

Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее.

Яровая Галина Алексеевна

*Российская медицинская академия последипломного образования
Зав.кафедрой биохимии*

dekanat@yandex.ru





Университет им. Людвига
Максимилиана г. Мюнхен
(Германия)

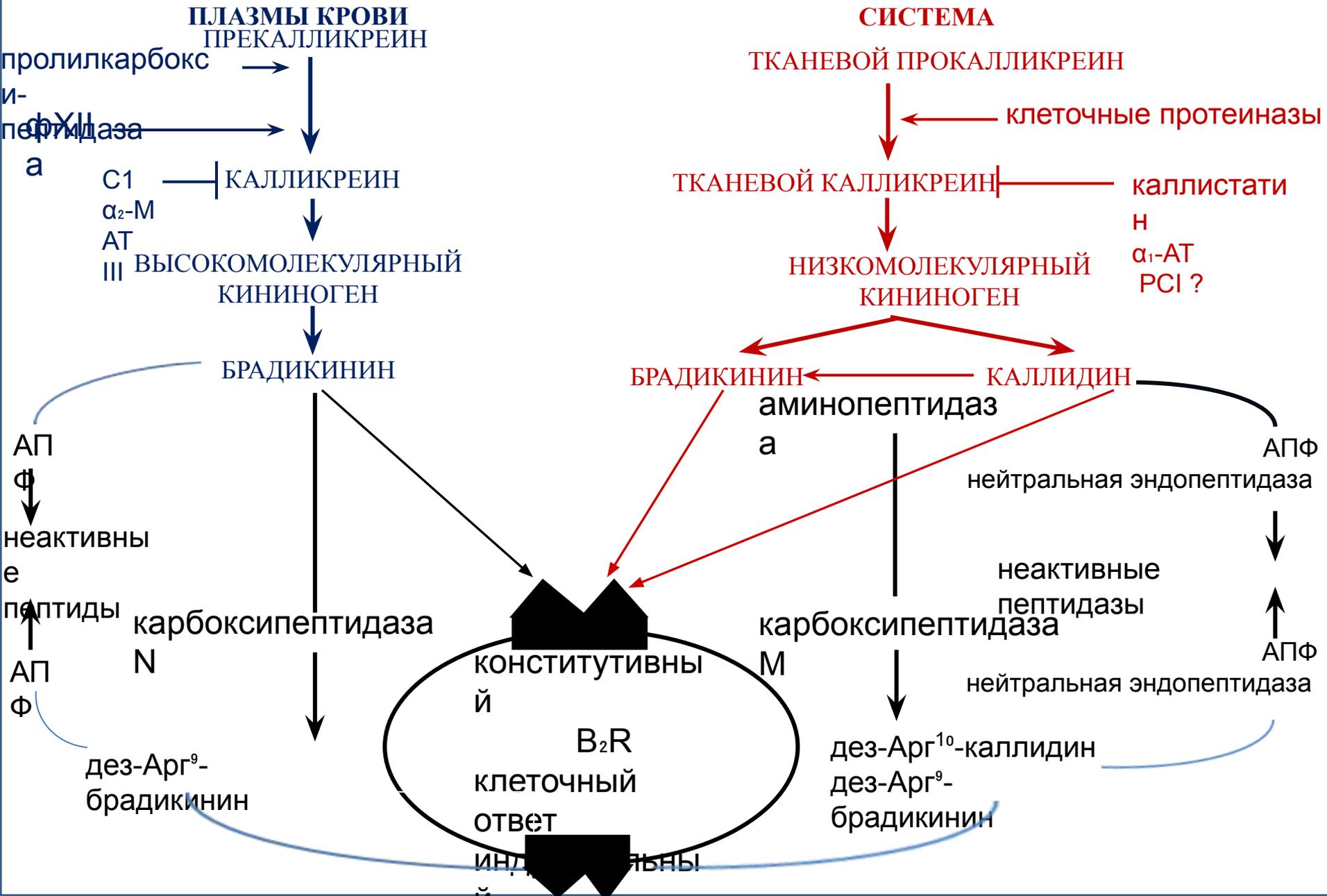


Университет г. Сан-Паулу (Бразилия)

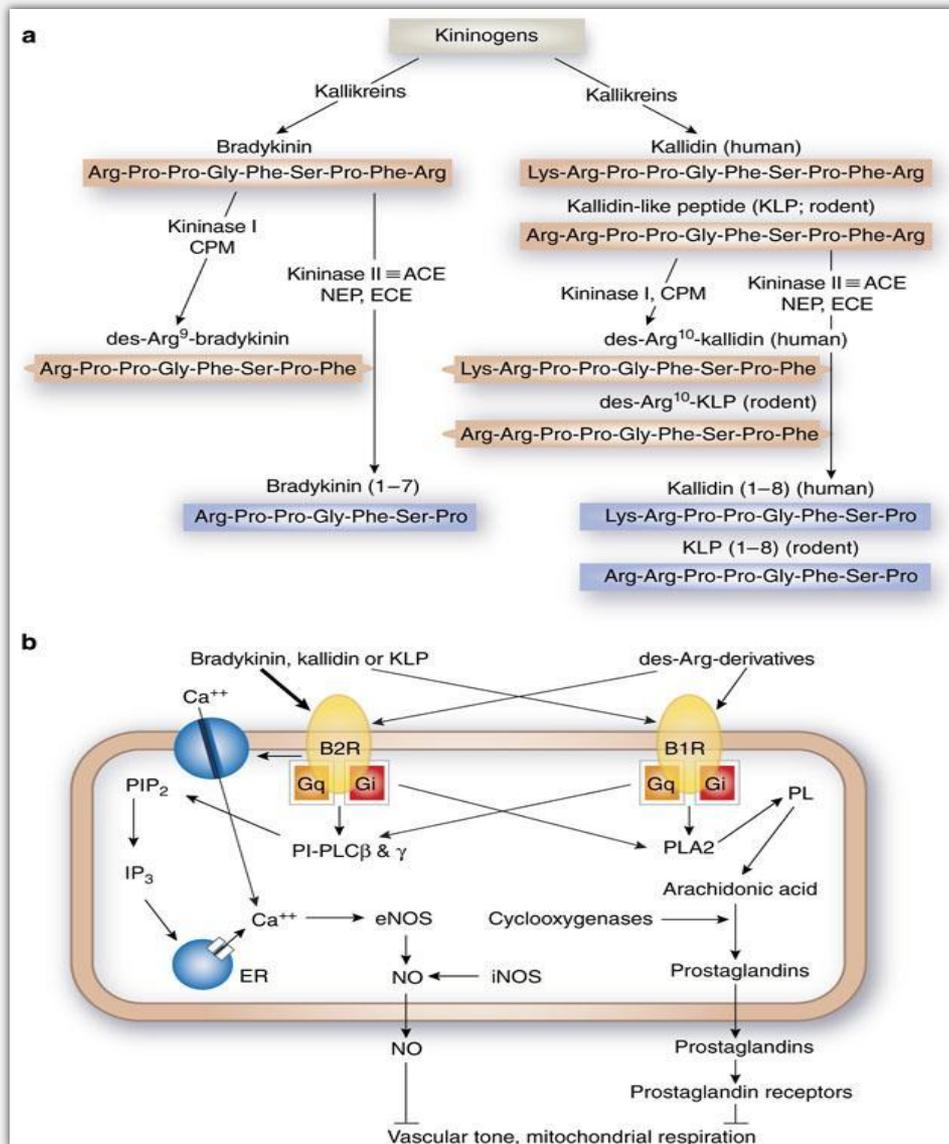
КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА

КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА

ТКАНЕВАЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА



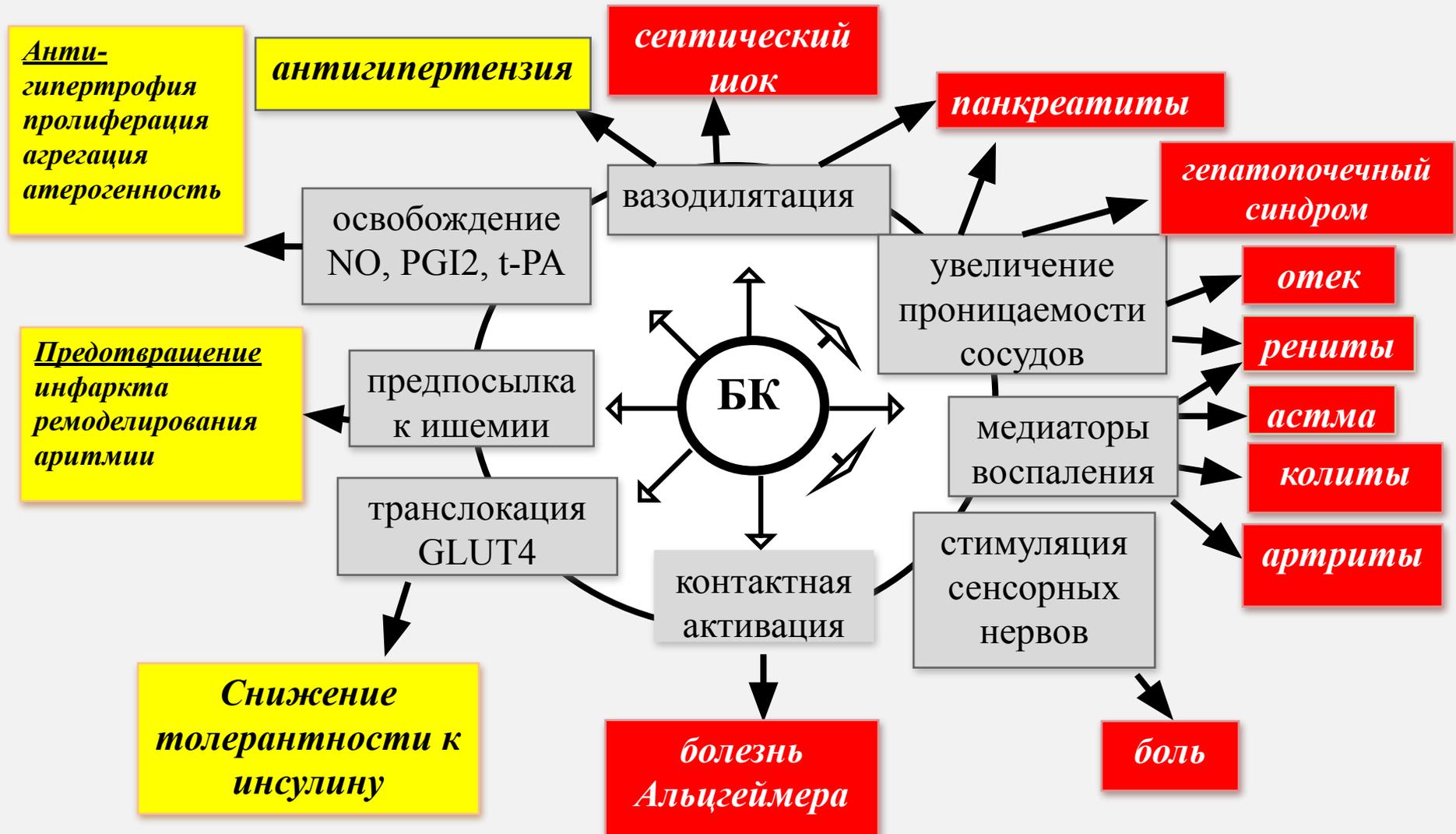
Кинины и их рецепторы



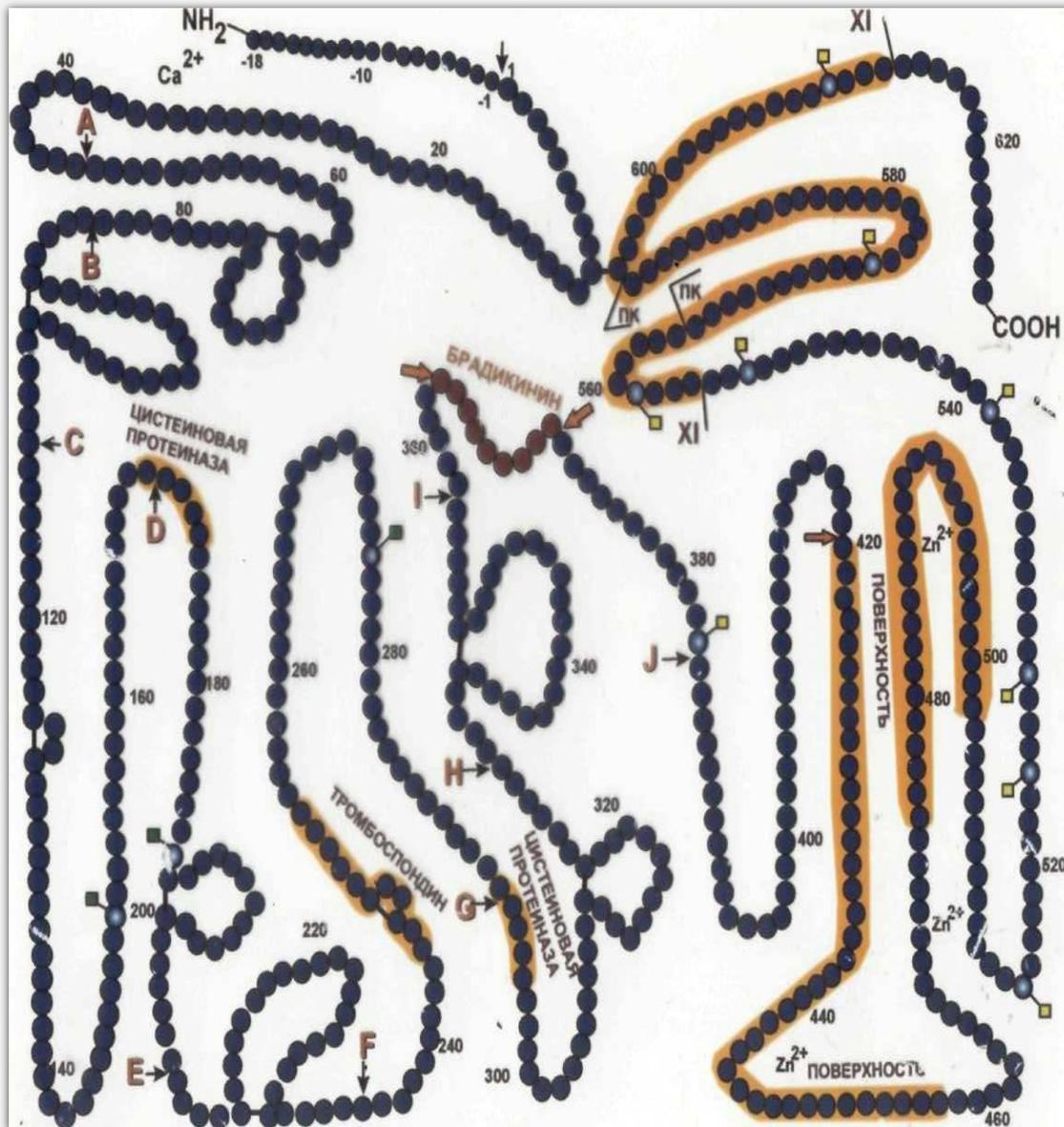
Биологические эффекты кининов и их рецепторов

ДЕЙСТВИЕ	ТКАНИ / КЛЕТКИ	РЕЦЕПТОРЫ
□ Вазодилатация	Артериолы	B2, B1
□ Проницаемость капилляров	Капилляры	B2
□ Веноконстрикция	Вены	B2, B1
□ Освобождение гистамина	Тучные клетки	B2
□ Освобождение простагландинов	Различные типы клеток	B2, B1
□ Боль	Сенсорные нервы	B2
□ Миграция клеток	Полиморфноядерные лейкоциты, Лимфоциты	B2
□ Репарация тканей	Фибробласты	B2, B1
□ Бронхоконстрикция	Бронхиолы	B2, B1
□ Инсулиноподобное действие	Клетки периферических тканей	B2, B1

Физиологические и патологические функции брадикинина



Доменная структура высокомолекулярного кининогена



D1(1-113)

- связывание Ca²⁺

D2 (114-234)

- ингибирование кальпина и других цистеиновых протеиназ

D3 (235-357)

- ингибирование цистеиновых протеиназ
- угнетение связывания тромбина с тромбоцитами
- связывание с тромбоцитами, эндотелиальными клетками и нейтрофилами

D4 (358-383)

- освобождение кининов
- вторичные связывания с клетками

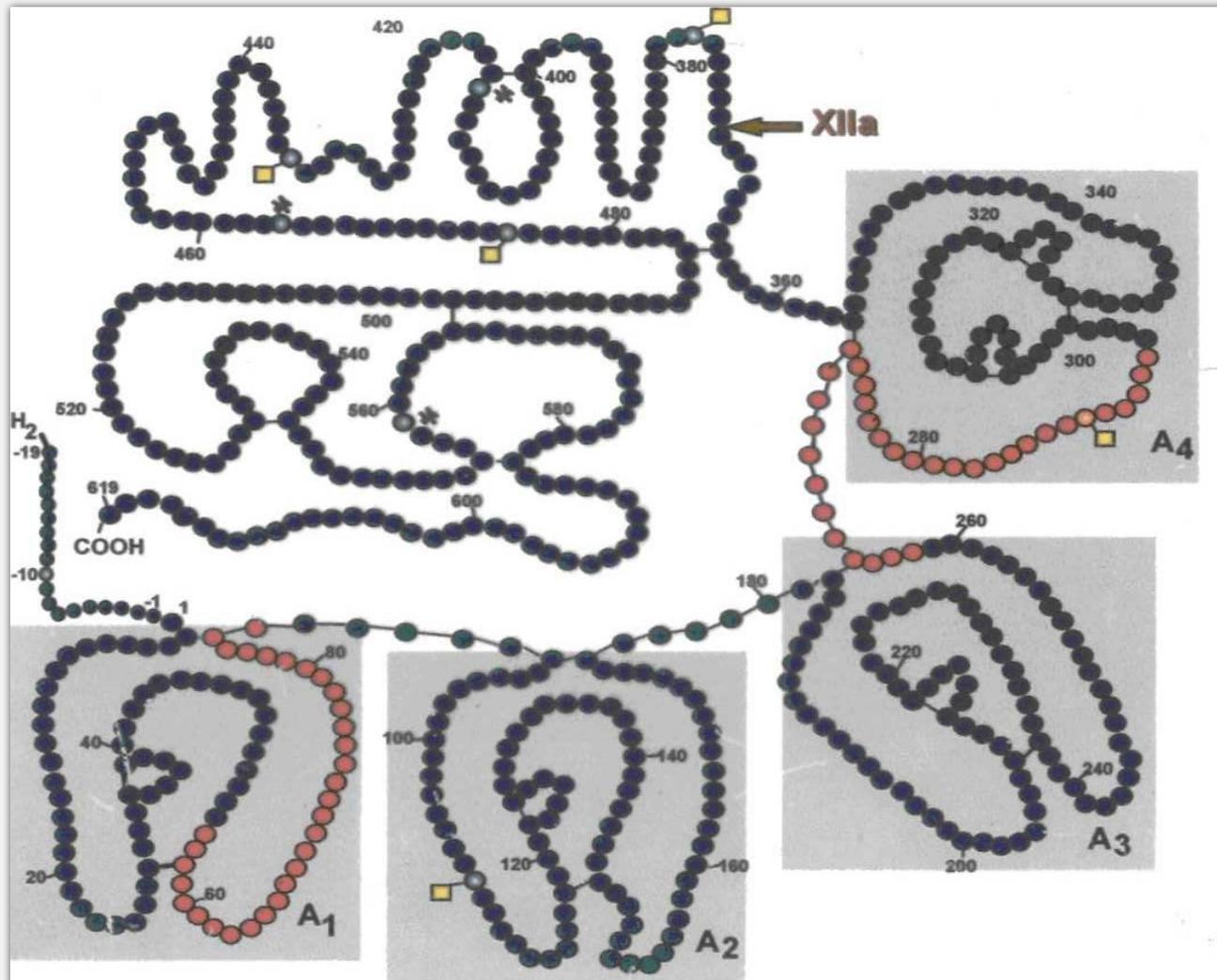
D5 (384-502)

- прокоагулянтная активность (связывание с поверхностью)
- вытеснение фибриногена из связывающих центров
- связывание с тромбоцитами, эндотелиальными клетками и нейтрофилами

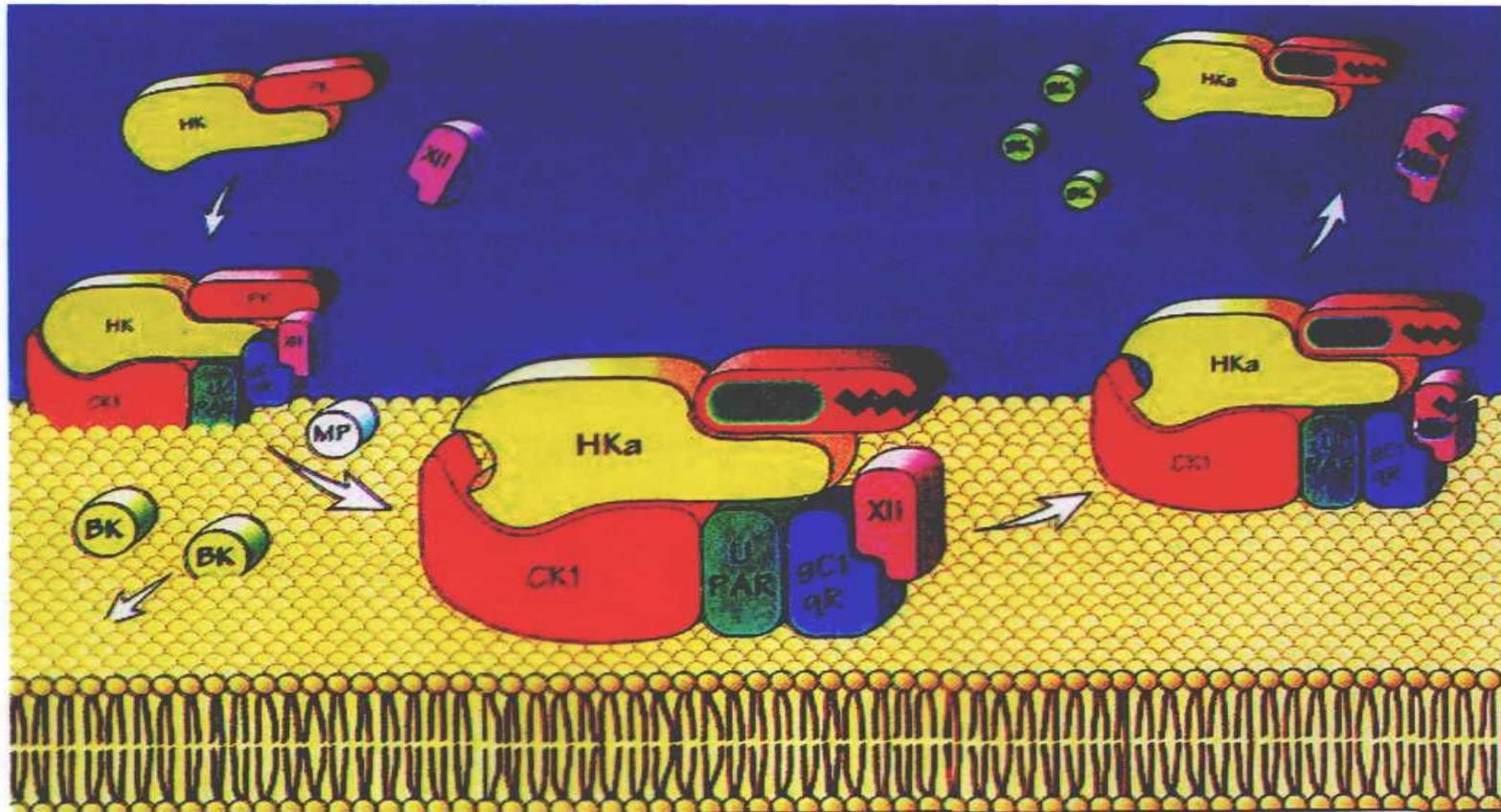
D6 (503-626)

- связывание прекалликреина и фактора XI

Доменная структура прекалликреина



Активация калликреин-кининовой системы на поверхности эндотелиальной клетки

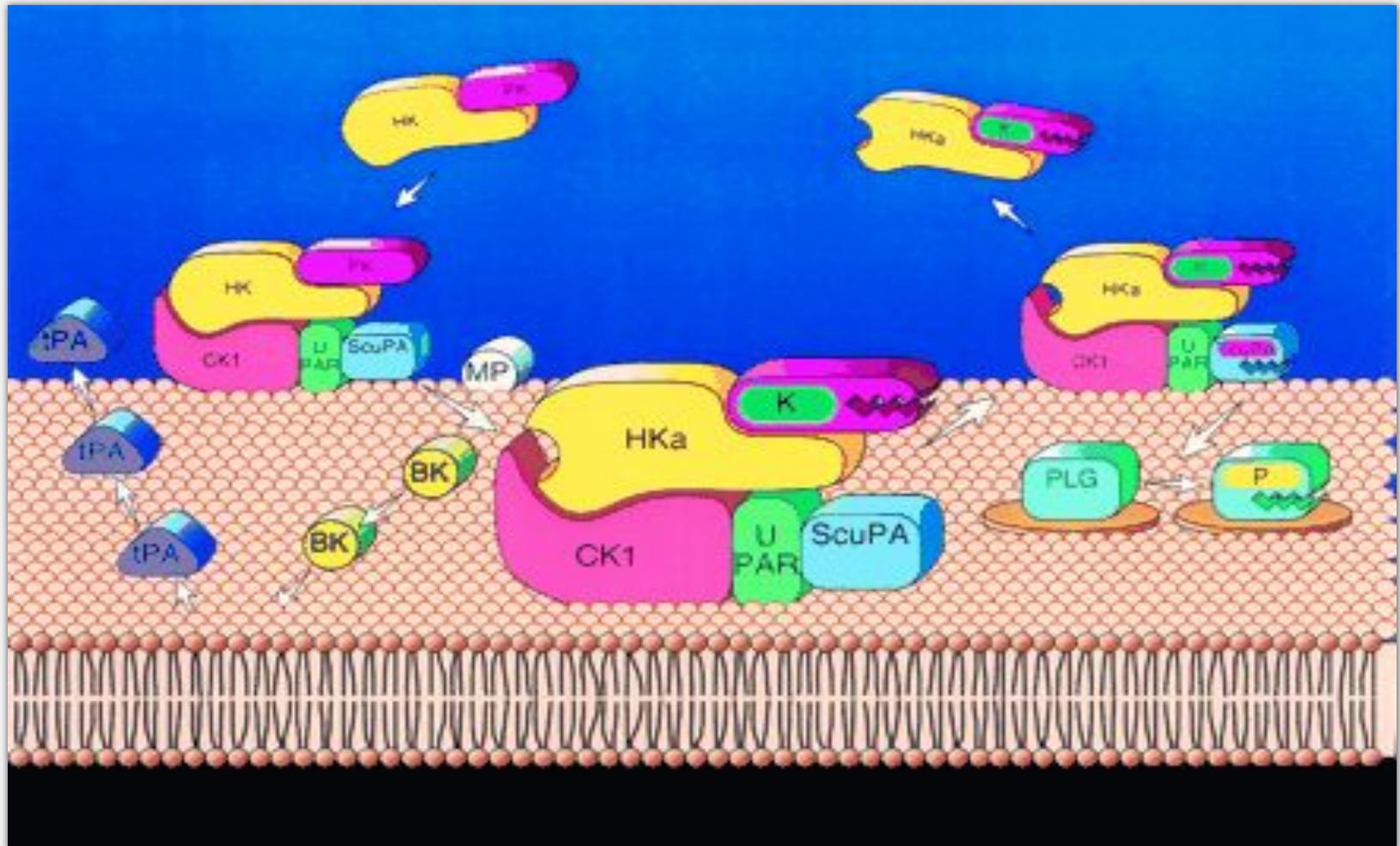


[The plasma kallikrein-kinin system counterbalances the renin-angiotensin system](#)

Alvin H. Schmaier 2002



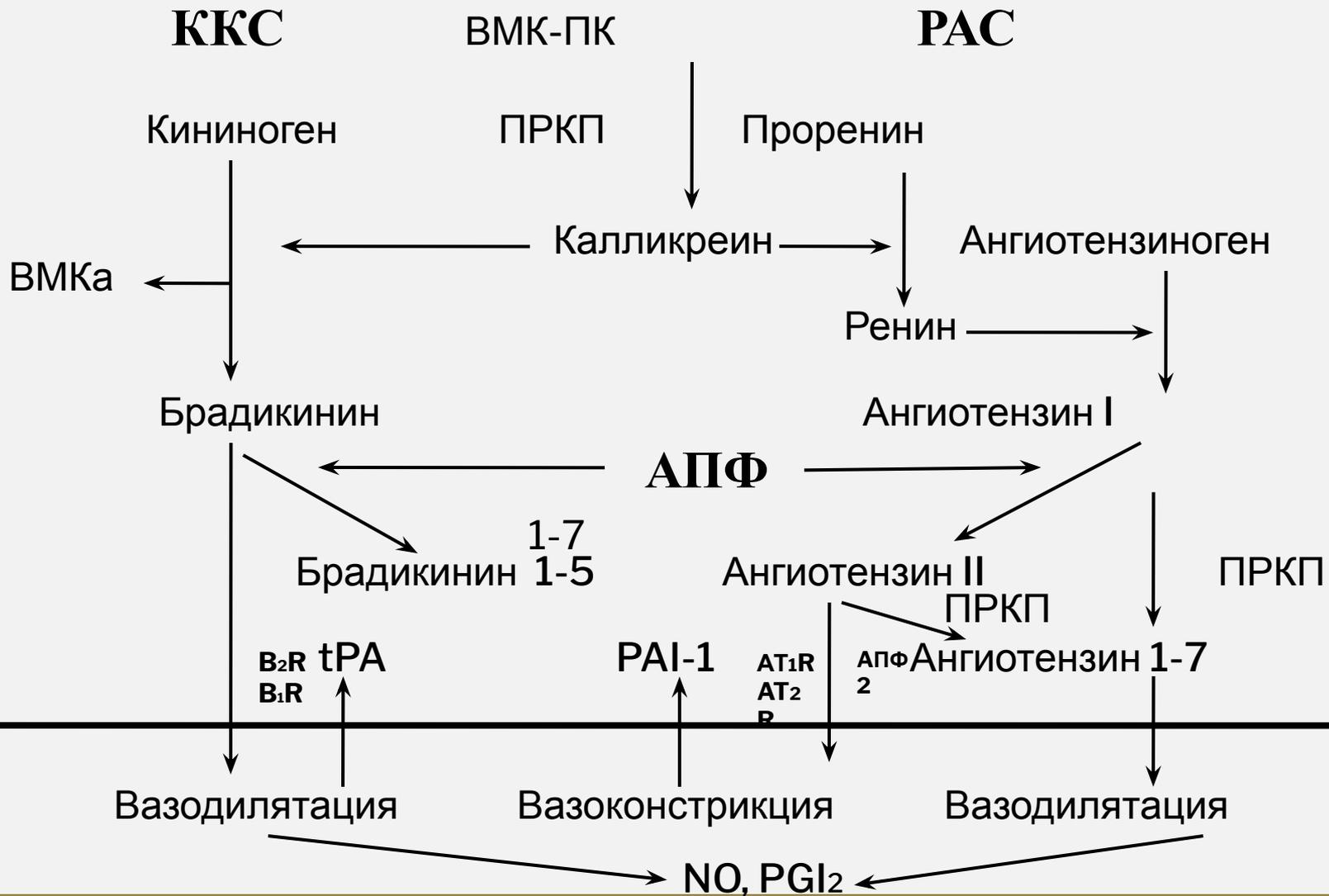
Активация калликреин-кининовой и фибринолитической систем на эндотелиальной клетке



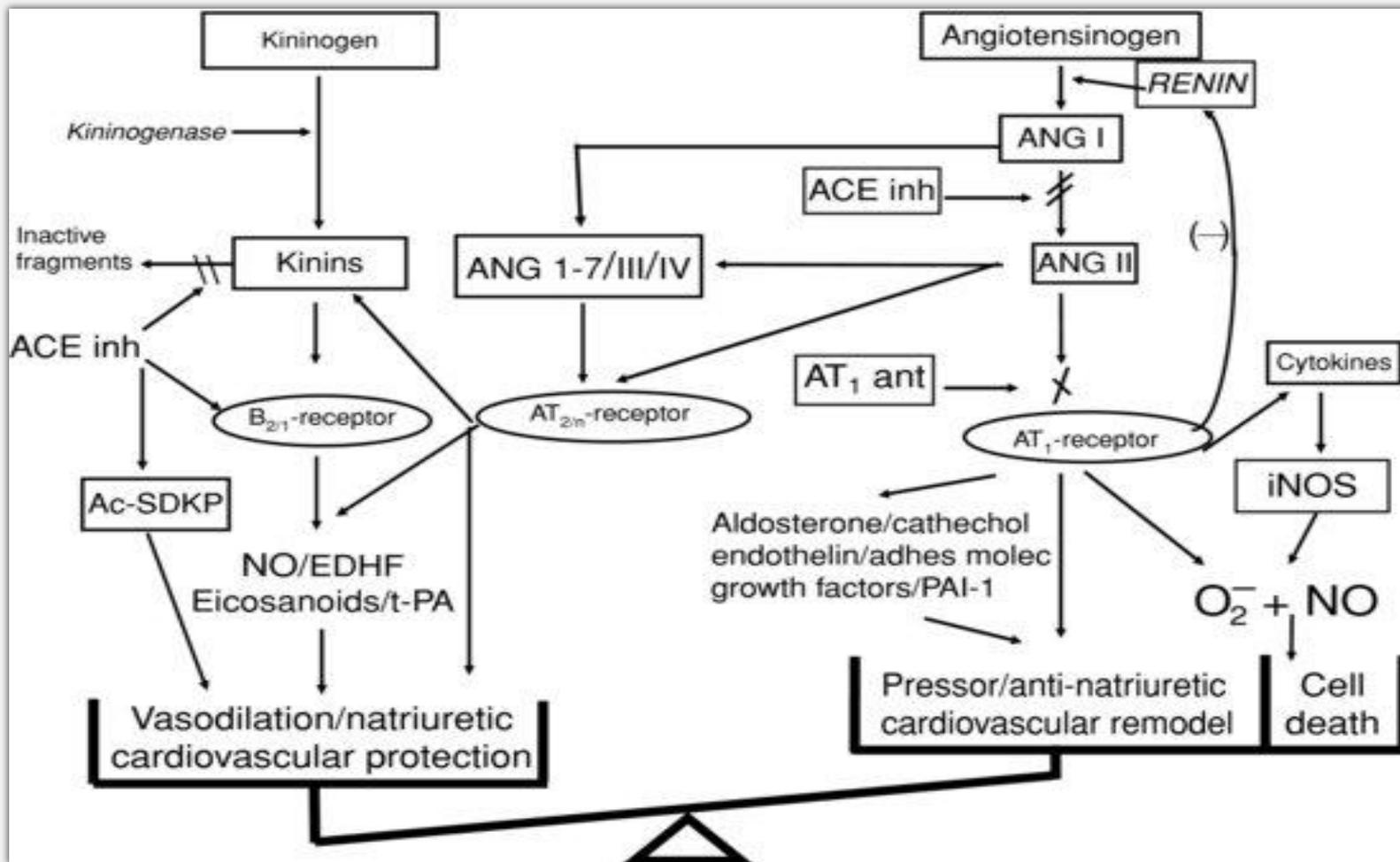
«КОНТАКТНАЯ СИСТЕМА» КАК НАЧАЛЬНАЯ ФАЗА АКТИВАЦИИ ВСЕХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ



Взаимодействие калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем

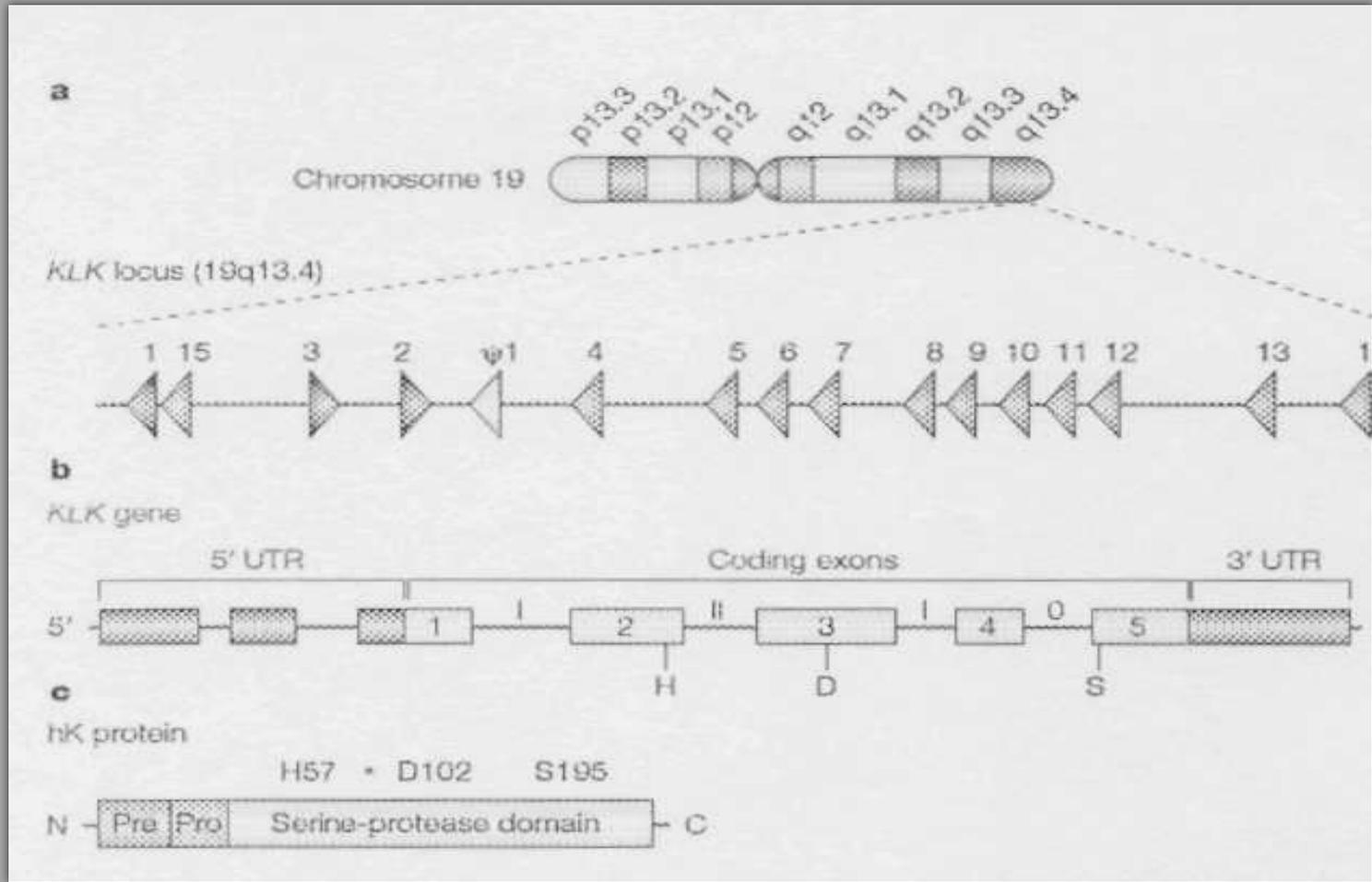


Контрбалансирующие системы (ККС и РАС) в присутствии ингибиторов АПФ и АТ₁R

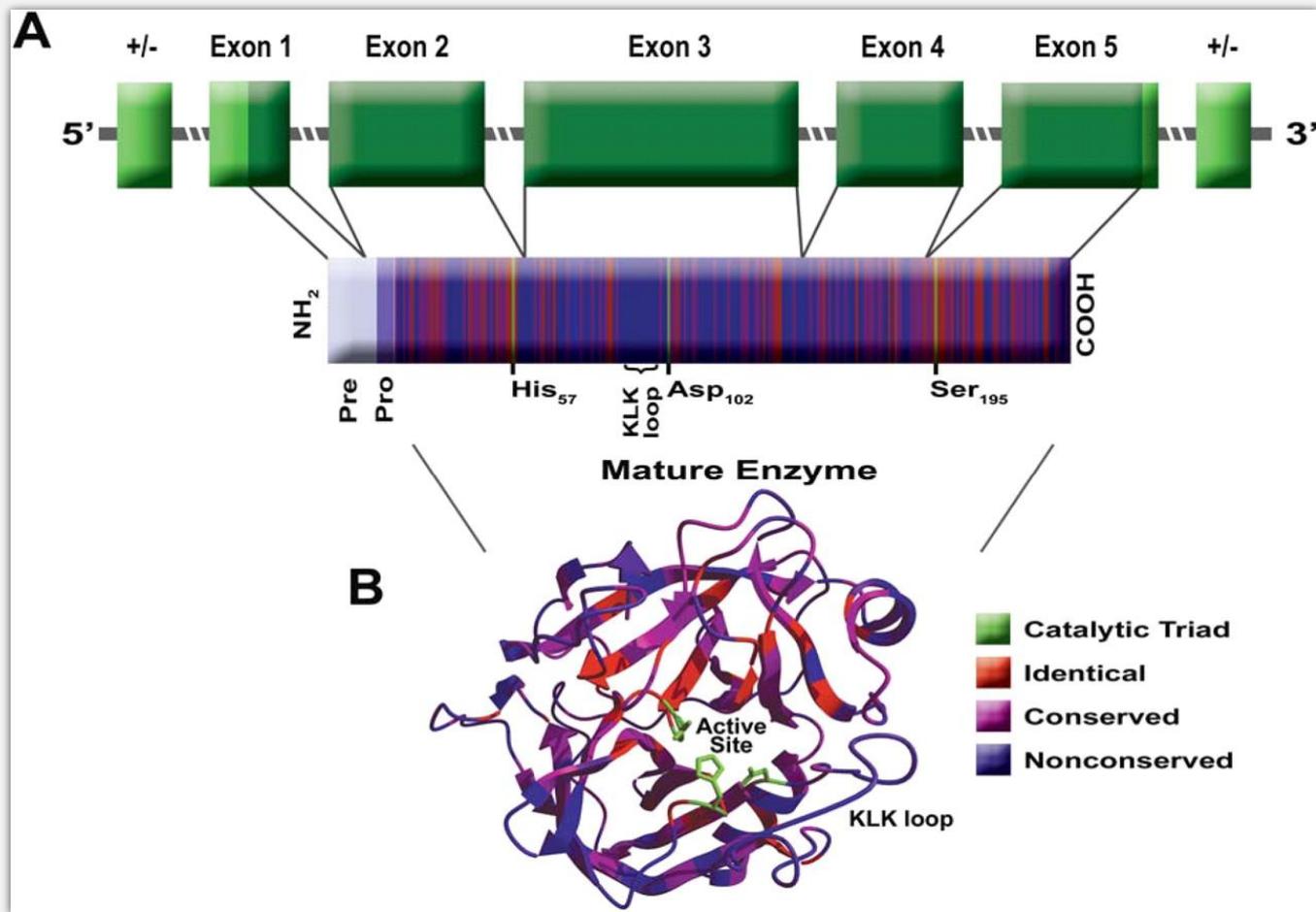


Nour-Eddine Rhaleb, Xiao-Ping Yang, Oscar A. Carretero

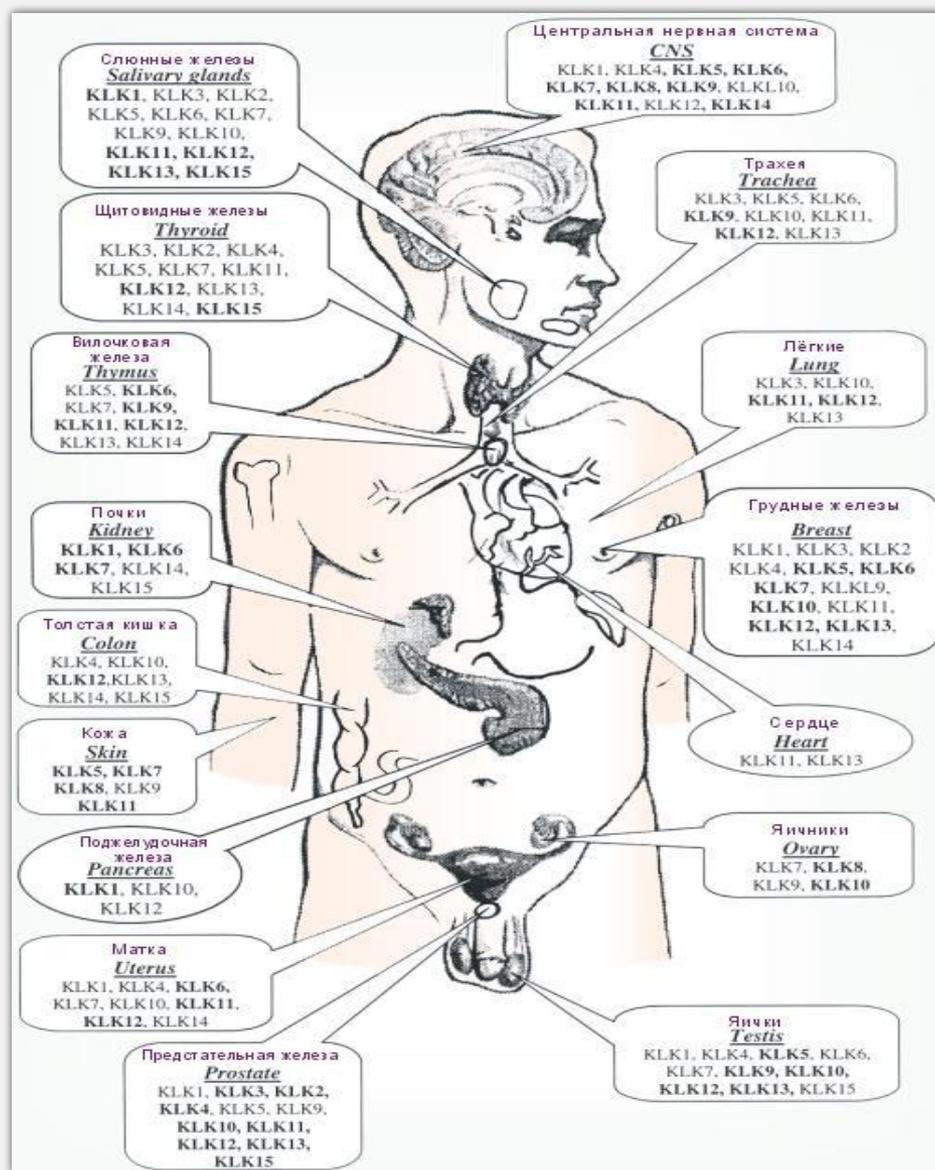
Расположение генов тканевых калликреинов в хромосоме 19



Структура генов калликреина и белков



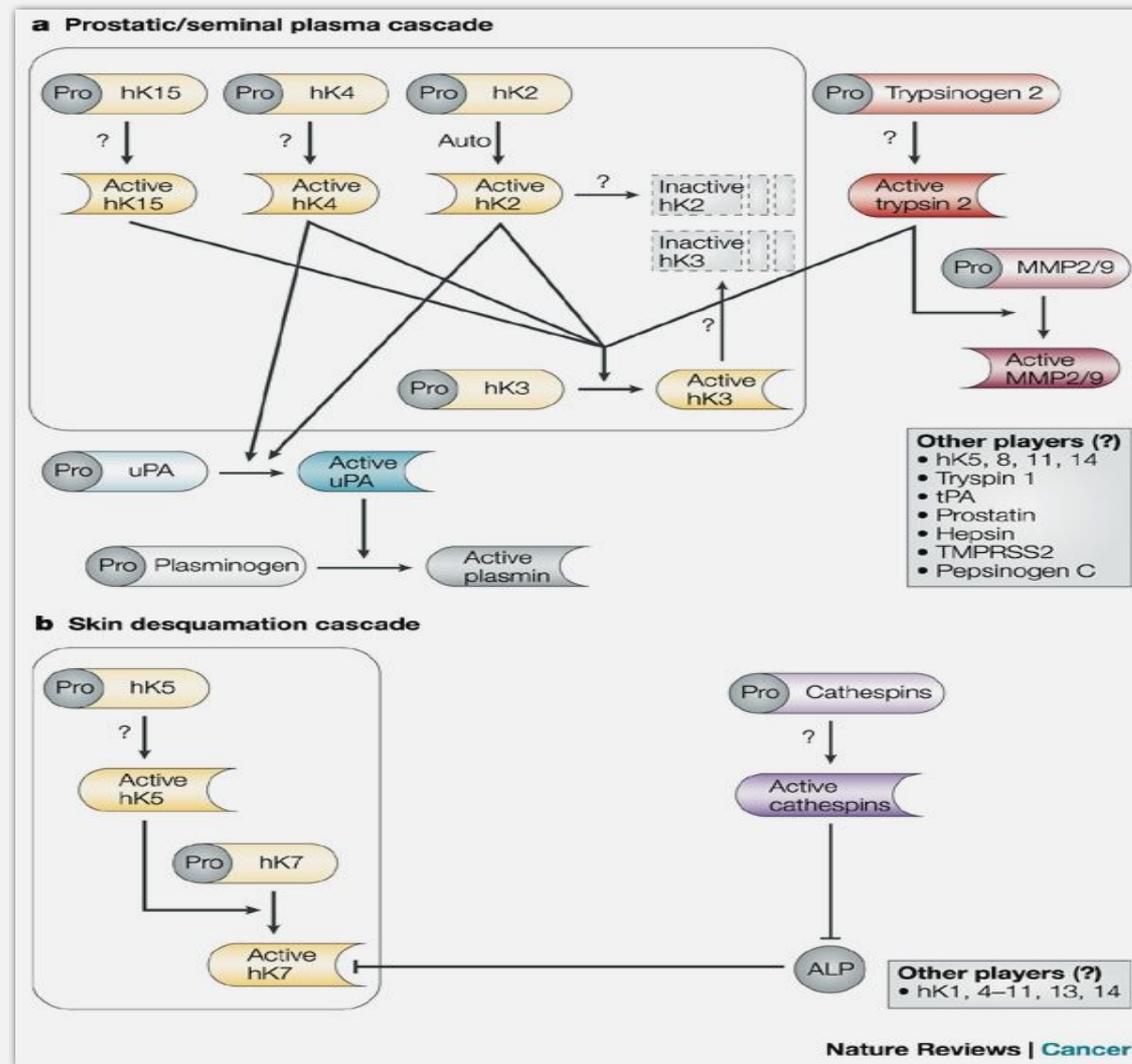
Локализация тканевых калликреинов в организме человека



Регуляторные функции тканевых калликреинов



ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЙ КАСКАД АКТИВАЦИИ ТКАНЕВЫХ КАЛЛИКРЕИНОВ



Рецепторы, активируемые протеиназами

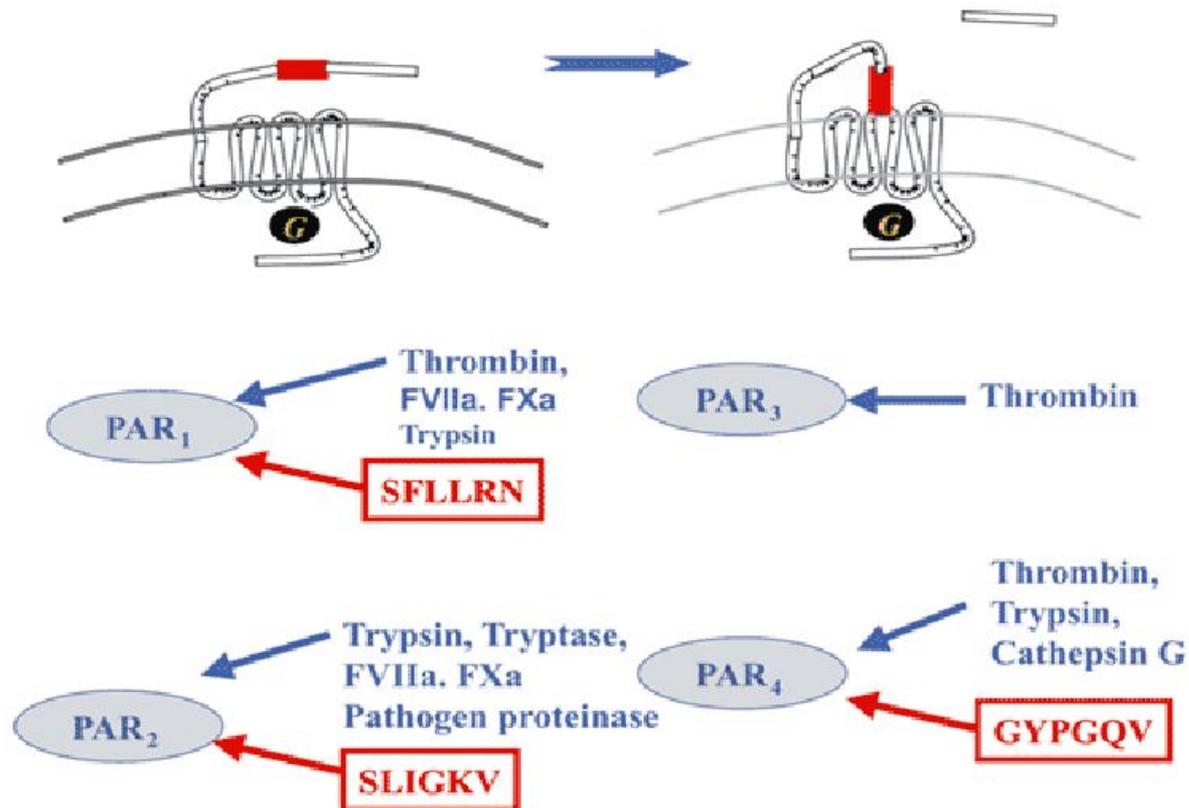
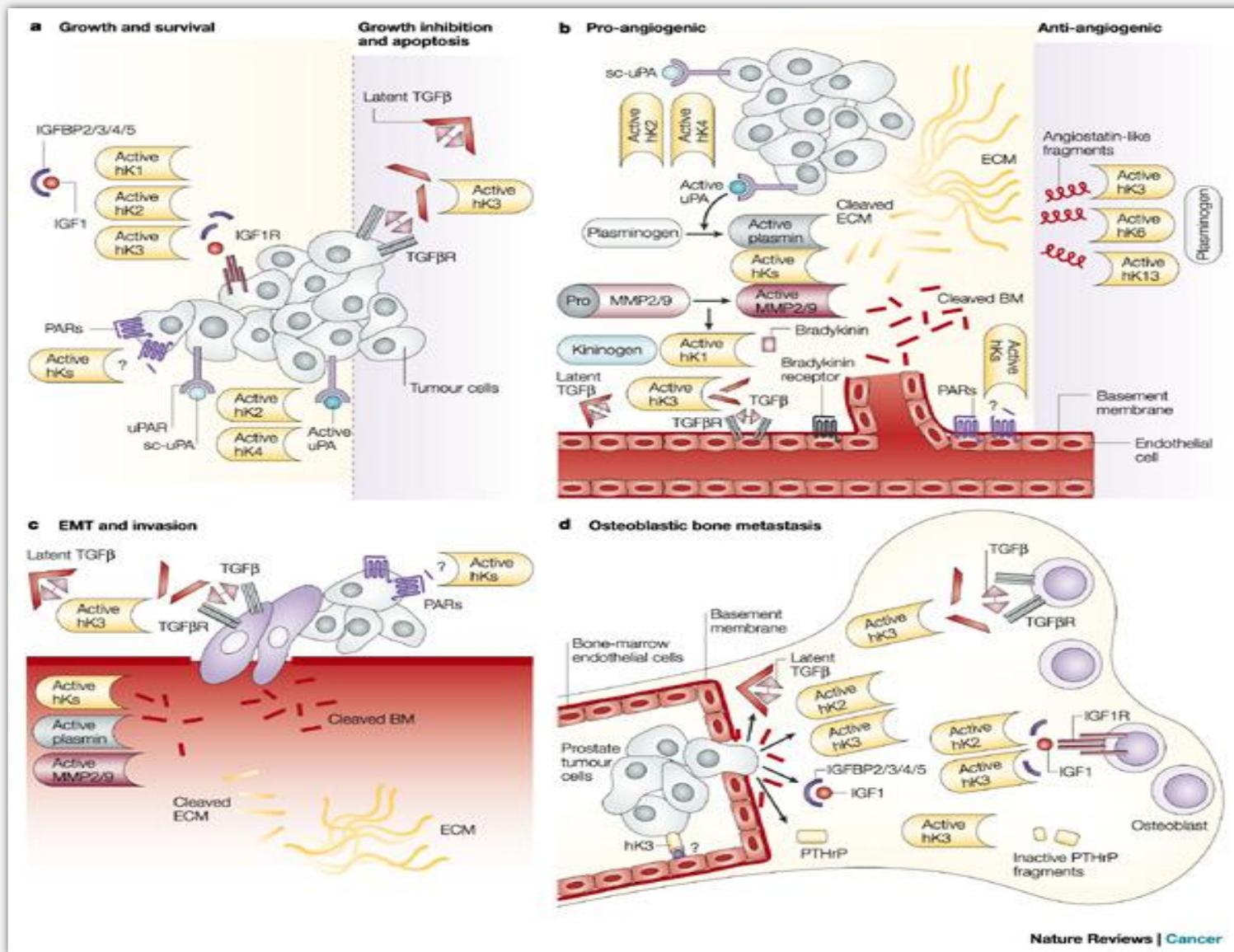


Fig. 1: mechanism of activation of proteinase-activated receptors (PARs) by proteinases, four members of the family: PAR₁, PAR₂, PAR₃ and PAR₄, proteinases responsible for PARs activation (in blue) and tethered ligand peptidic sequences (red boxes) that can be used to activate each receptor.

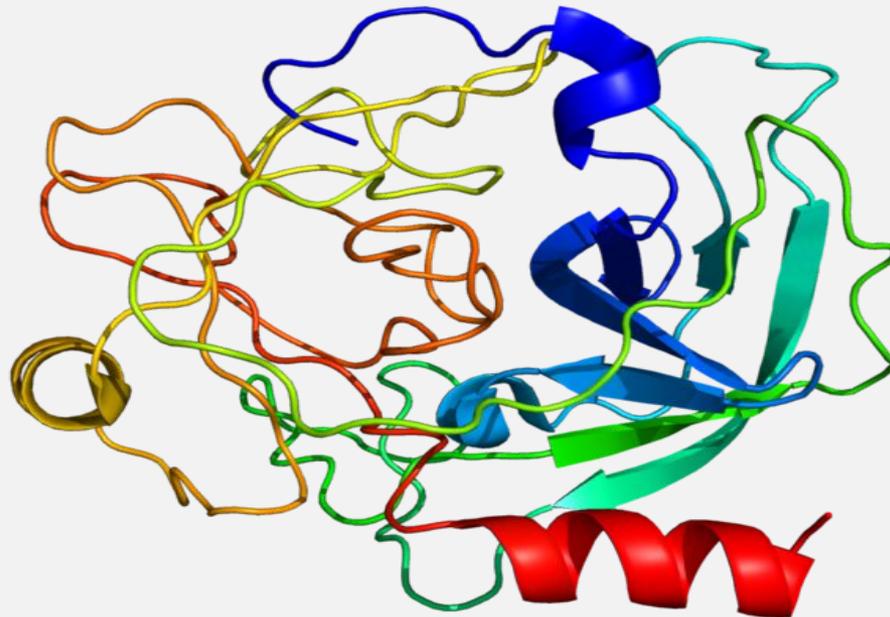
Предполагаемое участие тканевых калликреинов в карцерогенезе



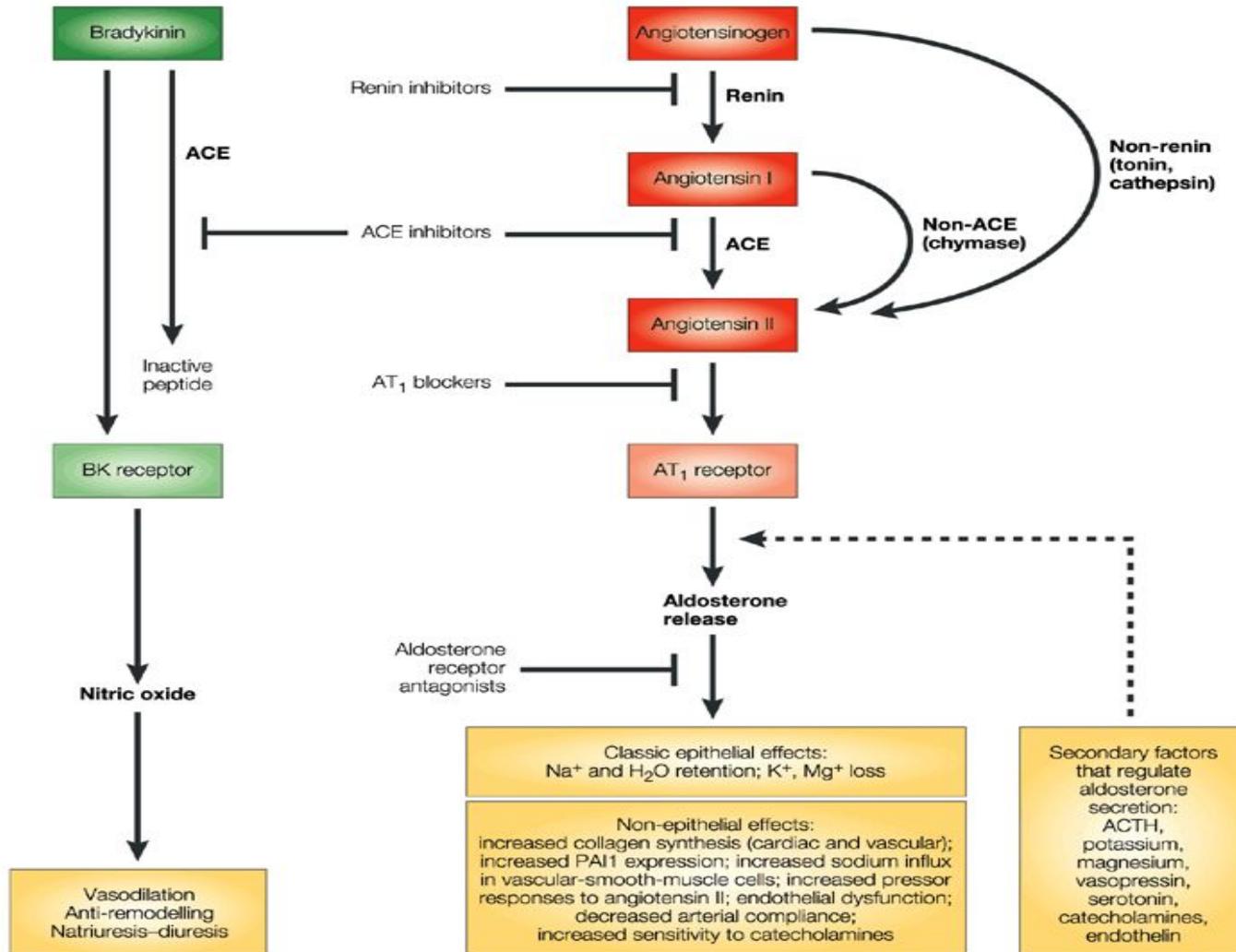
Тканевые калликреины – маркёры злокачественных и других заболеваний

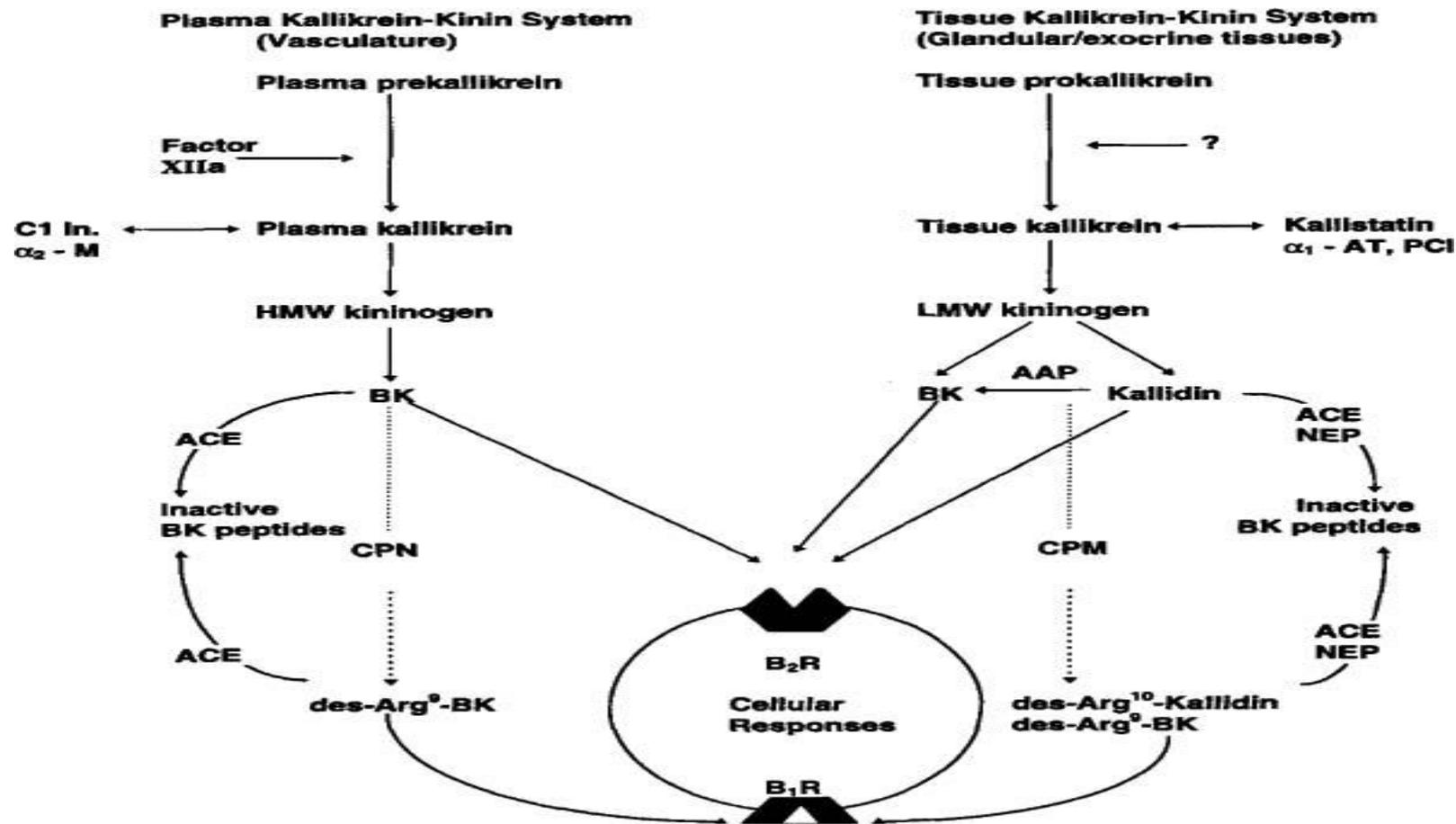
ГЕН	Заболевание
KLK 1	Рак молочной железы, воспаление, сепсис, панкреатиты, заболевания сердца, костный метаболизм, заболевания почек
KLK 2	Рак простаты, рак молочной железы
KLK 3	Рак простаты, рак молочной железы
KLK 4	Рак яичников
KLK 5	Рак яичников
KLK 6	Рак молочной железы, рак яичников, болезнь Alzheimer
KLK 7	Рак яичников, патологическая кератинизация, псориаз
KLK 8	Рак яичников, эпилепсии
KLK 10	Рак молочной железы, рак простаты
KLK 12	Рак молочной железы
KLK 13	Рак молочной железы
KLK 14	Рак молочной железы
KLK 15	Рак простаты

Спасибо за внимание



*Тканевой калликреин 3
(простатический специфический
антиген)*





Рецепторы, активируемые протеиназами

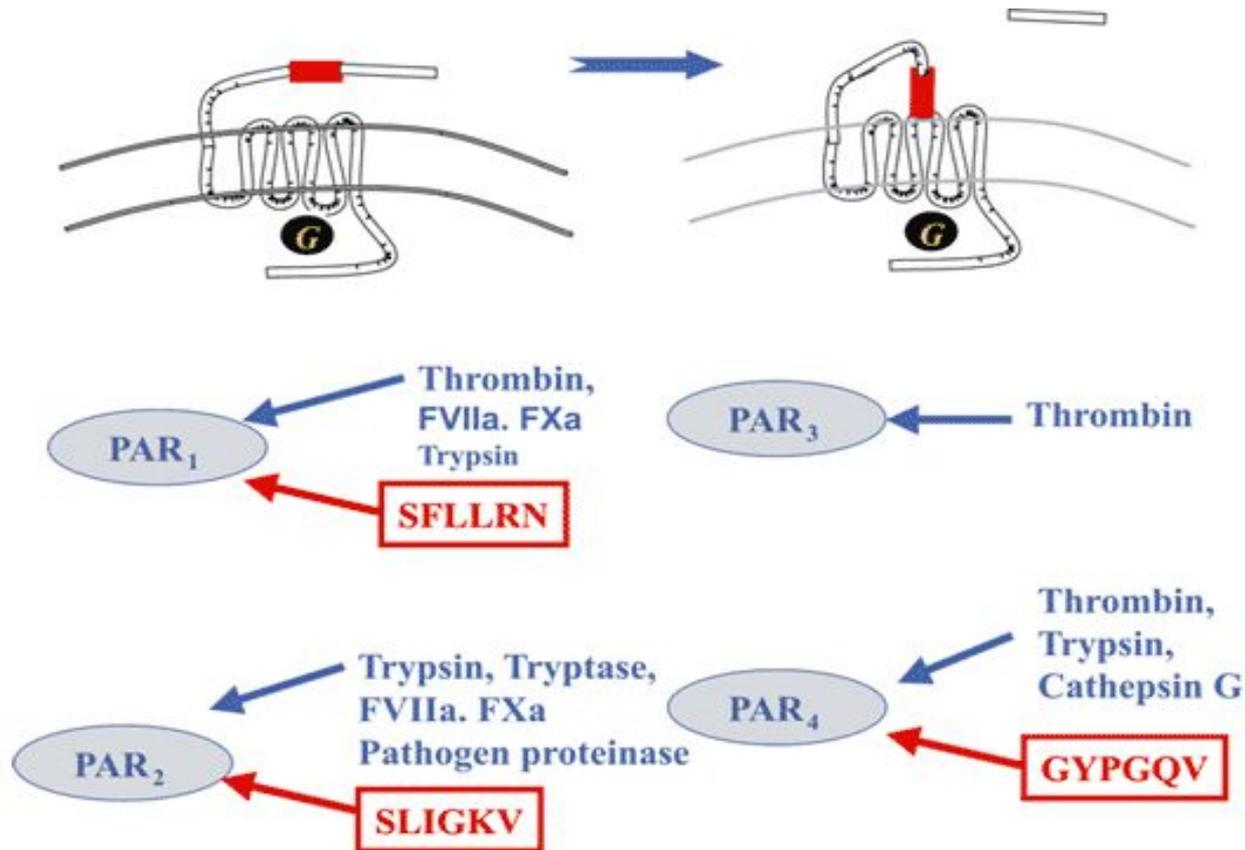
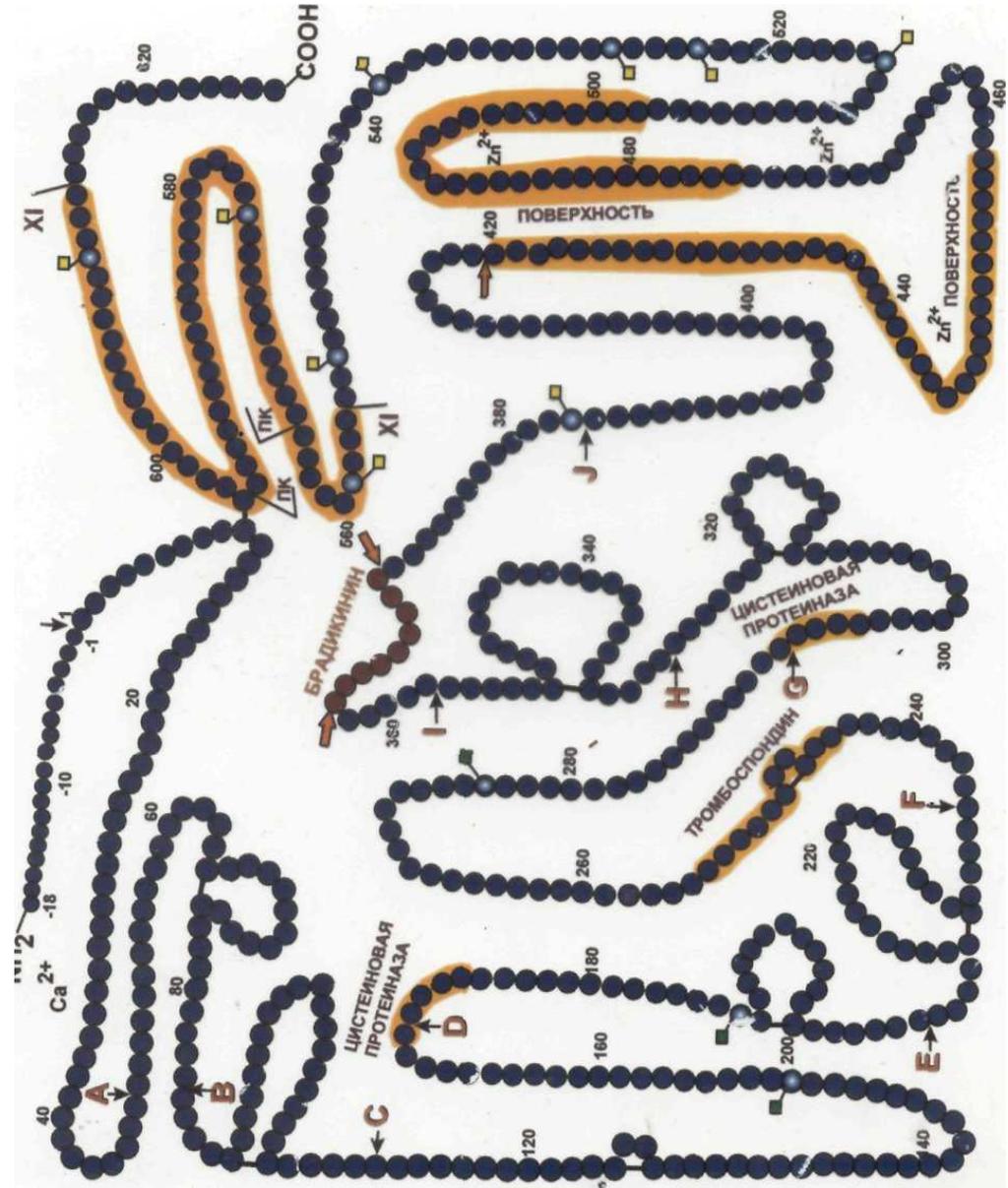
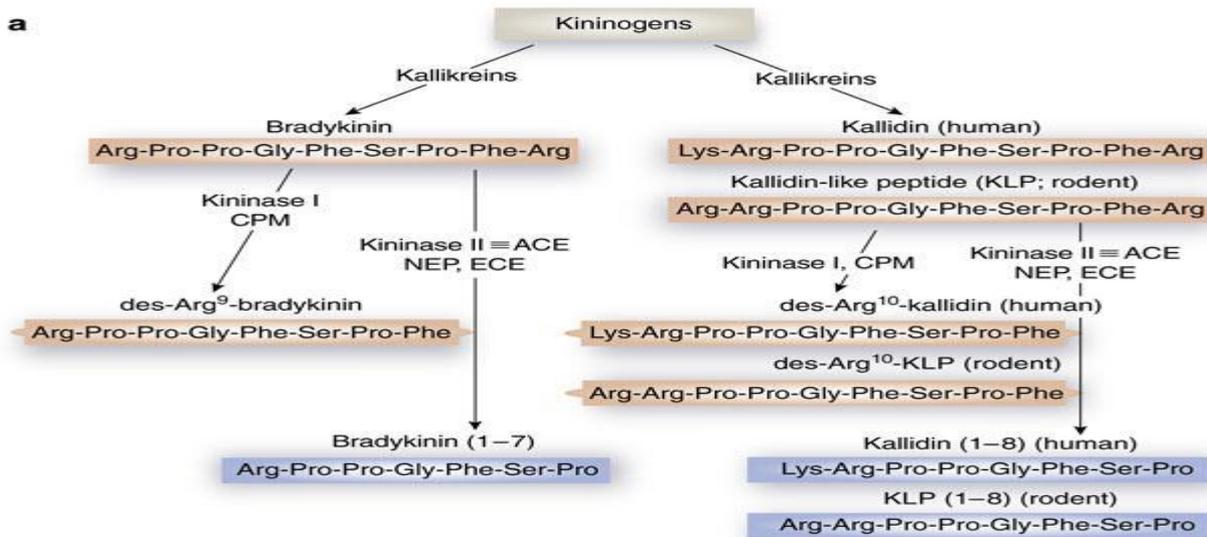
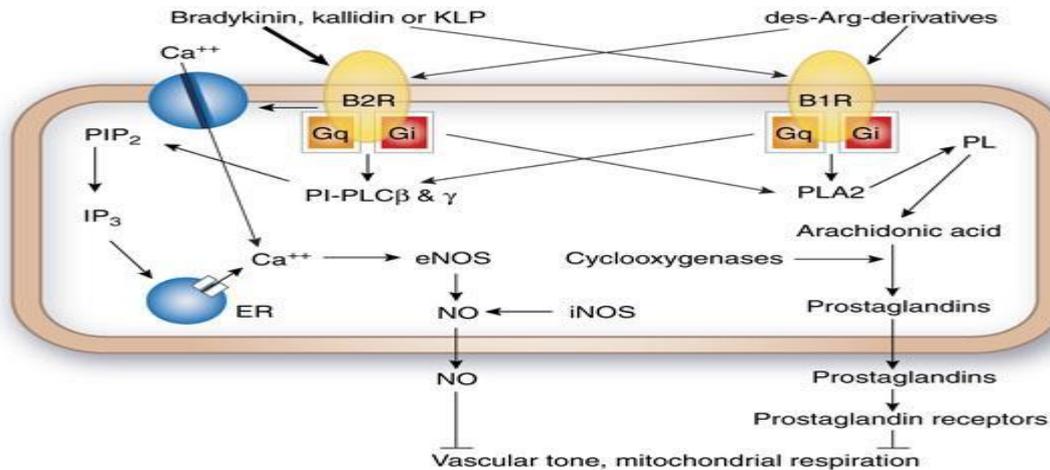


Fig. 1: mechanism of activation of proteinase-activated receptors (PARs) by proteinases, four members of the family: PAR₁, PAR₂, PAR₃ and PAR₄, proteinases responsible for PARs activation (in blue) and tethered ligand peptidic sequences (red boxes) that can be used to activate each receptor.



a**b**

Activators

Trypsin
Hageman factor
Immunoglobulin E
Autolysis
Nerve stimulation
Plasmin

Kallikreins
(Plasma & Tissue)

Inhibitors

Soyabean trypsin inhibitor
Limabean trypsin inhibitor
Aprotinin
Antikallikrein antibodies
Substrate analogue
 α_1 -antitrypsin
 α_2 -macroglobulin
C1 inactivators

Inflammatory reactions

Kininogens

Liver disorders

Amino-peptidase
(plasma & urine)

Kinins
(Kallidin)

BK

Ethylendiaminetetraacetic acid
Orthophenanthroline

Kininase I, Kininase II (ACE)
Carboxypeptidase B
Chymotrypsin

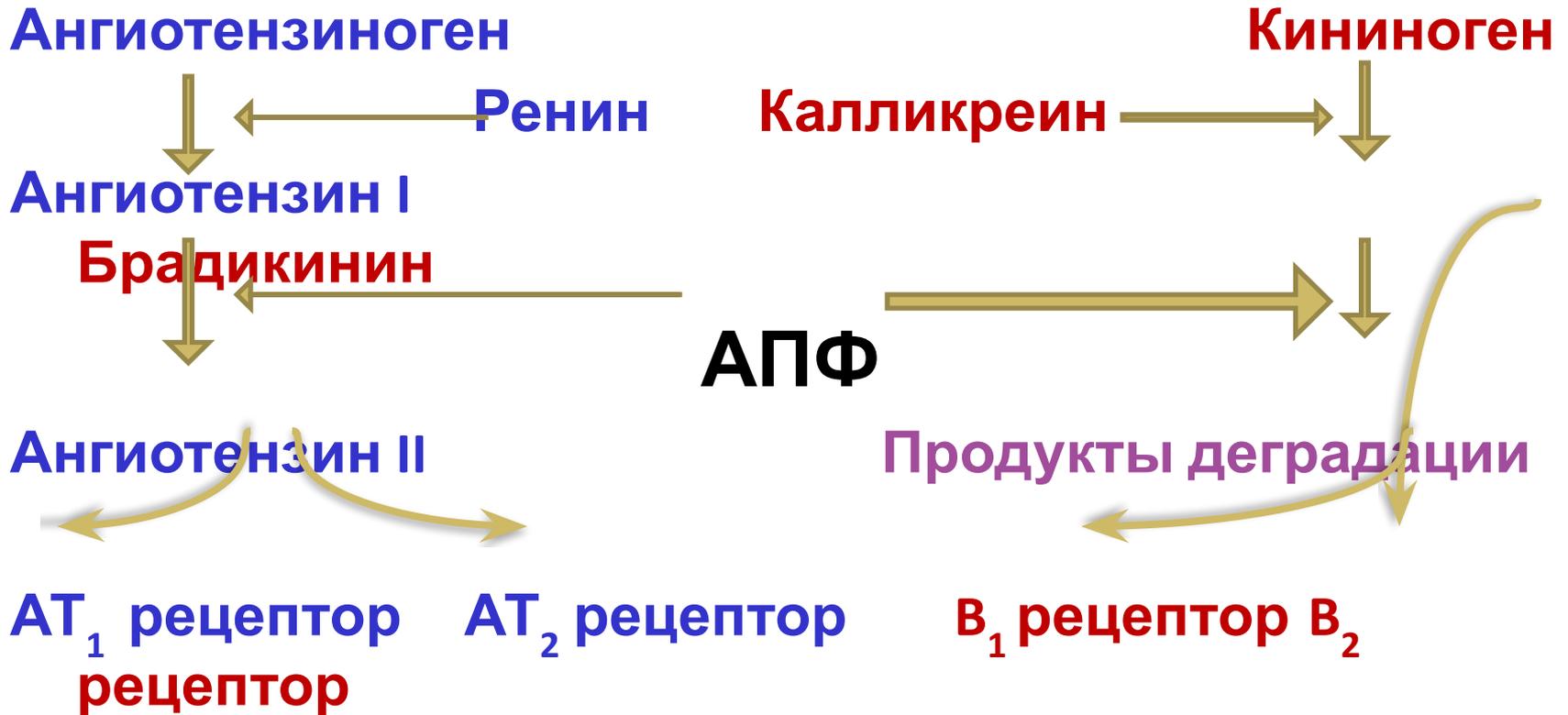
Inactive products

Kinin-receptor activation
(B_1 , B_2 or B_3)

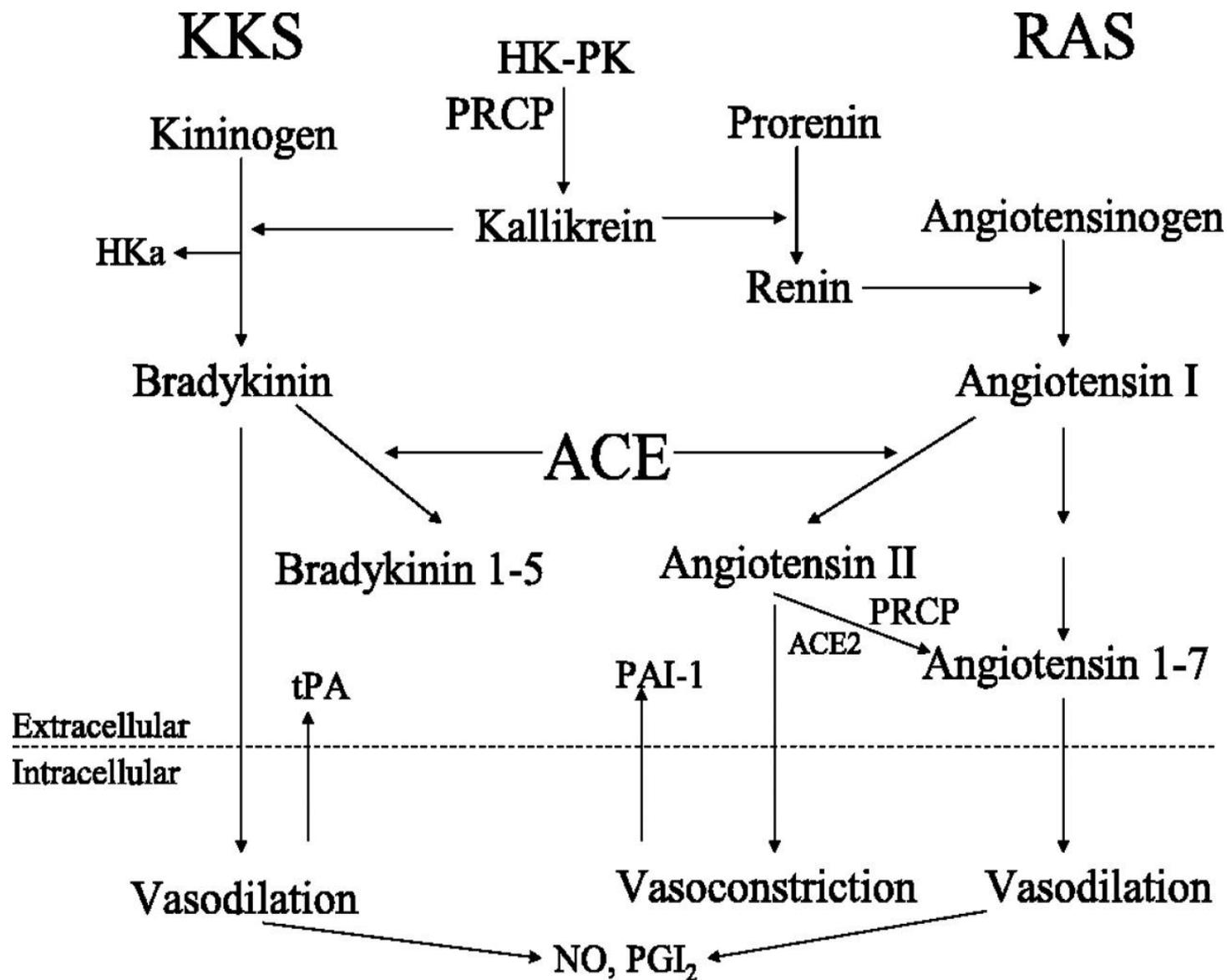
Kinin antagonists
Carboxypeptidase B
Kinin antibodies

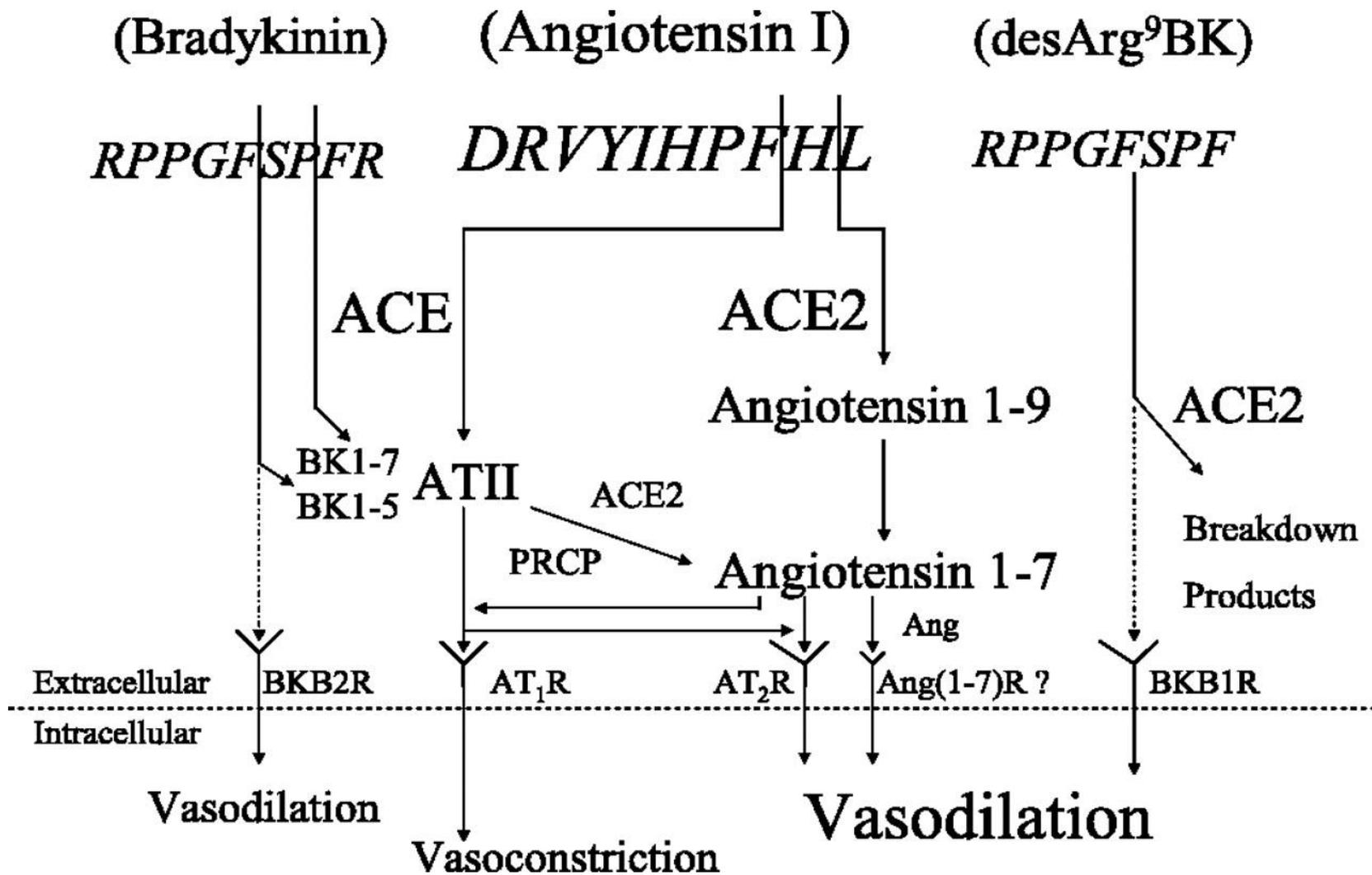
Pharmacological effects

БИФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЭНЗИМАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНГИОТЕНЗИН- ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ)



ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ





	Заболевание	Действие/использование
KLK 1	Воспаление; сепсис; панкреатиты; заболевания сердца; костный метаболизм, заболевания почек, рак	Через брадикинин или Lysyl-брадикинин.
KLK 2	Рак простаты Рак молочной железы	Биомаркёр для диагностики, мониторинга, прогноза. Способствует экспрессии рака, но прогностический и диагностический уровень не изучен.
KLK 3	Рак простаты Рак молочной железы	Биомаркёр для диагностики, мониторинга Индуктор апоптоза, снижает пролиферацию клеток, ингибитор ангиогенеза. Прогностический индикатор, подавляет регуляцию при многих агрессивных заболеваниях
KLK 4	Рак яичников	Чрезмерная экспрессия при многих агрессивных опухолях яичников
KLK 5	Рак яичников	Чрезмерная экспрессия при многих агрессивных опухолях яичников
KLK 6	Рак молочной железы Рак яичников Болезнь Alzheimer	Подавляет регуляцию при метастазировании и усиливает регуляцию при первичной опухоли. усиливает регуляцию при опухолях яичников. Может способствовать образованию амилоидов.
KLK 7	Патологическая кератинизация Псориаз Рак яичников	Чрезмерная экспрессия Чрезмерная экспрессия Чрезмерная экспрессия, может включаться в процессы роста опухоли и метастазирования.
KLK 8	Эпилепсии Рак яичников	Повышенная экспрессия KLK 8 Чрезмерная экспрессия
KLK 10	Рак молочной железы Рак простаты	Снижает регуляцию, может выступать в роли супрессора опухоли. Снижает регуляцию при многих многих агрессивных раках простаты.
KLK 11		
KLK 12	Рак молочной железы	Подавляет регуляцию
KLK 13	Рак молочной железы	Подавляет регуляцию
KLK 14	Рак молочной железы	Подавляет регуляцию