

Матриксные металлопротеиназы

31

МАРКЕРЫ, ОПИСАННЫЕ В ТОМЕ КАТАЛОГА

Матриксная металлопротеиназа-2, -3, -7, -8, -9, -10, -13 (MMP) / Предшественник матриксной металлопротеиназы-1 (proMMP-1) / Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, -2, -4 (TIMP)

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) представляют собой семейство Zn- и Ca-зависимых эндопептидаз, которые после активации разрушают компоненты внеклеточного матрикса. MMPs обладают следующими схожими свойствами: они имеют общие участки аминокислотной последовательности, синтезируются в виде неактивных проферментов и им необходим цинк в качестве кофактора. Охарактеризовано 25 MMP, которые объединены в четыре класса: коллагеназы (MMP-1, -8, -13), желатиназы (MMP-2, -9), стромелизины (MMP-3, -7, -10, -11) и MMPs мембранного типа. 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, α 2-макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs). Известны четыре TIMPs (TIMP-1-4), которые состоят из двух доменов, фиксируемых шестью дисульфидными связями. Один домен в основном ответственен за ингибирование, в то время как другой домен может связываться с прожелатиназами, а также стимулировать пролиферацию некоторых клеток. Все соединительные ткани содержат TIMPs. MMPs известны как триггеры MAP-киназного пути, окислительного и ни-

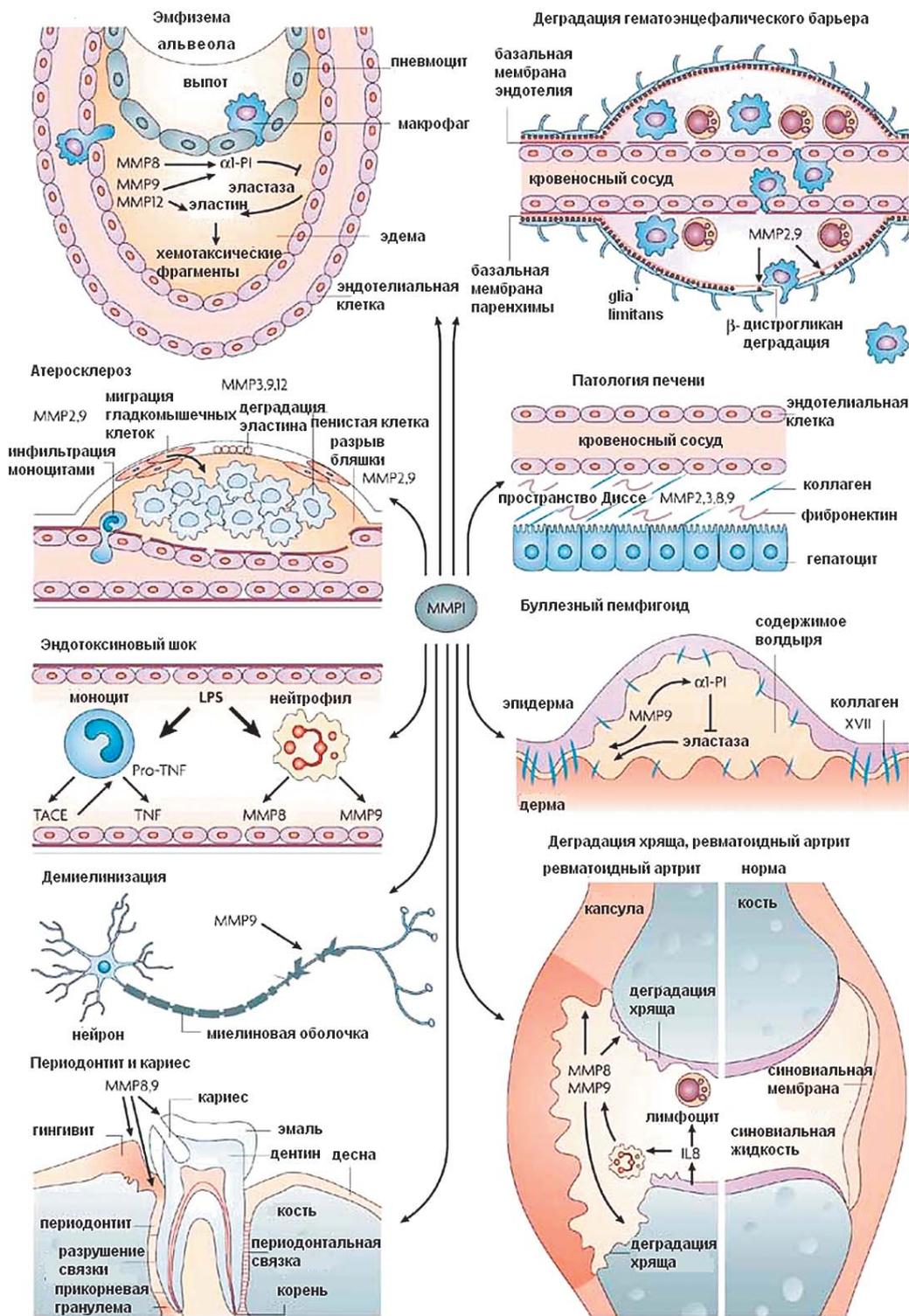
трозативного стресса, каспаза-опосредованной клеточной смерти, эксайтотоксичности и нейровоспаления.

MMPs играют важную роль во многих физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и сердечно-сосудистых заболеваниях (см. рис.). MMPs, особенно MMP-9, участвуют в развитии первичной церебральной геморрагии, нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), постишемических реперфузионных геморрагий при инсульте.

Матриксная металлопротеиназа-1 (MMP-1)

MMP-1 (также известная как кишечная коллагеназа, коллагеназа фибробластов и коллагеназа I) синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Синтез MMP-1 стимулируется разными агентами, включая цитокины (например, эпидермальный фактор роста, интерлейкины и TNF- α) и химические соединения, такие как цАМФ и эфиры форбола. MMP-1 ингибируется TIMP-1 и -2, а также α 2-макроглобулином. MMP-1 принимает участие в деградации коллагеновых фибрилл в процессе

MMPs при различных заболеваниях (Hu et al., 2007)



ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Уровень MMP-1 определяют при ревматоидном артрите, остеоартрите, инвазивных опухолях, изъязвлении роговицы, воспалительных заболеваниях кишечника, атеросклерозе, аневризме и рестенозе. К тому же MMP-1 может также расщеплять другие субстраты: казеин, желатин, энтактин и линк-протеин хряща.

Матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9)

MMP-9 (желатиназа В) – это Zn-зависимая эндопептидаза, синтезируемая и секретируемая в виде мономера. Ее структура подобна другим MMP, особенно MMP-2. Первоначально MMP-9 синтезируется в виде неактивного профермента. Активация про-MMP-9 происходит при участии системы активатор плазминогена/плазмин. Активность MMP-9 ингибируется TIMP-3 и регулируется различными цитокинами и факторами роста, включая интерлейкины, интерфероны, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста нервов (NGF), основной фактор роста фибробластов (FGFb), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и остеопонтин.

Основной функцией MMP-9 является разрушение белков внеклеточного матрикса (ВКМ). Она расщепляет декорин, эластин, фибриллин, ламинин, желатин, коллагены IV, V, XI и XVI типов, а также активирует различные факторы роста, такие как pro-TGF- β и pro-TNF- α . Физиологически, MMP-9, совместно с другими MMP, играет важную роль в процессе ремоделирования ткани, например, в росте аксонов, эмбриональном развитии, ангиогенезе, овуляции, инволюции молочной железы и заживлении ран. MMP-9, как и другие MMP, вовлечена в процесс формирования кости остеобластами и/или подавление ее резорбции остеокластами.

Повышенная экспрессия MMP-9, а также MMP-2, часто наблюдается при инвазивных и высокозлокачественных опухолях, включая колоректальный рак, карциному желудка, рак поджелудочной железы и молочной железы, меланому, злокачественные глиомы, хондросаркому, аденокарциномы ЖКТ, злокачественную астроцитому, карциноматозный менингит и при метастазах в мозг.

MMP способствуют прогрессии опухоли и метастазированию путем деградации ВКМ в составе базальных мембран и интерстициальной соединительной ткани. ВКМ содержит различные гликопротеины (ламинин-5, протеогликаны, энтактин, остеоонектин), одним из основных среди которых является коллаген IV типа. MMP-2 и -9 способны эффективно разрушать коллаген IV и ламинин-5, и, таким образом, содействовать прохождению опухолевых клеток через базальную мембрану. Кроме того, деградация ВКМ усиливает рост опухоли, обеспечивая необходимое ей свободное пространство. Показано, что соотношение активной MMP-9 и про-MMP-9 повышено при прогрессии опухоли. MMP-9 и другие MMP разрушают ВКМ сосудов и стимулируют высвобождение VEGF, хорошо известного своими ангиогенными свойствами.

Усиление экспрессии MMP-9 наблюдается при артритах, остеолитической деструкции костей различной этиологии, ИБС, эмфиземе легких и диабетической ретинопатии.

Предшественник матриксной металлопротеиназы-13 (про-MMP-13)

MMP-13, также известная как коллагеназа-3, обладает широкой субстратной специфичностью и играет важную роль в инвазии и метастазировании опухолей. MMP-13 обычно секретируется в виде про-MMP-13, состоящей из 452 аминокислот. Отщепление про-домена может быть вызвано MMP-2 и MMP-14, а также плазмином. Зрелый мономерный фермент имеет м.м. 19,6 кДа и состоит из каталитического домена с цинк-связывающей последовательностью. Первоначально MMP-13 была обнаружена в опухоли молочной железы. Дальнейшие исследования показали, что этот фермент продуцируется большим количеством различных злокачественных клеток, включая плоскоклеточный рак 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 пациенток после ксенотрансплантации при раке молочной железы. Повышенная экспрессия MMP-13 коррелирует с агрес-

сивностью опухоли при карциноме пищевода и связана с плохим прогнозом выживаемости при колоректальном раке. MMP-13, вместе с другими MMP, вовлечена в деградацию межклеточного матрикса десен при периодонтите. Эндотелиальные 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)

TIMP-1 является гликопротеином с м.м. 21 кДа, ингибирующим MMP, формируя нековалентные комплексы с активными ферментами. Была определена кристаллическая структура комплекса TIMP-1/MMP-3 и установлено, что цистеин в позициях Cys1 и Cys70 участвует в ингибировании MMP (α -амино- и карбонильные группы N-терминального Cys1 координируют каталитический Zn^{2+}). Основные места экспрессии TIMP-1 находятся в яичниках и костной ткани. TIMP-1 выявляется и при ранних, и при поздних стадиях колоректального рака (КРР), и обладает высокой чувствительностью и специфичностью, при этом он не определяется ни при аденоме толстой кишки, ни при воспалительных заболеваниях кишечника. Предполагается, что определение TIMP-1 в плазме может быть использовано в диагностике КРР. Преоперативные уровни РЭА, СА242, TIMP-1 и растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) являются хорошими предикторами исхода заболевания вне зависимости от стадии. Определение РЭА, СА242 или их комбинации рекомендовано для получения прогностической информации и отбора группы пациентов с ранней стадией КРР и высоким риском развития рецидива. Особый интерес вызвали исследования, показавшие, что у пациентов со стадией II/В по Дюку и низким уровнем TIMP-1 и suPAR, период выживаемости сравним со сроками жизни здоровых людей соответствующего пола и возраста в общей популяции в данном регионе.

TIMP-1 впервые был описан как возможный маркер опухолей поджелудочной железы, а затем была выявлена его гиперэкспрессия в ткани рака поджелудочной железы.

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2)

TIMP-2 обладает свойствами, присущими всем TIMPs, а также собственными уникальными функциями. К общим свойствам относится наличие 6 дисульфидных связей; наличие в N-концевом домене центра нековалентного связывания с MMP. К уникальным свойствам TIMP-2 относится связывание C-концевого домена с гемопексин-подобным доменом про-MMP-2. Это взаимодействие необходимо для активации на клеточной поверхности про-MMP-2 за счет активности MMP-14 (MT1-MMP). TIMP-2 также обладает другими функциями, не связанными с ингибированием MMP. Экспрессия TIMP-2 наблюдается и в нормальных, и в опухолевых клетках. Концентрация TIMP-2 в сыворотке коррелирует как с длительностью ремиссии, так и выживаемостью у пациенток с раком молочной железы. Показано снижение уровней секреции TIMP-2 в сочетании с повышением уровня MMP-2 клетками карциномы яичников. TIMP-1 и -2 снижаются в стромальных клетках, а про-MMP-9 повышается в клетках рака простаты при совместной инкубации этих двух типов клеток. Уровни TIMP-1 и -2 могут служить значимыми маркерами при оценке степени злокачественности опухоли в диагностике и мониторинге. Уровень TIMP-2 в сыворотке повышен у пациентов со склеродермией и коррелирует с распространенностью кожных поражений. Концентрация TIMP-2 снижена, а уровень MMP-8 повышен в аспиратах трахеальной жидкости у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Сывороточные уровни TIMP-2 повышены у пациентов с системным склерозом.

Тканевой ингибитор металлопротеиназы-4 (TIMP-4)

К уникальным свойствам TIMP-4 относится связывание C-концевого домена с гемопексин-подобным доменом про-MMP-2. В отличие от TIMP-2, TIMP-4 не вызывает активацию на клеточ-

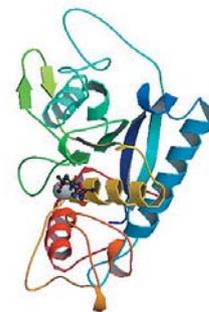
ной поверхности про-MMP-2 активной MMP-14 (MT1-MMP). Высокий уровень экспрессии мРНК TIMP-4 наблюдается в сердце, низкий – в почках, поджелудочной железе, толстом кишечнике и мужских половых железах. У пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией после этаноловой абляции межжелудочковой перегородки уровень TIMP-4 в плазме снижается, что свидетельствует о том, что этот ингибитор играет важную роль в восстановлении ткани сердечной мышцы. Экспрессия TIMP-4 наблюдается и в опухолевых клетках при раке молочной железы, эндометрия и шейки матки, глиоме и хориокарциноме.

TNF- α конвертирующий фермент металлопротеиназы 17 (ADAM17)

ADAM17, также называемый TACE (конвертирующий фермент фактора некроза опухолей- α (TNF- α)) является ферментом с м.м. 70 кДа и принадлежит к семейству ADAM, включающему

дезинтегрины и металлопротеиназы. TNF- α синтезируется как мембранный белок с молекулярной массой 26 кДа (233 АК остатка). При действии ADAM17 мембраносвязывающий фрагмент pro-TNF- α отщепляется и образуется растворимый TNF- α с м.м.

17 кДа (157 аминокислот). Поскольку TNF- α является медиатором развития воспалительного процесса, ведется разработка противовоспалительных препаратов, основанных на использовании анти-TNF- α агентов (например, химерный рецептор TNF- α этанерцепта, рекомендованный для лечения ревматоидного артрита). Ингибирование ADAM17 с помощью фармакологических препаратов может являться другой мишенью для терапевтического воздействия, направленного на подавление активности TNF- α .



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
DMP100	BCM Diagnostics	Pro-MMP-1, 96
DM1300	BCM Diagnostics	Pro-MMP-13, 96
ELH-MMP1	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа 1 (в лизате клеток), 96
DMP200	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2), 96
KAC1541	BCM Diagnostics	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	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-7 (MMP-7), 96
DMP800	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8, Total), 96
DMP900	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9, Total), 96
BMS2016	Bender Medsystems	Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), 96
DM1000	BCM Diagnostics	Матриксная металлопротеиназа-10 (MMP-10), 96
KHC1491	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
BMS2018	Bender Medsystems	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
DTM100	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), 96
DTM200	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), 96
DTM400	BCM Diagnostics	Тканевой ингибитор металлопротеиназы-4 (TIMP-4), 96
DTC00	BCM Diagnostics	ADAM17, 96