خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۸ شماره ۱ بهار ۹۰ (۷۳-۶۰)

مقاله مروری

اتصالات سلولی و مسیرهای انتقال پیام در پلاکت‌ها

سهیلا رهگذر[۱]، گلناز پاکروان[۲]، کامران قائدی[۳]

چکیده

سابقه و هدف

پلاکت‌ها کوچکترین سلول‌های خونی هستند که کلیدی‌ترین نقش را در هموستاز ایفا می‌کنند. هدف از این مطالعه، بررسی مؤثرترین اتصالات سلولی و مهم‌ترین مسیرهای انتقال پیامی است که منجر به فعال شدن پلاکت‌ها و یا غیر فعال شدن آن‌ها در محل آسیب می‌گردد.

مواد و روش‌ها

در یک مقاله مروری، تازه‌های اتصالات سلولی و مسیرهای انتقال پیام پلاکتی با استفاده از ۵۲ مقاله از آخرین تحقیقات انجام شده در این خصوص مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها

پلاکت‌ها در محل آسیب عروق، از طریق گیرنده‌های غشایی خود به ماتریکس خارج سلولی زیر اندوتلیال متصل شده، ضمن فعال‌سازی مسیرهای انتقال پیام، منجر به تشکیل لخته می‌شوند. از جمله مولکول‌های درگیر در این میان کنش، مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی از قبیل لامینین، فیبرونکتین، کلاژن، vWF و گیرنده-های غشاء پلاکتی از قبیل GPIb-V-IX ، GPVI و اینتگرین‌های α2β1 و αIIbβ3 می‌باشند. عملکرد پلاکتی در فرآیندهایی چون هموستاز، ترومبوز و التهاب، حاصل برقراری واکنش‌های بین سلولی و فعال شدن مسیرهای سیگنالی بین سیتوپلاسمی است.

نتیجه گیری

این مطالعه با بحث و بررسی مبنای مولکولی ساختارهای آنتی‌ژنیک، اتصالات سلولی و واکنش‌های پلاکتی، سعی در درک بهتر مکانیسم انعقاد دارد. مباحث فوق هم چنین می‌تواند در درمان بیماری‌های هماتولوژیک وابسته به پلاکت و پیشگیری از اختلالات ایمونوژنیک وابسته به انتقال فرآورده‌های پلاکتی کمک کننده باشد.

کلمات کلیدی: فعالیت پلاکتی، اینتگرین‌ها، مسیر پیام، ماتریکس خارج سلولی، چسبندگی سلولی

تاریخ دریافت : ۸۹/۲/۲۲
تاریخ پذیرش : ۸۹/۸/ ۴

۱ـ مؤلف مسؤول: PhD ایمونوهماتولوژی ـ استادیار دانشکده علوم دانشگاه اصفهان ـ خیابان هزار جریب ـ کدپستی: ۸۱۷۴۶-۷۳۴۴۱
۲ـ دانشجوی کارشناسی ارشد سلولی مولکولی ـ دانشکده علوم دانشگاه اصفهان
۳- PhD ژنتیک ـ استادیار دانشکده علوم دانشگاه اصفهان

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

مقدمه

پلاکت‌ها سلول‌های کوچک بدون هسته هستند که در مغز استخوان پستانداران توسط مگاکاریوسیت‌ها تولید و وارد جریان خون می‌شوند. در طول عمر ۱۰ روزه خود، پلاکت‌ها هرگز متحمل اتصالات سخت نمی‌شوند مگر زمانی که لایه سلولی اندوتلیال عروق خونی، مانند آن چه در تصلب شریان اتفاق می‌افتد، آسیب دیده باشد(۱). برهم‌کنش بین پلاکت در حال استراحت با ترکیبات در معرض زیر اندوتلیال، اولین و مهم‌ترین رخدادی است که در محل آسیب عروق اتفاق می‌افتد(۲). پلاکت‌ها گیرنده‌های سطح سلولی زیادی دارند که از طریق آن‌ها به ماتریکس خارج سلولی زیر اندوتلیال در محل آسیب بافت چسبیده و یک لایه سلولی تشکیل می‌دهند که محل آسیب را می‌پوشاند. آزادسازی فاکتورهای محلول از پلاکت‌ها، اتصالات سلولی آن‌ها را محکم نموده، با ایجاد لخته موضعی به طور موقت مانع خونریزی می‌گردند. فعال‌سازی رسپتورهای سطح پلاکت‌ها باعث افزایش تعداد پلاکت‌ها و تجمع آن‌ها در محل ایجاد لخته می‌شود. ایجاد شبکه پلاکتی برای توقف خونریزی در مرحله اولیه هموستاز ضروری است. اما فرآیند تشکیل لخته باید به طور دقیق تنظیم شود، چرا که تشکیل کنترل نشده لخته در عروق می‌تواند منجر به انسداد عروق و کم خونی موضعی و انفارکتوس اندام‌های حیاتی مثل قلب شود(۳).

ماتریکس خارج سلولی شامل تعداد زیادی ماکرومولکول‌های چسبنده است که عبارتند از: لامینین، فیبرونکتین، کلاژن‌ها و فاکتور فون ویلبراند(vWF = von Willebrand Factor). جریان زیاد خون در مرکز رگ با چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها مخالف است. در جریان خون سرخرگی، اتصال آغازین پلاکت‌ها به ماتریکس خارج سلولی با واسطه واکنش متقابل بین GPIbα و vWF متصل به کلاژن ایجاد می‌شود که این اتصال ممکن است در سرخرگ‌های کوچک و سیاهرگ‌ها که خون با شدت کمتری جریان دارد، متفاوت باشد. اتصال GPIbα و vWF ناپایدار است اما سریعاً باعث می‌شود که پلاکت‌ها با میل ترکیبی زیادی در ارتباط تنگاتنگ قرار گیرند. پلاکت‌ها در مسیر جریان خون جا به جا می‌شوند و در طول این غلتیدن، از طریق GPVI با کلاژن تماس برقرار می‌کنند(۳). سیگنال‌های داخل سلولی وابسته به کلاژن، باعث تغییر ساختاری در اینتگرین‌های پلاکت مثل αIIbβ3 و α2β1 شده، ساختار این مولکول‌ها را به حالت "میل ترکیبی زیاد" تغییر می‌دهند. این فرآیند باعث القای آزاد شدن واسطه‌های ثانویه مثل ADP ، سروتونین وترومبوکسان A2 می‌شود. این آگونیست‌ها همراه با لخته تولید شده موضعی، گیرنده‌هایی که با پروتئین‌های G هتروتریمر جفت می‌شوند(Gq,G12 /G13 ,Gi) را تحریک کرده، نهایتاً منجر به القای سایر سیگنال‌های سلولی و فعالیت کامل پلاکت‌ها می‌شوند(۵، ۴).

پلاکت‌ها به طور مستقیم مسیر انعقاد را فعال نمی‌کنند اما برای انعقاد مؤثر، حیاتی‌اند به طوری که یک سطح فسفولیپیدی برای جمع شدن کمپلکس پیش انعقادی پروترومبیناز فراهم می‌کنند. انعقاد با شکافت در فیبرینوژن توسط سرین پروتئازترومبین و تشکیل شبکه نامحلول پلیمر فیبرین ادامه می‌یابد. به محض تولید ترومبین بر سطح پلاکت فعال، فیبرین در لخته پلاکتی ته نشین می‌شود. ترومبین یک آگونیست پلاکتی است که می‌تواند تجمع پلاکت‌ها و تشکیل لخته را تحریک کند(۱).

در این مقاله سعی نموده‌ایم در ابتدا تعدادی گیرنده-های پلاکتی مانند کمپلکس GPIb-V-IX و اینتگرین‌ها را از لحاظ ساختاری و عملکردی بررسی نماییم. هم چنین نکاتی چند درباره نقش پروتئین‌هایی مثل تالین، پروتئین کیناز Akt و بر هم کنش بین دم‌های سیتوپلاسمی اینتگرین وتراکم لیگاند در فرآیند انتقال پیام در پلاکت‌ها و مهار انتقال پیام در پلاکت‌ها ذکر شده‌اند. جدول ۱ فهرستی از گیرنده‌های پلاکتی که در این مقاله بحث شده است را بیان نموده و نقش عملکردی هر یک را به اختصار توضیح می‌دهد.

کمپلکس GPIb-V-IX:

این کمپلکس جزو گیرنده های چسبنده(Adhesion receptors) پلاکت‌ها است و اتصال اولیه پلاکت‌ها را با ماتریکس خارج سلولی که در معرض قرار گرفته است، برقرار می‌سازد. تعداد این گیرنده در سطح هر پلاکت زیاد

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

جدول ۱: ساختار مولکولی و عملکرد فیزیولوژیک گیرنده‌های پلاکتی

گیرنده پلاکتی	ساختار مولکولی و عملکرد فیزیولوژیک		
GPIb-V-IX	این کمپلکس شامل ۴ زیر واحد GPIbα ، GPIbβ ، GPIX و GPV و از جمله گیرنده‌های چسبنده می‌باشد. اتصال اولیه پلاکت با ماتریکس خارج سلولی توسط این گیرنده برقرار می‌شود.		
گیرنده‌های کلاژن	اینتگرین α2β1		اولین و مرکزی‌ترین گیرنده کلاژن شناخته شده است و در چسبیدن پلاکت به ماتریکس خارج سلولی تحت جریان خون با شدت زیاد نقش مؤثر دارد.
	گیرنده GPV1		این گیرنده راه‌انداز اصلی فعالیت و تجمع پلاکت در محل آسیب عروق می‌باشد.
	سایر گیرنده‌های کلاژن		عبارتند از: پروتئین ۶۸ کیلو دالتونی، پروتئین ۶۵ کیلو دالتونی، CD36 ، پروتئین‌های متصل‌شونده به کلاژن نوع III و پروتئین‌های ۷۴ کیلو دالتونی متصل شونده به کلاژن نوع I . این گیرنده‌ها احتمالاً نقش حمایتی یا تعدیل پاسخ وابسته به GPV1 را دارا می‌باشند.
اینتگرین‌ها	اینتگرین‌های β1	α1β1	گیرنده کلاژن که درچسبندگی و تجمع پلاکت‌ها نقش محوری دارد(این گیرنده در بخش گیرنده‌های کلاژن بررسی شده است)
		α 5β1	گیرنده فیبرونکتین
		α 6β1	گیرنده لامینین
	اینتگرین‌های β3	αIIbβ3	گیرنده اصلی گلیکوپروتئینی فیبرینوژن و فراوان‌ترین اینتگرین پلاکت است. این گیرنده چسبندگی همراه با تجمع و پهن شدن پلاکت‌ها(Platelet spreading : تغییر مورفولوژی پلاکت از فرم صفحه‌ای و قرص مانند و تشکیل پاهای کاذب که پس از فعال شدن پلاکت متعاقب تماس با سطوح زیر اندوتلیال ایجاد می‌شود) و تشکیل لخته را وساطت می‌کند.
		αVβ3	گیرنده ویترونکتین است که می‌تواند به فیبرونکتین و استئوپنتین نیز وصل شود.

(۲۵۰۰۰ کپی) است. ۴ ژن مختلف تحت عناوین زیر واحدهای آلفا و بتای GPIb ، GPIX و GPV این کمپلکس را کد می‌کنند که همه متعلق به ابر خانواده پروتئین‌هایی با تکرارهای غنی از لوسین هستند(۱). تمام زیر واحدها برای بیان مؤثر کمپلکس در سطح سلول مورد نیازند(۶). فعالیت GPIbα در سطح سلول بستگی به زیر واحدهای دیگری یعنی GPIX و GPIbβ دارد. جهش در هر کدام از زیر واحدهای کمپلکس GpIb-V-IX باعث فقدان یا کاهش بیان GPIbα و بروز ناهنجاری‌هایی از قبیل سندرم برنارد سولیر(BSS (Bernard soulier syndrome می‌شود. GPIX و GPV به صورت غیر کووالان به یکدیگر متصلند(۷).

تحقیقات جدید در مورد گیرنده GPIb-V-IX مشخص کرده است که GPIb-IX دارای فعالیت انعقادی مستقل از GPIbα می‌باشد. این مسأله با حذف پایانه آمین GPIbα در پلاکت‌های انسانی و موشی متعاقب استفاده از اندوپپتیداز O – سیالوگلیکوپروتئین یا NK – پروتئاز و فعال شدن پلاکت‌ها و بروز فسفا تیدیل سرین در غشای پلاسمایی علی‌رغم مهار GPIbα و نیز مشاهده عدم بروز اختلال در فعال شدن آبشار انعقادی و ساخت ترومبین، ثابت شده است(۸).

GPIb-V-IX علاوه بر این که گیرنده چسبنده است، یک انتقال دهنده پیام نیز هست به طوری که می‌تواند اینتگرین αIIbβ3 را فعال کرده و سپس چسبندگی محکم سلول‌ها را تسهیل نماید. GPIb-V-IX جهت فعال کردن αIIbβ3 به گیرنده‌های کلاسیک فعال کننده از قبیل گیرنده‌های جفت شده با پروتئینG (GPCRs) یا GPVI وابسته نیست. انتقال

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

پیام GPIb ممکن است در خلال همراهی با پروتئین‌هایی مثل 14-3-3-Zeta، Src کیناز، کالمودولین و PI3 کیناز اتفاق بیفتد. پروتئین‌های آداپتور(Adaptor proteins) ADAP پیش‌برنده دو فرآیند دگرانولاسیون و چسبندگی پلاکتی، به تازگی به عنوان جزیی از مسیرهای انتقال پیام از داخل به خارج(Integrin inside-out pathways) وابسته به اینتگرین شناسایی شده‌اند. این مسیرها متعاقب اتصال vWF و V-IX-GPIb فعال شده و مستقل از زنجیره گامای Fc می‌باشند. لذا پروتئین‌های ADAP را، جزو تکمیلی مسیر فعال شدن αIIbβ3 توسط GPVI و GPIb-V-IX در انتقال پیام می‌دانند. غلتیدن پلاکت‌ها بر روی سطح vWF چند دقیقه طول می‌کشد و بعد از آن چسبندگی پایدار به واسطه αIIbβ3 (توسط vWF) ایجاد می‌شود(۹).

GPIbα ، واسطه‌ی اتصال پلاکت به vWF:

GPIbα مهم‌ترین زیر واحد عملکردی کمپلکس GPIb-V-IX و اولین گیرنده شناخته شده ترومبین می‌باشد. برهم‌کنش ترومبین وGPIbα مسیرهایی را فعال می‌سازد که منجر به تجمع پلاکت‌ها، تغییر شکل پلاکت و فعال شدن MAP کینازها می‌شود. پایانه کربوکسیلی GPIbα که در سمت سیتوپلاسمی قرار دارد، جایگاه اتصال مولکول‌های سیگنالی مانند پروتئین متصل شونده به اکتین و 14-3-3-Zeta است(۷، ۳). نقش GPIbα در هموستاز، التهاب، تولید و تکوین پلاکت‌ها ثابت شده است.

در جریان خون سرخرگی، واکنش بین GPIbα و ناحیه A1 از مولکول vWF ضروری بوده و ناحیه ۴۵ کیلو دالتونی غنی از لوسین در انتهای آمین GPIbα در این برهم‌کنش دخیل است. فقدان این ناحیه باعث می‌شود پلاکت مورد نظر نتواند در لخته شریانی در حال رشد، شرکت کند(۱۲، ۱۰). در این شرایط vWF بر سطح کلاژن تجمع می‌یابد و جهت شکار پلاکت‌های در گردش به GPIbα واقع بر سطح پلاکت‌های بیان‌کننده GPIb-V-IX متصل می‌شود. نقش اصلی GPIb-V-IX در این اتصال ناپایدار، کاهش سرعت پلاکت‌ها در محل آسیب است تا بتوانند به دیگر گیرنده‌ها و نیز سطح ترومبوژنیک، اتصال یابند. در واکنش بین GPIbα و vWF به نظر می‌رسد که هر دو گیرنده و لیگاند متحمل تغییرات ساختاری می‌شوند. فسفریلاسیون سرین ۱۶۶ زیر واحد GPIbβ ، اتصال vWF را توسط کمپلکس GPIb-V-IX به طور منفی تنظیم می‌کند(۳). در اتصال vWF و GPIbα به یکدیگر، کوفاکتورهایی از جمله ریستوستین و بوتروستین دخالت دارند. ریستوستین در حضور vWF ، آگلوتیناسیون پلاکت‌ها را القا می‌کند. ابتدا بار الکتریکی سطح پلاکت‌ها به واسطه اتصال به ریستوستین کاهش یافته سپس vWF به عنوان پل بین پلاکت‌ها عمل می‌نماید. بوتروستین، میل ترکیبی ناحیه A1 از vWF را برای GPIbα ، افزایش می‌دهد(۱۴، ۱۳).

به تازگی مشخص شده است که GPIbα به یک گلیکوپروتئین پلاسمایی تحت عنوان بتا۲ گلیکوپروتئین I متصل می‌شود(۱۶، ۱۵). این مولکول هدف اتوآنتی‌بادی‌ها در سندرم آنتی‌فسفولیپید می‌باشد که با ترمبوزهای وریدی و شریانی و سقط‌های مکرر شناسایی می‌گردد(۱۷). بتا۲ گلیکوپروتئین I می‌تواند در شرایط طبیعی در بدن به صورت احیا درآمده، با تاثیر بر تیول‌های آزاد باعث افزایش اتصالات GPIbα–vWF شده و در چسبندگی پلاکتی نقش مؤثری ایفا نماید(۲۰–۱۸، ۱۶). بتا۲ گلیکوپروتئین I هم چنین با اتصال به ترومبین مانع عملکرد مهاری هپارین کوفاکتور II بر ترومبین شده، در شرایط *ex vivo* باعث فعال شدن پلاکت‌ها و تجمع(aggregation) پلاکتی می‌شود(۲۱).

نقش کمپلکس GPIb در انتقال پیام پلاکتی:

بر هم کنش آغازی GPIB-V-IX با vWF باعث انتقال پیام در پلاکت‌ها می‌شود که منجر به ترشح گرانول‌ها و افزایش میل ترکیبی اینتگرین و نهایتاً فعال شدن αIIbβ3 می‌شود. این برهمکنش برای آغاز تماس‌های دیواره عروق و پلاکت، به خصوص در جریان زیاد خون مهم است(۲۳، ۲۲). متعاقب اتصال GPIb ، مسیر انتقال پیام وابسته به تیروزین کیناز فعال می‌شود. عواملی که نقش اصلی را در این مسیر ایفا می‌کنند عبارتند از: تیروزین کینازهای غیر گیرنده(Non-receptor tyrosine kinase) Src, Fyn, Lyn, Syk ، فسفولیپاز Cγ2 (PLCγ2) و پروتئین‌های آداپتور مثل Shc. شواهد موجود نشان می‌دهد که انتقال پیام و ارتباط

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

عوامل فوق متعاقب اتصال GPIb می‌تواند مشابه مسیر GPVI در پلاکت‌ها باشد(۲۴). این مسیر در بخش‌های دیگر مقاله تحت عنوان "گیرنده‌های کلاژنی پلاکتی" توضیح داده خواهد شد. از طرف دیگر احتمال دارد GPIb توسط کینازهای خانواده FcγR ، Src و FcγRIIA ، گیرنده‌هایی که از نظر فیزیکی به GPIb متصلند را فسفریله و پلاکت‌ها را فعال کند. اتصال vWF به GPIbα، تحت جریان سرخرگی باعث تحریک تجمع یون کلسیم، فعالیت پروتئین کیناز C ، پروتئین کیناز G و فسفو اینوزیتید۳ کیناز(PI3K) و بازآرایی اسکلت سلولی می‌شود. هم چنین این اتصال، میل ترکیبی αIIbβ3 را به طور غیر مستقیم از طریق تحریک ترشح ADP افزایش می‌دهد(۲۵، ۲۲). اخیراً نحوه برقراری میان کنش GPIbα و vWF و نقش آن در ایجاد و پیشرفت سکته مغزی به تفصیل در یک مقاله مروری توسط استول و همکارانش مورد بحث و بررسی قرار گرفته است(۲۶). میان کنش GPIbα و vWF ، در پیشرفت سکته مغزی و تشکیل لخته در مغز، نقش دارد. افزایش برهم‌کنش‌های این دو گیرنده با افزایش خطر سکته قلبی همراه است. اتصال GPIbα به ناحیه A1 از vWF ، برهم‌کنش ضروری جهت چسبیدن پلاکت‌ها به دیواره عروق در شرایط جریان خون شدید می‌باشد، به طوری که فقدان vWF با اختلال جدی در فرآیند انعقاد همراه است. مسیرهای انتقال پیام زیرین GPIbα ، مثل فسفولیپاز D1 (PLD1) ، نقش مهمی در تشکیل لخته ثابت دارد(۲۶).

گیرنده های کلاژنی پلاکتی:

فیبرهای کلاژن زیر اندوتلیال، سوبسترای ترومبوژنیک هستند که مستقیماً فعالیت سلول‌ها را القا و چسبندگی، تجمع و فعالیت انعقادی آن‌ها را با مکانیسم‌های مستقیم و غیر مستقیم حمایت می‌کنند. فیبرهای کلاژن I و III در عروق خونی و کلاژن نوع IV در غشای پایه زیر اندوتلیال، مهم‌ترین نوع ترکیبات ماتریکس خارج سلولی هستند. کلاژن، از میان ماکرومولکول‌ها، قوی‌ترین محرک پلاکت‌ها است که به طور اختصاصی با GPVI واکنش نشان می‌دهد. علاوه بر GPIb و اینتگرین αIIbβ3 که با کلاژن نوع III از طریق vWF واکنش دارند، گیرنده‌های کلاژن زیادی بر روی سطح پلاکت از قبیل اینتگرین α2β1 و GPVI (عضو ابر خانواده ایمنوگلوبولین‌ها) مشخص شده است(۲۷، ۱).

اینتگرین α2β1 (CD49b/CD29, VLA-GPIa/IIaγ) :

اینتگرین α2β1 اولین و مرکزی‌ترین گیرنده کلاژن شناخته شده است. این گیرنده در چسبیدن پلاکت به ماتریکس خارج سلولی تحت جریان خون با شدت زیاد نقش مؤثر دارد. اینتگرین α2β1 برای اتصال به کلاژن به یون منیزیم وابسته است و می‌تواند به کلاژن نوع I,II,III,IV,XI خصوصاً کلاژن نوع I متصل شود. به تازگی مشخص شده که این اتصال بر چسبندگی پلاکتی از طریق پیوند GPIb-vWF با کلاژن نوع III اثر مهاری دارد(۳۰-۲۸). اینتگرین α2β1 در فرآیند چسبندگی نقش مهم اما قابل جایگزینی دارد چرا که اینتگرین αIIbβ3 نیز می‌تواند اتصال پلاکت به ماتریکس خارج سلولی مقاوم به جریان را وساطت کند. α2β1 تنها گیرنده سطحی پلاکت شامل ناحیه I است که مکان اصلی اتصال لیگاند و منیزیم می‌باشد. ناحیه I زیر واحد α2 با ناحیه فعال وابسته به یون فلزی از زیر واحد β تماس برقرار می‌کند. ناحیه خارج سلولی نزدیک به غشاء در β1 ، غنی از سیستئین و پل‌های دی سولفیدی و مسؤول تغییرات ساختاری اینتگرین در انتقال پیام از داخل سلول به خارج سلول است. α2β1 فعالیت تیروزین کیناز را که برای فعالیت پلاکتی القا شده توسط کلاژن لازم است تحریک نکرده و طبق مدل "۲ مکان - ۲ مرحله" عمل می‌کند. در این مدل اینتگرین α2β1 ، بر هم کنش پلاکت با کلاژن را پایدار کرده و امکان اتصال با گیرنده دوم کلاژن را میسر می‌سازد. این گیرنده انتقال پیام وابسته به تیروزین کیناز را فعال می‌کند و نهایتاً منجر به فعال شدن پلاکت می‌شود. در مدل "۲ مکان ـ ۲ مرحله" چسبندگی پلاکت‌ها و فعال شدن آن‌ها، دو رویداد مجزا از هم می‌باشند.

اتصال α2β1 به کلاژن به دو طریق در فعالیت سلولی شرکت می‌کند: ۱) به صورت غیر مستقیم: از طریق تقویت بر هم‌کنش‌های کلاژن -GPVI ۲) به صورت مستقیم: توسط یک سری رویدادهای انتقال پیام سلولی به نام

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

"انتقال پیام از خارج سلول به داخل آن". α2β1 ، GPIb و GPVI به طور هماهنگ در چسبندگی و فعال‌سازی پلاکت‌ها بر روی ماتریکس خارج سلولی با یکدیگر مشارکت می‌کنند(۱).

گلیکو پروتئین VI (GPVI):

گیرنده کلاژنی GPVI ، راه‌انداز اصلی فعالیت و تجمع پلاکت در محل آسیب عروق می‌باشد. این گیرنده به صورت یک کمپلکس مولتی پروتئینی شامل GPVI و گیرنده قطعه Fc آنتی‌بادی IgG (FcγR) است که به صورت غیر کووالان با یکدیگر همراهند. GPVI بر فعالیت‌های پلاکتی از قبیل چسبندگی، دگرانولاسیون، تجمع و فعالیت انعقادی نقش مؤثر دارد. این گیرنده جزو گیرنده‌های گذرنده از غشای تیپ I بوده و شامل دو ناحیه خارج سلولی شبه Ig-C2 است که توسط باندهای دی‌سولفیدی به هم متصلند. هم چنین این گیرنده دارای یک شاخه شبه موسین، یک منطقه گذرنده از غشاء و یک پایانه سیتوپلاسمی کوتاه ۵۱ آمینواسیدی می‌باشد(۳۱، ۳، ۱).

GPVI درمنطقه گذرنده از غشاء، یک آرژنین با بار مثبت دارد که باعث اتصال غیر کوالانی آن به FcγR می‌شود. پایانه سیتوزولی GPVI ، ناحیه غنی از اسید آمینه پرولین دارد که به طور انتخابی به ناحیه SH3 تیروزین کیناز خانواده Src, Fyn, Lyn وصل می‌شود. اتصال GPVI به لیگاندش منجر به تماس Fyn, Lyn با زنجیره FcγR شده و در نتیجه باعث فسفوریلاسیون تیروزین ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) می‌شود(۳۲). سپس تیروزین کیناز Syk از طریق ناحیه SH2 به تیروزین فسفریله متصل شده، اتو فسفریله و فعال می‌شود. فعال شدن Syk یک آبشار انتقال پیام را در ناحیه غشایی غنی از کلسترول آغاز می‌کند و یک سیگنالوزوم، شامل آداپتور SLP-76 , LAT و پروتئین‌های افکتور فسفولیپاز C ، فسفو اینوزیتید ۳ (PI-3) کیناز و G پروتئین‌های کوچک تشکیل می‌دهد. PLCγ2 ، تشکیل پیامبر ثانویه ۱، ۲- دی اسیل گلیسرول (DAG) و اینوزیتول ۱، ۴، ۵- تری فسفات (IP3) را القا می‌کند. دی اسیل گلیسرول، پروتئین کیناز C را فعال می‌کند و IP3 آزادسازی کلسیم از انبار داخل سلولی را القا و منجر به افزایش غلظت کلسیم سیتوزولی می‌شود. انتقال پیام به واسطه GPVI منجر به فعال شدن اینتگرین و آزادسازی واسطه‌گرهایی می‌شود که در رشد لخته نقش دارند(۳۳). TULA-2 هیستیدین ـ تیروزین فسفاتازی است که به تازگی بر سطح پلاکت‌های انسانی و موشی شناسایی شده است. ثابت شده است که این گیرنده در مسیر انتقال پیام وابسته به GPVI دارای نقش تنظیم کننده می‌باشد. TULA-2 به Syk متصل شده، آن را فسفریله نموده و از این طریق مانع انتقال پیام وابسته به GPVI می‌گردد(۳۴).

وجود GPVI برای پایداری چسبندگی پلاکت بر سطح کلاژن یا ماتریکس خارج سلولی ضروری است، اما همانند گیرنده GPIb-V-IX به تنهایی برای ایجاد یک چسبندگی پایدار کافی نمی‌باشد(۳۵). از این رو GPVI همراه با GPCR (G protein coupled receptor)، که توسط تولیدات موضعی یا آگونیست‌های آزاد شده تحریک می‌شود، عمل کرده و فعالیت سلولی، تغییر فرم اینتگرین از میل ترکیبی کم به زیاد، چسبندگی پایدار و رشد لخته را وساطت می‌کند. پیوستگی پلاکت‌ها و مقاومت آن‌ها در مقابل حرکت بر روی کلاژن به اتصال اینتگرین‌ها به خصوص α2β1 و αIIbβ3 نیاز دارد که به طور مستقیم یا غیر مستقیم(همراه با vWF) به پروتئین ماتریکس متصل می‌شوند(۳۶).

دیگر گیرنده‌های کلاژنی پلاکت‌ها:

در پلاکت فاقد کمپلکس GPVI-FcγR- کلاژن، فسفوریلاسیون تیروزین به میزان کمی تحریک می‌شود. هم چنین در حضور آنتی‌بادی‌های مسدود کننده GPVI و α2β1 ، پلاکت‌های موش ۲۰٪ از میزان پاسخ نرمال GPVI-FcγR به کلاژن را حفظ می‌کنند(۳۷). این مشاهده‌ها نشان دهنده وجود گروه سومی از گیرنده‌های کلاژنی بر سطح پلاکت است که تعدادی از آن‌ها عبارتند از: پروتئین ۶۸ کیلو دالتونی، پروتئین ۶۵ کیلو دالتونی، CD36 ، پروتئین‌های متصل شونده به کلاژن نوع III و پروتئین‌های ۷۴ کیلو دالتونی متصل شونده به کلاژن نوعI(۱). این

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

گیرنده‌ها احتمالاً نقش حمایتی یا تعدیل پاسخ وابسته به GPVI را دارا می‌باشند.

اینتگرین‌ها:

اینتگرین‌ها گیرنده‌های گذرنده از غشای هترودایمری تیپ I هستند که بر هم‌کنش‌های سلول ـ سلول و سلول ـ ماتریکس خارج سلولی را تنظیم می‌کنند. ساختار آن‌ها شامل دو زیر واحد بزرگ α و زیر واحد کوچک β است که به طور غیر کووالان در ارتباطند و انواع آن‌ها از ترکیب ۱۸ زیر واحد α و ۸ زیر واحد β تشکیل می‌شوند. هر دو زیر واحد شامل یک پایانه آمین خارج سلولی بزرگ، یک ناحیه گذرنده از غشاء و یک پایانه سیتوپلاسمی کوتاه است(۳۸).

پلاکت‌ها، سه اینتگرین β1 مختلف به نام‌های α2β1 (گیرنده کلاژن)، α5β1 (گیرنده فیبرونکتین)، α6β1 (گیرنده لامینین) و دو اینتگرین β3 به نام‌های αIIbβ3 و αVβ3 را بیان می‌کنند. اینتگرین‌های α2β1 و αIIbβ3 در چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها، نقش محوری دارند. (۳۹، ۴) در بخش قبل به توضیح در مورد α2β1 پرداخته شد.

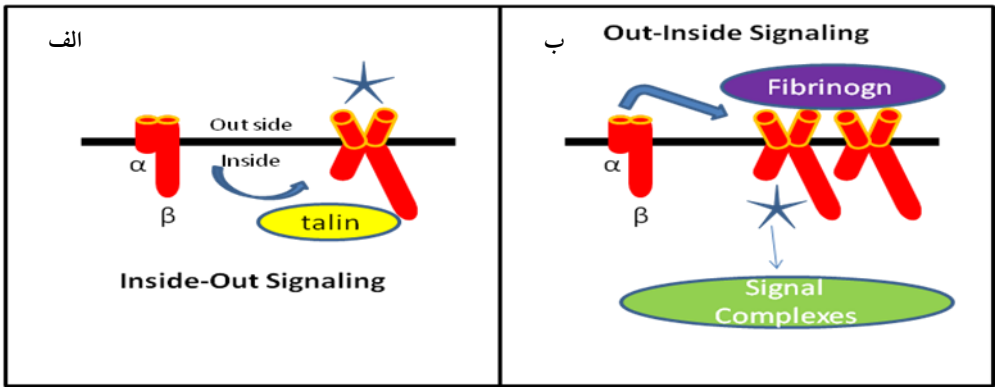
اینتگرین αIIbβ3 (GPIIb/IIIa):

گیرنده اصلی گلیکوپروتئینی فیبرینوژن و فراوان‌ترین اینتگرین پلاکت است. این گیرنده چسبندگی با تجمع و پهن شدن پلاکت‌ها (Platelet Spreading) و تشکیل لخته را وساطت می‌کند. از خصوصیات ویژه اینتگرین فوق این است که می‌تواند قبل از فعال شدن به فیبرینوژن غیر متحرک بچسبد(۳۶). فقدان عملکرد αIIbβ3 باعث بیماری گلانزمن ترومبوآستنی(Glanzmann Thrombastenia) می‌شود که نشانه آن خونریزی شدید همراه با عدم تجمع و چسبندگی ناقص پلاکت‌ها است. هترودایمراینتگرین توسط اتصال غیر کووالان زیر واحد αIIb و β3 تشکیل می‌شود. αIIbβ3 به لیگاندهای مختلفی که شامل ترادف RGD (-Arg-Gly-Asp) است وصل می‌شود مثل: فیبرینوژن، فیبرین، vWF ، فیبرونکتین، ترومبوسپوندین و ویترونکتین(۴۰). آرژنین(Arg) زنجیره β در زیر واحد α و آسپارتیک اسید ناحیه شبه I در زیر واحد β به طور وابسته به منگنز به هم وصل می‌شوند. در پلاکت غیرفعال، اینتگرین‌ها در حالت "میل ترکیبی کم" یا "خاموش" هستند که ساختار انعطاف‌پذیری داشته و مکان‌های اتصال ترادف RGD پنهان است. اما در فعالیت القا شده پلاکت‌ها توسط آگونیست‌ها، انتقال پیام از داخل به خارج منجر به تغییر ساختاری اینتگرین به حالت "میل ترکیبی زیاد" یا "روشن" می‌شود و مکان اتصال RGD آشکار می‌گردد(۵). فرآیند برهنه شدن مکان اتصال ترادف RGD توسط یون منگنز آغاز می‌شود. فعال شدن αIIbβ3، چسبندگی را افزایش داده و منجر به بر هم کنش اینتگرین ـ اینتگرین و تجمع پلاکتی می‌شود(۳). به محض اتصال لیگاند به αIIbβ3 ، فرآیندهایی مثل پهن شدن پلاکت‌ها و فعالیت پیش انعقادی پلاکت در خلال رویدادهای انتقال پیام از خارج به داخل القا می‌شود. پایانه سیتوپلاسمی αIIb و β3 با تعدادی از مولکول‌های سیگنالی ارتباط برقرار می‌کنند. زیر واحد αIIb با کانال کلر و با پروتئین متصل شونده به اینتگرین و کلسیم و با زیر واحد کاتالیکی پروتئین فسفاتاز I بر هم کنش می‌دهد. فیلامین، α اکتینین، میوزین و اسکلمین، پروتئین‌های اسکلت سلولی هستند که در پهن شدن پلاکت‌ها دخیلند. تیروزین ۴۱۸ از خانواده کیناز Src اتوفسفریله شده و یک آبشار انتقال پیام را برقرار می‌کند که تشکیل Lamellipodia را تنظیم می‌نماید. به تازگی مشخص شده است که میان کنش بین دو اسید آمینه Trp110 و Arg261 واقع بر دو زنجیره αIIb و β3 ، در فعال سازی گیرنده αIIbβ3 و انتقال پیام از خارج به داخل نقش اساسی دارد(۴۱). αIIbβ3 به دلیل اهمیت آن درتجمع پلاکت‌ها، هدف دارویی برای بیماری‌های قلبی – عروقی است(۴۴-۴۲). آنتی‌بادی‌ها مثل Abciximab ، آنالوگ‌های پپتیدی از قبیل پپتید حلقوی Eptifibitide گرفته شده از عقرب و آنالوگ‌های غیر پپتیدی مانند Lamifiban , Tirolibon اتصال لیگاند به αIIbβ3 و در نتیجه فعالیت αIIbβ3 را مهار می‌کنند(۳۹).

اینتگرین α6β1، α5β1، αvβ3:

ساختار زیر واحد α و β در این ترکیبات با کمی تفاوت، مشابه α2β1 است . این اینتگرین‌ها به پروتئین‌های مختلف ماتریکس خارج سلولی وصل می‌شوند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]



شکل ۱: انتقال پیام دوطرفه در اینتگرین‌ها الف : انتقال پیام از داخل سلول به خارج ب: انتقال پیام از خارج به داخل سلول

ویترونکتین، لیگاند ترجیحی αvβ3 است، اما می‌تواند به فیبرونکتین و استئوپونتین نیز وصل شود. α5β1 گیرنده فیبرونکتین و α6β1 گیرنده اصلی لامینین است. α5β1 و α6β1 در فرآیند چسبندگی در *in vivo* شرکت می‌کنند اما به عنوان گیرنده‌های ضروری در این فرآیند محسوب نمی‌شوند. بر هم کنش‌های لامینین –α6β1 ، پهن شدن پلاکت‌ها به واسطه GPVI را تحریک می‌کند. این اینتگرین‌ها پاسخ پلاکت را تعدیل کرده و در فرآیندهای چسبندگی، فعال شدن و پهن شدن پلاکت‌ها نسبتاً مهم هستند(۴۵، ۳).

انتقال پیام توسط اینتگرین‌ها:

اینتگرین‌ها، توانایی انتقال پیام از عرض غشاء را در دو جهت دارند که هر دو مسیر برای هموستاز و تشکیل لخته مهم است(۵، ۴).

۱– انتقال پیام از داخل سلول به خارج آن: اینتگرین‌ها در حالت غیر فعال و با میل ترکیبی کم بر روی سطح پلاکت بیان می‌شوند. سپس سیگنال‌های داخل سلولی باعث تغییرات ساختاری در اینتگرین و بازآرایی آلوستریک آن‌ها شده که در عرض غشاء پیش رفته و باعث تغییر در بر هم کنش‌های داخل سلولی می‌شود. پروتئین‌های سیتوزولی می‌توانند به ناحیه سیتوپلاسمی اینتگرین وصل شده و در نتیجه اینتگرین‌ها به حالت "میل ترکیبی زیاد" و فعال در می‌آیند. افزایش میل ترکیبی اینتگرین برای لیگاند "فعال شدن اینتگرین" نام دارد(شکل ۱ – الف)(۴).

۲ – انتقال پیام از محیط خارج سلولی به داخل آن: اتصال لیگاند خارج سلولی به اینتگرین‌ها باعث ایجاد تغییرات ساختاری در اینتگرین وسپس فعال شدن آن‌ها می‌شود. سپس اینتگرین‌ها می‌توانند از طریق ناحیه سیتوپلاسمی خود به اسکلت سلولی وصل شده و با تعداد زیادی مولکول سیگنال داخل سلولی همراه شوند(شکل ۱ ـ ب)(۴۶، ۳۹).

انتقال سیگنال در دو جهت، به واسطه پایانه‌های سیتوپلاسمی کوتاه فاقد فعالیت آنزیمی و کنش متقابل پروتئین‌های اینتگرین و پروتئین‌های داخل سلولی انجام می‌شود. فرآیند انتقال پیام باعث تغییر در فرآیندهای داخل سلولی زیادی مثل انتشار، مهاجرت، تمایز و تغییر بیان ژن‌ها می‌شود(۴۷).

هم چنین اینتگرین‌ها می‌توانند با یکدیگر و با دیگر گیرنده‌ها بر هم کنش داده که این ارتباط می‌تواند منجر به مهار و یا فعال شدن اینتگرین‌ها شود. به عنوان مثال بر هم‌کنش زیر واحدهای αIIβ و β3 در فعال شدن اینتگرین نقش دارد. یک پل نمکی بین آسپارتیک اسید شماره ۷۲۳ مربوط به β3 و آرژنین ۹۹۵ در αIIb ، که اسید آمینه‌های بسیار حفظ شده‌ای هستند، ایجاد می‌شود که انتقال پیام اینتگرین را محدود می‌کند(۵، ۴).

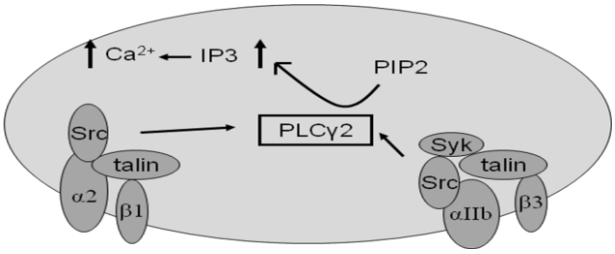
با فعال شدن پلاکت، که ممکن است متعاقب تحریک فیزیولوژیک توسط ADP یا ترومبین به عنوان پیام‌های داخل سلولی و یا اتصال تالین انجام گیرد، اینتگرین αIIbβ3، متحمل تغییرات ساختاری(باز شدن قلاب بین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

پایانه‌های سیتوپلاسمی) از حالت غیر فعال به حالت فعال شده و به فیبرینوژن متصل می‌شود(۴۶).

فعال شدن αIIbβ3 ، شرط لازم و کافی برای فعال شدن α2β1 :

فعال شدن αIIbβ3 از طرق مختلف مثل انتقال پیام از داخل به خارج سلول ویا اتصال به فیبرینوژن باعث تغییرات ساختاری در هر دو زیر واحد β3 و αIIb می‌شود. این تغییرات منجر به انتقال پیام از خارج به داخل سلول و نهایتاً تحریک فعالیت تیروزین کیناز، افزایش کلسیم سیتوزولی و بازآرایی اسکلت سلولی می‌شود. افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، نشانه مسیر انتقال پیام از خارج به داخل سلول است. تمامی این فرآیندها در نهایت منجربه فعال شدن α2β1 می‌شود(شکل ۲)(۵).



شکل ۲: ارتباط عملکردی α2β1 و αIIbβ3 در فعال کردن کینازها و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی

میل ترکیبی α2β1 وαIIbβ3 ، درجریان تشکیل لخته در دو مرحله تنظیم می‌شود:

۱- تحریک GPVI ،αIIbβ3 را فعال می‌کند.

۲- اتصال لیگاند به αIIbβ3 فعال، در مسیر انتقال پیام از خارج به داخل سلول، α2β1 را با القای تغییر ساختاری، به طور مستقیم فعال می‌کند و منجر به تجمع پلاکت‌ها و اتصال بیشتر کلاژن به پلاکت و چسبندگی بیشتر پلاکتی می‌شود(۵). به تازگی مشخص شده است میزان اتصال پلاکت به فیبرینوژن درجریان خون شریانی علاوه بر غلظت کمی گیرنده‌های α2β1 ، به سطوح پلاسمایی GPIb و vWF نیز بستگی دارد(۳۰).

تالین و اتصالات پلاکتی آن:

تالین یک آداپتور سیتوپلاسمی متصل شونده به اینتگرین است که در متوقف کردن خونریزی، عملکرد اینتگرین‌های α2β1 و αIIbβ3 و چسبندگی پلاکتی نقش دارد(۴۶). تغییرات ساختاری در پایانه سیتوپلاسمی اینتگرین آغاز شده، از طریق قطعه گذرنده از غشاء، به قطعه خارج سلولی اینتگرین منتقل می‌شود. جایگاه اتصال تالین در اینتگرین‌ها انتهای آمین زیر واحدهای β1A ، β1D ، β2 ، β3 ، β5 و β7 بوده، برای پروتئین‌های اسکلت سلولی مثل وینکولین و F اکتین، انتهای کربوکسیل می‌باشد. تالین بین اینتگرین و اکتین اسکلت سلولی ارتباط برقرار می‌کند و برای عملکرد، فعال شدن و چسبندگی اینتگرین‌های α2β1 و αIIbβ3 پلاکت و هموستاز ضروری است. از طرفی تالین سیتوپلاسمی می‌تواند به پایانه سیتوپلاسمی زیر واحدهای β1 و β3 اینتگرین متصل و باعث تغییر ساختار و فعال شدن اینتگرین و انتقال پیام از داخل سلول به خارج از آن شود. به تازگی نقش مشارکتی وینکولین نیز در این انتقال پیام به اثبات رسیده است(۴۸). تالین هم چنین در چسبیدن اینتگرین α2β1 به کلاژن و تشکیل لخته با واسطه αIIbβ3 ضروری است(۴۹، ۴).

تاثیر تراکم لیگاندها در انتقال پیام:

تراکم فیبرینوژن به عنوان لیگاند αIIbβ3 ، بر روی انتقال پیام، چسبندگی، تجمع پلاکت‌ها و کلسیم داخل سلولی اثر می‌گذارد. چسبیدن اینتگرین αIIbβ3 به فیبرینوژن ثابت کم تراکم، منجر به افزایش سریع کلسیم سیتوزولی ، مهار تشکیل Filopodia و Lamellipodia ، فعال شدن کینازهای Src و Rac ، پلیمریزاسیون اکتین، به کارگرفتن لایه‌های اضافی از پلاکت برای چسبندگی و در نتیجه افزایش تجمع پلاکت‌ها، فعال شدن کیناز FAK که به ADP یا Rac1 برای تجمع پلاکت‌ها نیازدارد و در نهایت تشدید انتقال پیام می‌شود(۳۹).

در مقابل چسبیدن اینتگرین αIIbβ3 به فیبرینوژن با تراکم زیاد منجر به عدم افزایش در میزان کلسیم، تحریک تشکیل filopodia و lamellipodia ، فعال شدن کینازهای

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

PkC/PI3K ، کاهش تجمع پلاکت‌ها و تشکیل پلاکت تک لایه و در نهایت باعث مهار انتقال پیام می‌شود(۳۹).

مولکول‌های فیبرینوژن در تراکم زیاد، غیر متحرک و عمود برسطح هستند و دسترسی بیشتری به مکان‌های اتصالی αIIbβ3 دارند، در حالی که در تراکم کم این مولکول‌ها افقی‌اند و احتمال دست‌یابی به انتهای کربوکسیل اینتگرین کاهش یافته و تغییرات ساختاری، از طریق تماس‌های چند گانه بین فیبرینوژن و سطح، القا می‌شود. جذب فیبرینوژن به سطح در تراکم کم، منجر به توده‌ای شدن لیگاندها و متعاقباً توده‌ای شدن گیرنده‌های اینتگرین می‌شود. لذا بر هم کنش میان گیرنده‌های αIIbβ3، تشدید شده و این مساله منجر به چسبندگی پلاکتی، آغاز انتقال سیگنال و فعال شدن و تجمع پلاکتی می‌شود(۵۰).

نقش پروتئین کیناز Akt در انتقال پیام:

PI3K, Akt2, Akt1 کینازهایی هستند که در انتقال پیام از داخل سلول به خارج آن ، با واسطه GPIb-IX-V نقش دارند. این پروتئین کینازها با فعال کردن مسیر انتقال پیام CGMP (Cyclic guanosin mono phosphate) و به صورت غیر وابسته به مسیرهای تقویت کننده و افکتورهایی(effector) مثل ADP و ترومبوکسان A2 منجر به چسبندگی پایدار و تجمع پلاکت‌ها می‌شود(۹).

Akt هم چنین در انتقال پیام وابسته به vWF ، از طریق فعال کردن مسیر انتقال پیام پروتئین کینازهای وابسته به G پروتئین(PKG)، cGMP ، نیتریک اکسید(NO) نقش دارد. vWF ،Akt را فسفریله و فعال می‌کند. اتصال vWF به GPIb-IX ، افزایش نیتریک اکسید و cGMP را در پلاکت‌ها القا می‌کند. Akt ساخت نیتریک اکسید و eNOS را تحریک می‌کند. Akt ، افزایش cGMP القا شده توسط اتصال vWF به GPIb-IX را وساطت می‌کند. مسیر انتقال پیام cGMP ، واسطه‌گر بعدی Akt در فعالیت وابسته به GPIb-IX پلاکت‌ها است(۱).

مهار انتقال پیام پلاکتی:

فعالیت پلاکت‌ها باید برای ایجاد یک پاسخ مؤثر اما نه بیش از حد تنظیم شود. NO و پروستاسیکلین(PGI2) عملکرد پلاکت را مهار می‌کنند. PECAM-1 (Platelet endothelial cell adhesion molecule) گیرنده چسبنده سلولی است که در انواع زیادی از سلول‌های خونی و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود. این گیرنده در تنظیم یک سری فرآیندهای سلولی از جمله مهاجرت ترانس اندوتلیال لکوسیت‌ها، تنظیم فعالیت سلولی، آپوپتوزیس ، متاستاز و واکنش‌های التهابی مؤثر است. PECAM-1 فعالیت پلاکت القا شده توسط کلاژن و لامینین را مهار و تعدیل می‌کند. عملکرد PECAM-1 با اتصال لیگاندهای هموفیلیک و هم چنین اینتگرین αVβ3 و CD38 وساطت می‌شود. دایمر شدن این گیرنده، چسبندگی پروتئین‌ها و الیگومریزه شدن آن باعث ایجاد سیگنال سلولی می‌شود. وقتی تحریک از طریق اتصال لیگاندهای هموفیلیک یا توده‌ای شدن انجام می‌شود، تیروزین پایانه سیتوپلاسمی PECAM-1 به دنبال چسبیدن به لامینین پلاکت توسط خانواده Src کیناز، فسفریله می‌شود و فسفریلاسیون ITAM زنجیره GPVI/FcγR تیروزین که توسط لامینین القا شده و فعال شدن افکتورهای زیرین آن در مسیر انتقال پیام یعنی Syk کیناز را مهار می‌کند(۲).

PECAM-1 پاسخ پلاکتی وابسته به GPIb را مهار می‌کند و پاسخ پلاکتی با واسطه FcyRIIA را کاهش می‌دهد. لیگاند اصلی PECAM-1 ، خود مولکول است. بر هم کنش بین PECAM-1 موجود بر پلاکت‌ها و سلول‌های اندوتلیال، رشد لخته را در یک جریان فیزیکی مهار می‌کند. تعادل بین انتقال پیام با واسطه گیرنده‌های چسبنده فعال و گیرنده‌های آگونیست‌های محلول پلاکت و انتقال پیام تحریک شده توسط PECAM-1 می‌تواند آستانه تحریک برای تشکیل لخته را تنظیم و اندازه و پایداری لخته را مشخص کند(۵۱).

بحث

یکی از مهم‌ترین مسیرهای انتقال پیام که در فعالیت پلاکتی مؤثر و تعیین کننده می‌باشد، مسیر انتقال پیام دو جهت اینتگرین‌ها است که با انتقال پیام از داخل سلول به خارج در تشکیل لخته و با انتقال پیام از خارج به داخل سلول در پایداری لخته مشارکت می‌کند. فعالیت پلاکت‌ها

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

برای ایجاد پاسخ مؤثر و کافی و تشکیل کنترل شده لخته باید به دقت توسط مولکول‌هایی مثل پروستاسیکلین و PECAM-1 تنظیم شود. هماهنگی گیرنده‌ها در عملکرد پلاکت‌ها ضروری است به طوری که جهش در هر یک از مسیرهای درگیر منجر به ناهنجاری‌های گوناگون، از قبیل اختلالات قلبی و عروقی و تصلب شرایین می‌گردد. مارکرهای سطحی پلاکتی هم چنین می‌توانند با تحریک تولید آنتی‌بادی‌های پلاکتی متعاقب تزریق فرآورده‌های پلاکتی غیر خودی، منجر به بروز اختلالاتی چون ترومبوسیتوپنی آلوایمیون و پورپورای متعاقب انتقال خون گردند(۵۲). شناخت ساختارهای آنتی‌ژنیک پلاکتی از این جهت می‌تواند گامی مثبت در جهت رفع اختلالات ایمونوژنیک وابسته قلمداد گردد.

نتیجه‌گیری

پلاکت‌ها سلول‌های خونی هستند که نقش اصلی را در تشکیل لخته در محل آسیب عروق بازی می‌کنند. پلاکت‌ها برای چسبیدن به ماتریکس خارج سلولی در محل آسیب از گیرنده‌های سطحی خود از قبیل GPIb-V-IX ، GPVI و اینتگرین‌ها استفاده می‌کنند. لیگاند این گیرنده‌ها ترکیباتی مانند کلاژن، vWF و فیبرینوژن می‌باشند. این گیرنده‌ها در تشکیل لخته با یکدیگر همکاری می‌کنند و اتصال لیگاند به گیرنده‌ها باعث فعال‌سازی مسیرهای مختلف انتقال پیام می‌شود که در نهایت منجر به پهن شدن پلاکت‌ها و تجمع آن‌ها در محل آسیب و تشکیل لخته می‌گردد. امید است این مقاله توانسته باشد با ارایه اطلاعات جدید در مورد اتصالات سلولی و مسیرهای سیگنالی پلاکتی گامی کوچک در درک بهتر مکانیسم‌های انعقادی، ترومبوز و هموستاز برداشته باشد.

References :

1- Gibbins JM. Platelet adhesion signalling and the regulation of thrombus formation. J Cell Sci 2004; 117: 3415-25.
2- Crockett J, Newman DK, Newman PJ. PECAM-1 as a negative regulator of laminin-induced platelet activation. J Thromb Haemost 2010; 8(7): 1584-93.
3- Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell Adhesion Mechanisms in Platelets. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(3): 403-12.
4- Kim C, Lau TL, Ulmer TS, Ginsberg MH. Interactions of platelet integrin {alpha}IIb and {beta}3 transmembrane domains in mammalian cell membranes and their role in integrin activation. Blood 2009; 113: 4747-53.
5- Van de Walle GR, Schoolmeester A, Iserbyt BF, Cosemans JM, Heemskerk JW, Hoylaerts MF, *et al*. Activation of αIIbβ3 is a sufficient but also an imperative prerequisite for activation of α2β1 on platelets. Blood 2007; 109: 595-602.
6- Mo X, Luo SZ, Lo´pez JA, Li R . Juxtamembrane basic residues in glycoprotein Ibbeta cytoplasmic domain are required for assembly and surface expression of glycoprotein Ib-IX complex. FEBS Lett 2008; 582(23-24): 3270–74.
7- Lova P, Canobbio I, Guidetti GF , Balduini C, Torti M. Thrombin induces platelet activation in the absence of functional protease activated receptors 1 and 4 and glycoprotein Ib-IX-V. Cell signal 2010; 22(11): 1681-7.
8- Ravanat C, Strassel C, Hechler B, Schuhler S, Chicanne G, Payrastre B, *et al*. A central role of GPIb-IX in the procoagulant function of platelets that is independent of the 45- kDa GPIb {alpha} N - terminal extracellular domain. Blood 2010; 116(7): 1157-64.
9- Yin H, Stojanovic A, Hay N,Du X. The role of Akt in the signaling pathway of the glycoprotein Ib-IX induced platelet activation. Blood 2008; 111(2): 658-65.
10- Auton M, Zhu C, Cruz MA. The mechanism of VWF-mediated platelet GPIbalpha binding. Biophys J 2010; 99(4): 1192-201.
11- Vettore S, Scandellari R, Moro S, Lombardi AM, Scapin M, Randi ML, *et al*. Novel point mutation in a leucine-rich repeat of the GP1balpha chain of the platelet von Willebrand factor receptor, GP1b/9/5,resulting in an inherited dominant form of Bernard-Soulier syndrome affecting two unrelated families: the N41H variant. Haematologica 2008; 93(11): 1743-7.
12- Bergmeier W, Piffath CL, Goerge T, Cifuni SM, Ruggeri ZM, Ware J, *et al*. The role of platelet adhesion receptor GP1balpha far exceeds that of its main ligand, von Willebrand factor, in arterial thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(45): 16900-5.
13- Coller BS. The effect of Ristocetin and Von Willebrand factor on platelet electrophoretic mobility. J Clin Invest 1978; 61(5): 1168-1175.
14- Fukuda K, Doggett T, Laurenzi IJ, Liddington RC, Diacovo TG.The snake venom protein botrocetin acts as a biological brace to promote dysfunctional platelet aggregation. Nat Struct Mol Biol 2005; 12(2): 152-9.
15- Lenting PJ, Pegon JN, Groot E, de Groot PG. Regulation of von Willebrand factor-platelet interactions. Thromb Haemost 2010; 104(3): 449-55.
16- Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK, *et al*. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2558-67.
17- Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Blood 2007; 109(2): 422-30.
18- Ioannou Y, Zhang JY, Passam FH, Rahgozar S, Qi JC, Giannakopoulos B, *et al*. Naturally occurring free thiols within {beta}2-glycoprotein I in vivo: nitrosylation, redox modification by endothelial cells and regulation of oxidative stress induced cell injury. Blood 2010; 116(11): 1961-70.
19- Passam FH, Rahgozar S, Qi M, Raftery MJ, Wong JW, Tanaka K, *et al*. Beta 2 glycoprotein I is a substrate of thiol oxidoreductases. Blood 2010; 116(11): 1995-7.
20- Passam FH, Rahgozar S, Qi M, Raftery MJ, Wong JW, Tanaka K, *et al*. Redox control of β2-glycoproteinI-von Willebrand factor interaction by thioredoxin-1. J Thromb Haemost 2010; 8(8): 1754-62.
21- Rahgozar S, Giannakopoulos B, Yan X, Wei J, Cheng Qi J, Gemmell R, *et al*. Beta2-glycoprotein I protects thrombin from inhibition by heparin cofactor II: potentiation of this effect in the presence of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies. Arthritis Rheum 2008; 58(4): 1146-55.
22- David T, Ohlmann P, Eckly A, Moog S, Cazenave JP, Gachet C, *et al*. Inhibition of adhesive and signaling functions of the platelet GPIb-V-IX complex by a cell penetrating GPIbalpha peptide. J Thromb Haemost 2006; 4(12): 2645-55.
23- Reininger AJ. Platelet function under high shear conditions. Hamostaseologie 2009; 29(1): 21-2, 24.
24- Asazuma N, Ozaki Y, Satoh K,Yatomi Y, Handa M, Fujimura Y, *et al*. Glycoprotein Ib von Willebrand factor interactions activate tyrosine kinases in human platelets. Blood 1997; 90(12): 4789-98.
25- Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. Thromb Res 2004; 114(5-6): 447-53.
26- Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. The role of glycoprotein Ibalpha and von Willebrand factor interaction in stroke development. Hamostaseologie 2010; 30(3): 136-8.
27- Lisman T, Raynal N, Groeneveld D, Maddox B, Peachey AR, Huizinga EG, *et al*. A single high-affinity binding site for von Willebrand factor in collagen III, identified using synthetic triple-helical peptides. Blood 2006; 108(12): 3753-6.
28- Corbel C, Vaigot P, Salaün J. (alpha)IIb Integrin, a novel marker for hemopoietic progenitor cells. Int J Dev Biol 2005; 49(2-3): 279-84.
29- Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow. Microcirculation 2009; 16(1): 58-83.
30- Jung SM, Sonoda M, Tsuji K, Jimi A, Nomura S, Kanaji T, *et al*. Are integrin alpha(2)beta(1), glycoprotein Ib and vWf levels correlated with their contributions to platelet adhesion on collagen under high-shear flow. Platelets 2010; 21(2): 101-11.
31- Bigalke B, Haap M, Stellos K, Geisler T, Seizer P, Kremmer E, *et al*. Platelet glycoprotein VI (GPVI) for early identification of acute coronary syndrome in patients with chest pain. Thromb Res 2010; 125(5): 184–9.
32- Falet H, Pollitt AY, Begonja AJ, Weber SE, Duerschmied D, Wagner DD, *et al*. A novel interaction between FlnA and Syk regulates platelet ITAM-mediated receptor signaling and function. J Exp Med 2010; 207(9): 1967-79.
33- Jung SM, Moroi M. Platelet glycoprotein VI. Adv Exp Med Biol 2008; 640: 53-63.
34- Thomas DH, Getz TM, Newman TN, Dangelmaier CA, Carpino N, Kunapuli SP, *et al*. A novel histidine tyrosine phosphatase, TULA-2, associates with Syk and negatively regulates GPVI signaling in platelets. Blood 2010; 116(14): 2570-8.
35- Gardiner EE, Arthur JF, Shen Y, Karunakaran D, Moore LA, Am Esch JS 2nd, *et al.* GPIbalpha-selective activation of platelets induces platelet signaling events comparable to GPVI activation events. Platelets 2010; 21(4): 244-52.
36- Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. Circ Res 2007; 100(12): 1673-85.
37- Snell DC, Schulte V, Jarvis GE, Arase K, Sakurai D, Saito T, *et al*. Differential effects of reduced glycoprotein VI levels on activation of murine platelets by glycoprotein VI ligands. Biochem J 2002; 368(1): 293-300.
38- Nieswandt B, Varga-Szabo D, Elvers M. Integrins in platelet activation. J Thromb Haemost 2009; 1: 206-9.
39- Jiroušková M, Jaiswal JK, Coller BS. Ligand density dramatically affects integrin αIIbβ3-mediated platelet signaling and spreading. Blood 2007; 109(12): 5260–69.
40- Hantgan RR, Stahle MC, Lord ST. Dynamic Regulation of Fibrinogen:Integrin αIIbβ3 Binding. Biochemistry 2010; 49(43): 9217-25.
41- Hauschner H, Landau M, Seligsohn U, Rosenberg N. A unique interaction between alphaIIb and beta3 in the head region is essential for outside-in signaling- related functions of alphaIIbbeta 3 integrin . Blood 2010; 115(22): 4542-50.
42- Berger PB. The glycoprotein IIb/IIIa inhibitor wars: an update. J Am Coll Cardiol 2010; 56(6): 476-8.
43- Dong L, Zhang F, Shu X. Early administration of small-molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors before primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from randomized clinical trials. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010; 15(2): 135-44.
44- Tousoulis D, Paroutoglou IP, Papageorgiou N,Charakida M, Stefanadis C. Recent therapeutic approaches to platelet activation in coronary artery disease. Pharmacol Ther 2010; 127(2): 108-20.
45- Gruner S, Prostredna M, Schulte V, Krieg T, Eckes B, Brakebusch C, *et al*. Multiple integrin-ligand interactions synergize in shear-resistant platelet adhesion at sites of arterial injury *in vivo*. Blood 2003; 102: 4021–27.
46- Podolnikova NP, O'Toole TE, Haas TA, Lam Sc, Fox JE, Ugarova TP. Adhesion-Induced Unclasping of Cytoplasmic Tails of Integrin αIIbβ3. Biochemistry 2009 ; 48(3): 617–29.
47- Zou Z, Chen H, Schmaier A, Hynes RO, Kahn ML. Structure-function analysis reveals discrete ß3 integrin inside-out and outside-in signaling pathways in platelets. Blood 2007; 109(8): 3284-90.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

48- Ohmori T, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Madoiwa S, Mimuro J, Honda S, *et al.* Vinculin activates inside-out signaling of integrin αIIbβ3 in Chinese hamster ovary cells. Biochem Biophys Res Commun 2010; 400(3): 323-8.
49- Petrich BG, Marchese P, Ruggeri ZM, Spiess S, Weichert RA, Ye F, *et al.* Talin is required for integrin-mediated platelet function in hemostasis and thrombosis. JEM 2007; 204(13): 3103-11.
50- Li R, Mitra N, Gratkowski H, Vilaire G, Litvinov R, Nagasami C, *et al.* Activation of integrin αIIbβ3 by modulation of transmembrane helix associations. Science 2003; 300(5620): 795–8.
51- Falati S, Patil S, Gibbins J, Gross P. L, Merrill-Skoloff G, Weiler H, *et al*. Opposing effects of P-selectin and PECAM-1 on arterial thrombus growth and stability in vivo. J Thromb Haemost 2003. Suppl. 1, OC054.
52- Landau M, Rosenberg N. Molecular insight into human platelet antigens: structural and evolutionary conservation analyses offer new perspective to immunogenic disorders. Transfusion 2010 Aug 30 [Epub ahead of print].

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]

Review Article

Cellular adhesions and signaling pathways in platelets

Rahgozar S.[1], Pakravan G.[1], Ghaedi K.[1]

[1]Biology Department, Faculty of Science,University of Isfahan,Isfahan, Iran

Abstract

Background and Objectives

Platelets are the smallest blood cells which play a major role in hemostasis. The aim of this article is to investigate the most effective cell adhesions and the most important signaling pathways to activate or deactivate platelets at the site of vessel injury.

Materials and Methods

The present manuscript, using 52 recent published articles, introduces the latest information regarding the platelet molecular interactions and signaling pathways.

Results

Platelets at the site of vessel injury bind to the subendothelial extracellular matrix through their surface receptors. These interactions lead to activation of some intracellular pathways contributing to the formation of blood clots. The molecules involved in these interactions are the extracellular matrix molecules such as laminin, fibronectin, collagen, vWF and the platelet surface receptors such as GPVI, GPIb-V-IX,αIIbβ3 and α2β1 integrins. Platelet functions in hemostasis, thrombosis and inflammation are directly attributed to the platelet-cell interactions, cell junctions and the signaling pathways regulated through these interactions.

Conclusions

Studying this field and the related mechanisms provides a better understanding of coagulation and platelet dependent hematologic diseases, and may offer new perspectives to immunogenic disorders.

Key words: Platelets Activation, Integrins, Extracellular matrix, Cell Adhesion
Sci J Iran Blood Transfus Org 2011; 8(1): 60-73

Received: 12 May 2010
Accepted: 26 Oct 2010

Correspondence: Rahgozar S.,PhD of Immuno-Hematology. Assistant Professor of Faculty of Science, University of Isfahan. Hezarjerib St. Postal code: 81746-73441, Isfahan, Iran.Tel: (+98311) 7932365; Fax: (+98311)7932456
E-mail: *rahgozar@sci.ui.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-20]