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

چکیده

فاکتور انعقادی X یک پروتئین مهم در مسیر انعقاد خون است. این فاکتور دارای ویژگی‌های ساختاری مهمی است که عملکرد این پروتئین را تحت تاثیر قرار می دهد. هدف از این مطالعه بررسی شاخص‌های ساختاری-عملکردی فاکتور X فعال در حضور یون‌های 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 یون‌های کلسیم و غشا را به ترتیب برعهده دارند و پیچ خوردگی سه بعدی مناسبی را در حضور یون‌های کلسیم به فاکتور X می‌دهند. دومین‌های شبیه به فاکتور رشد اپیدرمی (Epidermal growth Factor) که شامل EGF۱ و EGF۲۷ می‌باشد، نیز رابط بین دومین GLA و سرین پروتئاز (SP) می‌باشند 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.

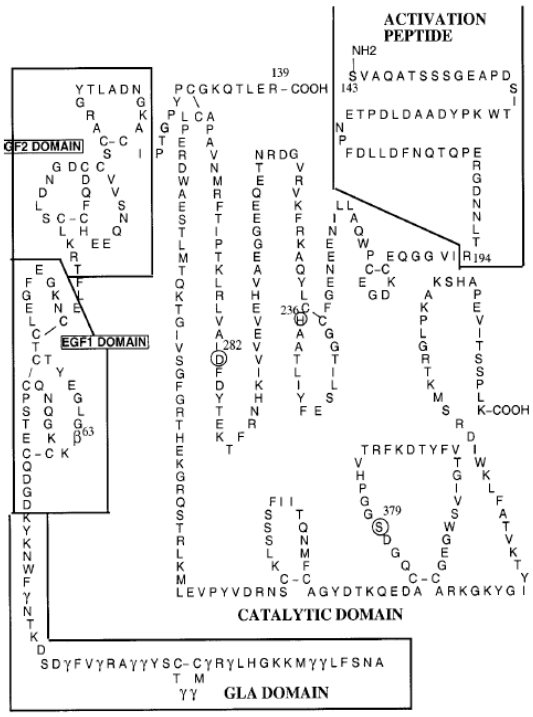
نتیجه گیری : نقش کاتالیتیکی فاکتور X برعهده دومین سرین پروتئاز می باشد که این دومین زنجیره سنگین فاکتور X را تشکیل می‌دهد و آمینواسیدهای این دومین در اتصال فاکتور X به مهار کننده و فعال کننده‌های مختلف نقش دارند.

واژگان کلیدی : فاکتورX ، یون کلسیم، دومین GLA ، دومین سرین پروتئاز

مقدمه

فاکتور انعقادی X یک پروتئین وابسته به ویتامین K می باشد که از خانواده سرین پروتئازها می‌باشد و بدین ترتیب نقش اساسی را در مسیر انعقاد خون ایفا می کند. این فاکتور در کبد و به صورت تک زنجیره ایی ساخته می‌شود. در پلاسما، فاکتور X به صورت گلیکوپروتئین (KDa۵۹) دو زنجیره‌ایی است. زنجیره سبک از زنجیره سنگین طی یا بعد از ترشح در گردش خون جدا می‌شود. فاکتور X شامل ۳۰۶ باقیمانده آمینواسیدی در زنجیره سنگین و ۱۳۹باقیمانده اسیدآمینه‌ایی در زنجیره سبک است که توالی اولیه فاکتور X در شکل ۱ نشان داده شده است. این دو زنجیره از طریق پیوند دی سولفیدی به هم متصل می‌شوند (جدول ۱). توالی فاکتور انسانی هومولوگ با دیگر فاکتورهای انعقاد خون وابسته به ویتامین D از جمله فاکتور VII , IX , XI ، پروتئین C، پروتئین S و پروتئین Z است. از آنجایی که در پروتئین‌های عملکردی به خصوص پروتئین‌های درگیر در انعقاد خون ساختار سه بعدی پروتئین ها بسیار مهم است و تغییر در آن یا در توالی این پروتئین‌ها سبب بروز بیماری‌های مختلف خونریزی مانند می‌شود

بنابراین هدف از این مطالعه بررسی و شرح ویژگی‌های 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 یون‌های کلسیم است. فعال‌سازی فاکتور X با این مجموعه‌ها انتخابی است و شامل میانکنش‌های خاص بین سوبسترا (فاکتورX) و آنزیم (فاکتور بافتی - فاکتور هفت یا فاکتور نه - فاکتور هشت فاکتور) می‌باشد. جزئیات ساختاری میانکنش بین فاکتور X و کمپلکس آنزیمی در دست بررسی است (۵ و ۴).

با فعال شدن کمپلکس TF-VII (فاکتور بافتی یا ترومبوپلاستین) (مسیر بیرونی) یا کمپلکس IXa- VIIIa (مسیر درونی) در حضور فسفولیپیدها و یون کلسیم فاکتور X فعال شده (Xa) و همراه با فاکتور V برروی سطح غشا، کمپلکس پروترومبیناز را تشکیل می‌دهد. این کمپلکس پروترومبین را به ترومبین در حضور یون‌های کلسیم تبدیل می‌کند. موتاسیون‌هایی در فعالیت عملکردی فاکتور Xa همراه با فاکتور V بر روی سطح غشا، کمپلکس پروترومبیناز را تشکیل می‌دهد. این کمپلکس در حضور یون‌های کلسیم پروترومبین را به ترومبین تبدیل می‌کند. موتاسیون‌های متعددی در ساختار فاکتور X شناخته شده‌اند که منجر به اختلالاتی در فعالیت عملکردی فاکتور X و بروز خونریزی مغلوب اتوزومی نادر می‌شود (خونریزی میانه تا شدید) (۸-۶).

مکانیسم فعال شدن فاکتورX

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

جدول۱ . پیوندهای دی سولفیدی در دومین‌های مختلف فاکتور X (۳).

دومین	موقعیت پیوند دی سولفید
GLA	۶۲ ↔ ۵۷
EGF۱	۱۰۱ ↔ ۹۰
EGF۱	۱۱۰ ↔ ۹۵
EGF۱	۱۲۱ ↔ ۱۱۲
EGF۲	۱۴۰ ↔ ۱۲۹
EGF۲	۱۴۹ ↔ ۱۳۶
EGF۲	۱۶۴ ↔ ۱۵۱
EGF۲-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 ویژگی‌های ساختاری سه بعدی فاکتور X بوده است و متعاقباً ویژگی‌های عملکردی آن مورد بحث قرار گرفت.

بحث

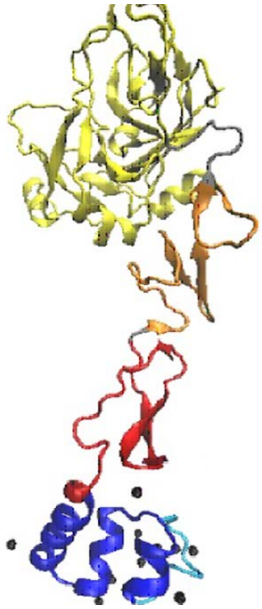
فاکتور X مانند دیگر فاکتورهای انعقادی دارای دو زنجیره سبک و سنگین است. زنجیره سبک فاکتور X حاوی سه دومین ساختاری به نام دومین گاما کربوکسی گلوتامیک اسید (GLA) ، دو دومین مشابه فاکتور رشد اپیدرمی شامل EGF۱،۲ است، که هر کدام ویژگی عملکردی مشخصی دارند. دومین GLA حاوی ۱۱ باقیمانده اسیدآمینه‌ایی-γ کربوکسی گلوتامیک اسید است که این دومین از Ala۱ تا Gla۳۹ قرار دارد (جدول۲) (۷ و ۳).

در ادامه دومین GLA یک بخش هیدروفوبیک کوتاه (باقیمانده اسید آمینه ایی فنیل آلانین ۴۰ تا لیزین ۴۵ قرار دارد و بعد از آن EGF۱ (آسپارتات ۴۶- فنیل آلانین۸۴) و EGF۲ (تئونین ۸۵ - گلیسین ۱۲۸) قرار دارد (۸).

زنجیره 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 می‌کند. پپتید فعالسازی فاکتور X از طریق زنجیره‌های کربوهیدراتی با آسپاراژین ۱۸۱ و ۱۷۱ و احتمالاً ترئونین ۱۵۹ و ۱۷۱ مرتبط می‌باشد. اتوپروتئولیز اضافی فاکتور Xa در ناحیه پیوند پپتیدی بین آرژنین ۴۳۰ -۴۲۹ منجر به حذف پپتید کوچک از انتهای کربوکسیل زنجیره سنگین می‌شود، که فرم α فاکتور Xa را به فرمβ تبدیل می‌کند. با این حال تفاوتی در عملکرد این دو فرم هنوز مشخص نشده است (۹ و ۶).

دومین GLA

فاکتور X مانند دیگر فاکتورهای انعقادی ،VII، II ،IX ، پروتئین S ،C و Z وابسته به ویتامین K دارای ۱۱ باقیمانده اسید آمینه ایی Gla با سه جفت موقعیت یکسان‌اند، که این موقعیت ها عبارتند از ۶:۷، ۱۹:۲۰ و ۲۵:۲۶ می‌باشد. برخلاف این ها، فاکتور IXو X دارای اسید آمینهٔ Gla دیگر در موقعیت ۳۹ می‌باشند. 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 می‌گردد. (شکل ۲) (۳-۱).



شکل۲ . ساختار سه بعدی فاکتور X. 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 می‌دهد. یون‌های کلسیم متصل به دومین GLA و EGF۱ به صورت کره‌های سیاه رنگ توپر نشان داده شده‌اند (۱۳).

Ω- لوپ فاکتورX

همچنین Ω-لوپ، متشکل از آمینواسیدهای آلانین ۱تا گلیسین ۱۱ می‌باشد و بر این اعتقادند که این لوپ برای اتصال دومین Gla به غشا نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند. گروه + NH_3 از Ala۱ از طریق ایجاد پیوند هیدروژنی با اتم اکسیژنGla۱۶ ، اکسیژن Gla۲۰و اتم اکسیژن از ترئونین و پیوند یونی با Gla۲۶ پایدار است. سه اسید آمینه هیدروفوبیک (فنیل آلانین۴، لوسین ۵ و متیونین ۸) به سمت بیرون از Ω -لوپ قرار می‌گیرند اتم سازنده ریشه اصلی این سه باقیماندهٔ اسید آمینه ایی با همدیگر پیوندهای

هیدروژنی تشکیل داده و پایداری ایی را به Ω- لوپ داده‌اند. بنابراین این سه اسیدآمینه برای میانکنش با غشا دخالت دارند (شکل ۲ و ۱).

بخش اصلی پایداری Ω- لوپ فاکتور X ، مربوط به شبکه Gla -کلسیم و شبکه پیوند هیدروژنی Ala۱- Gla می‌باشد. شبکه پیوند هیدروژنی منحصر به فرد در Ala۱ در جلوی دومین GLA با ۴ آمینواسید γ- کربوکسی گلوتامیک اسید ۲۰، ۱۶ و ۲۶ و ترئونین ۲۱ تشکیل می‌گردد (۳).
فرم فاکتور X متصل به یون های کلسیم، آمینواسیدهای Gla در مرکز دومین Gla بوسیله یون‌های کلسیم احاطه می‌شوند و زنجیره‌های آمینواسیدهای هیدروفوبیک فنیل آلانین۴ ، لوسین ۵ و والین ۸ را به سمت محلول قرار می‌دهند. در دومین Gla بدون کلسیم، آمینواسیدهای Gla به سمت محلول قرار گرفته و فنیل آلانین۴ ، ۵ و والین ۸ یک خوشه هیدروفوبیک در بخش جلویی پروتئین ایجاد می‌کنند (۹).

دومین EGF۱ , ۲ در فاکتور X

دومین‌های EGF به مقدار زیادی در پروتئین موزائیک خارج سلولی یافت می‌شوند و مشخصه آن‌ها حضور سه باند دی سولفیدی در یک حالت ویژه است (جدول ۲). دومین های EGF۱،۲ در فاکتور X و همچنین در دیگر پروتئین‌های وابسته به ویتامین K به عنوان فضا پرکن‌های انعطاف‌پذیر بین دومین GLA متصل به لیپید و دومین SP می‌باشند. این نقش عملکردی آن‌ها در میانکنش پروتئین-پروتئین کاملاً مشخص گردیده است. یون‌های کلسیم در اتصال دومین در جهت‌گیری آرایش دومین‌های GLA-EGF۲ بسیار مؤثر است (شکل ۲) (۳و۲).
اتصال کلسیم به فاکتور Xa انسانی، به ویژه قطعه GLA-EGF۱ در مطالعات بسیاری بررسی شده است. مطالعات NMR برروی قطعهٔ GLA-EGF۱ در فاکتور Xa پیشنهاد می‌کند که اتصال کلسیم به دومین GLA دارای نقش کلیدی در اتصال برگشت پذیر غشا است (۸-۶).
یون‌های کلسیم متصل به GLA-EGF۱ در دیگر پروتئین‌های وابسته به ویتامین K که حاوی دومین EGF می‌باشند نیز به همین صورت است. آرایش نسب دومین‌های GLA۱ و EGF۱ پیشنهاد می‌گردد که در حضور یون‌های کلسیم آرایش بهتری دارند. اتصال GLA-EGF۱ 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 می‌باشد (شکل ۲) (۱۱).
زیموژن فاکتور X دارای تعدادی پیوند هیدروژنی (activated peptide EGF۲/AP) است که در فرم فعال تشکیل شده موجود نیستند زیرا در فرم فعال شده AP حذف می‌شود. آمینواسیدهای ترئونین ۱۳۶، لیزین ۱۳۴ و آرژنین ۱۳۹ همگی جفت‌های منظمی در فرم فعال شده دارند. آمینواسیدهای دخیل در میانکنش بین دومین‌های EGF۲ و SP ، آسپاراژین ۹۳، تریپتوفان ۳۰۸ ، هیستیدین ۱۰۱ و آسپاراتات ۳۰۷ می‌باشد (۱۶ – ۱۲).

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

دومین‌های فاکتورX	تعداد آمینواسید در هر دومین	شماره آمینواسیدهای دخیل در دومین
دومین GLA	۴۵	۸۵ – ۴۱
دومین ۱ EGF-like	۳۷	۱۲۲- ۸۶
دومین ۲ EGF-like	۴۱	۱۶۵ -۱۲۵
دومین ۱Peptidase S	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 جهت‌گیری مجدد-N ترمینال دومین SP فاکتور X فعال می‌باشد که ناشی از شکست AP در پیوند پپتیدی بین آرژنین ۱۹۴ و ایزولوسین ۱۹۵ است. برای فعال‌سازی 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 پدیده مهم برای تسهیل فعالیت کاتالیتیکی فاکتور X فعال است. سه باقیمانده آمینواسیدی فعال یعنی هیستیدین ۲۳۶ ، آسپارتات ۲۸۲ و سرین ۳۷۹ نقش اساسی را در فعالیت کاتالیتیکی فاکتور Xa ایفا می‌کنند (۲۳-۱۷).

چندین مطالعه برروی میانکنش فاکتور Xa با مهارکننده نشان می‌دهد که کنفورماسیون سرین ۳۷۹ (یکی از آمینواسیدهای اصلی ناحیه فعال فاکتور Xa) براساس ساختار مهارکننده و ماهیت میانکنش با آن تغییر می‌کند (۲۴ - ۲۶).

پپتید فعال حاوی ۵۲ باقیمانده اسیدآمینه ایی (سرین ۱۴۳ - آرژنین۱۹۴) 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 (ایزولوسین ۱۹۵ - لیزین ۴۴۸) شده که سبب حذف باقیمانده اسید آمینه ایی آرژنین ۱۴۰ و ۱۴۲ می‌شود، که سبب تشکیل ناحیه فعال کاتالیتیکی سه‌گانه متشکل از هیستیدین ۲۳۶ ، آسپارتان ۲۸۲ و سرین ۳۷۹ را می‌شود (۳۱-۲۷).

نتیجه‌گیری

دومین GLA دارای جزء ساختاری مهمی به نام Ω - لوپ است که دارای نقش دوگانه می‌باشد. این لوپ دو نوع آمینو اسید با ماهیت کاملا متفاوت را در خود جای داده است. گروه اول آمینو اسیدهای 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 می‌شوند. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که موتاسیون در ۱۱ آمینواسید موجود در این لوپ موجب اختلال در اتصال فاکتور X و درنهایت اختلال در

فعالیت آن می‌شود. از طرف دیگر دومین سرین پروتئاز این فاکتور نقش اساس را در اتصال این پروتئین به مهار کننده‌هایی مانند ZPI و PZ ایفا می‌کند و اتصال مهار کننده و فعال کننده به این ناحیه سبب مهار کردن و فعال کردن فاکتور X می‌شوند. 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 می‌شود. همچنین ناحیه متصل به کلسیم ممکن است در تشکیل کمپلکس پروترومبیناز نقش اساسی داشته باشد. این ناحیه از مشخصه‌های بسیار مهم فاکتور X و دیگر سرین پروتئاز هاست (۳۲-۱۳ و ۳۰).

Refrences:

۱. Abasali purkabireh R, Sheikh N. Biochemical mechanisms of blood coagulation. ۱sted. Hamadan: University of Medical Sciences.۲۰۰۵;۳۰-۴۵.(Persian)

۲. Persson E, Björk I, Stenflo J. Protein structural requirements for Ca۲+ 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 ۲۰۱۰;۲۶۶(۴):۲۴۴۴–۲۴۵۲.

۳. 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. ۱۹۸۹;۲۶۴(۲۸):۱۶۸۹۷–۱۶۹۰۴.

۴. Venkateswarlu D, Perera L, Darden T, and Pedersen L.G. Structure and dynamics of zymogen human blood coagulation factor X. Biophys J ۲۰۰۲;۸۲(۳):۱۱۹۰–۱۲۰۶.

۵. Erem, Cihangir. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. Clinical ndocrinology ۲۰۰۶; ۶۴(۳): ۳۲۳-۳۲۹.

۶. Stief, Thomas W. Single oxygen inactivates fibrinogen, factor V, factor VIII, factor X, and platelet aggregation of human blood. Thrombosis research ۲۰۰۰; ۹۷(۶):۴۷۳-۴۸۰.

۷. Häfner A, Merola F, Duportail G, Hutterer R, Schneider FW, Hof M. Calcium-induced conformational change in fragment ۱-۸۶ of factor X. Biopolymers ۲۰۰۰; ۵۷(۴):۲۲۶–۲۳۴.

۸. Riewald, Matthias, et al. Gene induction by coagulation factor Xa is mediated by activation of protease-activated receptor ۱. Blood ۲۰۰۱;۹۷(۱۰):۳۱۰۹-۳۱۱۶.

۹. Mingozzi, Federico, et al. Induction of immune tolerance to coagulation factor IX antigen by in vivo hepatic gene transfer. The Journal of clinical investigation ۲۰۰۳; ۱۱۱(۹):۱۳۴۷-۱۳۵۶.

۱۰. 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 ۲۰۰۵; ۴۹ (۲):۲۲۲-۲۳۱.

۱۱. 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 ۲۰۰۱; ۹۸ (۱۳):۷۲۳۰-۷۲۳۴.

۱۲. 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 ۲۰۰۲;۹۹(۱۰):۳۶۰۲-۳۶۱۲.

۱۳. Karimi Zahra, Falsafi-Zade Sajad, Galehdari Hamid. The role of Ca (۲+) ions in the complex assembling of protein Z and Z-dependent protease inhibitor: A structure and dynamics investigation. Bioinformation ۲۰۱۲;۸(۹):۴۰۷-۱۱.

۱۴. Leadley, Jr. Coagulation factor Xa inhibition:biological background and rationale. Current topics in medicinal chemistry ۲۰۰۱;۱(۲):۱۵۱-۱۵۹.

۱۵. van Hylckama Vlieg, Astrid, et al. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. Blood ۲۰۰۰; ۹۵ (۱۲):۳۶۷۸-۳۶۸۲.

۱۶. 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 ۲۰۰۶;۱۷(۵):۳۷۹-۳۸۸.

۱۷. Dewerchin, Mieke, et al. Blood coagulation factor X deficiency causes partial embryonic lethality and fatal neonatal bleeding in mice.Thrombosis and Haemostasis-Stuttgart. ۲۰۰۰;۸۳(۲):۱۸۵-۱۹۰.

۱۸. Kirchhofer, Daniel, et al. The tissue factor region that interacts with substrates factor IX and factor X. Biochemistry ۲۰۰۰; ۳۹(۲۵): ۷۳۸۰-۷۳۸۷.

۱۹. Zhang L, Castellino FJ. The binding energy of human coagulation protein C to acidic phospholipid vesicles contains a major contribution from leucine ۵ in the gamma- carboxyglutamic acid domain. J Biol Chem ۱۹۹۴;۲۶۹(۵):۳۵۹۰–۳۵۹۵.

۲۰. 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 c۲. Journal of Biological Chemistry ۲۰۰۱;۲۷۶(۱۳):۱۰۰۶۳-۱۰۰۷۱.

۲۱. 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. ۲۰۰۸;۲۸۳(۴۴):۲۹۷۷۰-۲۹۷۸۳.

۲۲. Bode W, Schwager P. The refined crystal structure of bovine beta-trypsin at ۱٫۸ A resolution. II. Crystallographic refinement, calcium binding site, benzamidine binding site and active site at pH ۷٫۰. J Mol Biol ۲۰۰۵;۹۸(۴):۶۹۳–۷۱۷.

۲۳. 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 ۲۰۰۶;۲۷۱(۴۷):۲۹۹۸۸–۲۹۹۹۲.

۲۴. 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 ۲۰۰۸;۱۶(۴):۶۹۸-۷۰۶.

۲۵. Camerer, E., Huang, W., & Coughlin, S. R.Tissue factor-and factor X-dependent activation of protease-activated receptor ۲ by factor VIIa. Proceedings of the National Academy of Sciences ۲۰۰۰;۹۷(۱۰):۵۲۵۵-۵۲۶۰.

۲۶. 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-۲۰۰۸;۹۹(۴):۷۶۷.

۲۷. Broze, George J. Protein Z-dependent regulation of coagulation.Thrombosis And Haemostasis-Stuttgart ۲۰۰۱; ۸۶ (۱): ۸-۱۳.

۲۸. Uprichard, James, and David J. Perry. Factor X deficiency. Blood reviews ۲۰۰۲;۱۶(۲):۹۷-۱۱۰.

۲۹. 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 ۲۰۰۳;۱(۸):۱۷۶۴-۱۷۷۰.

۳۰. 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 ۲۰۰۹;۱۱۹(۹):۲۵۵۰-۲۵۶۳.

۳۱. Erem, C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. Clinical endocrinology ۲۰۰۶;۶۴(۳):۳۲۳-۳۲۹.

۳۲. Key, N. S., & Negrier, C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. The Lancet ۲۰۰۷; ۳۷۰(۹۵۸۵): ۴۳۹-۴۴۸.Biol Chem ۱۹۹۴; ۲۶۹(۵):۳۵۹۰–۳۵۹۵.
of Thrombosis and Haemostasis ۲۰۰۳;۱(۸):۱۷۶۴-۱۷۷۰.