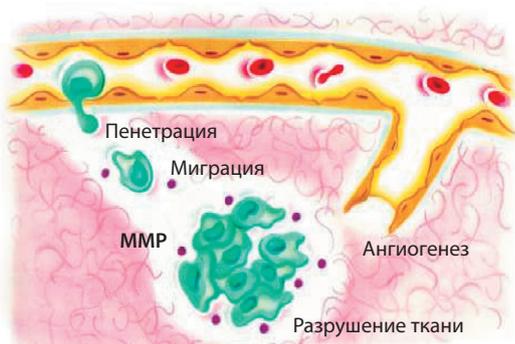


сокращения раздела:

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

MMPs – матриксные металлопротеиназы
TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ

Семейство матриксных металлопротеиназ (MMPs) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. MMPs представляют собой семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и сердечно-сосудистых заболеваниях. Количество вновь синтезируемых MMPs регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих MMPs контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами, $\alpha 2$ -макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs). По специфичности MMP можно разделить на коллагеназы (MMP-1, -8 и -13), желатиназы (MMP-2 и -9) и стромелизины (MMP-3 и -10).



Матриксные металлопротеиназы могут стимулировать развитие метастазов опухоли и ангиогенез. Цитируется по Opdenakker, G. & J. Van Damme (1992)

Коллагеназы расщепляют коллагены типов 1-3, 7 и 10, желатиназы – коллаген 4 типа и денатурированные

коллагены. Стромелизины разрушают фибронектин, ламинин, коллаген 4, 5 и 7 типа, а также протеогликаны (см. табл.). Помимо сходства на уровне аминокислотной последовательности, все MMP образуются из неактивных предшественников, которые превращаются в активные протеиназы под воздействием внеклеточных факторов. Источниками MMPs являются многие клетки, включая фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы; их продукция увеличивается под влиянием цитокинов. Учитывая, что MMPs активно синтезируются при воздействии воспалительных цитокинов, определение уровней их предшественников может использоваться для оценки активности этих регуляторов.

MMPs играют важную роль в физиологических и патологических процессах, включая эмбриогенез, тканевое ремоделирование, заживление ран, воспаление,

Субстратная специфичность известных матриксных металлопротеиназ

MMP	Альтернативные названия	Субстраты
MMP-1	<ul style="list-style-type: none"> • коллагеназа • коллагеназа фибробластов • межтканевая металлопротеиназа 	Коллагены (I, II, III, VII, VIII и X); желатин; агрекан; протеогликан-связанный белок; α_1 -антитрипсин/ α_1 -протеиназный ингибитор(α_1 -АТ); α_1 -антихимотрипсин, ассоциированный с беременностью α_2 макроглобулин (α_2 М); MBP; L-селектин; IL-1 β ; сывороточный амилоид А; IGF-BP5; IGF-BP3; MMP-2; -9
MMP-2	<ul style="list-style-type: none"> • 72-kDa желатиназа • желатиназа А • коллагеназа типаIV • нейтрофильная желатиназа 	Коллагены (I, IV, V, VII, X, XI и XIV); желатин; эластин; фибронектин; ламинин-1 и -5; галестин-3; агрекан; протеогликан-связанный белок; остеонектин; MBP; IL-1 β ; Ab ₁₋₄₀ ; Ab; APP; α_1 -АТ; IGF-BP5; IGF-BP3; FGF R1; MMP-1; -9; -13
MMP-3	<ul style="list-style-type: none"> • стромелизин-1 • транзин 	Коллагены (III, IV, V, IX); желатин; агрекан; протеогликан-связанный белок; большой тенасцин -С; фибронектин; ламинин; энтактин; остеонектин; эластин; казеин; α_1 -АТ; α_1 -АСНУМ; антитромбин-II; α_2 М; субстанция Р; MBP; IL-1 β ; сывороточный амилоид А; IGF- связывающий белок-3; фибриноген и стабилизированный фибрин; плазминоген; MMP-1; MMP-2/TIMP-2 комплекс; MMP-7; -8; -9; -13
MMP-7	<ul style="list-style-type: none"> • матрилизин • PUMP 	Коллагены IV и X; желатин; агрекан; протеогликан-связанный белок; фибронектин и ламинин; нерастворимые фибриллы фибронектина; энтактин; остеонектин; β 4 интегрин; эластин; казеин; трансферрин; MBP; α_1 -АТ; плазминоген; MMP-1; MMP-2; MMP-9; MMP-9/TIMP-1 комплекс
MMP-8	<ul style="list-style-type: none"> • нейтрофильная коллагеназа • коллагеназа 1 	Коллагены (I, II, III, V, VII, VIII и X); желатин; агрекан; α_1 -АТ; α_2 - антиплазмин; фибронектин
MMP-9	<ul style="list-style-type: none"> • желатиназы>92 kDa • желатиназа В 	Коллагены (IV, V, VII, X, XIV); желатин; эластин; галектин-3; агрекан; протеогликан-связанный белок; фибронектин; остеонектин; α_1 -АТ; MBP; GST-TNF/TNF пептид; IL-1 β ; Ab ₁₋₄₀ ; плазминоген
MMP-10	<ul style="list-style-type: none"> • стромелизин-2 	Коллагены (III, IV, и V); желатин; казеин; агрекан; эластин; протеогликан-связанный белок; MMP-1; MMP-8;
MMP-11	<ul style="list-style-type: none"> • стромелизин-3 	Ферменты человеческого происхождения: α_1 -АТ; α_2 М; казеин; IGF- связывающий белок-1; α_1 -АТ; казеин, ламинин, фибронектин, желатин, коллагенIV
MMP-12	<ul style="list-style-type: none"> • макрофагальная металлоэластаза 	Коллаген IV; желатин; эластин; и к-эластин; казеин; α_1 -АТ; фибронектин; витронектин; ламинин; протеогликан мономер; GST-TNF; MBP; фибриноген; фибрин; плазминоген
MMP-13	<ul style="list-style-type: none"> • коллагеназа 3 	Коллагены (I, II, III, IV, IX, X и XIV); желатин; ингибитор активатора плазминогена 2; агрекан; фибронектин; остеонектин; MMP-9

артрит и рак. Клетки некоторых опухолей сами образуют MMPs и, независимо от этого, любая опухоль является мощным индуктором образования этих протеаз. Способствуя инвазии опухоли и метастазированию, MMPs в то же время являются мощными стимуляторами неоангиогенеза. Эндогенные и синтетические ингибиторы MMPs используются в качестве потенциальных противоопухолевых агентов, основное назначение которых – подавление неоангиогенеза.

MMPs и сердечно-сосудистые заболевания. В исследовании AtheroGene выявлено, что MMP-9 и TIMP-1 являются независимыми предикторами ССЗ и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС. В нормальной сосудистой стенке можно найти только MMP-2, TIMP-1 и -2, тогда как большинство других MMPs определяются только в атероме. Установлено, что уровень MMP-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла. Показано достоверное повышение уровня

MMP-9 и TIMP-1 при атеросклерозе по сравнению с большими стенокардией напряжения и здоровыми людьми. Это дает основание использовать эти два белка в качестве маркеров острой фазы (разрыв бляшки). Повышенный уровень MMP-9 имеет прогностическое значение в отношении развития респираторных заболеваний. В ряде исследований показано достоверное повышение уровня MMP-2 у больных ИС и ИМ по сравнению со здоровыми людьми.

MMPs и онкология. Установлено, что экспрессия MMP-2 и -9 играет важную роль в процессе метастазирования при плоскоклеточном раке легкого и шейки матки, опухолях молочной железы, переходноклеточном раке мочевого пузыря, светлоклеточном раке почки, а экспрессия MMP-1 – при метастазировании опухолей легких и молочной железы.

MMPs и заболевания костной ткани. MMPs образуют в зоне резорбции кости большие комплексы, состоящие из двух С-телопептидов молекул

коллагена I типа, спиралевидного сегмента другой молекулы коллагена и поперечной пиридиновой сшивки между ними. Эти комплексы, обозначенные СТХ-ММР, попадают в кровоток и затем выводятся с мочой. Однако их структура нестабильна, и они разрушаются под действием катепсина К, а также протеолитических ферментов в сосудистом русле, в результате чего в кровотоке циркулируют различные фрагменты С-телопептидов. При остеоартрозах показано повышение уровня в тканях и синовиальной жидкости многих ММРs, а также активаторов про-ММРs, включая общий активатор ММРs плазмин. Относительный дефицит TIMP способствует повышенному протеолизу в хряще при остеоартрозах. Ранее считалось, что главная роль в деструкции матрикса принадлежит ММР-1, затем была установлена важная роль ММР-13, которая разрушает коллаген II типа, и ММР-3.

ММРs и репродукция. ММРs активируют изменения тканей в течение менструального цикла, обладают свойством разрушать внеклеточный матрикс, включая базальную мембрану. После инволюции желтого тела или отмены экзогенных стероидов эндометрий отторгается. Этот процесс стимулируется ММРs эндометрия, уровень которых повышается после отмены прогестерона. ММРs разрушают внеклеточный матрикс и способствуют отторжению верхних двух третей эндометрия. В эндометрии и клетках стромы обнаружены ММР-1-3, -9 и -11. Там же синтезируются TIMP, однако их выработка не регулируется стероидными гормонами. Циклическая выработка ММРs играет большую роль в инвазии гетеротопического эндометрия и развитии эндометриоза. При генитальном эндометриозе ММРs появляются в высоких концентрациях и способствуют прогрессированию разрастания гетеротопий в брюшной полости. Содержание ММР-2 в перитонеальной жидкости и плазме значительно выше у женщин с эндометриозом, чем в контрольной группе. Во многих исследованиях показано, что патологические процессы в матке напрямую связаны с изменением содержания в полости матки ММР-2 и -9. Их уровень при патологии значительно выше.

ММРs и сепсис. В настоящее время в патогенезе сепсиса большое значение придается хемоаттрактантам (веществам, отвечающим за мобилизацию нейтрофилов и инфильтрацию ими пораженной легочной ткани). К ним относятся, в частности, цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов (CINC) и группа ММРs (ММР-9, ММР-2). Эти медиаторы вырабатываются в ответ на попадание в организм LPS; не случайно, нейтрофильная инфильтрация легких является характерной чертой синдрома острого повреждения легких при граммотрицательном сепсисе.

Предшественник матриксной металлопротеиназы-1 (проММР-1)

ММР-1 (также известная как интестинальная коллагеназа, коллагеназа позвоночника, фибробластов и коллагеназа I) синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Синтез ММР-1 стимулируется разными агентами, включая цитокины (например, эпидермальный фактор роста, интерлейкины и TNF- α) и химические соединения, такие как цАМФ и эфиры форбола. ММР-1 ингибируется TIMP-1 и -2, а также α 2-макроглобулином. ММР-1 принимает участие в деградации коллагеновых нитей в процессе ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Уровень ММР-1 определяют при ревматоидном артрите, остеоартрите, инвазии опухоли, изъязвлении роговицы, тканевом ремоделировании, воспалительных заболеваниях кишечника, атеросклерозе, аневризме и рестенозе. К тому же ММР-1 может также расщеплять другие субстраты: казеин, желатин, энтактин, и линк-протеин хряща.

Матриксная металлопротеиназа-2 (ММР-2)

ММР-2 (желатиназа) прежде всего экспрессируется в мезенхимальных клетках (главным образом в фибробластах) в период развития и регенерации ткани. Также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. ММР-2 необходима для ингибирования процесса ангиогенеза в опухолях, и ее уровень повышен в эндотелии сосудов опухоли и в моче пациентов с различными опухолевыми образованиями. Вместе с ММР-9 она участвует в деградации коллагена IV типа, главного компонента базальных мембран и желатина (денатурированного коллагена). ММР-2 может также разрушать другие типы коллагенов (V, VII и X), эластин и фибронектин. Она участвует в процессе многих других молекул, модулируя их функции различными способами. Например, она расщепляет моноцитарный хемотаксический белок-3, что приводит к уменьшению воспаления и обеспечивает вазоконстрикцию.

Матриксная металлопротеиназа-3 (ММР-3)

ММР-3, также называемая стромелизином-1, катализирует деградацию многих компонентов соединительной ткани, включая протеогликаны, линк-белок, коллаген типов II, IV, IX и XI, ламинин и фибронектин. ММР-3 может также влиять на деградацию экстрацеллюлярного матрикса через активацию проколлагеназы-1. ММР-3 секретируется как профермент массой 57 кДа и активируется *in vivo* путем ограниченного протеолиза тканевыми и плазматическими эндопеп-

тидазами. Активность MMP-3 ингибируется TIMP, который взаимодействует с активной MMP-3 в стехиометрическом соотношении 1:1. Полагают, что равновесие между MMP-3 и TIMP - определяющий фактор в разрушении межклеточного матрикса. Активность MMP-3 также может ингибироваться α 2-макроглобулином. Считают, что MMP-3 играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования и патологических процессах (остеоартритах и ревматоидных артритах).

Матриксная металлопротеиназа-7 (MMP-7)

MMP-7 - одна из самых маленьких MMPs, состоящая из про-домена и каталитического домена. MMP-7 экспрессируется в нормальных и патологически измененных эпителиальных клетках. MMP-7 синтезируется различными опухолями: молочной железы, толстого кишечника, простаты, желудка, верхних дыхательных путей и пищевода, легких и кожи. MMP-7 способна к утилизации большого ряда белков экстрацеллюлярного матрикса: коллагена IV типа, желатина, ламинина, агреккана, энтактина, эластина и верзикана. Она активирует другие протеиназы: активатор плазминогена урокиназного типа и про-MMP-1, -2, -9, а также разрушает субстраты типа остеоопонтина. MMP-7 опосредованное разрушение Fas-лиганда защищает клетки опухоли от химиотерапевтических препаратов и усиливает апоптоз эпителиальных клеток.

Матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8)

MMP-8 (также известная как нейтрофильная коллагеназа и коллагеназа 2) содержится в специфических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов (PMNs) в виде неактивного профермента. PMNs играют существенную роль в фагоцитозе и обладают высокой способностью к инфильтрации соединительной ткани. Различные агенты, такие как IL-1 и IL-8, TNF- α , и GM-CSF стимулируют высвобождение из нейтрофилов MMP-8 - ключевого фермента, начинающего разрушение экстрацеллюлярного матрикса, особенно при патологических воспалительных процессах, ревматоидном артрите и остеоартрите. MMP-8 может расщеплять белки, такие как фибронектин, хрящевой агреккан и серпины, а также пептиды типа ангиотензина и субстанции P.

Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9)

MMP-9 (также известная как желатиназа B) секретируется как зимоген массой 92 kDa. Субстраты для MMP-9 включают денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI,

фибриноген, витронектин, IL-1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа. MMP-9 принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов. Ее экспрессия коррелирует с десмоплазией (неправильная ориентация коллагена), которая сопровождает рак поджелудочной железы, метастазами лимфатических узлов при раке молочной железы. Уровень MMP-9 может повышаться в жидкости зубо-десневых карманов и слюне пациентов с гингивитами и болезнями пародонта.

Матриксная металлопротеиназа-10 (MMP-10)

MMP-10 (также известная как стромелизин-2 и транзин-2) экспрессируется остеокластами, клетками опухолей головы, шеи и легких человека. Сверхэкспрессия MMP-10 в роговичном эпителии у больных диабетом может быть главной причиной наблюдаемых изменений при диабетической ретинопатии. Активная MMP-10 способна расщеплять несколько белков, участвующих в заживлении ран: коллаген типов III и IV, желатин, нидоген, ламинин-1, эластин и протеогликаны. Активный фермент также активирует про-MMP-1, -7, -8 и -9.

Матриксная металлопротеиназа-13 (MMP-13)

NEW

MMP-13, также известная как коллагеназа-3, обладает широкой субстратной специфичностью и играет важную роль в инвазии и метастазировании опухолей. Очищенный мономерный фермент имеет м.м. 19,6 кДа.

Первоначально MMP-13 была обнаружена в опухоли молочной железы. Дальнейшие исследования показали, что этот фермент продуцируется большим количеством различных злокачественных клеток, включая плоскоклеточные опухоли головы и шеи, где усиление экспрессии MMP-13 отражает повышенную инвазивность опухоли, плоскоклеточную карциному верхних дыхательных путей, гортани и вульвы. Недавние исследования показали, что MMP-13 является диагностически значимым маркером рака предстательной железы и мишенью для мониторинга пациентов после ксенотрансплантации при раке молочной железы. Повышенная экспрессия связана с агрессивностью опухоли при карциноме пищевода. MMP-13, вместе с другими MMPs, вовлечена в деградацию межклеточного матрикса десен при пародонтите.

Активность MMP-13 связана с плохим прогнозом выживаемости при колоректальном раке. Эндоте-

лиальные клетки кожи также являются источником MMP-13. Экспрессия фермента усиливается в условиях, способствующих росту эндотелиальных клеток и сосудистой дифференциации. Связь гиперэкспрессии MMP-13 с незаживающими ранами показана на примере хронических кожных язв. Растет количество исследований, подтверждающих важную роль MMP-13 в развитии ревматоидного артрита и остеоартрита.

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1)

Активность MMPs строго контролируется и ингибируется так называемыми ингибиторами тканевых металлопротеиназ (TIMPs), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса. Имеются четыре известных TIMPs (TIMPs 1-4). Все TIMPs состоят из двух доменов, фиксируемых шестью дисульфидными связями. Один домен в основном ответственен за ингибирование, в то время как другой домен может связываться с про-желатиназами, а также стимулировать клеточную пролиферацию. Все соединительные ткани содержат TIMPs. Основные места экспрессии TIMP-1 находятся в яичниках и костной ткани. TIMPs ингибируют развитие опухоли, метастазирование и ангиогенез. TIMP-1 стимулирует синтез MMP-1 в фибробластах.

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2)

Экспрессия TIMP-2 наблюдается и в нормальных и опухолевых тканях. Концентрация TIMP-2 в сыворотке коррелирует как с длительностью ремиссии, так и выживаемостью у пациенток с раком молочной железы. Сывороточные уровни TIMP-2 повышены у пациентов с системным склерозом. Предполагается использование этого теста для оценки степени малигнизации опухоли.

Тканевой ингибитор металлопротеиназ 4 (TIMP-4)

NEW мРНК TIMP-4 экспрессируется на высоком уровне в сердце, на низком уровне в почках, поджелудочной железе, толстой кишке и тестикулах. Уровень TIMP-4 в плазме снижен у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, после этаноловой абляции межжелудочковой перегородки, что указывает на важную роль TIMP-4 в миокардиальном ремоделировании. Кроме того, экспрессия TIMP-4 нарушается при различных типах опухолей, включая рак молочной железы, шейки матки и эндометрия, глиомы и хориокарциномы.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, упаковка
BMS2022	Bender MedSystems GmbH,	MMP-13
DMP100	R&D	Pro-MMP-1, 96
DM1300	R&D	Pro-MMP-13, 96
DMP200	R&D	Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2), 96
KAC1541	Biosource	Матриксная металлопротеиназа-3 (MMP-3), 96
BMS2014	Bender Medsystems	Матриксная металлопротеиназа-3 (MMP-3), 96
BMS2022	Bender Medsystems	Матриксная металлопротеиназа-13(MMP-13), 96
DMP700	R&D	Матриксная металлопротеиназа-7 (MMP-7), 96
DMP800	R&D	Матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8, Total), 96
DMP900	R&D	Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9, Total), 96
BMS2016	Bender Medsystems	Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), 96
DM1000	R&D	Матриксная металлопротеиназа-10 (MMP-10), 96
KHC1491	Biosource	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
BMS2018	Bender Medsystems	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
DTM200	R&D	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), 96
DTM400	R&D	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-4 (TIMP-4), 96