

УДК 577.152.3.4*24'142

Вовчук І. Л., канд. біол. наук, доц.
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, кафедра біохімії
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

КЛАСИФІКАЦІЯ ТА БІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ

Узагальнена сучасна література щодо металопротеїназ (КФ 3.4.24) — ферментів, які мають відношення до деструктивних процесів у міжклітинному матриксі. Охарактеризовані особливості структурної організації, специфічність, регуляція активності та біологічні функції основних представників матриксних металопротеїназ в обміні білків сполучної тканини в нормі та за різних патологічних станів організму, включаючи процеси новоутворення.

Ключові слова: металопротеїнази, міжклітинний матрикс

Металопротеїнази матриксу (МПМ) відіграють значну роль у процесах обміну білків міжклітинного матриксу у тканині. Вони приймають участь у процесах морфогенезу, міграції, адгезії, диференціюванні і проліферації клітин нормальної тканини, а також у розвитку деяких патологічних станів організму: ревматоїдного артрити, хронічної виразки оболонки ока, пародонтиту, гломерулонефриту та ін.

Усі МПМ секретуються як пробілки і мають сигнальний пептид (“предомен”), який забезпечує спрямовану секрецію молекули, містить 18-20 амінокислотних залишків і руйнується під час секреції [1, 2]. В умовах організму проферменти, які містять 77-87 амінокислотних залишків, ферментативно активуються, що супроводжується дисоціацією Zn^{2+} -His зв'язків та відщепленням поліпептидів з молекулярною масою від 4000 до 15000 Да. N-кінцеві (каталітичні) домени ферментів мають 160-260 амінокислотних залишків і містять цинкзв'язуючу ділянку, до складу якої входять три залишки His та один залишок Glu, що приймає участь у каталітичних реакціях. C-кінцеві домени забезпечують зв'язок із субстратами та інгібіторами. Деякі представники МПМ мають більш складну будову (табл. 1). Наприклад, желатинази (МПМ-2 та МПМ-9) на N-кінці мають фібрінонектиновий домен, який складається з трьох частин (по 50 амінокислотних залишків кожна) і відповідає за зв'язок та гідроліз желатину та колагенів [2, 3, 4, 5, 6]. Некласифіковані протеїнази МПМ-11 та МТ-МПМ-14-17 мають фурирозпізнаючий домен, який приймає участь в активації проферменту [1].

Регуляція активності металопротеїназ

Активність тканинних ферментів регулюється на трансляційному та посттрансляційному рівнях. Металопротеїнази належать до ферментів, що

Протеолітична активація матриксних металопротеїназ

Профермент	Активатор
про-МППМ-1	Трипсин, плазмін, калікреїн плазми, хімаза, МППМ-3 та МППМ-7
про-МППМ-2	МТ-МППМ, МППМ-1, МППМ-7
про-МППМ-3	Плазмін, калікреїн плазми, хімаза, трипсин, хімотрипсин, катепсин G, еластаза нейтрофілів, термолізін
про-МППМ-7	Трипсин, МППМ-3, плазмін, еластаза нейтрофілів
про-МППМ-8	МППМ-3, тканинний калікреїн, еластаза нейтрофілів, катепсин G, трипсин, МППМ-13
про-МППМ-9	МППМ-3, трипсин, хімотрипсин, катепсин G, плазмін, МППМ-7
про-МППМ-10	Трипсин, хімотрипсин, плазмін
про-ММР-11, -14, -15, -16, -17	Фури́н

індукуються, а в звичайних умовах — синтезуються в слідових кількостях. На транскрипційному рівні синтез МППМ контролюється цитокінами, факторами росту, низькомолекулярними хімічними сполуками, факторами, які впливають на поверхню клітини (конканавалін А, фрагментами фібрoneктину, RGD-пептидами), або факторами, які гальмують швидкість синтезу (глюкокортикоїди, естроген, прогестерон). На посттрансляційному рівні (в фізіологічних умовах) регуляція активності МППМ відбувається або шляхом активації зимогенів, або під час взаємодії з ендogenousними інгібіторами. Активація проферментів *in vitro* відбувається поступово за допомогою протеїназ, тіолмодифікуючих або хаотропних агентів. Проферменти активуються такими хімічними сполуками, як амінофенілмеркуріацетат, йодацетамід, етилмалеїмід, окислений глутатіон та тіолмодифікуючими агентами [3, 7]. Частина молекули про-МППМ, яка гідролізується протеїназами, має специфічну послідовність, а сам гідроліз здійснюється поступово (табл. 1). Така поступова активація встановлена для МППМ-7, МППМ-9, МППМ-8, МППМ-1, МППМ-3 [3, 4, 8]. Активація про-МППМ-11 та про-МППМ-14 здійснюється внутрішньоклітинно за допомогою фурину — протеїнази, асоційованої з апаратом Гольджі.

Прожелатиназа А (про-МППМ-2) активується АРМА (амінофенілмеркуріацетат), а також аутокаталітично і не активується усіма іншими протеїназами (табл. 1). Фізіологічним активатором цієї металопротеїнази в нормальних та неопластичних клітинах є мембранозв'язана МППМ (МТ-МППМ-1)

[9]. Крім того, фізіологічне регулювання відбувається специфічним тканинним інгібітором металопротеїназ (далі — ТИМП), який зв'язується з про-МПП або активними МПП стереохімічно. Самі інгібітори можуть бути інактивовані за допомогою деяких протеїназ: трипсину, хімотрипсину, стромелізіну-3, або еластази нейтрофілів.

Ідентифіковано три інгібітори металопротеїназ: ТИМП-1, що інгібує желатиназу В (МПП-9), ТИМП-2 — інгібує желатиназу А (МПП-2) та ТИМП-3. Кожний інгібітор складається з двох доменів, кожний з яких містить три дисульфідні зв'язки. N-кінцевий домен відповідає за інгібування МПП, С-кінцевий — за зв'язок з ферментами [10, 11, 12, 13].

У тканинах МПП інгібуються α_2 -макроглобуліном, який нековалентно з'єднується з цими ферментами і є основним фізіологічним регулятором колагенолізу в біологічних рідинах [14].

Клітини сполучної тканини синтезують і секретують 15-18 ферментів, які за структурною організацією та субстратною специфічністю можуть бути поділені на 4 родини: колагенази I типу, желатинази (колагенази IV типу), стромелізіни та некласифіковані МПП. Всі ці ферменти синтезуються цілим рядом клітин: фібробластами, епітеліальними клітинами, фагоцитами, лімфоцитами та онкогетрансформованими клітинами [1]. Металопротеїнази мають деякі загальні характеристики: 1) містять Zn^{2+} в активному центрі і відносяться до кальційзалежних протеїназ, які інгібуються хелатними агентами; 2) мають подібну доменну структуру; 3) каталітичний домен містить три залишки гістидину, які з'єднані з атомом цинку в активному центрі; 4) послідовності кДНК усіх МПП мають великий ступінь гомології; 5) гідролізують один або кілька компонентів матриксу і базальних мембран; 6) секретуються у вигляді проферментів, 7) проферменти активуються іншими протеїназами (обмежений протеоліз), тіолмодифікуючими агентами; 8) інгібуються специфічними тканинними інгібіторами [15, 16, 17, 18].

Аналіз первинної послідовності металопротеїназ продемонстрував, що більшість МПП мають декілька постійних функціональних доменів. Ступінь подібності амінокислотної послідовності між колагеназами різноманітного походження коливається від 34-40 % (між стромелізінами) до 86 % (між колагеназами I типу).

Класифікація металопротеїназ

Колагенази. До цієї родини відносяться найбільш вивчені серед металопротеїназ 4 представники (табл. 2): інтерстиціальна колагеназа I типу (МПП-1) [1, 5], колагеназа нейтрофілів (МПП-8), колагеназа-3 (МПП-13) та колагеназа-4 (МПП-18) [7]. Свою назву вони отримали за здатність гідролізувати в нейтральному середовищі нативний колаген I типу в його спіральній частині по зв'язку 775-776 Gly-Leu (Pe), який розташований на відстані 1/4 довжини молекули колагену з С-кінця. Внаслідок розщеплення утворюються продукти, які надалі можуть бути гідролізовані іншими протеолітичними ферментами.

Класифікація матричних протеїназ

Група	Назва ферменту	Молекулярна маса		Субстрати	Посилання
		профермент	активна форма		
I	Колагенази (колагенази I типу)				
	Інтерстиціальна колагеназа, МПМ-1 (КФ 3.4.24.7)	52000 56000	75000 65000	Колагени I-III, VII, X, желатини, агрікан, казеїн, α_2 -макроглобулін	1, 14
	Колагеназа нейтрофілів, МПМ-8 (КФ 3.4.24.34)	75000	65000	Колагени I-III, агрікан, зв'язуючий білок	14
	Колагеназа 3, МПМ-13 Колагеназа 4, МПМ-18	65000	55000	Колагени I-III, желатини, агрікан Колаген I	1, 7 7
II	Желатинази (колагенази IV типу)				
	Желатиназа А, МПМ-2 (КФ 3.4.24.24)	72000	67000	Желатини, колагени I, IV, V, VII, XI, ламінін, фібронектин, агрікан, еластин	2, 3, 4, 5, 6, 20, 21, 22, 23
	Желатиназа В, МПМ-9 (КФ 3.4.24.35)	92000	84000	Желатини, колагени III-V, XIV, агрікан, еластин	24, 25
III	Стромелізени				
	Стромелізін I, МПМ-3 (КФ 3.4.24.17)	57000 59000	54 000 28 000	Протеоглікани, ламінін, желатини, фібронектин, про-МПМ-1, -7, -8, -9, колагени III-V, IX, X	1, 7, 14
	Стромелізін 2, МПМ-10 (КФ 3.4.24.22)	57000	45000 28000	Протеоглікани, желатини, колагени III-V, IX, ламінін, фібронектин, агрікан	7, 14, 29
IV	Група некласифікованих металопротеїназ				
	Матрилізін, МПМ-7, (КФ 3.4.24.23)	28000	19000	Протеоглікани, фібронектин, ламінін, желатини, ентактин, колаген V, еластин	1, 29
	Стромелізін 3, МПМ-11	55000	45000 28000	Фібронектин, ламінін, желатини, колаген IV, агрікан, α_1 -протеїназний інгібітор, α_2 -макроглобулін	7, 29
	Металоеластаза, МПМ-12	53000 66000	45000 22000	Еластин	1, 7

В останні роки було з'ясовано, що колагенази здатні гідролізувати і інші субстрати з неоднаковою швидкістю: колаген I типу > колаген III типу > колаген II типу > колаген IV типу > колаген V типу > колаген VII типу > желатина [5, 6, 19] та синтетичні субстратоподібні пептиди з певною послідовністю амінокислот. Для МПМ-1 кращим білковим субстратом є α_2 -макроглобулін [1].

Желатинази. Представники цієї родини — желатиназа А (МПМ-2) та желатиназа В (МПМ-9) гідролізують колаген IV типу (колаген базальної мембрани) по зв'язку Gly-Leu, розташованому на відстані 3/4 довжини молекули від С-кінця. Крім того, ці ферменти гідролізують желатину інтерстиціального походження, а також колагени V, VII, XI типів, фібронектин та еластин. Первинна будова МПМ-2 та МПМ-9 була визначена за допомогою кДНК [2]. Обидва ферменти мають фібронектиновий домен на N-кінці, який містить три послідовності по 58 амінокислот кожна. Відсутність цього домена в мутантах МПМ-2 [3, 4, 5, 6, 17] не впливає на активність ферменту щодо синтетичних субстратів, але значно зменшує швидкість гідролізу желатини та колагену IV типу [20, 21, 22, 23]. Желатиназа А експресується *in vitro* в нормальних фібробластах та в різноманітних пухлинних клітинах, а желатиназа В — тільки в трансформованих фібробластах та пухлинних клітинах [24, 25].

Стромелізени. До цієї родини належать два ферменти: стромелізін-1 та стромелізін-2 [1, 7, 14]. За допомогою визначення амінокислотної послідовності та клонування кДНК раніше досліджені ферменти — транзини, протеогліканази та активатор проколагенази — було ідентифіковано як стромелізени. Означені ферменти гідролізують тільки неспіралізовану (тобто кінцеву) частину інтерстиціальних колагенів. Стромелізін-1 синтезується в слідових кількостях багатьма клітинами сполучної тканини і його синтез значно стимулюється під впливом цитокінів, факторів росту і т. п. [7]. Обидва ферменти гідролізують агрікан, фібронектин, ламінін, колаген IV типу, а МПМ-3 є фізіологічним регулятором активності про-МПМ-1, про-МПМ-7, про-МПМ-8, про-МПМ-9 [14].

Некласифіковані МПМ. Матрилізін (МПМ-7) не має С-кінцевого домену [1], активується амінофенілмеркуріацетатом (АФМБ), інгібується ЕДТА, 1,10-фенантроліном та тканинним інгібітором МПМ. Фермент був знайдений в матці щурів, залозистому епітелії, моноцитах, ендометрії та в аденокарциномах. Фермент гідролізує білки матриксу: фібронектин, ламінін, еластин, агрікан, колаген V типу, але не гідролізує колагени I, II, III та IV типу [26].

Стромелізін-3 (МПМ-11) має між продоменом та каталітичним центром 10 залишків, які забезпечують активацію про-МПМ-11 фурином [7]. Фермент менш інтенсивно, ніж стромелізін-1 та стромелізін-2, гідролізує агрікан, фібронектин, ламінін, колаген IV, желатину, α_1 -протеїназний інгібітор та α_2 -макроглобулін. Металопротеїназу-11 знайдено в стромальних клітинах, плаценті, матці та інших тканинах. Металоеластазу (МПМ-12) знайдено в макрофагах і її будова на 49% ідентична будові МПМ-1 та МПМ-3 [7]. Активність ферменту встановлена тільки щодо еластину.

Біологічні функції МПМ

Металопротеїнази приймають участь в процесах ембріонального розвитку та морфогенезу. Встановлено, що під час імплантування ембріону в стінку матки експресуються гени МПМ-1, 2-, 3- і особливо МПМ-9, а також інгібітора металопротеїназ — ТИМП-1 [13, 14, 19].

Під час процесу метаморфозу клітини первинного епітелію руйнуються і змінюються вторинним складчастим епітелієм. Тканинне ремоделювання кишечника та хвоста головастика також супроводжується значним підвищенням рівня стромелізіну-3 (МПМ-11), який індукується тиреоїдним гормоном.

Необхідним етапом життєдіяльності організму є будівництво та поновлення кровоносних судин. Цей процес супроводжується відокремленням ендотеліальних клітин від базальних мембран та міграцією їх крізь сполучнотканинний бар'єр. Клітини ендотелію продукують МПМ, які полегшують та забезпечують міграцію [13, 16, 27, 28, 29].

Велика кількість експериментальних досліджень свідчить про позитивну кореляцію між експресією металопротеїназ та прогресією пухлини, частотою рецидивів, метастазуванням в інші органи та виживанням пацієнтів [30]. На жаль, дані літератури не містять інформації про існування маркерних протеїназ для окремих типів пухлин, хоча пухлинні клітини здатні збільшувати продукцію протеолітичних ферментів, необхідних їм для інвазії. Багатьма дослідниками встановлена значна стимуляція активності протеїназ у прилягаючих до пухлини стромі, а не в самих інвазивних злоякісних клітинах. Припускають, що пухлинні клітини можуть ініціювати продукцію протеїназ у сусідніх з пухлиною стромальних клітинах [31]. У свою чергу, протеази, що секретуються стромальними клітинами, можуть накопичуватися на поверхні мембран клітин пухлини за допомогою специфічних рецепторів [32].

Самою важливою властивістю злоякісної пухлини є її інвазивність та здібність до метастазування. Основою цих процесів є протеоліз міжклітинного матриксу, який складається з колагену, желатини та інших білків [33]. Руйнування міжклітинного матриксу дозволяє пухлині проростати в сусідні тканини, а клітинам пухлини — відокремлюватися від неї, пересуватися з кров'ю чи лімфою по організму, а потім осідати на новому місці та давати початок метастазам [34].

Особливе значення в процесах пухлинної трансформації, інвазії та метастазування мають металопротеїнази [6, 8, 34, 35, 36, 37]. МПМ були знайдені в пухлинах легенів, шлунку, простати, прямої кишки [7, 19]. Рішучим фактором в дії МПМ є співвідношення ферментів та їх ендогенних інгібіторів. В даний час зусилля дослідників спрямовані на розробку інгібіторів МПМ, які можуть впливати на процеси інвазії та метастазування [19, 13].

Література

1. Соловьева Н. И. Основные металлопротеиназы соединительно-тканного матрикса // Биорг. химия. — 1994. — Т. 20, № 2. — С. 143-152.
2. Lengyel E., Schmalfeldt B., Konik E., Spathe K., Harting K., Fenn A., Berger U., Fridman R., Schmitt M., Prechtel D., Kuhn W. Expression of latent matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) predicts survival in advarian cancer // Gynecol. oncol. — 2001. — V. 82. — P. 291-308.
3. Schmalfeldt B., Prechtel D., Harting K., Spathe K., Rutke S., Konik E., Fridman R., Berger U., Schmitt M., Kuhn W., Lengyel E. Increased expression of matrix metalloproteinases (mmp)-2, mmp-9, and the urokinase-type plasminogen activator is associated with progression from benign to advanced ovarian cancer // Clin. Cancer Res. — 2001. — V. 7, № 8. — P. 2396-2404.
4. Gum R., Wang H., Lengyel E., Juarez J., Boyd D. Regulation of 92 kDa type IV collagenase expression by the jun aminoterminal kinase — and the extracellular signal-regulated kinase-dependent signaling cascades // Oncogene. — 1997. — V. 14, № 12. — P. 1481-1493.
5. Rha S. Y., Yang W. I., Kim J. H., Roh J. K., Min J. S., Lee K. S., Kim B. S., Chung H. C. Different expression patterns of MMP-2 and MMP-9 in breast cancer // Oncol. Rep. — 1998. — V. 5, № 4. — P. 875-879.
6. Lee K. S., Rha S. Y., Kim S. J., Kim J. H., Roh J. K., Kim B. S., Chung H. C. Sequential activation and production of matrix metalloproteinase-2 during breast cancer progression // Clin. Exp. Metastasis. — 1996. — V. 14, № 6. — P. 512-519.
7. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Биорг. химия. — 1998. — Т. 24, № 4. — С. 245-255.
8. Rha S. Y., Kim J. H., Roh J. K., Lee K. S., Min J. S., Kim B. S., Chung H. C. Sequential production and activation of matrix-metalloproteinase-9 (MMP-9) with breast cancer progression // Breast Cancer Res. Treat. — 1997. — V. 43, № 2. — P. 175-181
9. Remacle A. G., Baramova E. N., Weidle U. H., Krell H. W., Foidart J. M. Purification of progelatinases A and B by continuous - elution electrophoresis // Protein Expr. Purif. — 1995. — V. 6, № 4. — P. 417-422.
10. Hapke S., Kessler H., Arroyo de Prada N., Bengel A., Schmitt M., Lengyel E., Reuning U. Integrin alpha (v) beta (3)/vitronectin interaction affects expression of the urokinase system in human ovarian cancer cells // J. Biol. Chem. — 2001. — V. 276, № 28. — P. 26340-26348.
11. Tryggvason K., Höyhty M., Salo T. Proteolytic degradation of extracellular matrix in tumor invasion // Biochim. Biophys. Acta. — 1987. — V. 907, № 1. — P. 191-217.
12. Baramova E. N., Coucke P., Leprince P., De Pauw-Gillet M. C., Bassler R., Foidart J. M. Evaluation of matrix metalloproteinases and serine proteases activities in three B16 melanoma cell lines with distinct tumorigenic potential // Anticancer Res. — 1994. — V. 14, № 3A. — P. 841-846.
13. Papathoma A. S., Zoumpourlis V., Balmain A., Pintzas A. Role of matrix metalloproteinase-9 in progression of mouse skin carcinogenesis // Mol. Carcinog. — 2001. — V. 31, № 2. — P. 74-82.
14. Iwata H., Kobayashi S., Iwase H., Masaoka A., Fujimoto N., Okada Y. Production of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human breast carcinomas // Jpn. J. Cancer Res. — 1996. — V. 87, № 6. — P. 602-611.
15. Roberta A., Politi V., Shannon J. D., Bjarnason J. B., Fox J. W. Sintetic and endogenous inhibitors of snake venom metalloproteinases // Biomed. Biochim. Acta. — 1991. — V. 50, № 4-6. — P. 769-773.
16. Cockett M. I., Murphy G., Birch M. L., O'Connell J. P., Crabbe T., Millican A. T., Hart I. P., Docherty A. J. Matrix metalloproteinases and metastatic cancer // Biochem. Soc. Symp. — 1998. — V. 63. — P. 295-313.
17. He C., Wilhelm S. M., Pentland A. D. et al. Tissue cooperation in a proteolytic cascade activating human interstitial collagenase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — V. 86, № 8. — P. 3632-3636.
18. Wirl G., Frick J. Collagenase — a marker enzyme of human bladder cancer // Urol. Res. — 1979. — V. 7, № 1. — P. 103-108.

19. Гешелин С. А., Вовчук С. В., Близнюк Б. Ф., Варбанец В. Ф. Активность протеолитической системы у больных раком молочной железы // *Вопр. онкологии.* — 1989. — Т. 35, № 10. — С. 1191-1198.
20. Baramova E. N., Bajou K., Remacle A., L'Hoir C., Krell H. W., Weidle U. H., Noel A., Foidart J. M. Involvement of PA/plasmin system in the processing of pro-MMP-9 and in the second step of pro-MMP-2 activation // *FEBS Lett.* — 1997. — V. 405, № 2. — P. 157-162.
21. Azzam H. S., Arand G., Lippman M. E., Thompson E. W. Association of MMP-2 activation potential with metastatic progression in human breast cancer cell lines independent of MMP-2 production // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1993. — V. 85, № 21. — P. 1758-1764.
22. Azzam H. S., Thompson E. W. Collagen — induced activation of the M (r) 72,000 type collagenase in normal and malignant human fibroblastoid cells // *Cancer Res.* — 1992. — V. 52, № 16. — P. 4540-4544.
23. Lippman M. E., Krueger K. A., Eckert S., Sashegyi A., Walls E. L., Jamal S., Cauley J. A., Cummings S. R. Indicators of lifetime estrogen exposure: effect on breast cancer incidence and interaction with raloxifene therapy in the multiple outcomes of raloxifene evaluation study participants // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — V. 19, № 12. — P. 3111-3116.
24. Reddy K. B., Krueger J. S., Kondapaka S. B., Diglio C. A. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) regulates the expression of progelatinase B (MMP-9) in breast epithelial cells // *Int. J. Cancer.* — 1999. — V. 82, № 2. — P. 268-273.
25. Kondapaka S. B., Fridman R., Reddy K. B. Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells // *Int. J. Cancer.* — 1997. — V. 70, № 6. — P. 722-726.
26. Liotta L. A., Rao C. N., Barsky S. H. Tumor invasion and the extracellular matrix // *Lad. Invest.* — 1983. — V. 49, № 3. — P. 636-649.
27. Baramova E. N., Shannon J. D., Bjarnason J. B., Fox J. W. Degradation of extracellular matrix proteins by hemorrhagic metalloproteinases // *Arch Biochem. Biophys.* — 1989. — V. 275, № 1. — P. 63-71.
28. Kobayashi T., Hattori S., Nagai Y., Tajima S., Nishikawa T. Differential regulation of MMP-2 and MMP-9 gelatinases in cultured human keratinocytes // *Dermatology.* — 1998. — V. 197, № 1. — P. 1-5.
29. Сологуб Л. И., Пашковская И. С., Антомяк Г. Д. Участие протеиназ в инвазии злокачественных опухолей // *Эксперим. онкология.* — 1992. — Т. 14, № 6. — С. 7-13.
30. De Clerck Y. A., Imren Y. A. Proteases inhibitors: role and potential therapeutic use in human cancer // *Eur. J. Cancer.* — 1994. — № 38. — P. 2170-2180.
31. Pjulsen R., Pignatelli M., Stetler-Stevenson W. G. Stromal expression of 72 kDa type IV collagenase (MMP-2) and TIMP-2 mRNAs in colorectal neoplasia // *Am. J. Pathol.* — 1992. — № 141. — P. 389-396.
32. Vassali G. D., Pepper M. S. Tumour biology. Membrane proteases in focus // *Nature.* — 1994. — № 379. — P. 14-15.
33. Boyd D. Invasion and metastasis // *Cancer Metastasis Rev.* — 1996. — V. 25. — P. 113-131.
34. Stetler-Stevenson W. G., Liotta L. A., Kleiner D. E. Extracellular matrix: role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis // *FASEB J.* — 1993. — V. 7. — P. 1434-1441.
35. Remacle A. G., Noel A., Duggan C., McDermott E., O'Higgins N., Foidart J. M., Duffy M. J. Assay of matrix metalloproteinases types 1, 2, 3 and 9 in breast cancer // *Br. J. Cancer.* — 1998. — V. 77, № 6. — P. 926-931.
36. Alexander D. S., Aimes R. T., Gugley J. P. What structure and function of avian plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2 reveal about their counterpart mammalian enzymes, their regulation and their role in tumor invasion // *Enzyme protein.* — 1996. — V. 49. — P. 38-58.
37. Nagase H., Woessner J. F. Matrix metalloproteinases // *J. Biol. Chem.* — 1999. — V. 274. — P. 21491-21494.

Вовчук И. Л.

Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова, кафедра биохимии
ул Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

КЛАССИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Резюме

Обобщена современная литература о металлопротеиназах (КФ 3.4.24) — ферментах, имеющих отношение к деструктивным процессам, происходящим в межклеточном матриксе. Охарактеризованы особенности структурной организации, специфичность действия, регуляция активности и биологические функции основных семейств матриксных металлопротеиназ в обмене белков соединительной ткани в норме и при различных патологических состояниях организма, в частности, при новообразованиях.

Ключевые слова: металлопротеиназы, межклеточный матрикс

Vovchuk I. L.

Odessa National University after I. I. Mechnikov, Department of Biochemistry,
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

CLASSIFICATION AND BIOLOGICAL FUNCTIONS OF METALPROTEINASES OF INTERCELLULAR MATRIX

Summary

Recent literary information about metalproteinases — enzymes responsible for the destructive processes in the intercellular matrix was generalized. We have described the peculiarities of structure, activity specialisation, regulation and biological functions of the main families of metalproteinases of the protein metabolism in connective tissue at normal and pathologic processes, particularly at cancer.

Key words: metalproteinases, intercellular matrix.