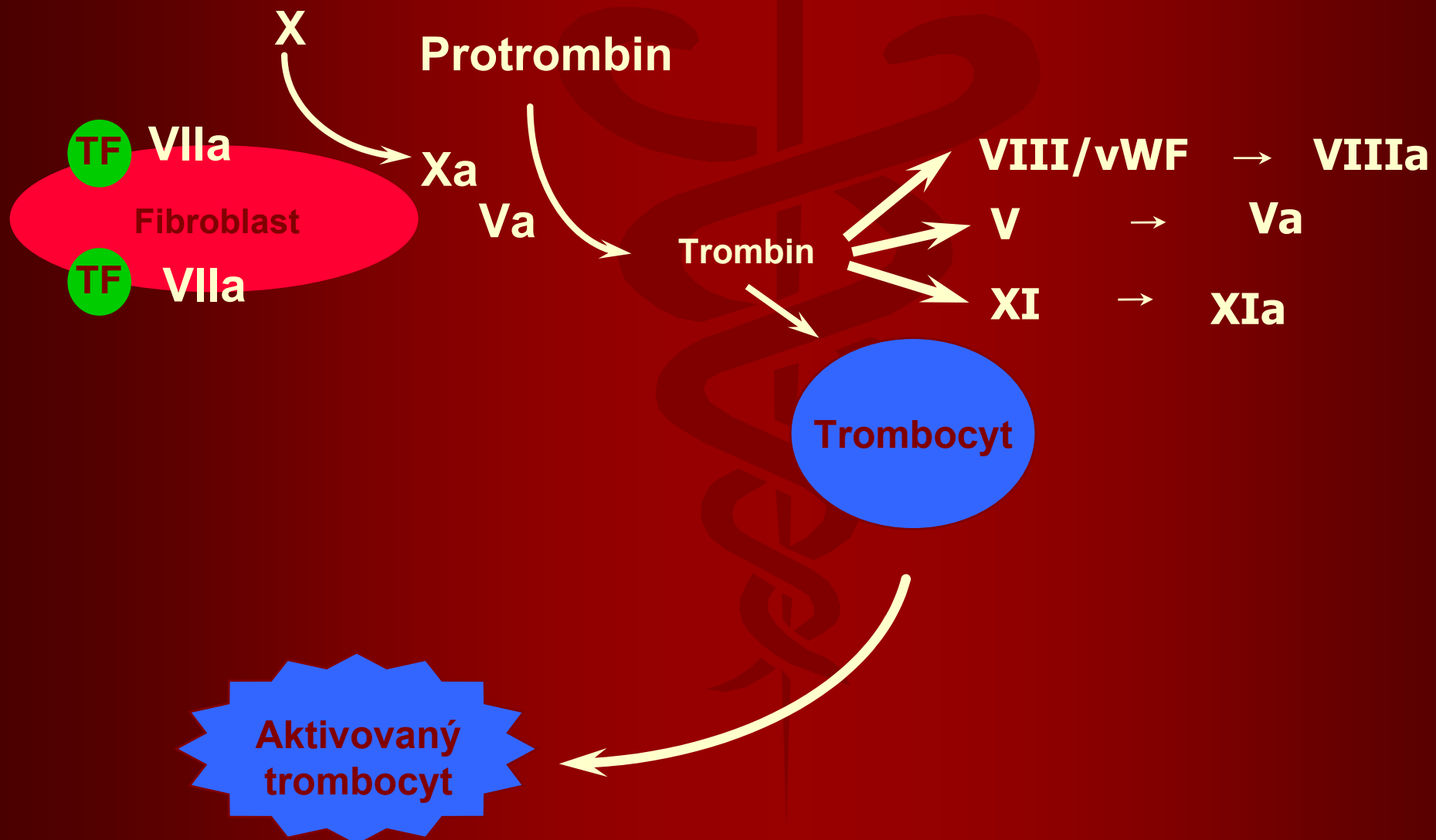
# Zahájení (iniciace) hemostázy



# Zahájení (iniciace) hemostázy



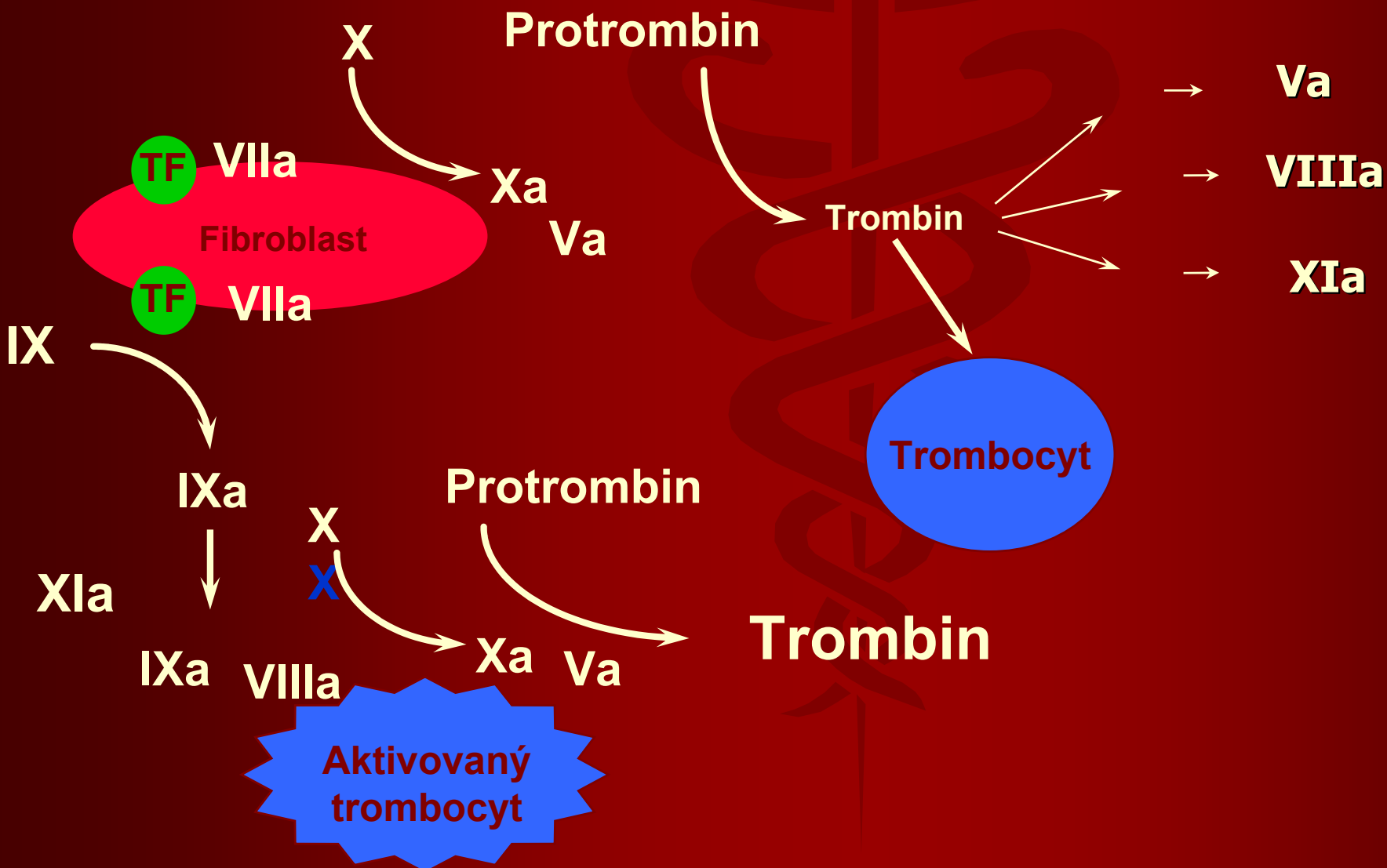
# Fáze aplikace hemostázy (priming= narůstání)



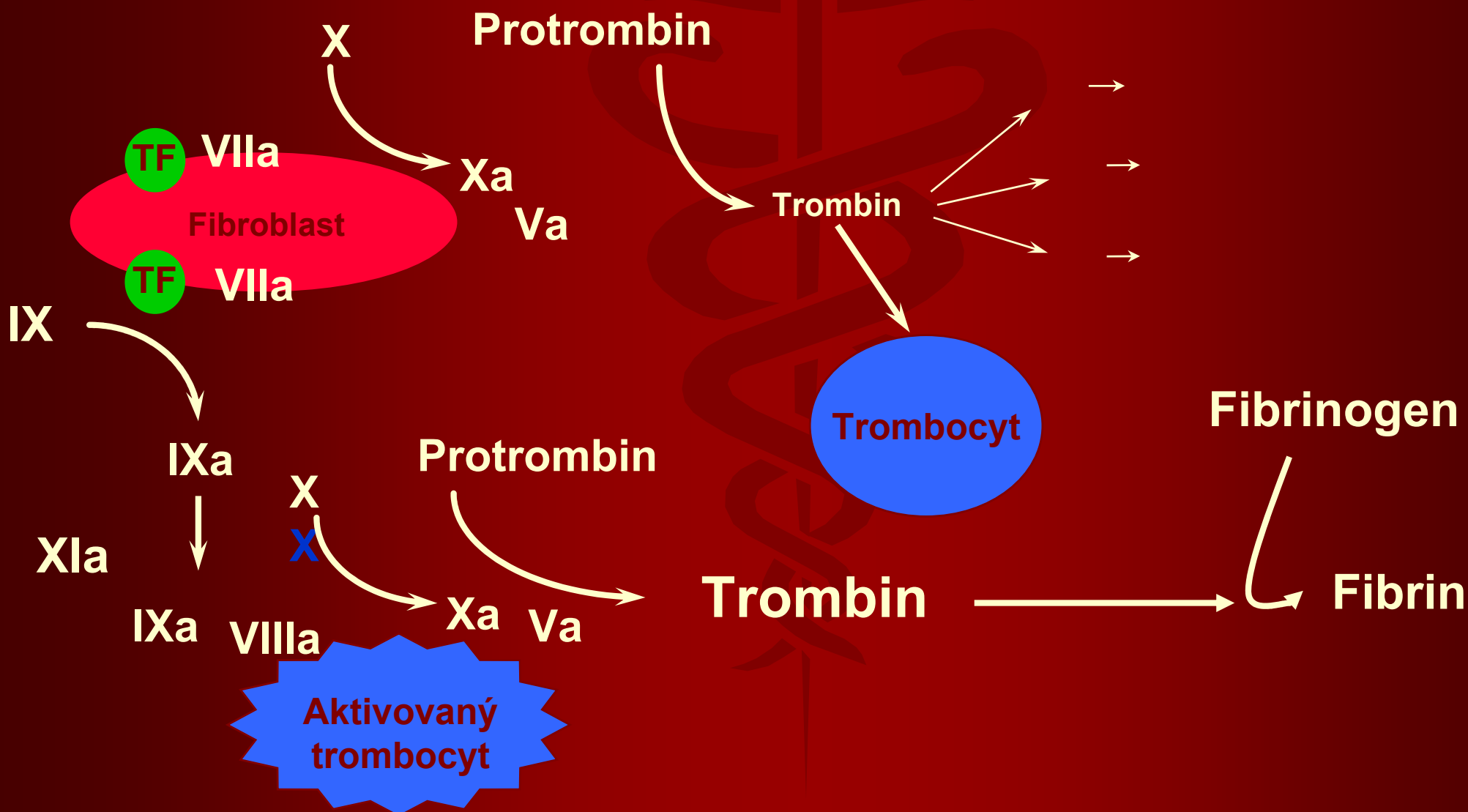
# Zahájení tvorby trombinu

- Vytvoření iniciálního malého množství trombinu se následně podílí na aktivaci dějů, které zvyšují tvorbu trombinu více než 1000-násobně
  - Pomáhá aktivovat trombocyty v místě poranění a stimuluje je k vytvoření destičkového koagula, jenž je ideálním fosfolipidovým povrchem potřebným pro další aktivaci koagulačních faktorů
  - Aktivuje koagulační faktory V a VIII
  - Aktivuje koagulační faktor XI

# Propagace (šíření, rozmnožení) hemostázy



# Propagace (šíření, rozmnožení) hemostázy



# Množství trombinu je rozhodující pro:

Tvorbu dostatečné a pevné fibrinové zátky

Aktivaci FXIII, vedoucí ke stabilizaci fibrinové sítě

Aktivaci TAFI, zajišťující rezistenci fibrinové zátky k fibrinolýze

Trombomodulin a protein C

Trombocyty

FVIII a FV

**TROMBIN**

**FXIII**

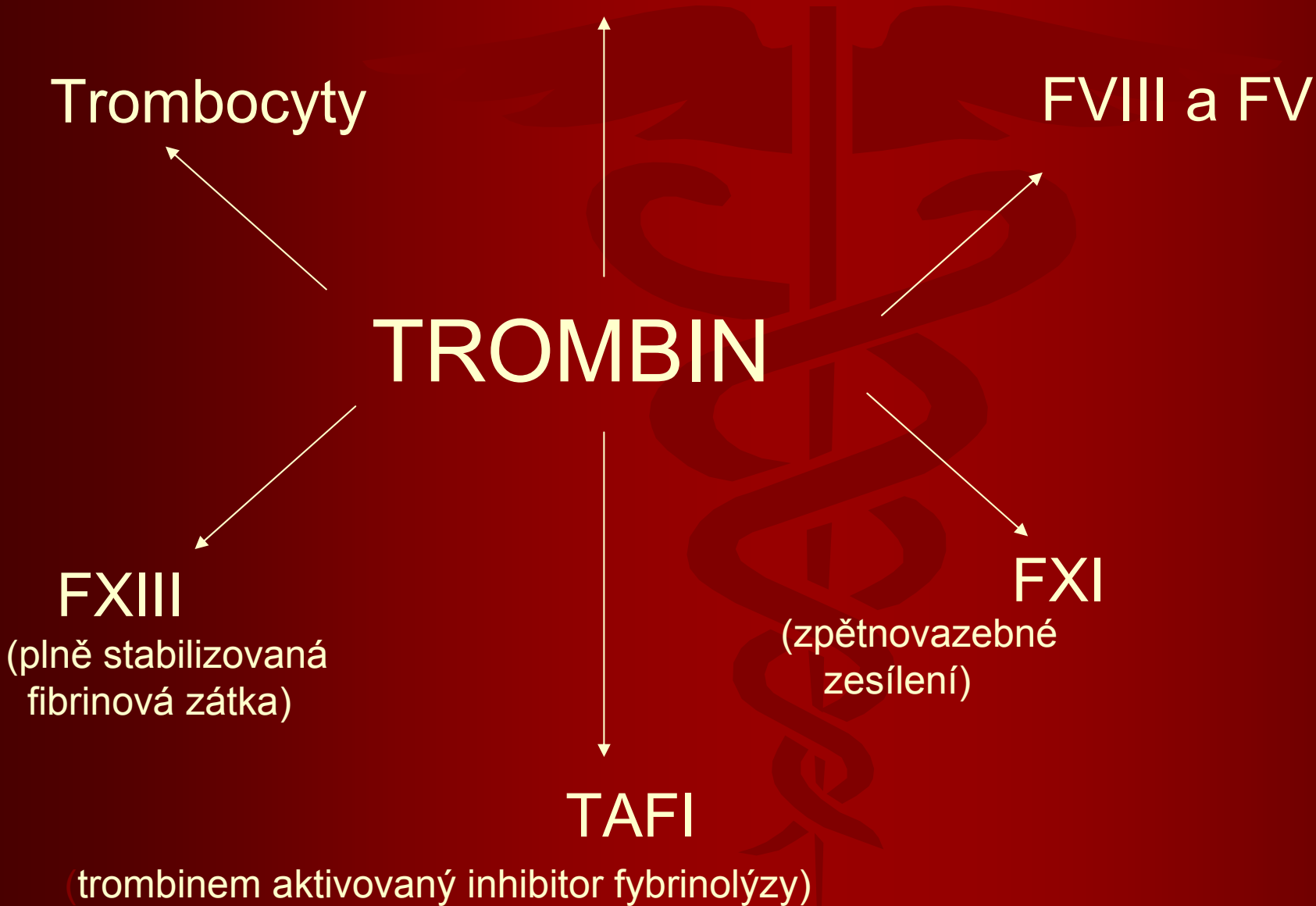
(plně stabilizovaná  
fibrinová zátka)

**FXI**

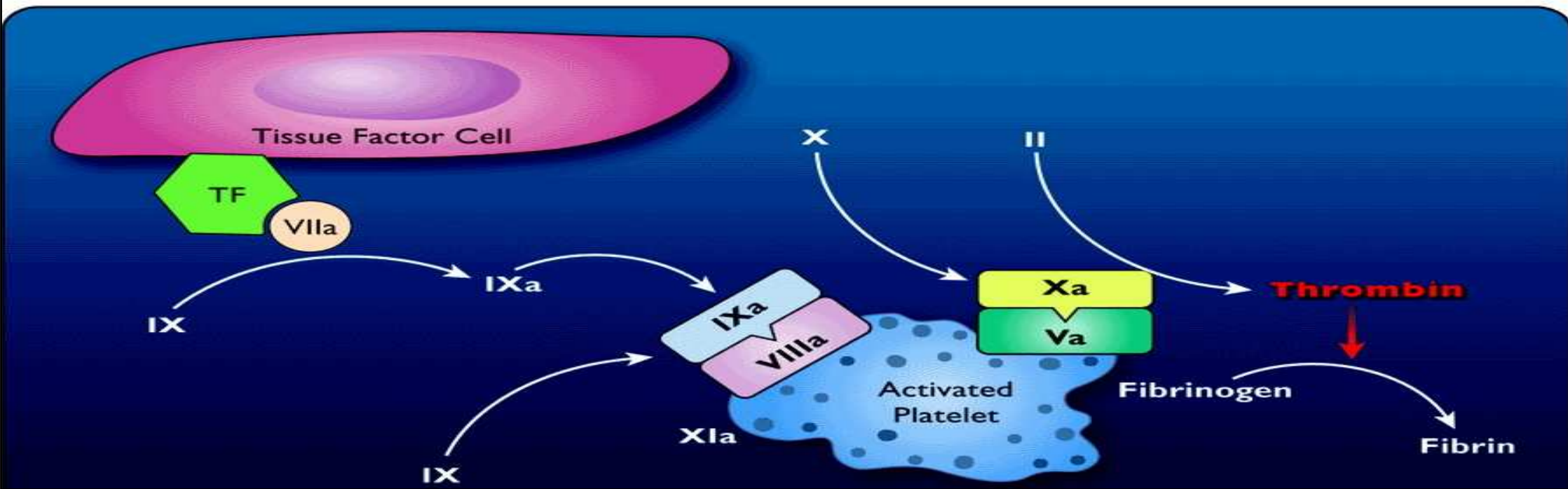
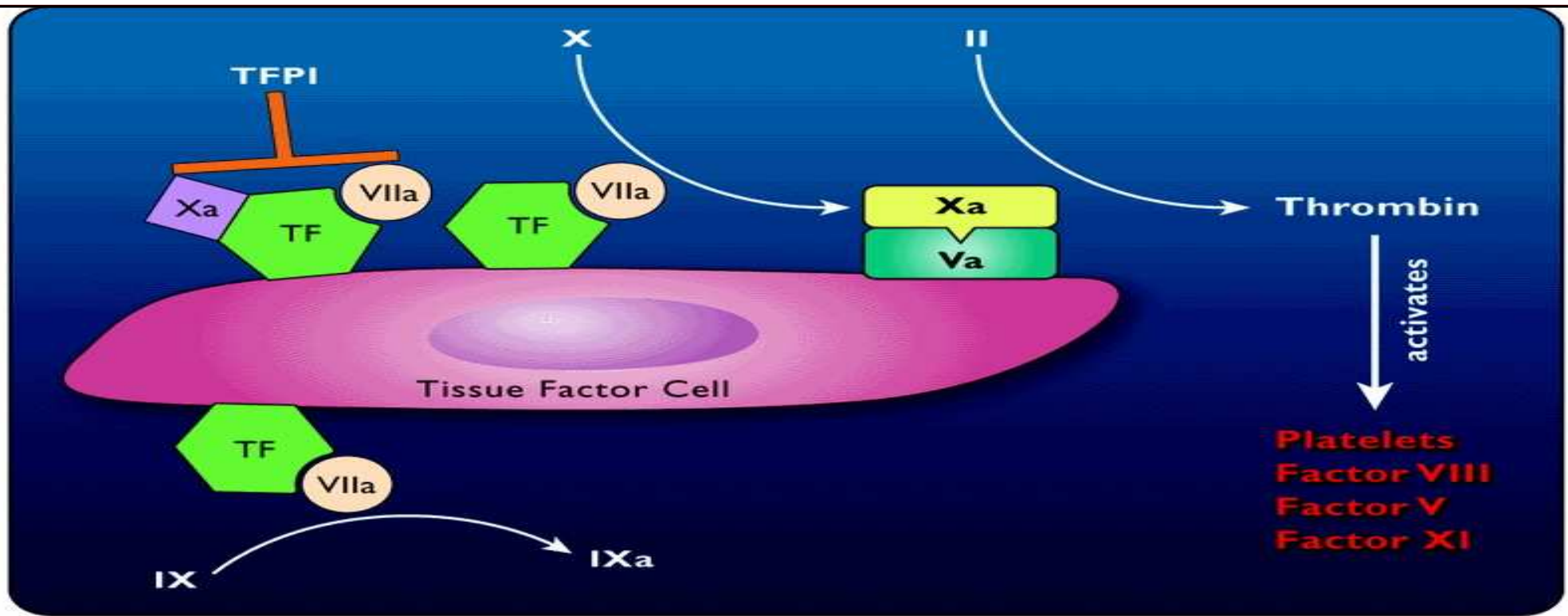
(zpětnovazebné  
zesílení)

**TAFI**

(trombinem aktivovaný inhibitor fybrinolýzy)





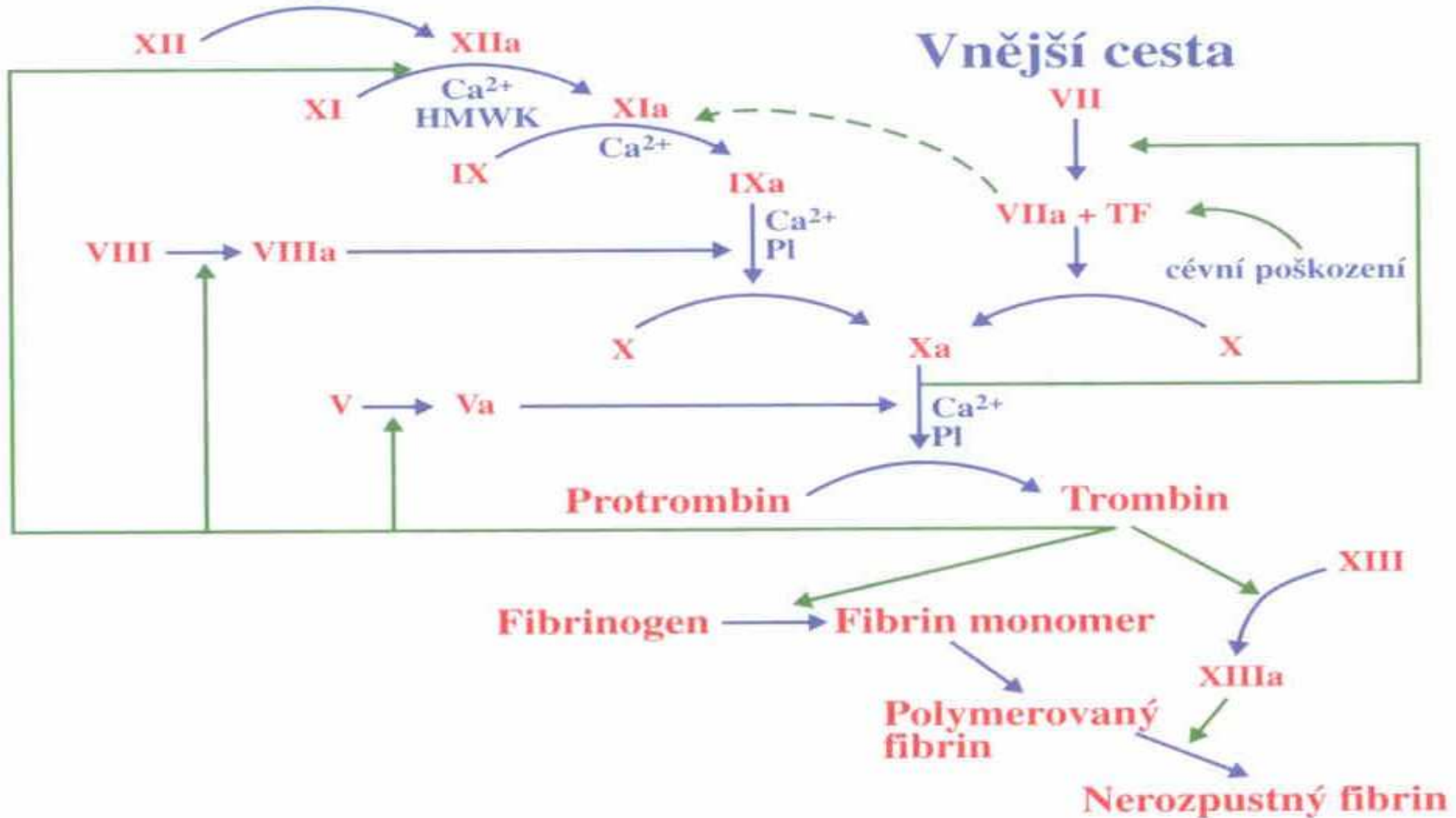




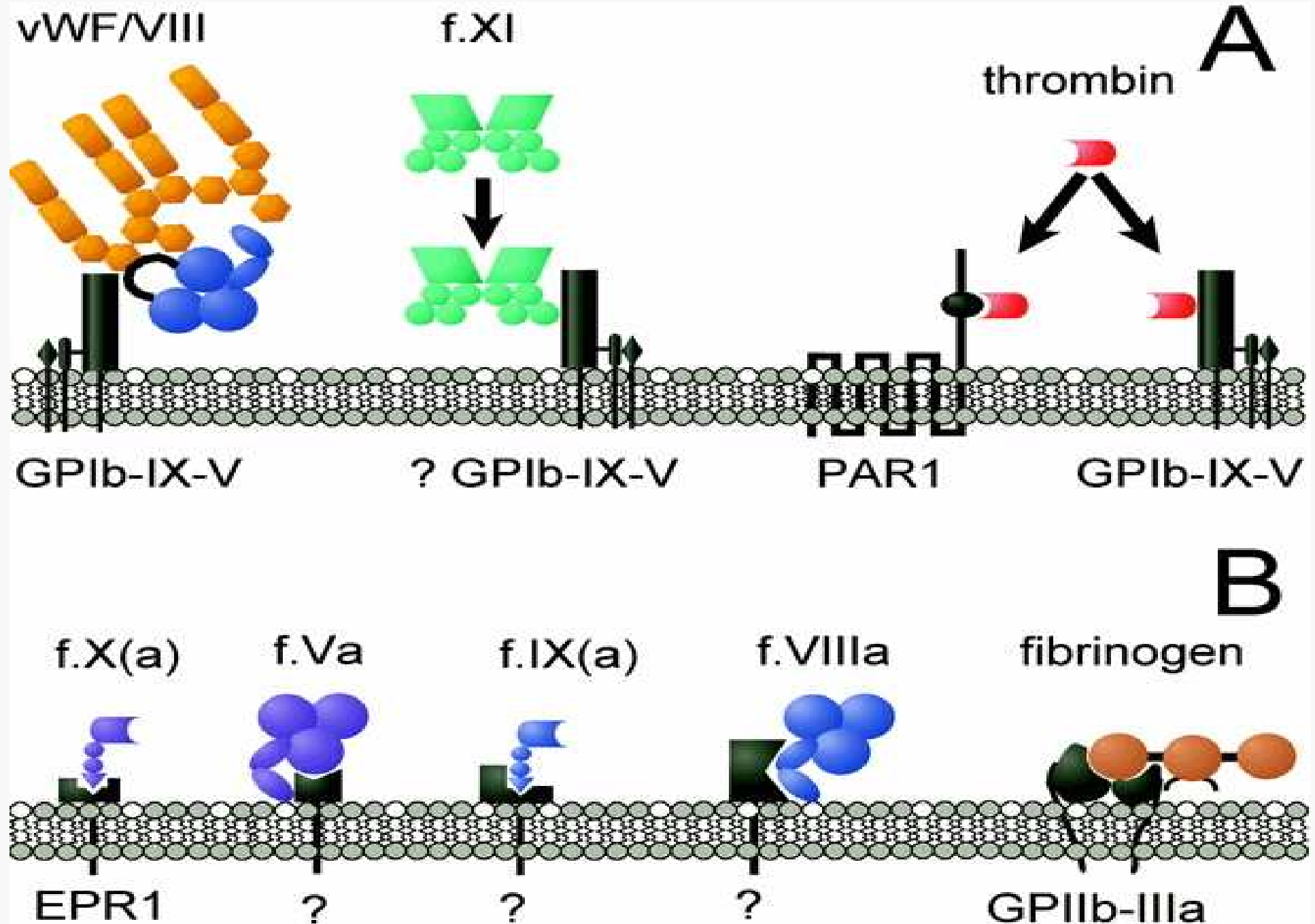
# Vnitřní cesta

negativně nabitý povrch  
HMWK  
PK

# Vnější cesta



# Vazba koagulačních faktorů na plazmatické membrány



# Protease-activated Receptors

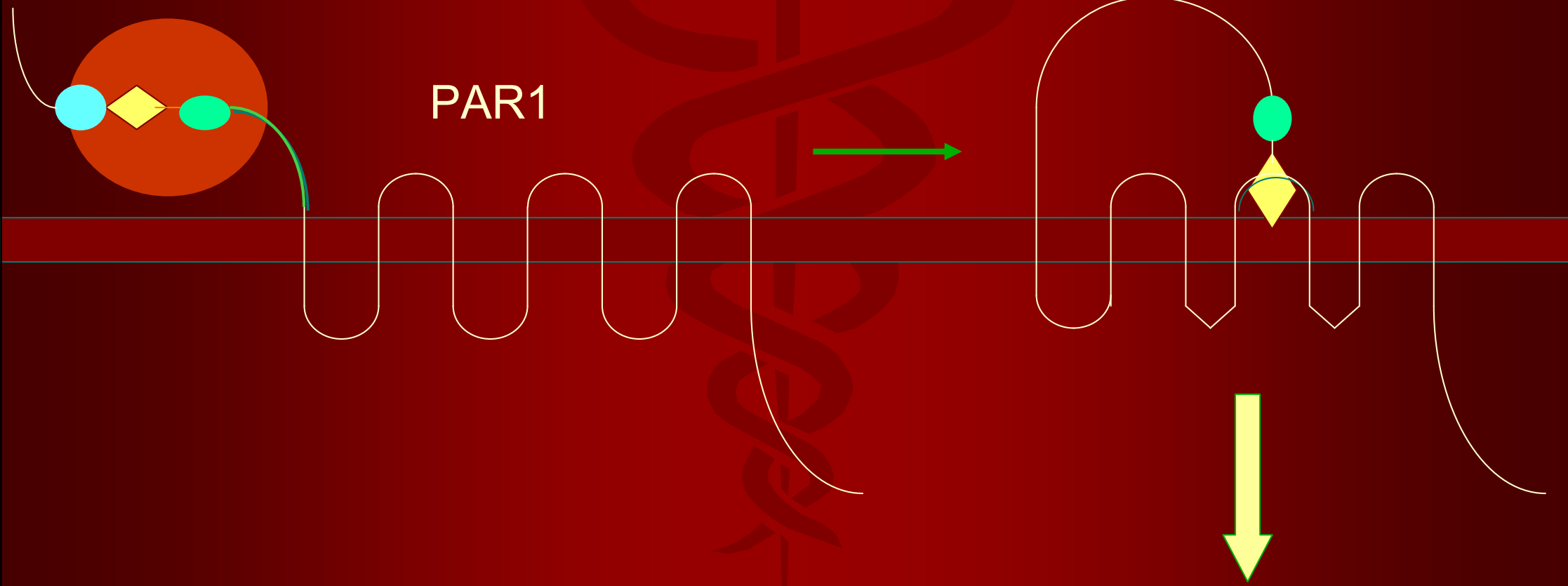
- Receptory spojené s G-proteinem
- Jsou schopné přeměnit EC probíhající proteolytické štěpení v transmembránový signál
- Prototypem skupiny je PAR1
  - ↪ Je aktivován, když trombin odštěpí jeho N-konec
  - ↪ Při této aktivaci se objeví nové N-zakončení, které slouží jako liganda – váže se IC na „tělo“ receptoru a slouží jako transmembránový signál

# PAR

trombin

PAR1

PAR1\*



# Skupina PAR

Dosud popsány čtyři

➤ PAR1

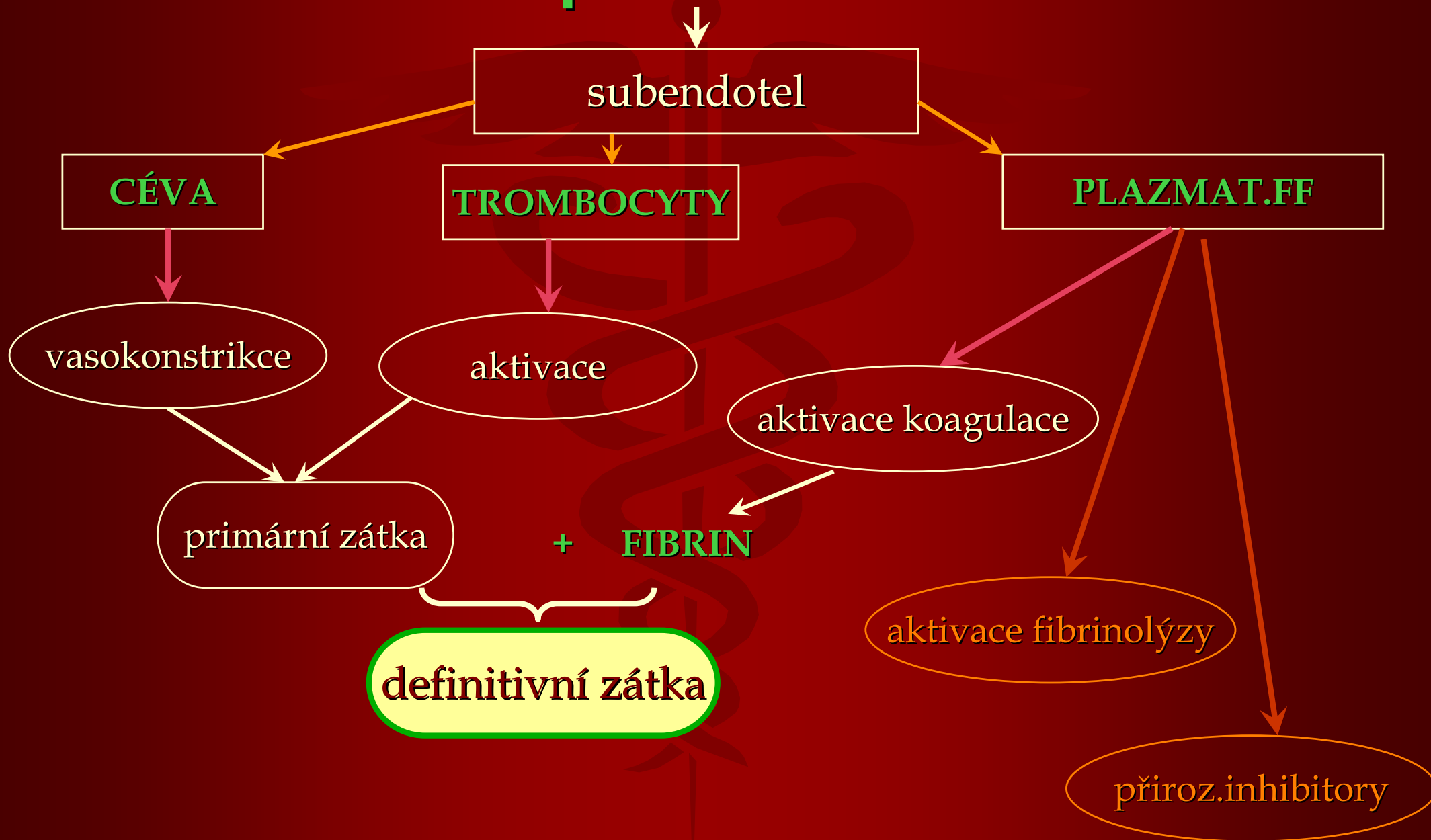
➤ PAR3

➤ PAR4

Aktivovány trombinem

➤ PAR2 je aktivován trypsinem, tryptázou, dále  
FVIIa a Xa

# Poranění = poškození endotelu





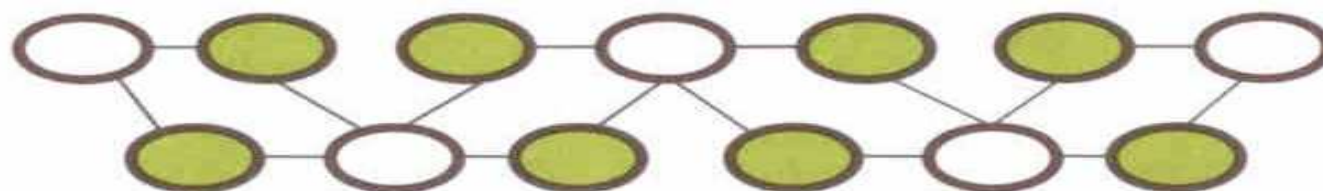
**Trombin**



FPA

FPB

Fibrin monomer

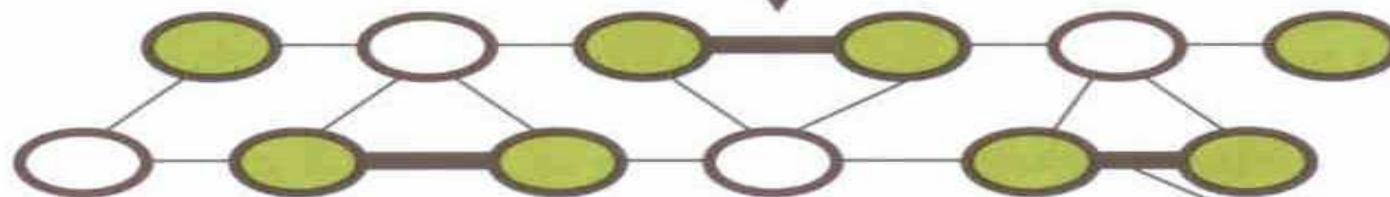


Polymerovaný fibrin

$Ca^{2+}$



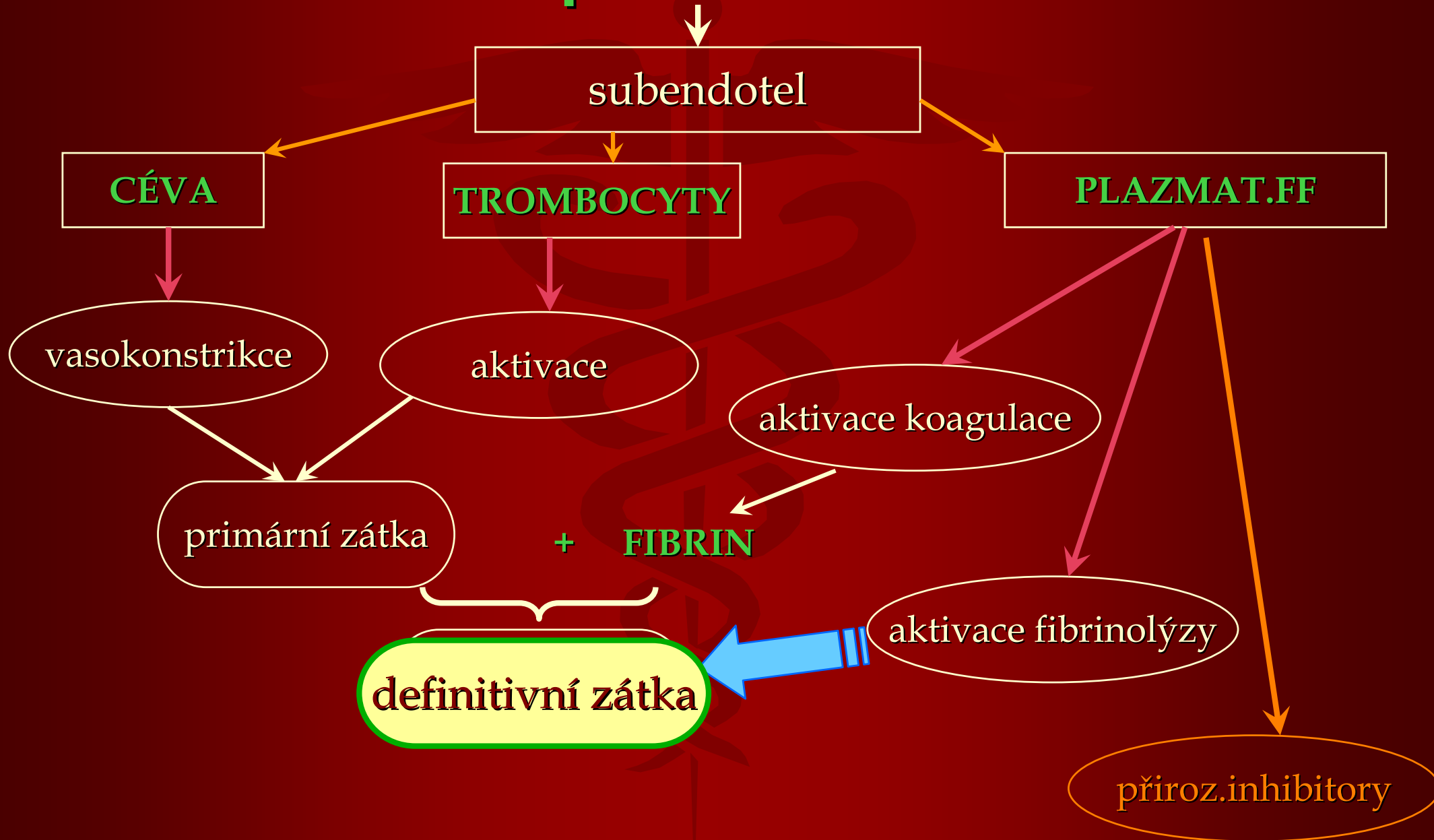
**F XIIIa**



Nerozpustný fibrin

*Kovalentní vazba*

# Poranění = poškození endotelu



<b>Factors</b>	<b>Plasma half life (hour)</b>	<b>Plasma Concentration (microgram/ml)</b>
<b>Fibrinogen</b>	72-120	2,000-4,000
<b>Prothrombin</b>	60-70	100-150
<b>V</b>	12-16	5-10
<b>VII</b>	3-6	0.5
<b>VIII</b>	8-12	0.1
<b>IX</b>	18-24	4-5
<b>X</b>	30-40	8-10
<b>XI</b>	52	5
<b>XII</b>	60	30
<b>Protein C</b>	6	4-5
<b>Protein S (total)</b>	42	25
<b>Tissue Factor</b>	---	---
<b>Thrombomodulin</b>	---	---
<b>Antithrombin</b>	72	150-400
<b>Tissue Factor Pathway Inhibitor</b>	---	0.1

# Fibrinolýza

- patří k základním fyziologickým mechanismům
- má dvě funkce v procesu hemostázy
  - ↳ odstraňuje fibrinová koagula po té, co naplnily svou funkci
  - ↳ limituje tvorbu koagula
- hraje dále roli v procesech zánětu, metastazování nádorů, ateroskleróze, odlučování placenty a embryogenezi

# Fibrinolýza

Vnitřní cesta (krevní)

Zevní cesta (tkáňová aktivace)

kalikrein, (FXIIa, FXIa)

tPA, uPA

C1INH, ATIII

PAI-1, PAI-2

Plazminogen

**PLAZMIN**

Plazminogen

$\alpha$ 2-antiplazmin

*fibrinogen*

*fibrin*

*FV, VIII*

*FVa, VIIIa*

*FVai, FVIIIa*

# Aktivace fibrinolýzy - přeměna plazminogenu na plazmin

Plazminogen

silné aktivátory

tkáňový aktivátor

plazminogenu - tPA

urokinázový aktivátor

plazminogenu - uPA

slabé aktivátory

kalikrein

fXIIa, f XIa

Plazmin

# Fibrinolýza

Vnitřní cesta (krevní)

Zevní cesta (tkáňová aktivace)

kalikrein, (FXIIa, FXIa)

tPA, uPA

C1INH, ATIII

PAI-1, PAI-2

Plazminogen

**PLAZMIN**

Plazminogen

$\alpha$ 2-antiplazmin

*fibrinogen*

*fibrin*

*FV, VIII*

*FVa, VIIIa*

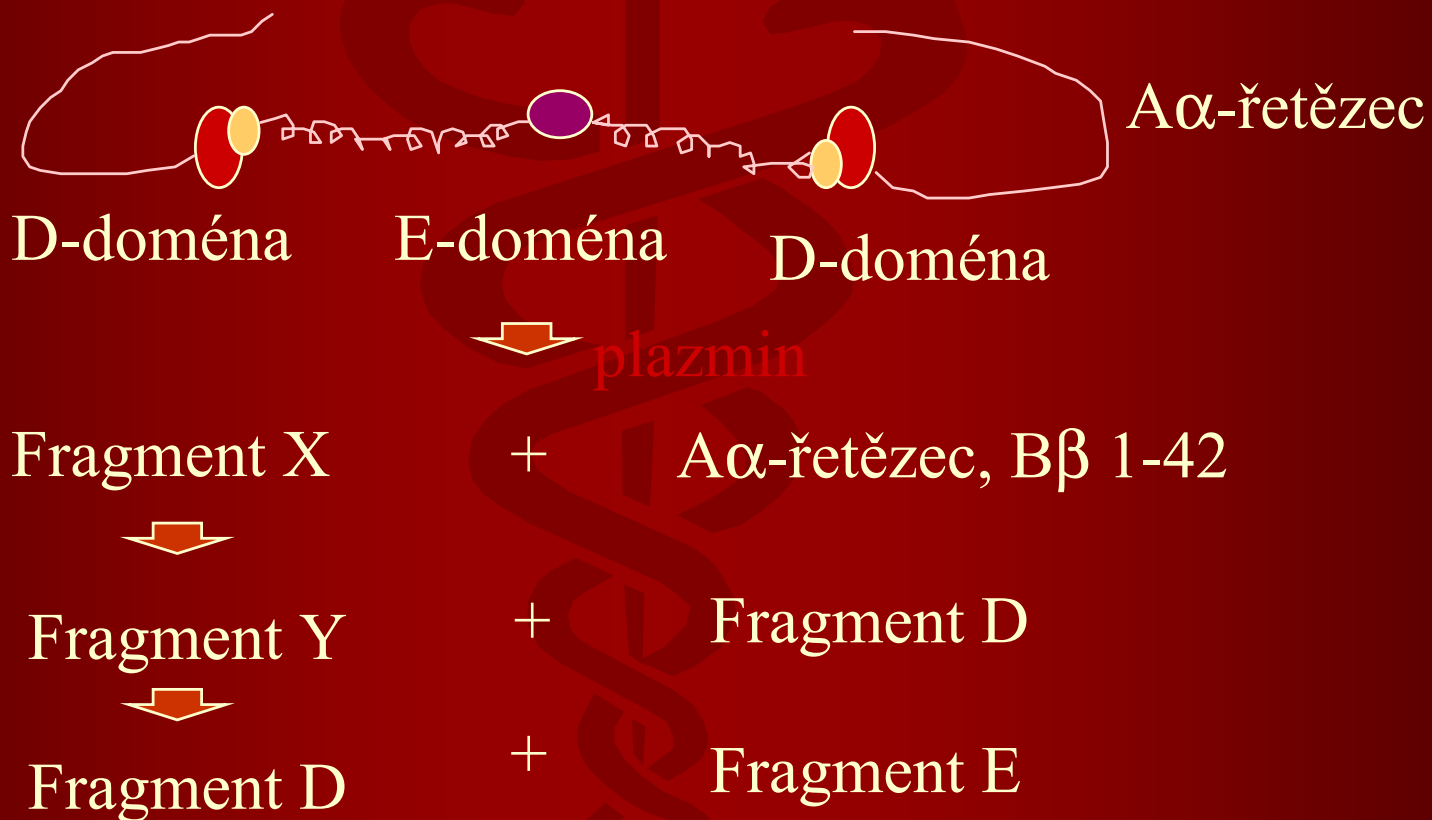
*FVai, FVIIIa*

# Aktivace fibrinolýzy

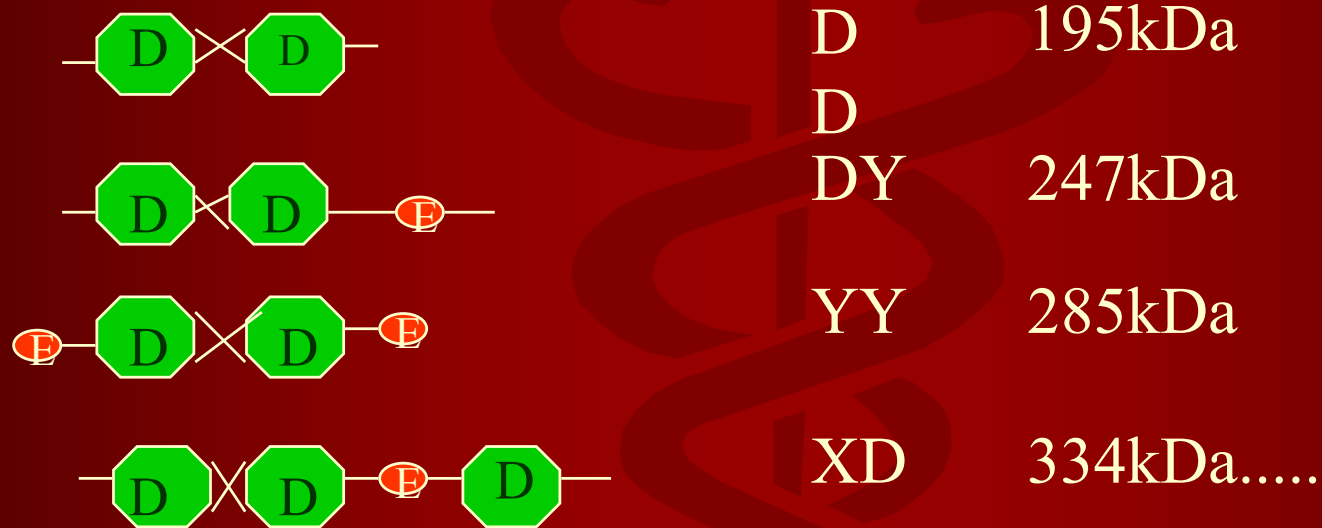
- Fibrinolýza - po formaci fibrinu dojde k navázání jak plg tak t-PA na jeho povrch
- Následkem této vazby je tvorba komplexu, který výrazně urychluje formaci plazminu
- Na fibrin navázaný plg je výrazně lepším substrátem pro t-PA než volný plg
- Navíc – navázaný plazmin je chráněn před inaktivací  $\alpha_2AP$



# Štěpení fibrinogenu plazminem



# Štěpení fibrinu plazminem



Vznikají fibrin degradační produkty, obsahující zkříženou vazbu

Časným štěpným produktem je peptid Bb-15-42

# Inhibitory fibrinolýzy

## ➤ inhibitory plazminu:

↪ alfa<sub>2</sub>-antiplazmin

↪ TAFI - trombin activatable fibrinolysis inhibitor

## ➤ inhibitory aktivátorů plazminu:

↪ PAI-1, PAI-2

↪ PAI-3, proteinase-nexin (jejich úloha v patofyziologii fibrinolýzy je nejasná)

# Nespecifické inhibitory fibrinolýzy

## ➤ přirozené inhibitory serinových proteáz:

➤ svůj inhibiční vliv uplatňují zejména proti plazminu

➤ patří sem:  $\alpha_2$  makroglobulin

$\alpha_1$ -proteinase inhibitor ( $\alpha_1$ -antitrypsin)

antitrombin, C1- esterase inhibitor

➤ jde za fyziologických stavů o slabé inhibitory

## ➤ jiné mechanismy inhibice fibrinolýzy:

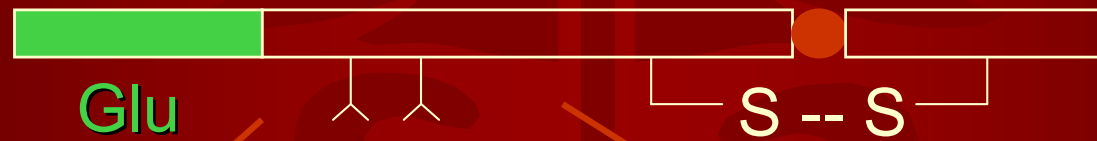
➤ HRGP, trombospondin, lipoprotein (a)

# TAFI

- Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor
- Syntetizován v játrech
- Glykoprotein – mol. hmotnost 55 kDa
- Metalokarboxypeptidáza - obsahuje zinkové ionty
- Předpokládá se, že TAFI koluje v plazmě v komplexu s plazminogenem
- TAFI se váže s 10x vyšší afinitou k lyz-plazminogenu (x glu-plg)
- Poločas cirkulujícího TAFI – několik hodin
- Hladina TAFI je podmíněna geneticky

# Formy plazminogenu, plazminu

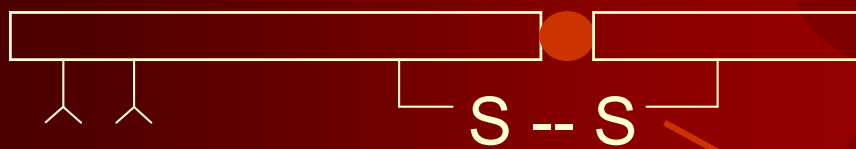
Glu - plazminogen (mol.hmot. 90 000)



plazmin

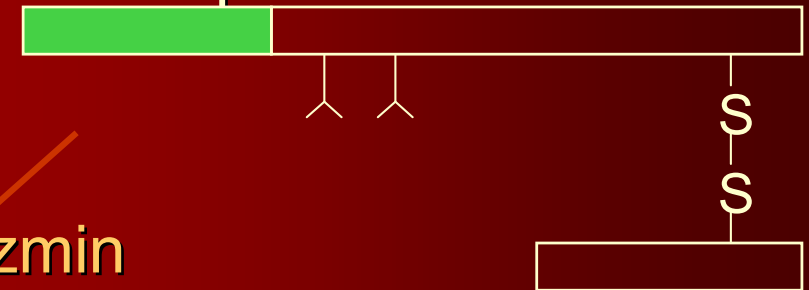
aktivátor plg

Lyz - plazminogen (mol.hmot.82 000)



aktivátor plg

Glu - plazmin



Glu

plazmin

lyz - plazmin



┌ vazebné místo pro lyzin  
- S - S - disulfidové můstky



# Aktivace TAFI

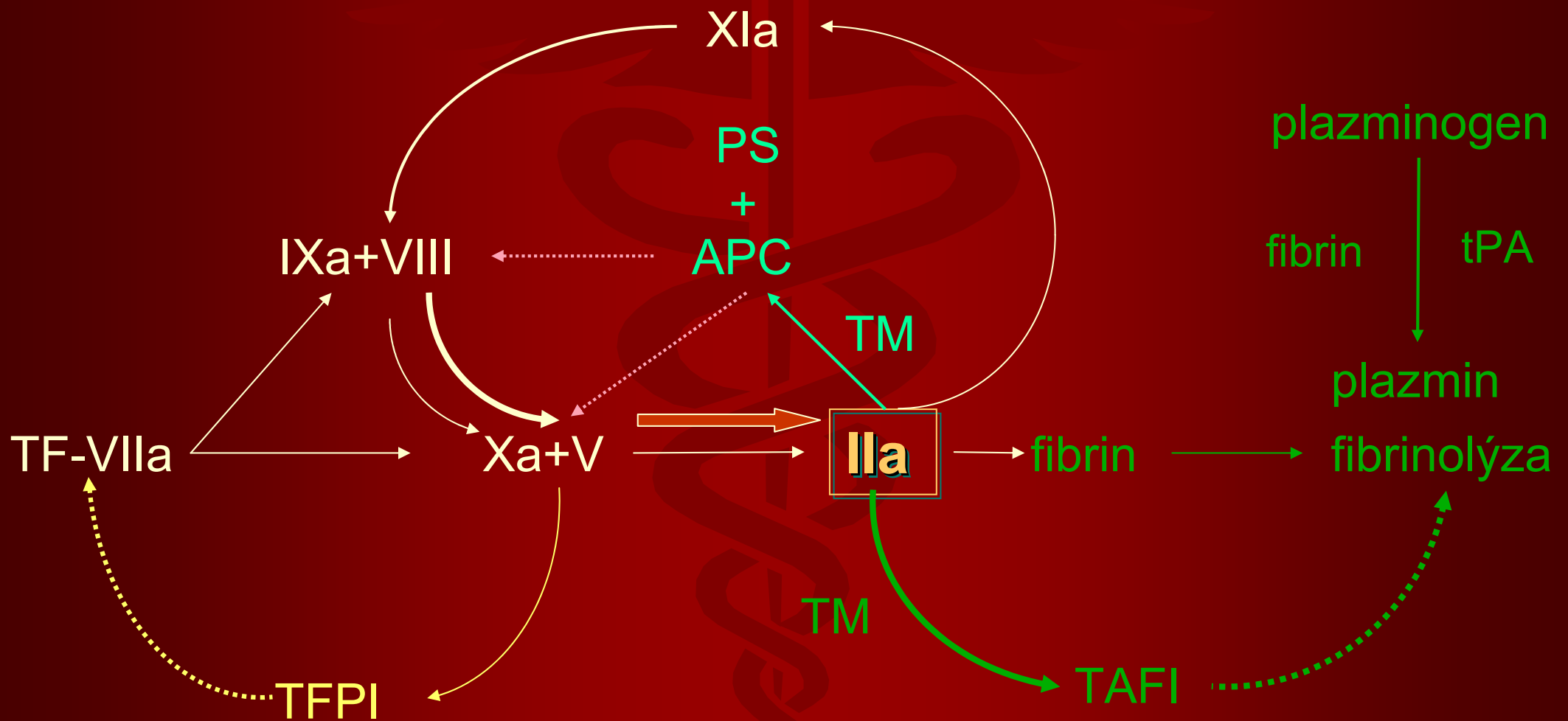
- Pouze trombinem – neefektivní – potřebná velká množství IIa
  - ↳ V přítomnosti trombomodulinu probíhá reakce 1250x rychleji
- Aktivace plazminem pomalejší
  - ↳ Vyžaduje přítomnost glykoasaminoglykanů endotelu
  - ↳ Úloha plazminu v aktivaci TAFI zatím není jasná
- Fyziologicky IIa předchází plazmin a je účinnější

# Působení TAFIa

- odštěpuje z fibrinu lyzinové zbytky
  - ↳ odstraní tak vazebná místa pro plazminogen a t-PA
- uvolňuje PAI-1 z trombocytů
- Inhibiční efekt TAFI je dále podporován aktivací TAFI plazminem a inaktivací plazminu TAFIa (přímá inhibice)
- Přitom ale plazmin inaktivuje také TAFIa!!



# Model krevního srážení (dle Bouma 2003)





# Fibrinolýza a koagulace

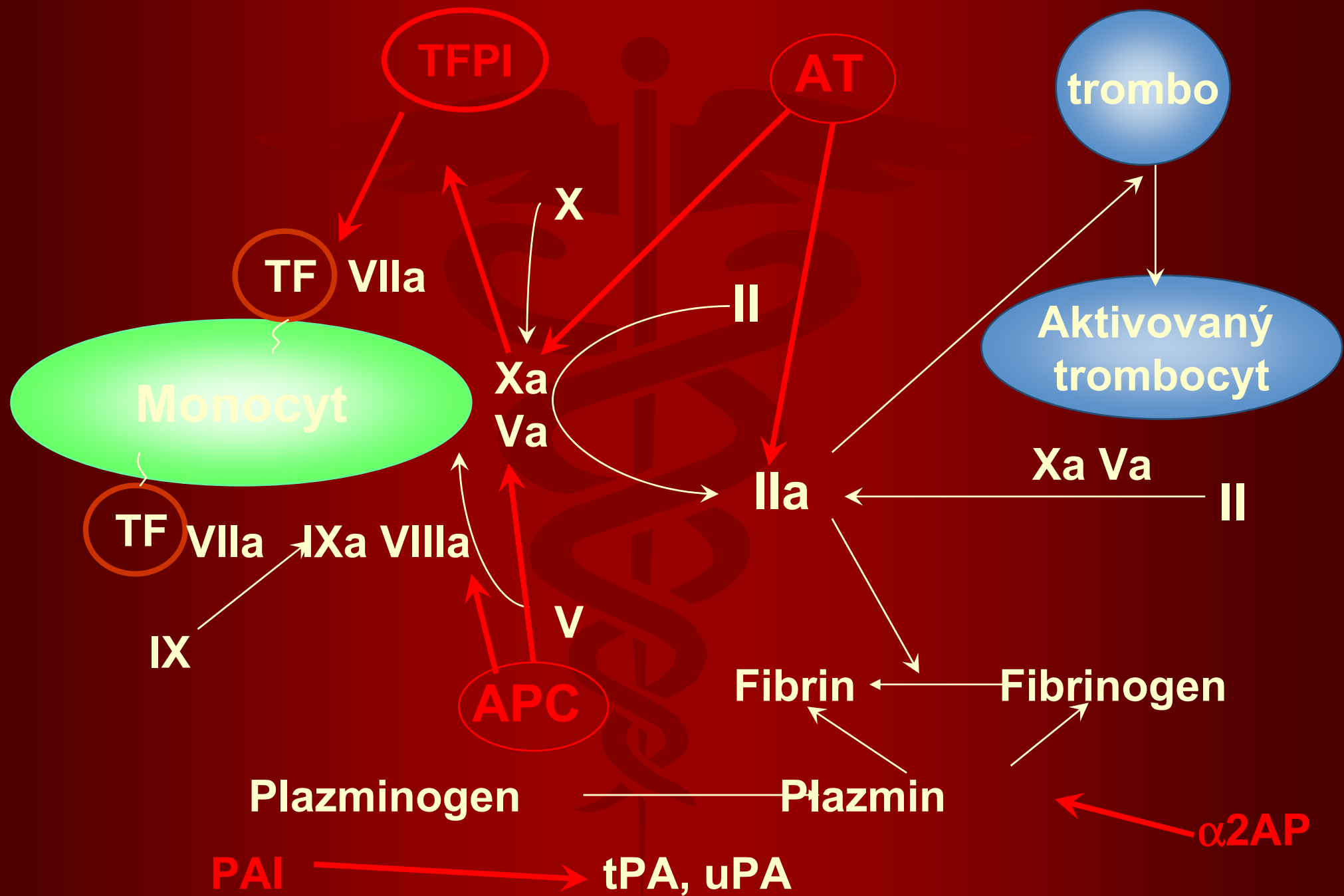
- Aktivace TAFI trombinem indikuje důležitost koagulačního systému v regulaci fibrinolýzy
  - Veškeré poruchy generace trombinu mají za následek i zvýšenou rychlost fibrinolýzy
  - Toto bylo jako první potvrzeno pro defekty FXI – krvácení z tkání s bohatou lokální fibrinolýzou
  - Naopak – zvýšená aktivita TAFI
    - ↪ buď v důsledku zvýšené aktivity koagulačních faktorů
    - ↪ nebo samotného TAFI
- je považována za trombofilní stav

# TAFI a trombomodulin

- Přidání TM k faktor deficitní plazmě (VIII, IX, X, XI) koriguje in vitro předčasnou lýzu koagula
- TM hraje v koagulaci dvojí roli
  - ↳ V komplexu s IIa aktivuje PC na APC
  - důležitá je přitom koncentrace TM
- Při nízké koncentraci je stimulována aktivace TAFI na TAFIa (antifibrinolytické působení TM)
- Při vysoké koncentraci je aktivace potlačována (zvyšována aktivace PC – profibrinolytické působení TM)
- Navíc je zřejmě důležitá i velikost cév – koncentrace TM na endotelu stoupá směrem ke kapilárám

# Přirozené inhibitory koagulace

- **serpiny**
  - antitrombin (IIa, Xa)
  - HC II (IIa, Xa)
  - $\alpha$ -1-antitrypsinm (Xa, aPC)
  - C-1inhibitor (kalikrein, plazmin)
- **system proteinu C (Fva, FVIIIa)**
  - protein C, S
  - C4bBP
  - TM
  - inhibitor akt.proteinu C
  - EPCR
- **kuniny – TFPI (TF/FVIIa/FXa)**
- **nespecifické inhibitory:**
  - alfa2 MG (IIa, kalikrein, plazmin)



Zkratka	Místo tvorby	Koncentrace	Poločas hod.	Mol.hm kDa	Chromozom	Typ	Cil.enzym/ bílkovina
ATIII	játra, endotel	0,10 - 0,25 g/l	45 - 70	62	1	serpin	Ila, Xa
HCII	endotel	8,0 - 9,0 mg/ml	-	65	22	serpin	Ila, Xa
a <sub>2</sub> MG	trombo, endotel.bb. makrofágy	2,0 - 2,5 g/l	200 -250	725	12	-	Ka, plazmin, Ila
C1INH	játra	0,18 - 0,22 g/l	38 - 40	105	11	serpin	XIIa, Ka
a <sub>1</sub> AT	trombo, mgk	1,3 - 2,5 g/l	90 - 96	55		serpin	Xa, APC
a <sub>2</sub> AP	játra	0,05 - 0,07 g/l	60	67	18	serpin	plazmin
PAI-1	endotel, trombo	0,01 mg/l	-	52	7	serpin	tPA, uPA
PAI-2	placenta	<0,005	-	46/70	18	serpin	uPA
TFPI	endotel	0,1 mg/ml	-	33	2	kunin	Xa, TF/VIIa
PC	játra (K.vit.)	4,0 - 5,0 mg/ml	5 - 6	62	2	serin. proteáza	Va, VIIIa
PS	játra (K.vit.)	0,02 - 0,04 g/l	60	69	3	kofaktor	Xa, FVIII
TM	endotel	-	-	75-105	20	kofaktor	Ila, (Xa)
iAPC	játra	3,0 - 5,0 mg/ml	-	57		serpin	APC, Ka

# Antitrombin

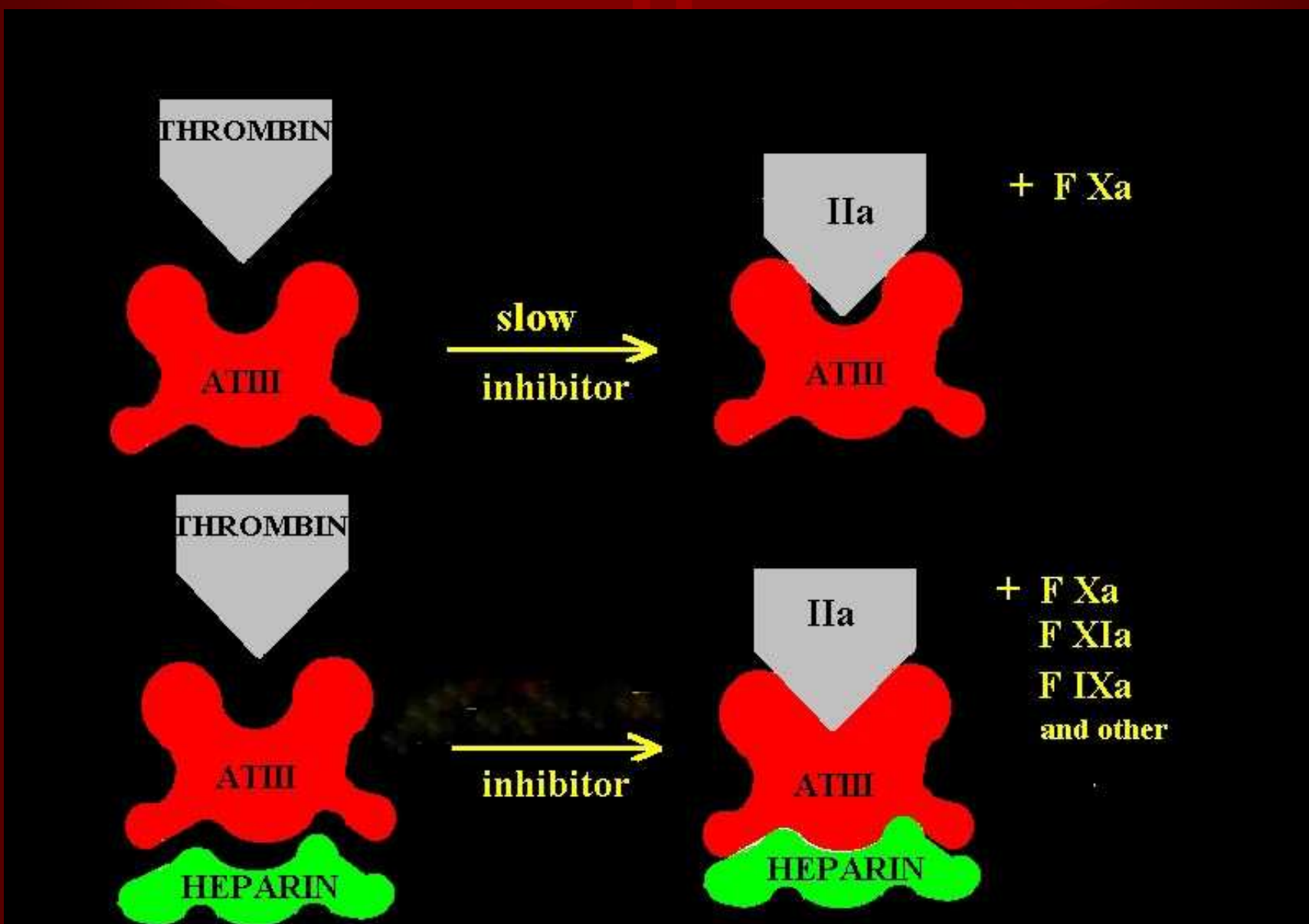
- Přirozeně se vyskytující inhibitor proteáz
- strukturální a funkční podobnost s ostatními proteiny zahrnovanými do skupiny SERPINů
- **Další serpiny:** heparin kofaktor II,  $\alpha_2$ -antiplazmin, PAI-1, PAI-2, protein C inhibitor,  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor (antitrypsin),  $\alpha_1$ -antichymotrypsin, C1inhibitor
- Serpiny tvoří s cílovými proteinázami ireversibilní 1:1 komplex



# Antitrombin

- Je hlavní fyziologický inhibitor **trombinu** a **faktoru Xa**
  - ↳ inhibuje i IXa, XIa, XIIa a fragmenty, kalikrein, plazmin, TF-FVIIa
- přítomnost heparinu a heparinu podobných látek (glykosaminoglykanů - GAG) urychluje tuto reakci 1,000 - 2,000x - vazba na AT je reverzibilní
- GAG mají úlohu kofaktoru v této reakci

# Antitrombin



# Rozdíl mechanismu reakce AT III s UFH a LMWH

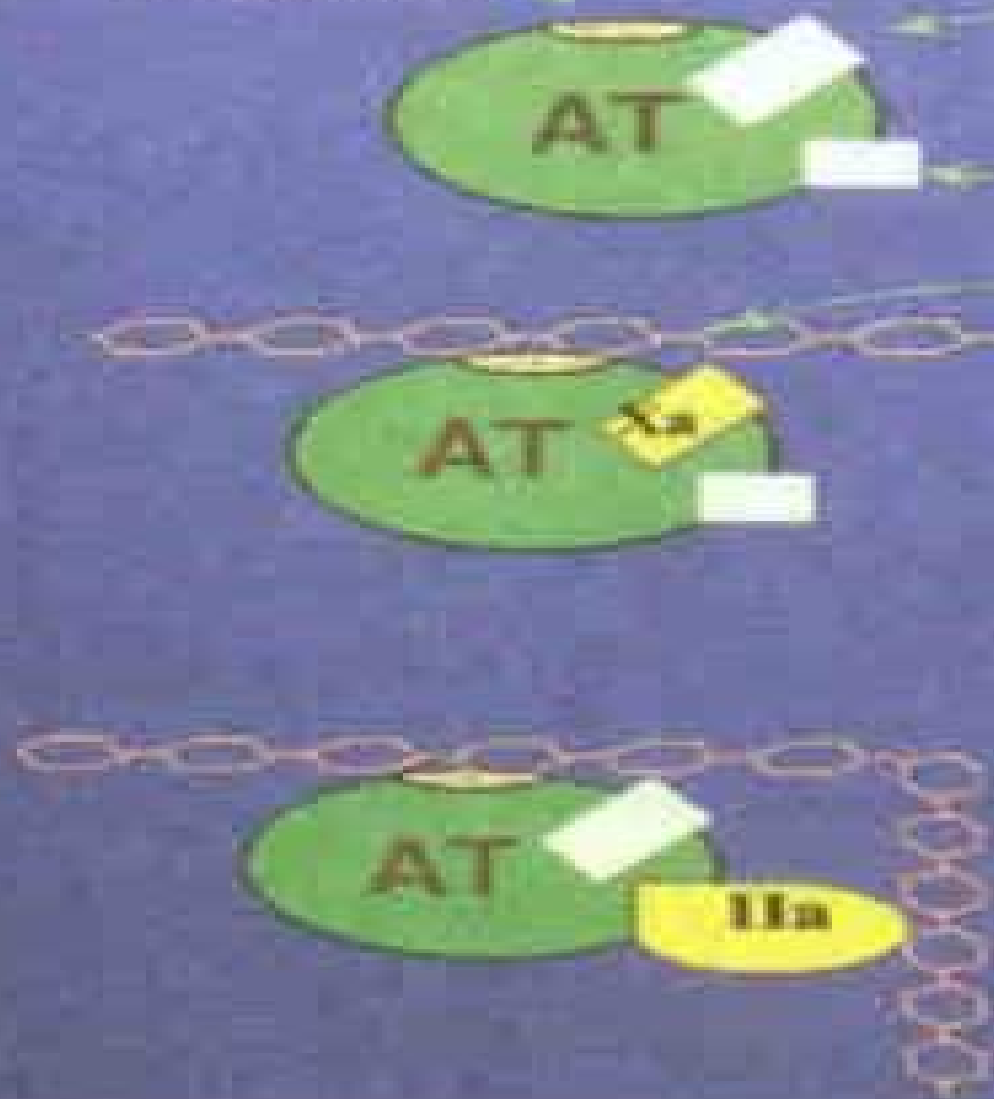
Místo pro navázání heparinu

vazebné místo pro F Xa

vazebné místo pro F IIa

Heparin LMWH

Heparin



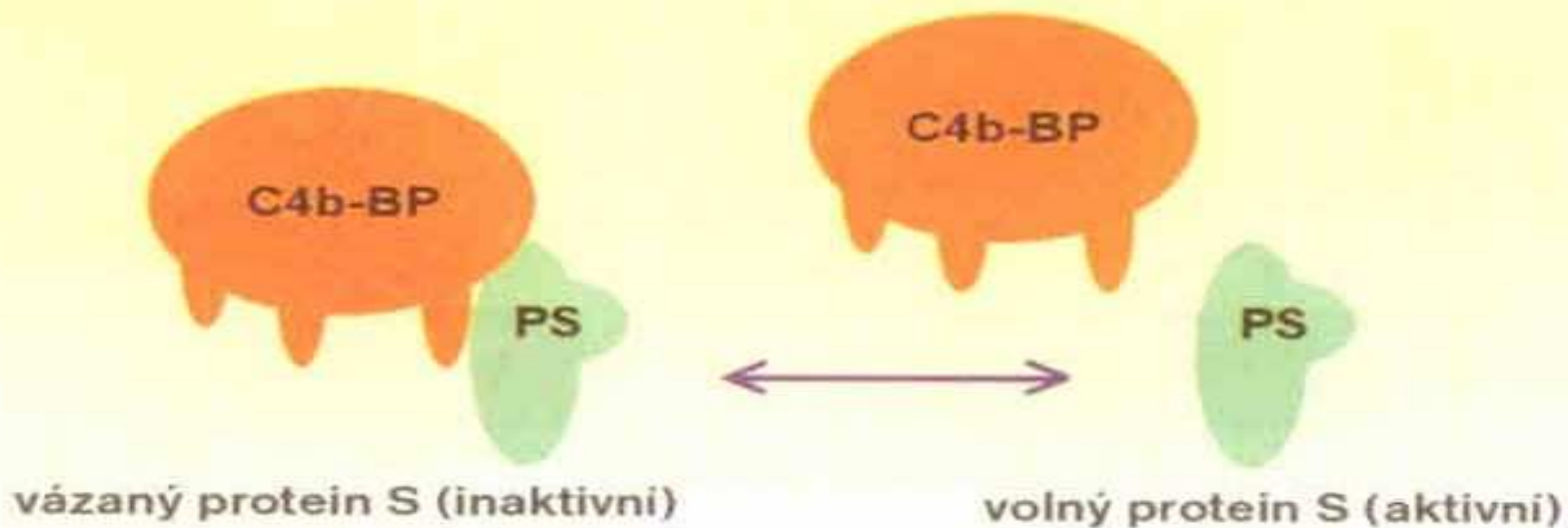
# Antitrombin

- Protizánětlivé působení - schopnost AT stimulovat tvorbu prostacyklinu v buňkách endotelu
- prostacyklin působí
  - ↪ vazodilataci
  - ↪ inhibičně na destičky
  - ↪ inhibičně na aktivaci mononukleárů
  - ↪ indukci rezistence na endotoxin
- Heparin inhibuje tuto funkci AT

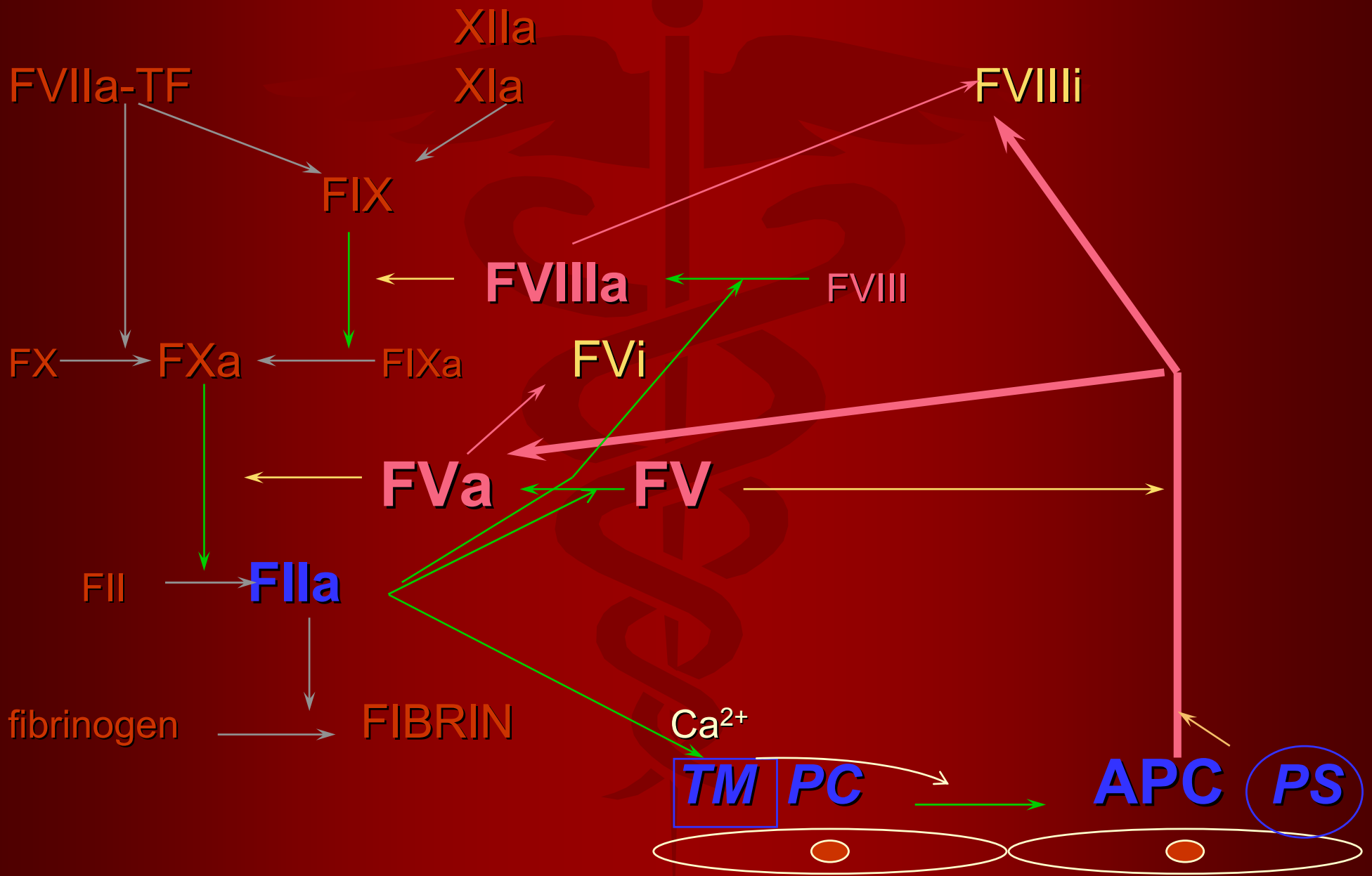
# Metaloproteinázy

- ADAMTS-13 – proteáza štěpící vWF
- Asi na povrchu endotelu
- Přítomna v plazmě
- Snížená hladina nalezena u TTP
- Není však specifická – snižuje se u celé řady patologických stavů

# System proteinu C



# System proteinu C



# Protein C

- K-dependentní glykoprotein, serin. proteáza
- syntetizován v játrech jako jednořetězový polypeptid
- v plazmě přítomen zralý dvouřetězový protein (těžký řetězec 41kDa, lehký 21 kD)
- aktivován na endotelu komplexem IIa/TM



# Protein S

- K-dependentní protein
- syntetizován v játrech, cévním endotelu, megakaryocytech a d.
- uložen v  $\alpha$ -granulích trombocytů
- kofaktor APC při enzymatickém štěpení kofaktorů Va a VIIIa
- nezávisle na APC přímo inhibuje faktory Va a Xa

# Protein S

- koncentrace v plazmě 25 mg/L
- v plazmě je asi 60% nekovalentně vázáno (komplex 1:1) na C4BP
- vázaný PS již nemá funkci kofaktoru
- funkce tohoto komplexu v systému komplementu je neznámá

# EPCR - receptor endotel.buněk pro PC

- transmembránový protein typu 1
- homologní s HLA 1.třídou/CD1 - buňky zahrnutý v imunitní odpovědi
- zvyšuje aktivaci PC na endotelu
- snižuje antikoagulační působení APC
- zdá se, že je ovlivňován trombinem

# Trombomodulin

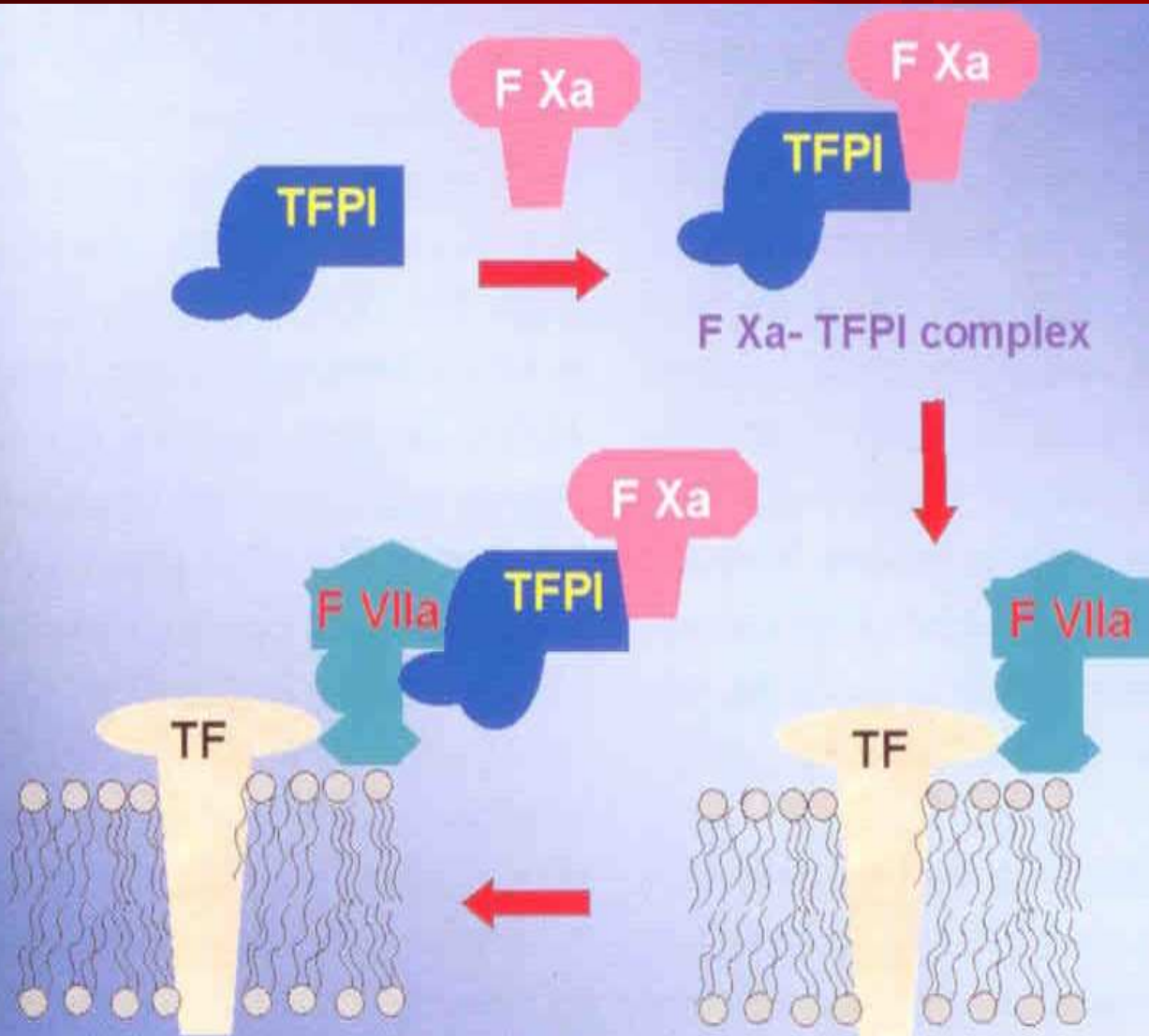
- transmembránový protein
- v komplexu s trombinem aktivuje PC
- v komplexu s trombinem aktivuje TAFI  
(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)
- urychluje inhibici trombinu antitrombinem
- homozygotní defekt vede u myši k úmrtí  
embrya

# C4b-BP

- regulační protein cesty komplementu
- multimerní protein složený ze 6-7 a řetězců s nebo bez b řetězce
- forma s b řetězcem (C4b-BP b+) - 80% celkového proteinu
- pouze forma s b řetězcem váže PS
- vazba je reverzibilní

# TFPI

V iniciační fázi koagulace inhibuje: - uvolněný FXa  
- komplex TF/FVIIa



**tvořen:**

- v endotelu

**uvolňuje:**

-současně s TF

- heprin

# Poranění = poškození endotelu

