



УДК 577.3.4*24'142

**МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ
И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ**

© 1998 г. Н. И. Соловьева

НИИ биомедицинской химии РАМН, 119832, Москва, Погодинская ул., 10

Поступила в редакцию 10.11.97 г. Принята к печати 30.12.97 г.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани в норме и патологии. Рассматриваются основные подсемейства ММП – коллагеназы, желатиназы, стромелизины, а также матриксины, не включенные в категорию подсемейства, – общие характерные черты этих ферментов, особенности их структурной организации, специфичность действия, регуляция активности, а также роль ММП в процессах нормального развития матрикса, при онкогенной трансформации клеток и при ангиогенезе.

Ключевые слова: металлопротеиназы; коллагеназы; желатиназы; стромелизины; матриксные металлопротеиназы мембранного типа; онкогенная трансформация; ангиогенез; ремоделирование тканей.

Матриксные металлопротеиназы (ММП), или матриксины, относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса. Эти ферменты играют решающую роль при развитии таких физиологических процессов, как морфогенез, резорбция и ремоделирование тканей, миграция, адгезия, дифференцировка и пролиферация клеток, а также при патологических состояниях (ревматоидный артрит, гломерулонефрит, пародонтиты, изъязвление роговой оболочки глаз и др.). Особое место отводится ММП в генерализации процессов инвазии и метастазирования опухолей. Семейство ММП обладает некоторыми общими характерными чертами. В то же время на основании данных по структурной организации и субстратной специфичности в семействе ММП выделены четыре подсемейства: коллагеназы, желатиназы, стромелизины и остальные ММП, не относящиеся к перечисленным подсемействам. ММП представленных подсемейств могут различаться способом активации проферментов и особенностями взаимодействия с эндогенными ингибиторами.

*Множественность, структура,
специфичность действия
и классификация ММП.
Общая характеристика ММП*

ММП синтезируются и секретируются целым рядом клеток: фибробластами, эпителиальными клетками, фагоцитами, лимфоцитами и онкоген-

но-трансформированными клетками. За способность этих ферментов специфически гидролизовать все основные белки матрикса они были названы матриксными металлопротеиназами или матриксинами [1]. В настоящее время известно около 15–18 представителей этого семейства, охарактеризованных в различной степени [1–6]. Все члены семейства обладают общими характерными чертами: 1) содержат цинк в активном центре и относятся к кальцийзависимым протеиназам, ингибируются хелатными агентами; 2) каталитический домен содержит мотив HEXHXXGXH, три остатка гистидина которого связывают атом цинка в активном центре; 3) обладают сходной доменной структурой; 4) гидролизуют один или несколько компонентов матрикса и базальных мембран; 5) секретируются в виде проферментов, пропептидный домен содержит консервативную последовательность, которая отвечает за активацию про-ММП; 6) проферменты активируются рядом протеиназ, тиолмодифицирующими агентами и хаотропными реагентами; 7) ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами; 8) последовательности кДНК всех ММП имеют высокую степень гомологии с кДНК коллагеназы; 9) промоторные участки генов содержат несколько сходных регуляторных последовательностей. Представители семейства ММП на основании данных по субстратной специфичности и доменной структуре объединяются в подсемейства, основные характеристики которых представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Таблица 1. Классификация матриксных металлопротеиназ (ММП)*

Ферменты	ММП	Мол. масса		Субстраты
		Профермент	Активная форма	
I. Коллагеназы (коллагеназы I типа)				
Интерстициальная коллагеназа (КФ 3.4.24.7)	ММП-1	52000; 56000	41000; 45000	Коллагены I–III, VII, X, желатины, энтактин, аггрикан, казеин, α_2 -макроглобулин
Коллагеназа нейтрофилов (КФ 3.4.24.34)	ММП-8	75000	65000	Коллагены I–III, аггрикан, связывающий белок
Коллагеназа 3	ММП-13	65000	55000	Коллагены I–III, желатины, аггрикан
Коллагеназа 4	ММП-18			Коллаген I
II. Желатиназы (коллагеназы IV типа)				
Желатиназа А (КФ 3.4.24.24)	ММП-2	72000	67000	Желатины, коллагены I, IV, V, VII, XI, ламинин, фибронектин, аггрикан, эластин
Желатиназа В (КФ 3.4.24.35)	ММП-9	92000	84000	Желатины, коллагены III–V, XIV, аггрикан, эластин
III. Стромелизины				
Стромелизин 1 (КФ 3.4.24.17)	ММП-3	57000; 59000	54000; 28000	Протеогликаны, ламинин, желатины, фибронектин, про-ММП-1, -7, -8, -9, коллагены III–V, IX, X
Стромелизин 2 (КФ 3.4.24.22)	ММП-10	57000	45000; 28000	Протеогликаны, желатин, коллагены III–V, IX, ламинин, фибронектин, аггрикан
IV. Группа неклассифицированных ММП				
Матрилизин (КФ 3.4.24.23)	ММП-7	28000	19000	Протеогликаны, фибронектин, ламинин, желатины, энтактин, коллаген V, эластин
Стромелизин 3	ММП-11	55000	45000; 28000	Фибронектин, ламинин, желатин, коллаген IV, аггрикан, α_1 -протеиназный ингибитор, α_2 -макроглобулин
Металлоэластаза	ММП-12	53000	45000; 22000	Эластин
МТ-ММП-1	ММП-14	66000		Коллагены I–III, витронектин, фибронектин, про-ММП-2, про-ММП-13
МТ-ММП-2	ММП-15			Активирует про-ММП-2
МТ-ММП-3	ММП-16			Неизвестно
МТ-ММП-4	ММП-17			»

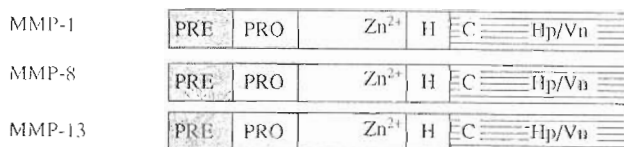
* ММП-4 [7] и ММП-6 [8] отсутствуют в таблице, так как они описаны только в одной лаборатории и данные о них не получили пока дальнейшего подтверждения. ММП-5 идентифицирована с ММП-2.

Структура ММП

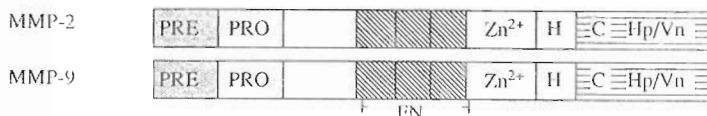
В настоящее время клонированы кДНК всех основных представителей ММП, установлена аминокислотная последовательность ММП, в которой выделены функциональные домены (рис. 1). В 1994 г. была получена кристаллическая структура каталитического домена интерстициальной коллагеназы – ММП-1 [9, 10] и коллагеназы нейтрофилов – ММП-8 [11, 12]. В 1995 г. получена кристаллическая структура всей молекулы ММП-1 [13]. В 1996–97 гг. проведен рентгеноструктурный анализ комплексов каталитических доменов ММП-3 и ММП-8 с ингибиторами [14, 15]. Анализ первичной структуры показал, что ММП содержат несколько постоянных функциональных доменов [4–6]. Все ММП синтезируются как препробелки и секретируются как профер-

менты. В качестве первого домена ММП рассматривается сигнальный пептид, так называемый “пре”-домен, который обеспечивает направленную секрецию молекулы. Он состоит, как правило, из 18–20 а.о. и удаляется в процессе секреции. Латентная форма, или профермент, содержит “пропептидный” домен, состоящий из 77–87 а.о. В состав этого домена входит консервативная последовательность PRCG(V/N)PD, содержащая неспаренный остаток цистеина, который связан с ионом цинка активного центра, – так называемый цистеиновый выключатель (см. ниже). Активация профермента сопровождается диссоциацией Zn^{2+} -Cys-связи и отщеплением полипептида с M 4000–15000 Да. Основная часть активной молекулы ММП состоит из двух участков – N- и C-концевых доменов. N-Концевой – каталитичес-

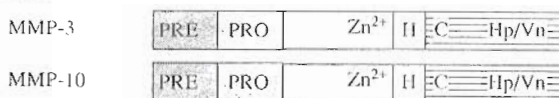
I. Коллагеназы



II. Желатиназы



III. Стромелизины



IV. Группа неклассифицированных протеиназ

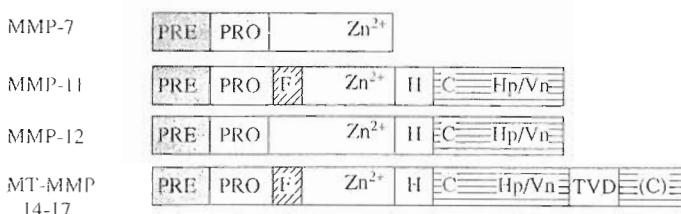


Рис. 1. Доменная структура пре-про-MMP: PRE – предомен, PRO – продомен, Zn²⁺ – каталитический, Hh/Vn – гемопексин/витронектиновый, H – связывающий, C – C-концевой, F – фурираспознающий, FN – фибронектиновый, TVD – трансмембранный домены.

кий домен (160–260 а.о.), а C-концевой – связывающий домен (200–230 а.о.). N-Концевой каталитический домен содержит цинксвязывающий участок NEXXHXXGXXH, в который входят три остатка His, связывающие цинк в каталитическом центре, и остаток Glu, принимающий участие в катализе. C-Концевой домен отвечает за связывание с субстратами и ингибиторами. Его последовательность сходна с последовательностью гемопексина – белка плазмы крови, связывающего гем, и витронектина – белка, участвующего в адгезии клеток. Между N- и C-доменами находится небольшой связывающий домен (hinge), который, по-видимому, важен для проявления субстратной специфичности. Кроме того, в структуре желатиназ (MMP-2, MMP-9) в N-концевом домене выделен так называемый фибронектиновый домен, содержащий три повторяющиеся последовательности по 58 а.о. (см. рис. 1), которые сходны с последовательностью фибронектина, за что и получили свое название. Этот домен участвует в связывании желатиназов и коллагенов желатиназами. MMP-11 и MT-MMP содержат домен, ответственный за их связывание и активацию фурином, – так называемый фуриновый домен. MT-MMP содержит также трансмембранный домен, состоящий из 24 гидрофобных остатков.

Рентгеноструктурные исследования (рис. 2) N-концевых каталитических доменов интереси-

циальной коллагеназы и коллагеназы нейтрофилов показали [9–12], что их структуры очень сходны. Из рис. 2 видно, что каталитический домен состоит из двух основных участков – “верхнего”, представленного пятью β-структурами, и “нижнего”, содержащего три α-цепи, а между ними находится ряд связывающих полипептидных петель. “Верхняя” часть домена отделена от “нижней” части глубокой щелью, в которой расположен активный центр фермента: три остатка гистидина в положениях 197, 201, 207, связывающие атом цинка, и остаток глутаминовой кислоты – 198, участвующий в катализе. Кроме того, в “верхнем” домене находятся дополнительный атом цинка и два атома кальция, выполняющие структурную функцию. В положении 215 находится остаток метионина, отвечающий за “метиониновый поворот”, по присутствию которого в структуре четыре семейства цинковых металлопротеиназ названы метцинкинами [16, 17]. На N-конце активного фермента находится остаток Phe79 (по нумерации аминокислотных остатков в проферменте), который образует солевой мост с Asp232, что важно для связывания субстрата. Рентгеноструктурное исследование полной молекулы MMP-1 показало [13], что C-домен фермента состоит из четырех закрученных антипараллельных β-структур, стабилизированных ионом Ca²⁺, в результате чего формируется четырехлопастная “пропеллерная” структура. N-Концевой каталитический

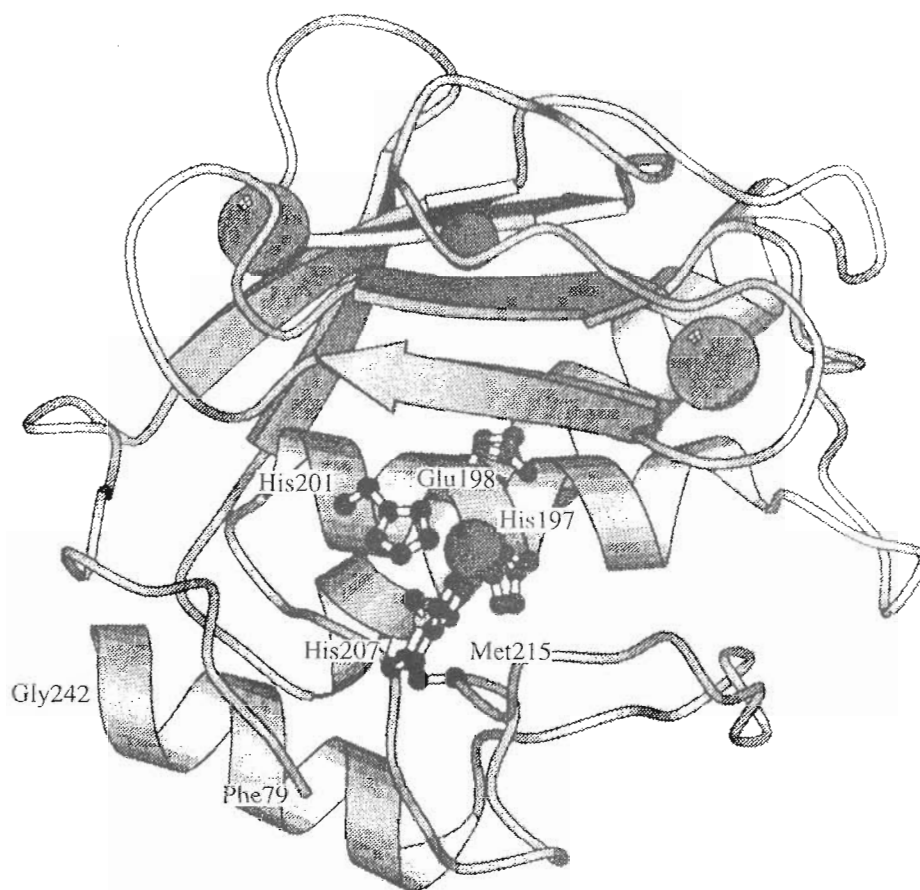


Рис. 2. Модель каталитического домена MMP-8 человека [11]. N-Концевой (верхний) домен состоит из пяти β -структур, С-концевой (нижний) – из трех α -спиральных петель. Они разделены глубокой щелью, в которой находится каталитический Zn^{2+} , координированный с His197, His201, His207. Верхний домен содержит дополнительный ион Zn^{2+} (меньшие заштрихованные круги) и два иона Ca^{2+} (большие заштрихованные круги), выполняющих структурные функции. N-Концевой остаток Phe79 образует солевой мостик с карбоксильной группой остатка Asp232, который находится в С-концевой петле.

домен соединен с С-доменом с помощью связывающего участка, богатого пролином и содержащего 17 а.о. Этот участок обеспечивает, по-видимому, подвижность структуры MMP-1 в растворе.

Характеристика подсемейств матриксиннов. Субстратная специфичность MMP

Коллагеназы. К первому, наиболее изученному подсемейству MMP относятся коллагеназы. В настоящее время известны четыре представителя этого семейства: интерстициальная коллагеназа, или коллагеназа I типа (MMP-1), коллагеназа нейтрофилов (MMP-8), коллагеназа 3 (MMP-13), коллагеназа 4 (MMP-18). MMP-1 – первый тканевый фермент, который гидролизует спиральную область коллагена – была обнаружена в 1962 г. в хвосте лоповастика в период метаморфоза [18]. В настоящее время известно, что MMP-1 синтезируется рядом клеток: нормальными и трансформированными фибробластами, хондроцитами,

эпителиальными клетками, макрофагами [1–6]. MMP-8 была открыта в нейтрофилах [19], за что и получила название нейтрофильной коллагеназы. MMP-3 найдена в клетках карциномы грудной железы [20], а также в клетках костной ткани грызунов [21]. Новая MMP-18 обнаружена в тканях метаморфизирующих головастиков *Xenopus laevis* [22]. Своё название коллагеназы получили за способность гидролизовать нативный коллаген в спиральной области. Все четыре MMP гидролизуют интерстициальные коллагены по связи Gly-Leu(III), расположенной на расстоянии 1/4 длины молекулы от С-конца.

В последние годы было показано [1–6], что коллагеназы обладают более широкой специфичностью, чем считалось ранее. В настоящее время коллагеназу I, или коллагеназу I типа (MMP-1, которая получила своё название за способность расщеплять коллаген I типа), стали называть интерстициальной коллагеназой, чтобы подчеркнуть её способность гидролизовать три

интерстициальных коллагена – типы I, II и III, которые существенно отличаются друг от друга. Более того, этот фермент гидролизует минорные коллагены типов VII и X, а также желатины разных коллагенов, белки соединительно-тканного матрикса: энтактин, аггрикан и, кроме того, казеин, α_2 -макроглобулин и синтетические субстраты, которые по своей последовательности соответствуют гидролизуемой области в коллагене и α_2 -макроглобулине [1, 6].

Лучшим субстратом для MMP-1 является α_2 -макроглобулин [23]. Значение k_{cat}/K_m ($M^{-1} \text{ ч}^{-1} \times 10^{-4}$) для α_2 -макроглобулина равно 280, для различных видов коллагенов – от 0.1 до 11, а для синтетического октапептида – 0.01. В коллагене и α_2 -макроглобулине MMP-1 гидролизует связи 775–776 и 679–680 в последовательностях Gly-Pro-Gln-Gly⁷⁷⁵-Ile⁷⁷⁶(Leu)-Ala-Gly-Gln и Gly-Pro-Glu-Gly⁶⁷⁹-Leu⁶⁸⁰-Arg-Val-Gly соответственно [24]. Высокая чувствительность α_2 -макроглобулина к действию MMP-1 может быть объяснена сочетанием соответствующей последовательности и локальной конформации в определенном участке полипептидной цепи субстрата. Значение k_{cat} для октапептидов в 100–300 раз, а K_m в 3000–4000 раз выше, чем для коллагенов [25–27]. Из этих данных следует, что молекула коллагена значительно эффективнее, чем синтетические субстраты, связывается коллагеназами. В синтетических субстратах в положении P_1 для MMP-1 и MMP-8 предпочтительно наличие остатка Ala, в положении P_1' для обоих ферментов – остатков Leu, Ile и Met, а в положении P_2' – Trp или Phe [25, 26]. Известно, что клонированные каталитические домены MMP-1 и MMP-8 сохраняют активность в отношении денатурированных белков, но не способны гидролизовать нативный коллаген [28, 29]. Этот факт свидетельствует о том, что для эффективного связывания коллагеназами коллагена требуется достаточно протяженный участок его структурированной молекулы. Установлено, что С-концевой домен коллагеназ определяет их специфическое связывание. Однако про-MMP-1 не связывается с коллагеном [28, 30]. Эти данные предполагают, что для взаимодействия с коллагеном требуются и каталитический, и С-концевой домены.

Рентгеноструктурный анализ комплексов каталитического домена MMP-8 с ингибиторами показал, что последние взаимодействуют с S_1 - S_3 -участком фермента и связывают каталитический атом цинка [15]. Однако механизм гидролиза трипептидной спирали коллагена коллагеназами до сих пор неизвестен.

Желатиназы. Второе подсемейство матриксиннов представляют желатиназы, или коллагеназы

IV типа, – желатиназа А (MMP-2) и желатиназа В (MMP-9). MMP-2 синтезируется многими нормальными и опухолевыми клетками и секретируется в виде предшественника с M 72 кДа. MMP-9 с M 92 кДа была обнаружена в нейтрофилах и макрофагах, а также в фибробластах, хондроцитах и Т-лимфоцитах после стимуляции их цитокинами, форболовым эфиром, онкогенами, а также в инфицированных клетках [1–6]. Оба фермента интенсивно гидролизуют желатины, получаемые из различных типов коллагенов, в связи с чем их стали называть желатиназами. Название этих ферментов – коллагеназы IV типа – считается неудачным, так как кроме коллагена IV типа эти ферменты могут гидролизовать коллагены других типов, а также ряд белков соединительно-тканного матрикса, в том числе и эластин (см. табл. 1). Кроме того, желатиназы значительно лучше гидролизуют коллаген V типа, чем коллаген IV типа, а MMP-2 расщепляет коллаген I типа по той же связи, что и MMP-1. MMP-2 в отличие от MMP-9 гидролизует фибронектин, ламинин и большой тенасцин-С-белок, а MMP-9 расщепляет энтактин и коллаген XIV типа.

Первичная структура MMP-2 и MMP-9 из разных источников определена по кДНК [6]. Оба фермента имеют три повторяющиеся последовательности по 58 а.о., которые составляют фибронектиновый домен, отвечающий за связывание ферментов с фибронектином, желатинами, коллагенами I и IV типов и ламинином. Делеция в фибронектиновом домене MMP-2 [30а] не влияла на активность фермента по синтетическим субстратам и на эффективность взаимодействия его с эндогенными ингибиторами, но снижала активность в отношении желатина и изменяла картину гидролиза коллагена IV типа. Предполагается, что фибронектиновый домен влияет на взаимодействие MMP-2 с матриксом. Желатиназы гидролизуют коллагены по тем же связям, что и коллагеназы, но в коллагене IV типа гидролизуемая желатиназами связь расположена на расстоянии 3/4 длины молекулы с С-конца. Исследование гидролиза синтетических пептидных субстратов показало, что желатиназы имеют специфичность, сходную с другими матриксинами. В положении P_1 они предпочитают остатки Gly или Ala, а в положении P_1' – алифатические или гидрофобные остатки, при этом субстрат должен содержать не менее трех остатков с обеих сторон от гидролизуемой связи [25].

Рентгеноструктурный анализ каталитического домена желатиназ проведен в 1994 г. [11, 12]. Показано, что его пространственная структура очень сходна со структурой каталитического домена коллагеназ [9, 10].

Стромелизины. Третье семейство MMP представляют два фермента, названных стромелизи-

Таблица 2. Протеиназы, активирующие проферменты матриксных металлопротеиназ

Профермент	Активатор
про-MMP-1	Трипсин, плазмин, плазменный калликреин, химаза, MMP-3 и MMP-7
про-MMP-2	MT-MMP, MMP-1, MMP-7
про-MMP-3	Плазмин, плазменный калликреин, химаза, трипсин, химотрипсин, катепсин G, эластаза нейтрофилов, термолитин (но не MMP)
про-MMP-7	Трипсин, MMP-3, плазмин (слабо), эластаза нейтрофилов
про-MMP-8	MMP-3, тканевый калликреин, эластаза нейтрофилов, катепсин G, трипсин, MMP-13
про-MMP-9	MMP-3, трипсин, химотрипсин (слабо), катепсин G, плазмин, MMP-7
про-MMP-10	Трипсин, химотрипсин, плазмин
про-MMP-11, -14, -15, -16, -17	Фурин

нами, – стромелизин-1 (MMP-3) и стромелизин-2 (MMP-10) [1–6, 31, 32]. Данные по клонированию кДНК и аминокислотной последовательности позволили идентифицировать как стромелизины ряд ранее исследованных ферментов: транзины, протеогликаназу, активатор проколлагеназы [1–6, 32]. MMP-3 продуцируется многими клетками соединительной ткани, но в очень незначительных количествах. Однако действие на эти клетки таких факторов, как цитокины, факторы роста, форболовый эфир, онкогены, приводит к резкой стимуляции синтеза как MMP-3, так и MMP-10 [2–6].

Следует подчеркнуть, что ни один из стромелизинов не гидролизует спиральную область молекул интерстициальных коллагенов, а только их телопептидные, т.е. неспирализованные, концевые участки. Оба фермента гидролизуют ряд компонентов матрикса, включая аггрикан, фибронектин, ламинин, коллаген IV типа. MMP-3 активирует про-MMP-1, -7, -8, -9, т.е. выступает физиологическим регулятором активности этих ферментов (табл. 2). Для эффективного гидролиза стромелизины, как и другие матриксинзы, требуют большой субстратсвязывающий участок. В положении P_1' они предпочитают алифатические или гидрофобные остатки, в то время как природа остатков в позиции P_1 мало влияет на эффективность гидролиза. В позициях P_2 и P_3 предпочтительнее остатки Leu и Pro соответственно, а в позиции P_2' – остатки ароматических аминокислот. Рентгеноструктурный анализ комплекса MMP-3 с эндогенным ингибитором проведен в 1996 г. (см. ниже) [14].

Группа неклассифицированных MMP. К этой группе MMP относятся ферменты, которые по своей структуре и функции существенно отличаются от представителей рядыщихся трех подсемейств MMP: матрилизин (MMP-7), стромелизин-3 (MMP-11), металлоэластаза макрофагов (MMP-12) и четыре матриксные металлопротеи-

назы мембранного типа MT-MMP (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17).

Матрилизин (MMP-7), или PUMP-1 (putative metalloproteinase), в отличие от других матриксинзов не содержит С-концевого домена [1–6, 25, 33, 34]. Фермент был обнаружен при скрининге кДНК стромелизина как последовательность, соответствующая белку с потенциальными свойствами металлопротеиназы. Трансфекция этой последовательности в клетки позволила получить белок с M 28 кДа, который активировался аммиофенилмеркуриацетатом (APMA), в результате чего отщеплялся пептидный компонент с M 7 кДа. Молекулярная масса активного фермента – 19–21 кДа. MMP-7 ингибировалась EDTA, 1,10-фенантролином и тканевыми ингибиторами MMP. Впоследствии подобный фермент был обнаружен в матке крысы при резорбции, а также в железистом эпителии, моноцитах, эндометрии, в ряде аденокарцином и других тканях. MMP-7 оказалась достаточно сильной протеиназой. Фермент гидролизует ряд белков матрикса (фибронектин, ламинин, эластин, аггрикан, коллаген V типа), но не гидролизует интерстициальные коллагены – I, II, III типов и коллаген базальных мембран – IV типа. MMP-7 требует наличия остатка Leu в положении P_1' , хотя допускаются и другие гидрофобные и алифатические остатки. В положении P_1 предпочтительны остатки Gly и Ala.

Стромелизин-3 (MMP-11) по своим свойствам и структуре существенно отличается от стромелизинов 1 и 2 и поэтому исключен из подсемейства стромелизинов. MMP-11 состоит из типичных для матриксинзов структурных доменов [4–6]. Однако между продоменом и каталитическим доменом содержится 10 дополнительных остатков, которые отвечают за активацию про-MMP-11 фурином [35–37]. Фермент найден в стромальных клетках, плаценте, матке и других тканях. Рекомбинантная MMP-11 мыши обладала слабой активностью в отношении белков матрикса: аггрикана, фибронектина, ламинина, коллагена IV

типа, а также желатина, α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина. Фермент очень нестабилен в растворе [6].

Металлоэластаза (ММР-12) обладает доменной структурой, типичной для матриксинов. Последовательность ММР-12 человека на 49% идентична последовательности ММР-1 и ММР-3 [6, 38]. Фермент обнаружен в макрофагах, синтез его существенно стимулируется липополисахаридами. ММР-12 гидролизует эластин, активность фермента в отношении других субстратов неизвестна [6].

ММР мембранного типа. В 1994–1996 гг. были обнаружены четыре ММР, которые обладали уникальным свойством – они локализовались на поверхности клетки и не секретировались в среду. Ферменты получили название “ММР мембранного типа” (МТ-ММР) [5, 6, 39, 40]. Наиболее изучена МТ-ММР-1. Структура МТ-ММР-1, или ММР-14, была в основном идентична структуре матриксинов. Однако в ней обнаружены два дополнительных домена – трансмембранный, состоящий из 24 гидрофобных остатков, и домен из 11 а.о. между продоменом и каталитическим доменом, аналогичный фуриновому домену в ММР-11, ответственному за активацию про-ММР-14. Активный фермент ингибируется эндогенным тканевым ингибитором TIMP-2 и активирует про-ММР-2, но не про-ММР-9. Он гидролизует ряд белков матрикса, что указывает на возможность достаточно драматических событий в перичеселлюлярном пространстве в случае значительной активности этих МТ-ММР. Наиболее высокая активность ферментов обнаружена в легких, плаценте и почках, при онкогенной трансформации наблюдалось повышенное содержание МТ-ММР в клетках.

Регуляция активности ММР. Активность ферментов в тканях зависит от уровня их генов и от наличия активаторов и ингибиторов ферментов в окружающей среде. ММР в обычных условиях содержатся в тканях в незначительных количествах. Эти протеиназы относятся к “индуцируемыми” ферментам, синтез которых на уровне транскрипции контролируется рядом факторов: цитокинами, факторами роста, химическими соединениями (форболовый эфир, липополисахариды, колхицин, цитохалазины и др.), факторами, действующими на поверхность клетки (конканавалин А, фрагменты фибронектина, RGD-пептиды и др.), факторами, тормозящими уровень синтеза (глюкокортикоиды, эстроген, прогестерон и др.). Действие этих факторов зависит от типа клеток и вида животного [1–6]. Анализ промоторов ММР показал, что они содержат общие элементы, отвечающие за механизмы регуляции экспрессии генов глюкокортикоидами, эстрогеном, прогестероном и др. [5, 6].

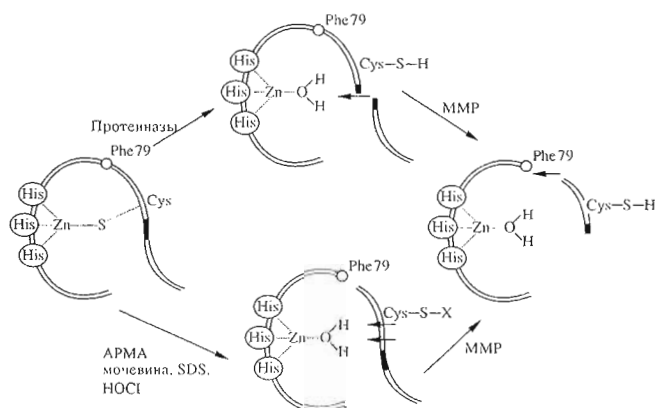


Рис. 3. Ступенчатая активация про-ММР с помощью химических агентов и протеиназ. На первом этапе активатор действует на внутренний участок пропептида и дестабилизирует в нем связь Zn^{2+} -Cys. При действии химических реагентов часть пропептида удаляется за счет внутримолекулярного гидролиза. X – химический реагент. В случае действия протеиназы происходит расщепление внутримолекулярной связи(ей) и образуется промежуточный(ые) продукт(ы) с частичной активностью. — участок, определяющий специфическое действие протеиназы. Полное удаление пропептида осуществляется действием активных форм ММР.

На посттрансляционном уровне в физиологических условиях известны два основных пути регуляции активности ферментов: 1) активация зимогенов и 2) взаимодействие с эндогенными ингибиторами. Все зимогены ММР содержат в пропептиде консервативную последовательность PRCGV/NPD в пропептиде, в которую входит остаток Cys. Рентгеноструктурные исследования показали, что этот остаток образует координационную связь с атомом Zn^{2+} в активном центре и локализован недалеко от С-конца пропептидных фрагментов ММР. Активация проферментов *in vitro* может происходить с помощью протеиназ, а также тиолмодифицирующих и хаотропных агентов. В обоих случаях активация, по-видимому, происходит ступенчато и на конечном этапе участвуют некоторые ММР, уже находящиеся в активной форме.

Активация ММР химическими агентами. Про-ММР могут быть активированы тиолмодифицирующими агентами, APMA (аминофенилмеркуриацетатом), иодацетамидом, этилмалеимидом, окисленным глутатионом (GSSG), хаотропными агентами и при нагревании [6].

Предложен механизм активации про-ММР с участием “цистеинового выключателя” [41], содержащего в пропептиде консервативную последовательность PRCGV/NPD, остаток Cys которой связан с цинком активного центра (рис. 3). При взаимодействии с активатором происходит разрыв координационной связи и высвобождение иона Zn^{2+} , а остаток цистеина реагирует с активирующим реагентом и таким образом предотвращает

Таблица 3. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP)

Ингибиторы	Мол. масса, Да	ММР-мишени
TIMP-1	29000	Коллагеназа-1, желатиназа В > желатиназа А ≧ МТ-ММР-1
TIMP-2	21000	Желатиназа А > стромелизин-1, желатиназа В, МТ-ММР-1
TIMP-3	24000–25000	Желатиназа А = желатиназа В > МТ-ММР-1
TIMP-4	Не определена	Неизвестен
imp-a	29000	»
imp-b	30000	»

ется реассоциация остатка Cys с Zn^{2+} . В таком ферменте может происходить внутренняя перестройка, в результате чего гидролизуются одна-две связи в пропептиде и возникают формы ферментов с частичной активностью (рис. 3). Так, в случае про-ММР-1 при действии АРМА образуются продукты с M 47 и 42 кДа, которые обладают 15–40% максимальной активности фермента. Последующая активация этих продуктов с помощью ММР-2 или ММР-7 приводит ММР-1 к полной активной форме [42].

Активация протеиназами. Про-ММР активируются рядом протеолитических ферментов (табл. 2). В большинстве случаев активация проферментов происходит ступенчато: на первой ступени протеиназа-активатор атакует участок пептидной цепи, локализованный в середине пропептида, в результате чего образуется промежуточный продукт с незначительной активностью (рис. 3). На следующей ступени остаток пропептида удаляется с помощью внутримолекулярной реакции или при действии других активных форм ММР.

Последовательность в гидролизуемом участке пропептида определяет тип протеиназ, способных активировать данную ММР. Так, последовательность $Glu^{33}-Lys-Arg-Arg-Asn^{37}$ в про-ММР-1 предполагает участие в процессе активации трипсина, плазмина и плазменного калликреина, но не химотрипсина или эластазы нейтрофилов, в то время как последовательность $Phe^{34}-Val-Arg-Arg-Lys-Asp^{39}$ в про-ММР-3 предполагает участие в активации профермента всех перечисленных выше протеиназ [6]. Ступенчатая активация установлена и для других ММР: ММР-7 и ММР-9 активируются с помощью трипсина и ММР-3 соответственно [5, 6]. Про-ММР-11 и про-ММР-14 имеют уникальный внутриклеточный механизм активации с помощью фурина – протеиназы, ассоциированной с аппаратом Гольджи [36]. Следует отметить, что для проявления полной активности ММР требуется наличие N-концевого Phe^{79} (нумерация аминокислотных остатков по последовательности в проферменте), что показано для ММР-1, ММР-8, ММР-3, а в последнем случае

ступенчатая активация связана с проявлением специфичности фермента [6].

Активация прожелатиназы А. Процесс активации прожелатиназы А (про-ММР-2) отличается существенными особенностями по сравнению с другими ММР. Этот фермент активируется АРМА, а также с помощью автолиза, который имеет концентрационно-зависимый характер и степень которого возрастает в присутствии гепарина. Однако про-ММР-2 не активируется большинством протеиназ, которые активируют другие ММР. По-видимому, это связано с присутствием в пропептиде двух цистеинов, стабилизирующих структуру [6]. ММР-1 и ММР-7 активируют про-ММР-2 с незначительной скоростью, причем активация существенно усиливается в присутствии гепарина [43]. Однако в качестве основного физиологического активатора этого зимогена в нормальных и неопластических клетках выступает мембраносвязанная ММР (МТ-ММР-1). Предполагается, что активация зимогена происходит через образование тройного комплекса на поверхности клетки – МТ-ММР-1/TIMP-2/про-ММР-2, в котором МТ-ММР-1 инициирует отщепление пропептида и активацию ММР-2 [44].

Эндогенные ингибиторы ММР. Активность ММР в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами ММР – TIMP (табл. 3). В настоящее время хорошо изучены три TIMP из различных тканей человека [5, 6], кроме того, сообщается о существовании трех дополнительных TIMP – imp-a, imp-b и TIMP-4 [45]. TIMP связываются с про-ММР и активными ММР стехиометрически, ингибируя таким образом как автокаталитическую активацию латентных форм ММР, так и активные ферменты. TIMP различаются по их специфическому действию на ММР. Так, TIMP-1 значительно лучше ингибирует желатиназу В (ММР-9), в то время как TIMP-2 подавляет активность желатиназы А (ММР-2). Ингибиторы могут быть инактивированы с помощью ряда протеиназ – трипсина, химотрипсина, стромелизина-3 и эластазы нейтрофилов [6]. КДНК TIMP-1-, -2, -3 клонированы, установлена аминокислотная последовательность этих ингибиторов. Показано, что молекулы ингибиторов

включают два домена, содержащие по три дисульфидные связи. N-Концевой домен отвечает за ингибирование MMP, а C-концевой способствует взаимодействию с ферментами. В 1997 г. проведен рентгеноструктурный анализ комплекса каталитического домена MMP-3 и TIMP-1, который позволил судить о механизме действия этого ингибитора [15]. Установлено, что TIMP-1 (белок, состоящий из 184 а.о.) имеет форму удлиненного клина, длинный край которого, содержащий пять различных участков цепи, полностью блокирует всю длину щели активного центра MMP-3. Сегменты ингибитора – Cys¹-Thr-Cys-Val⁴ и Ser⁶⁸-Val⁶⁹-Cys⁷⁰, соединенные дисульфидной связью, блокируют цинк каталитического центра, при этом Cys1 связывается с цинком активного центра, а боковая цепь Thr2 втягивается в “специфический карман” MMP-3. Полученные данные предполагается использовать для создания новых синтетических ингибиторов как потенциальных лекарственных средств.

В тканях MMP могут ингибироваться также α_2 -макроглобулином, который способен нековалентно связываться с этими ферментами. До 95% ингибированной коллагеназы в плазме крови находятся в комплексе с α_2 -макроглобулином. Предполагается, что α_2 -макроглобулин выступает основным регулятором коллагенолиза в физиологических жидкостях [6].

Биологические функции MMP. В нормальных физиологических условиях матриксинасы играют центральную роль в процессах морфогенеза, ремоделирования и резорбции тканей. Они принимают участие в деструкции матрикса при ряде заболеваний (пародонтиты, хронические язвы роговой оболочки глаза, а также процессы инвазии и метастазирования опухолей).

Матриксинасы в физиологических условиях секретируются из клеток в очень незначительных количествах. Одной из характерных особенностей синтеза этих ферментов является его способность к индукции, т.е. синтез и секреция MMP могут контролироваться многими факторами. Среди них: 1) факторы, действующие на поверхность клетки (конканавалин А, RGD-пептиды, фрагменты фибронектина, интегринины и др.); 2) ряд химических соединений (форболовые эфиры, липополисахариды, колхицин, простагландин Е и др.); 3) цитокины и факторы роста (интерфероны, эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухолей и др.); 4) физические факторы (тепловой шок, облучение). Влияние этих факторов на экспрессию MMP установлено при ряде физиологических и патологических состояний.

Эмбриональное развитие и морфогенез. В процессах эмбрионального развития и морфогенеза деструкция соединительно-тканного матрикса является центральной, критической стади-

ей. Экспериментально на мышах было показано, что на стадии имплантации эмбриональных клеток в матку в них экспрессируются гены MMP-1, -2, -3 и особенно MMP-9, а также TIMP-1. В клетках материнской ткани, окружающей эмбрион, в течение 5–6 дней экспрессируется ген TIMP-3 (ингибитора желатиназ), но экспрессии и синтеза TIMP-1 и -2 ни в материнских, ни в эмбриональных клетках не наблюдалось. Определенное соотношение синтеза MMP и специфических эндогенных ингибиторов обеспечивает внедрение эмбриона в стенку матки [46, 47].

Метаморфоз. В период метаморфоза травоядные головастики становятся плотоядными лягушками. Это превращение сопровождается целым каскадом изменений в пищеварительном тракте. Клетки первичного эпителия подвергаются апоптозу, происходит его замена вторичным складчатым эпителием. Высокий уровень стромелизина-3 (MMP-11) был найден в кишечнике головастика в период метаморфоза, который был индуцирован тиреоидным гормоном, а также в его хвосте, но не при развитии задних конечностей. Предполагается, что тканевое ремоделирование вызывается стромелизином-3 и, возможно, другими матриксинами, что приводит к обширной гибели клеток в период метаморфоза. Ранее отмечалось участие коллагеназы I типа в этих процессах [48].

Ангиогенез. Образование новых кровеносных сосудов – необходимый этап в процессах развития организма, заживления ран и воспаления. Процесс требует отделения эндотелиальных клеток от базальных мембран и их миграции через соединительно-тканый барьер. Во время миграции клетки эндотелия продуцируют АП и ряд MMP, которые облегчают миграцию клеток. Ряд факторов, стимулирующих ангиогенез (фактор роста фибробластов, эндотелиальный фактор роста, TGF- α и др.), стимулируют и продукцию MMP. MMP-1, -2, -3 и -9 были обнаружены в стимулированных эндотелиальных клетках; уровень каждого фермента зависел от источника и вида клеток. Действие ингибиторов MMP, в том числе TIMP-1, на инвазивный процесс эндотелиальных клеток подтверждает участие MMP в ангиогенезе [49, 50].

MMP в процессе канцерогенеза. Участие MMP в опухолевой трансформации, а также в процессах инвазии и метастазирования опухолей хорошо доказано *in vitro* и *in vivo*. Несколько MMP было впервые клонировано из генов опухолевых клеток (желатиназа А, желатиназа В, коллагеназа 3, матрилизин, стромелизин-1, стромелизин-2, МТ-MMP-1, МТ-MMP-4), или кодирующая их последовательность была обнаружена в генах метастатических опухолей (стромелизин-3) [5, 6, 51–53]. MMP были найдены в опухолях человека, локализованных в легких, желудке, пря-

мой кишке, простате и др. Большой материал по экспрессии ММР в процессе канцерогенеза получен в модельных экспериментах на клеточных культурах. В последнее время увеличивается число данных о том, что профиль содержания ММР *in vitro* не соответствует ситуации *in vivo*. Опухолевые клетки экспрессируют гораздо больше ММР в культуре, чем в тканях организма, как без индукции, так и после индукции онкогенами, факторами роста, цитокинами и др. В этих случаях не учитывалось влияние окружающих тканей хозяина. Экспрессия протеиназ при онкологических заболеваниях не ограничивается неопластическими клетками, она происходит и в окружающих стромальных клетках. Например, при карциномах различные стромальные клетки (активированные фибробласты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки и др.) экспрессируют коллагеназу-1, желатиназы А и В, металлоэластазу, стромелизины 1 и 3. В то же время только в клетках карциномы грудной железы, а не в стромальных клетках экспрессируется коллагеназа-3 (ММР-13). В карциномах прямой кишки, легких, простаты экспрессируется матрилизин – ММР-7. В карциноме грудной железы матрилизин был обнаружен как в клетках опухоли, так и в ассоциированных с опухолью фибробластах.

Полученные многочисленные данные свидетельствуют о том, что увеличенная экспрессия ММР коррелирует с деструктивными изменениями в матриксе и с опухолевым фенотипом клеток, а также зависит от вида опухоли и ткани [4–6, 51–53]. В настоящее время сделан еще один важный шаг в понимании молекулярных основ регуляции процесса инвазии на уровне межклеточного взаимодействия. Известно, что инвазия зависит от кооперации процессов адгезии и протеолиза. Интегрины рассматриваются как молекулы адгезии, выполняющие функции внеклеточных рецепторов матрикса. Установлено, что ММР-2 может быть локализована в активной форме на поверхности инвазирующих клеток путем взаимодействия с интегрином $\alpha\beta 3$ [53]. Комплексы с интегрином обнаружены на поверхности эндотелиальных клеток (в процессе ангиогенеза) и клеток меланомы. Эти данные указывают на участие единого рецепторного механизма в регуляции процессов деградации матрикса и миграции клеток, что в конечном счете обеспечивает инвазию и метастазирование. Решающим фактором в действии ММР является соотношение ферментов и их эндогенных ингибиторов (ТИМР) в клетках опухоли и хозяина. Получены многочисленные данные об эффективном ингибировании процессов инвазии и метастазирования в системах *in vitro* и на экспериментальных животных [52]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по разработке ингибиторов

ММР как перспективных лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Woessner J.F. // *FASEB J.* 1991. V. 5. P. 2145–2154.
2. Matrisian L.M. // *Bioassays.* 1992. V. 14. P. 455–463.
3. Burkedal-Hansen H., Moore W.G., Bodden M.K., Windsor L.G., Burkedal-Hansen B., De Carlo A., Engler J.A. // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1993. V. 4. P. 197–250.
4. Соловьева Н.И. // *Биоорганическая химия.* 1994. Т. 20. С. 143–152.
5. Coussens L.M., Werb Z. // *Chem. Biol.* 1996. V. 3. P. 895–904.
6. Nagase H. // *Zinc Metalloproteinases in Health and Disease* // Ed. N.M. Hooper. L.: Taylor & Francis Ltd., 1996. P. 153–294.
7. Azzo W., Woessner J.F. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. P. 5434–5441.
8. Nakano T., Scott P.G. // *Biochem. Cell Biol.* 1987. V. 65. P. 286–292.
9. Lovejoy B., Cleashy A., Hassell A.M., Longley K., Luther M.A., Weigl D., McGeachan G., McElroy A.B., Drewry D., Lambert M.H., Jordan S.R. // *Science.* 1994. V. 263. P. 375–377.
10. Spurlino J.C., Smallwood A.M., Carlton D.C., Banks T.M., Vavra K.J., Johnson J.S., Cook E.R., Falvo J., Wahl R.C., Pulvino T.A., Wendoloski J.J., Smith D.L. // *Protein Struct. Funct. Genet.* 1994. V. 19. P. 98–109.
11. Bode W., Reinemer P., Huber R., Kleine T., Schnierer S., Tschesche H. // *EMBO J.* 1994. V. 13. P. 1263–1269.
12. Reinemer P., Grams F., Huber R., Kleine T., Schnierer S., Piper M., Tschesche H., Bode W. // *FEBS Lett.* 1994. V. 338. P. 227–233.
13. Li J., Brick P., O'Hare M.C., Sharzynski T., Lloyd L.F., Curry V.A., Clark J.M., Brigg H.F., Hazleman L., Cawston T.E., Blow D. // *Structure.* 1995. V. 3. P. 541–549.
14. Gomisruth F.X., Maskos K., Betz M., Bergner A., Huber R., Suzuki K., Ushida N., Nagase H., Brew K., Bouwens G.P., Bartunik H., Bode W. // *Nature.* 1997. V. 389. P. 77–81.
15. Betz M., Huxley P., Davies S.J., Mushtaq Y., Pieper M., Tschesche H., Bode W., Gomisruth F.X. // *Eur. J. Biochem.* 1997. V. 247. P. 356–363.
16. Bode W., Gomisruth F.X., Stocker W. // *FEBS Lett.* 1993. V. 331. P. 134–140.
17. Stocker W., Grams F., Baumann U., Reinemer P., Gomisruth F.X., McKay D.B., Bode W. // *Protein Sci.* 1995. V. 4. P. 823–840.
18. Gross J., Lapiere C.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1962. V. 48. P. 1014–1022.
19. Macartney H.W., Tschesche H. // *Eur. J. Biochem.* 1983. V. 130. P. 71–78.
20. Freiji J.M.P., Diez-Itza I., Balbin M., Sanchez L.M., Blasco R., Tolivia J., Lopez-Otin C. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 16766–16773.
21. Henriot P., Rousseau G.G., Eeckhout Y. // *FEBS Lett.* 1992. V. 310. P. 175–178.

22. *Stolow M.A., Bauzon D.D., Li J., Sedwick T., Liang V.C.T., Sang Q.A., Shi Y.-B.* // *Mol. Biol. Cell.* 1996. V. 7. P. 1471–1483.
23. *Enghild J.J., Salvesen G., Brew K., Nagase H.* // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. P. 8779–8785.
24. *Sottrup-Jensen H., Birkedal-Hansen H.* // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. P. 393–401.
25. *Fields G.B., Netzel-Arnett S.J., Windsor L.J., Engler J.A., Birkedal-Hansen H., Van Wart H.E.* // *Biochemistry.* 1990. V. 29. P. 6670–6677.
26. *Fields G.B., Van Wart H.E., Birkedal-Hansen H.* // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. P. 6221–6226.
27. *Netzel-Arnett S., Sang Q.-X., Moore W.G.I., Navre H., Birkedal-Hansen H., Van Wart H.E.* // *Biochemistry.* 1993. V. 32. P. 6427–6432.
28. *Hirose T., Patterson C., Pourmotabbed T., Mainardi C.L., Hasty K.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 2569–2573.
29. *Knauper V., Osthus A., DeClerck Y.A., Langley K.E., Blaser J., Tschesche H.* // *Biochem. J.* 1993. V. 291. P. 847–854.
30. *Murphy G., Allan J.A., Willenbrock F., Cockett M.I., O'Connell J.P., Docherty A.J.P.* // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. P. 9612–9618.
- 30a. *Murphy G., Nguyen Q., Cockett M.I., Atkinson S.J., Allen J.A., Knight G.C., Willenbrock F., Docherty A.J.P.* // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 6632–6636.
31. *Wilhelm S.M., Collier I.E., Kronberger A., Eisen A.Z., Marmer B.L., Grant G.A., Bauer E.A., Goldberg G.I.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. V. 84. P. 6725–6729.
32. *Hammani K., Henriet P., Eeckhout Y.* // *Gene.* 1992. V. 120. P. 321–322.
33. *Muller D., Quantin B., Gesnel M.-C., Millon-Collard R., Abecassis J., Breathnach R.* // *Biochem. J.* 1988. V. 253. P. 187–192.
34. *Woessner J.F., Taplin C.J.* // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. P. 16918–16925.
35. *Basset P., Wolf C., Chambon P.* // *Breast Can. Res. Treat.* 1993. V. 24. P. 185–193.
36. *Pei D., Weiss S.J.* // *Nature.* 1995. V. 375. P. 244–247.
37. *Pei D., Majmudar G., Weiss S.J.* // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 25849–25855.
38. *Shapiro S.D., Kobayashi D.K., Ley T.J.* // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 23824–23829.
39. *Sato H., Takino T., Okada Y., Cao J., Shinagawa A., Yamamoto E., Seiki M.* // *Nature.* 1994. V. 370. P. 61–65.
40. *Okada A., Belloc J.-P., Rouyer N., Chenard M.-P., Rio M.-C., Chambon P., Basset P.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. P. 2730–2734.
41. *Van Wart H.E., Birkedal-Hansen H.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. V. 87. P. 5578–5582.
42. *Abramson S.R., Conner G.E., Nagase H., Neuhaus I., Woessner J.R.* // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 16016–16022.
43. *Crabbe T., O'Connell J.P., Smith B.J., Docherty A.J.P.* // *Biochemistry.* 1994. V. 33. P. 14419–14425.
44. *Strongin A.Y., Collier I., Bannikov G., Marmer B.L., Grant G.A., Goldberg G.I.* // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 5331–5338.
45. *Kishnani N., Staskus P., Yang T., Masiarz F., Hawkes S.* // *Matrix Biol.* 1995. V. 14. P. 479–488.
46. *Werb Z., Alexander C.H., Alder R.R.* // *Matrix Suppl.* 1992. V. 1. P. 337–342.
47. *Das S.K., Yono S., Wang J., Edwards D.R., Nagase H., Dey S.K.* // *Dev. Gen.* 1997. V. 21. P. 44–54.
48. *Stolow M.A., Shi Y.-B.* // *Nucl. Acids Res.* 1995. V. 23. P. 2555–2562.
49. *Guedez I., Lim M.S., Stetler-Stevenson W.G.* // *Critical Rev. in Oncogenes.* 1996. V. 7. P. 205–225.
50. *Fisher C., Gilbertson-Beadling S., Powers E.A., Petzold G., Poorman R., Mitchell M.A.* // *Dev. Biol.* 1994. V. 162. P. 499–510.
51. *Stetler-Stevenson W.G., Liotta L.A., Kleiner D.E.* // *FASEB J.* 1993. V. 7. P. 1434–1441.
52. *DeClerck Y.A., Perez N., Shimada H., Boone T.C., Langley K.E., Taylor S.M.* // *Cancer Res.* 1992. V. 52. P. 701–708.
53. *Brooks P.C., Stromblad S., Sanders L.C., von Schalsche T.L., Aimes R.T., Stetler-Stevenson W.G., Quigley J.P., Cheres D.A.* // *Cell.* 1996. V. 85. P. 683–693.

Matrix Metalloproteases and Their Biological Functions

N. I. Solovyeva

Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Pogodinskaya ul. 10, Moscow, 119832 Russia

Matrix metalloproteases (MMPs) play a key role in the metabolism of connective tissue proteins in the norm and in pathology. Major MMP subfamilies (collagenases, gelatinases, and stromelysins) and matrixins, which have not been attributed to any subfamily, are reviewed. The main characteristics of these enzymes; their structural properties; their specificity; the regulation of their activity; and their role in the normal development of the matrix, the oncogenic transformation of the cell, and angiogenesis are discussed.

Key words: metalloproteases, collagenases, gelatinases, stromelysins, membrane-type matrix metalloproteases, oncogenic transformation, angiogenesis, tissue remodelling