



УДК 577.152.3.4\*24'142

© 1994 Н. И. Соловьева

## ОСНОВНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННОГО МАТРИКСА

*Институт биомедицинской химии РАН, Москва*

Ключевые слова: металлопротеиназы; коллагеназы; стромелизины; соединительно-тканый матрикс; онкогенная трансформация.

Металлопротеиназы играют решающую роль в деструктивных процессах, происходящих в межклеточном матриксе как при развитии целого ряда нормальных физиологических процессов, связанных с ремоделированием соединительной ткани, так и при ряде ее патологических состояний. Рассматривается многообразие металлопротеиназ матрикса (ММП), специфичность их действия, особенности структурной организации, регуляция активности (*in vitro* и *in vivo*), а также роль этих ферментов в процессе онкогенной трансформации.

Соединительная ткань, или, как ее часто называют, соединительно-тканый или межклеточный матрикс, представляет собой динамический комплекс белковых компонентов. Основные из них — коллаген, протеогликаны, эластин, а также фибронектин и ламинин. Эти компоненты не только выполняют структурную функцию в организме, но и участвуют в осуществлении таких общебиологических процессов, как морфогенез и метаморфоз тканей, адгезия, миграция, дифференцировка и пролиферация клеток, процессы ангиогенеза. С изменениями в соединительно-тканном матриксе связан ряд патологических состояний (ревматоидный артрит, системная склеродермия, заболевания парадонта, хронические язвы оболочки глаза и др.), а также процессы инвазии и метастазирования опухолей [1—3]. Протеиназы являются теми факторами, которые имеют первостепенное значение в осуществлении указанных процессов и могут существенно влиять на состояние матрикса на уровне посттрансляционной модификации (путем ограниченного протеолиза) и деградации белков. Основными протеиназами, участвующими в метаболизме и катаболизме соединительно-тканного матрикса, являются металлопротеиназы, которые соответственно и получили свое название — металлопротеиназы матрикса, или ММП.

*Характерные особенности металлопротеиназ матрикса  
и специфичность их действия*

Клетки соединительной ткани синтезируют и секретируют целое семейство ММП (порядка 12 членов), которые способны гидролизовать белки межклеточного матрикса [4, 5]. Члены этого семейства обладают некоторыми общими основными чертами: 1) гидролизуют хотя бы один белковый компонент матрикса; 2) содержат  $Zn^{2+}$  в активном центре и ингибируются хелатными агентами; 3) секретируются в

Сокращения: ММП — металлопротеиназы матрикса; АРМА — аминифенилмеркуриацетат; TIMP — тканевые ингибиторы металлопротеиназ. Все аминокислоты, кроме особо указанных, L-ряда.

Металлопротеиназы матрикса

Группа	Протеиназа	M, кДа	Специфические белковые субстраты **	Ссылки
(1)	Интерстициальная коллагеназа (коллагеназа I типа, ММП-1)	52 *, 52, 57	KI—KIII	[8—10, 12]
	Коллагеназа полиморфноядерных нейтрофилов (ММП-8)	75	KI—KIII	[11]
(2)	Коллагеназа IV типа (72 кДа, желатиназа, ММП-2)	72	KIV—KVII, Ж, Ф, Э	[13]
	Коллагеназа IV типа (92 кДа, желатиназа, ММП-9)	78 *, 92	KIV, KV, Ж	[14, 15]
(3)	Стромелизин 1 (транзин) (протеогликаназы, проколлагенактивирующий фактор, ММП-3)	53 *, 57, 60	ПГ, KIII—KV, Ж, Ф, ламинин	[16, 17]
	Стромелизин 2 (транзин, ММП-10)	53 *	ПГ, Ф, KIII—KV, Ж, КЗ	[19, 20]
	PUMP-1 (металлопротеиназа из матки, ММП-7)	28 *, 28	Ж, Ф, КЗ	[22]

\* Звездочкой отмечены молекулярные массы, рассчитанные по аминокислотной последовательности, выведенной по структуре кДНК; остальные цифры соответствуют молекулярным массам секретируемых форм.

\*\* KI—KVII — коллагены I—VII типов, Ж — желатины, Ф — фибронектин, Э — эластин, ПГ — протеогликаны, КЗ — казеин.

латентной форме и требуют активации для проявления активности; 4) ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами; 5) имеют сходное строение молекул.

На основании исследования субстратной специфичности ММП можно разделить на три основные группы [4—6] (таблица): 1) коллагеназы I типа (ММП-1), 2) коллагеназы IV типа, или желатиназы (ММП-2), 3) стромелизины (ММП-3).

К первой группе ММП относятся уникальные по своей специфичности ферменты — коллагеназы I типа (КФ 3.4.24.7) (интерстициальные коллагеназы), которые гидролизуют спирализованную область нативных коллагенов I, II, III типов (интерстициальных коллагенов) в нейтральной среде [7—11]. При этом коллаген II типа, как правило, гидролизует в 5—6 раз медленнее, чем коллагены I и III типов [7]. Гидролиз всех типов коллагенов осуществляется по одной связи — Gly-Leu(Ile) (остатки 775—776), расположенной на расстоянии 1/4 длины молекулы коллагена с С-конца. В результате гидролиза образуются продукты, составляющие 1/4 и 3/4 части молекулы коллагена, которые могут денатурировать в физиологических условиях и подвергаться гидролизу другими протеиназами (рис. 1) [7]. Показано, что ММП-1 гидролизуют также желатин интерстициальных коллагенов [8], денатурированные коллагены IV и V типов и синтетические субстратоподобные пептиды типа R-Gln-Gly-Leu(Ile)-Ala-Gly-Gln-D-Arg, которые по аминокислотной последовательности соответствуют гидролизуемой области в коллагене. ММП-1 из различных источников имеют различные молекулярные массы (от 30 до 75 кДа), гидролизуют интерстициальные коллагеназы с различными скоростями, но обладают одинаковой специфичностью. В последнее время появились данные о существенном расширении субстратной специфичности ММП-1. Показано, что коллагеназа I типа фибробластов может гидролизовать коллагены IV, V и VII типов, правда со значительно меньшей скоростью (в 5—10 раз), чем это делает коллагеназа IV типа и стромелизин [13].

Ко второй группе ММП относятся коллагеназы IV типа, или желатиназы

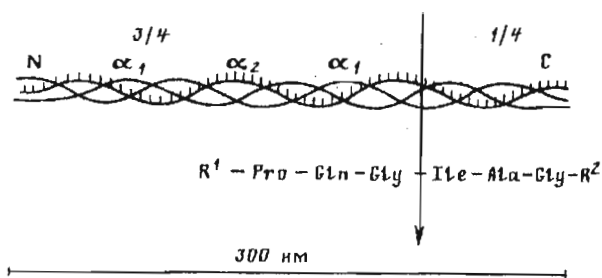


Рис. 1. Гидролиз молекулы интерстициального коллагена коллагеназой I типа.  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  — составляющие коллаген полипептидные цепи;  $R^1$  и  $R^2$  — радикалы, представляющие участки полипептидной цепи коллагена; 300 нм — длина молекулы коллагена;  $3/4$  и  $1/4$  — два спиральных фрагмента молекулы коллагена, образующиеся после действия коллагеназы при  $25^\circ\text{C}$

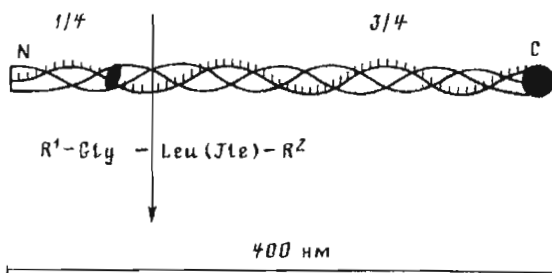


Рис. 2. Гидролиз молекулы коллагена IV типа коллагеназой (желатиназой) IV типа.  $R^1$  и  $R^2$  — радикалы, представляющие участки полипептидной цепи коллагена (темным цветом выделены глобулярные области); 400 нм — длина молекулы коллагена;  $1/4$  и  $3/4$  — части молекулы, образующиеся при действии коллагеназы при  $25^\circ\text{C}$

(ММП-2) (таблица) [13—15]. Они гидролизуют коллаген IV типа (коллаген базальных мембран), который по своей структуре резко отличается от коллагенов I, II и III типов, хотя и состоит из трех полипептидных цепей, как и интерстициальные коллагены. Гидролиз осуществляется преимущественно по связям Gly-Leu, так же, как и в случае коллагеназ I типа, но связи эти расположены на расстоянии  $3/4$  длины молекулы коллагена с C-конца (рис. 2). Кроме коллагена IV типа эти ферменты могут гидролизовать желатин, образованный из интерстициальных коллагенов, а также коллагены V, VII, XI типов, фибронектин и эластин [14, 15]. Эти ферменты не гидролизуют интерстициальные коллагены и ламинин.

Коллагеназы IV типа выделены из различных источников и различаются по молекулярным массам (72 и 92 кДа), специфичности действия и гидролизуемым связям, которые для большинства субстратов точно не установлены. Наиболее существенные различия между коллагеназами с  $M$  72 и 92 кДа IV типа наблюдались при исследовании экспрессии этих ферментов. Первые экспрессируются *in vivo* в нормальных фибробластах и в различных опухолевых клетках, вторые секретируются только трансформированными линиями фибробластов или другими опухолевыми клетками [14].

Третью группу ММП составляют так называемые стромелизины [16—21]. Данные по молекулярному клонированию и аминокислотной последовательности позволили идентифицировать как стромелизины ряд ранее исследованных ферментов: транзины, протеогликаназа, активатор проколлагеназы. В настоящее время показано существование трех стромелизинов, которые различаются как по специфичности, так и по структуре [21] (см. таблицу). Продукты гидролиза имеют различную молекулярную массу: от 25 до 380 кДа. Наименее изучен стромелизин 3. Этот фермент обладает основными характерными чертами ММП, однако степень гомологии его структуры со структурой стромелизинов 1 и 2 сравнительно невелика [5, 19].

К группе стромелизинов относится и протеиназа, называемая PUMP-1, что означает «putative» (предполагаемая) металлопротеиназа [22]. Открытие этой металлопротеиназы — пример нового подхода к обнаружению неидентифицированных ранее белков, и в частности ферментов. При скрининге клонированных кДНК стромелизина была обнаружена последовательность, соответствующая белку с потенциальными свойствами металлопротеиназы. Трансфекция этой ДНК в клетки позволила получить белок с  $M$  28 кДа, который активировался аминокислотой метионинсульфонатом (АРМА), в результате чего отщеплялся пептидный компонент с  $M$  7 кДа. Молекулярная масса активного фермента 21 и 19 кДа; он гидролизует казеин, желатин коллагенов I, III—V типов, фибронектин и может активировать коллагеназу I типа. PUMP-1 ингибируется EDTA, 1,10-фенантролином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Этот белок соответствует всем основным требованиям, предъявляемым к ММП. Предполагается, что он подобен ферменту, выделенному из матки крысы [23].

### Структура металлопротеиназ матрикса

Рентгеноструктурный анализ не проведен ни для одной из ММП. Многие ММП клонированы и определена их аминокислотная последовательность [9, 14, 16, 19, 20, 22, 24]. Металлопротеиназы из других источников, выполняющие иные, чем ММП, функции, имеют ряд общих черт с ММП, определяемых их структурными особенностями. Попытки охарактеризовать эти особенности ММП основываются на сравнительном анализе последовательностей этих ферментов с данными по структуре некоторых детально изученных бактериальных металлопротеиназ, в частности термолизина. В настоящее время рассматривается три группы металлопротеиназ с известной последовательностью аминокислот [5, 6]. К первой, самой большой, группе металлопротеиназ отнесены термолизин, ангиотензинпревращающий фермент, энкефалиназы, аминокислотаза N, эластаза из *Pseudomonas*, протеиназы из *Bacillus* sp. Эта группа характеризуется наличием последовательности HEXXH, которая была идентифицирована в термолизине и содержится во всех металлопротеиназах. Эта последовательность включает в себя два гистидина, участвующих в связывании  $Zn^{2+}$ , и остаток глутаминовой кислоты, включенный в каталитический механизм. Третьим лигандом иона  $Zn^{2+}$  у этой группы ферментов является еще один остаток глутаминовой кислоты [25]. Вторая группа металлопротеиназ, включающая в себя протеиназу из *Serratia*, протеиназы B и C из *Erwinia*, кроме последовательности, характерной для первой группы, содержит дополнительную последовательность HXVXXH, находящуюся рядом с участком пептидной цепи, ответственным за связывание  $Zn^{2+}$ . Функция этой аминокислотной последовательности неясна. По-видимому, она также участвует в связывании металла. Третья группа металлопротеиназ включает в себя ММП, протеиназы из яда змей и протеиназу из *Astacus*. Эта группа ферментов содержит последовательности, характерные для первых двух групп, но в ней не идентифицирован третий лиганд иона  $Zn^{2+}$ .

Анализ первичной структуры ММП показал, что эти белки содержат несколько постоянных доменов (рис. 3) [5, 7, 14]. Степень подобия между группами протеиназ и отдельными представителями одной группы различна. Гомология в аминокислотной последовательности между коллагеназами различного происхождения может достигать 86%, между коллагеназой I и стромелизином 1 — 53%, между стромелизинами 1 и 2 — 79%. Наименьшей гомологией как со стромелизинами 1 и 2 (34—40%), так и с коллагеназой I типа (36%) обладает стромелизин 3, который, по-видимому, следует выделить в особую группу [5, 21].

Все ММП — секретруемые белки, поэтому в качестве первого домена рассматривается сигнальный пептид, так называемый «пре»-домен, который обеспечивает направленную секрецию молекулы (рис. 3а). Он состоит, как правило, из 18—19 аминокислотных остатков и удаляется в процессе секреции, так что в латентной форме фермента этот пептид отсутствует [6].

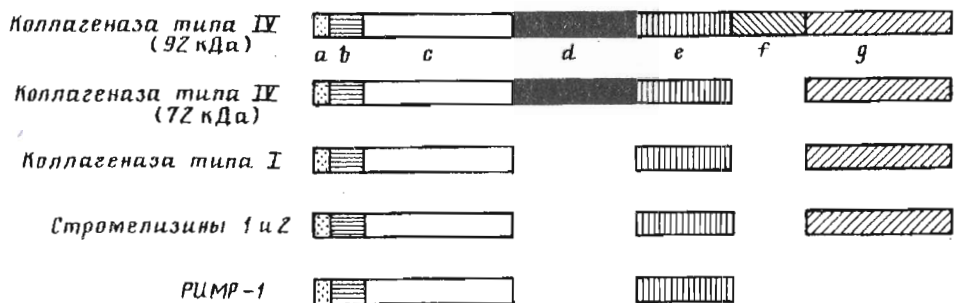


Рис. 3. Доменная структура металлопротеиназ матрикса. Прямоугольники условно представляют домены ММП в соответствии с гомологичными участками в их аминокислотной последовательности. *a* — «пре»-домен; *b* — «про»-домен; *c*—*f* — N-концевой каталитический домен, включающий: *d* — «фибронектиновый» участок, *e* —  $Zn^{2+}$ -связывающий участок, *f* — «коллагеновый» участок; *g* — С-концевой, или гемопексиновый, домен

Латентная форма (профермент) активируется или ферментативным путем, или при действии АРМА. Так называемый «про»-домен (рис. 3*b*) содержит консервативную последовательность, состоящую из 7—8 аминокислотных остатков — PRCGVPDV. При активации проферментов отщепляется пептид с *M* 4—10 кДа. Проколлагеназа и простромелизин могут активироваться с помощью других протеиназ и с помощью АРМА, а прожелатиназа или проколлагеназа IV — только с помощью АРМА. Это связано, по-видимому, с тем, что в соответствующей области прожелатиназы отсутствует последовательность KRR (или RRR), присутствующая как в проколлагеназе I, так и в простромелизине и претерпевающая расщепление под действием ферментов (например, трипсина).

Основная часть молекулы ММП состоит из двух участков — N- и С-концевых доменов (рис. 3*c*—*g*). Последовательность, соединяющая два этих домена, не всегда достаточно консервативна. Так, в случае коллагеназы I типа этот район содержит 9 аминокислотных делеций по сравнению с соответствующим районом стромелизина [19]. N-Концевой домен ММП (рис. 3*c*—*f*) включает каталитический центр этих ферментов (рис. 3*e*), который, как полагают по аналогии с термолизином, содержит остатки гистидина, участвующие в связывании  $Zn^{2+}$  активного центра. Общая для всех ММП последовательность аминокислот, включающая остатки, связывающие  $Zn^{2+}$ , обозначается как HEXHXHXYXXH. В случае стромелизина она представлена последовательностью HELGHSLGLFH (аминокислотные остатки 213—227). Мутации, связанные с заменой двух гистидинов и глутаминовой кислоты в указанном районе, приводят к потере протеолитической активности фермента [19]. Эти данные подтверждают важность указанных остатков для каталитической активности стромелизина. N-Концевой домен ММП включает более 260 остатков аминокислот в случае коллагеназ I типа и стромелизинов [9—19]. PUMP-1 содержит только N-концевой домен, состоящий из 267 аминокислотных остатков [22].

С-Концевой домен ММП (рис. 3*g*) называют гемопексиновым доменом, поскольку его последовательность сходна с гемопексином — белком плазмы крови, связывающим гем. Функция этого домена неясна. Показано, что он не участвует в связывании эндогенных ингибиторов ММП, а также в поддержании молекулы фермента в неактивной конформации. Предполагается, что он может участвовать либо в проявлении субстратной специфичности ферментов (способствовать связыванию субстрата и фиксации его в районе активного центра), либо в распознавании рецепторов клетки.

Коллагеназа IV типа (желатиназа) содержит один или два дополнительных домена (рис. 3*d*, *f*) [13—15]. Один домен, общий для обеих коллагеназ IV типа (72 и 92 кДа) (рис. 3*d*), имеет последовательность, сходную с последовательностью коллагенсвязывающего домена фибронектина. Этот домен включает, как

правило, достаточно протяженную полипептидную последовательность. Так, у коллагеназы I типа из эпителиальных клеток он состоит из 175 аминокислотных остатков, которые представлены тремя повторяющимися последовательностями из 58 остатков. Этот домен участвует в связывании фермента при аффинной хроматографии его на желатин-сефарозе [13]. Другой дополнительный домен (рис. 3ф), содержащийся в коллагеназах IV типа с мол. массой 92 кДа, сходен с участком последовательности  $\alpha_2$ -цепи коллагена V типа. Он состоит из 54 аминокислотных остатков и содержит большое количество пролина. Предполагается, что этот домен принимает участие в образовании мультимолекулярных форм фермента, которые обнаруживаются на зимограммах [14]. Однако точная функция этих доменов окончательно не установлена.

### Регуляция активности ММП

Активность ММП регулируется на двух уровнях: на уровне экспрессии генов и посттрансляционном, т.е. на уровне образования и функционирования активной молекулы фермента. Эти процессы осуществляются при участии различных факторов, прежде всего белковой природы, выполняющих функции активаторов и ингибиторов. Установлено, что экспрессия мРНК ММП может быть вызвана такими агентами, как факторы роста и некроза опухолей, цитокины, продукты онкогенов, форболовый эфир. При действии некоторых из них может происходить индукция одновременно нескольких ММП. Например, под действием форболового эфира происходит экспрессия как коллагеназы, так и стромелизина в макрофагах и эпителиальных клетках [26]. В других случаях индукция разных генов ММП вызывается различными путями. Во всех подобных экспериментах экспрессия ММП происходила на уровне активации транскрипции [14, 21, 26, 27].

Исследование регуляции транскрипции ММП проведено на примере влияния на этот процесс факторов роста и онкогенов [27—29]. Показано, что многие факторы роста (например, фактор роста  $\alpha$  из тромбоцитов, рис. 4, стадия 1) индуцируют экспрессию продуктов протоонкогенов (*c-Fos* и *c-Jun*). Эти белки являются факторами транскрипции и участвуют в распознавании и активации специфической последовательности ДНК, отвечающей за активацию транскрипции [29]. Установлено, что подобная последовательность ДНК содержится в промоторе стромелизина человека, кролика и крысы, а также в промоторе коллагеназы человека [6]. Эта последовательность ДНК отвечает за экспрессию ММП в случае действия на клетку онкогенов. Предполагается, что онкогены *c-Fos* и *c-Jun* имеют важное значение в регуляции экспрессии генов ММП [27, 28]. Однако указанная последовательность ДНК промотора может быть включена не только в процесс индукции экспрессии генов этих ферментов, но и в обратный процесс — процесс блокирования индукции такими факторами, как глюкокортикоиды или  $\beta$ -трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ) [6] (рис. 4, стадия 2).

Как уже указывалось, ММП относятся к секретлируемым ферментам, которые выходят из клетки в латентной форме. Следовательно, на посттрансляционном уровне их активность может зависеть: а) от активации проферментов (рис. 4, стадия 3); б) от наличия ингибиторов активных форм ММП (рис. 4, стадия 4). Установлено, что проферменты ММП могут активироваться *in vitro* несколькими путями: различными протеиназами (трипсин, катепсины В и Г, плазмин, калликреин), АРМА и некоторыми хаотропными агентами [17, 30—34].

Предложен возможный механизм активации проколлагеназы и простромелизина, в частности с помощью АРМА [30, 31]. Предполагается, что в проферменте  $Zn^{2+}$  образует комплекс с цистеином, находящимся в консервативном участке «про»-домена PRCGVDPV, общего для всех металлопротеиназ. При взаимодействии профермента с активатором происходят конформационные изменения, которые приводят к разрыву комплекса между  $Zn^{2+}$  и цистеином и высвобожд-

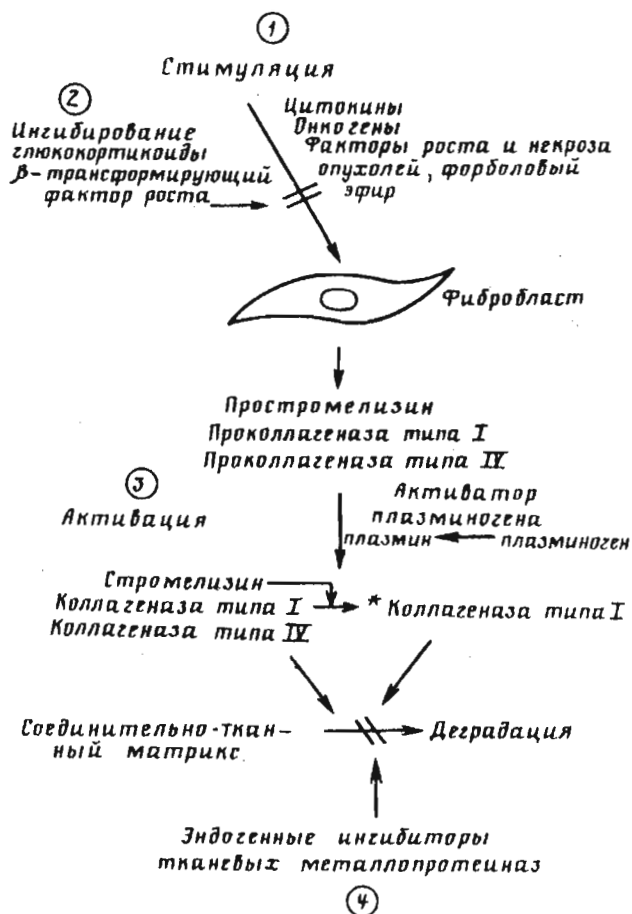


Рис. 4. Регуляция активности металлопротеиназ матрикса. 1 — транскрипция генов ММП стимулируется различными биологическими агентами (цитокинами, факторами роста, онкогенами); 2 — транскрипция генов ММП ингибируется другими биологическими агентами (стероидными гормонами, β-трансформирующим фактором роста); 3 — секретируемая латентная форма ММП может активироваться *in vitro* с помощью хаотропных агентов, АРМА, а также протеиназ, *in vivo* — с помощью плазмينا; 4 — активная форма ММП ингибируется *in vivo* специфическими эндогенными ингибиторами (TIMP)

дению иона  $Zn^{2+}$ . Эти конформационные изменения не сопровождаются изменением молекулярной массы ферментов [30, 31]. Однако такая молекула обладает определенной активностью и может вызывать самоактивацию фермента. В случае коллагеназы в процессе самоактивации от профермента удаляется 81 аминокислотный остаток с N-конца молекулы и образуется активный фермент с  $M 42$  кДа [30, 31]. Аналогичные процессы происходят и при активации проферментов ММП другими протеиназами. Так, в случае активации трипсином простромелизина происходит удаление 84 аминокислотных остатков [17]. В обоих приведенных случаях при ферментативной активации удаляется «про»-домен, включающий консервативную последовательность PRCGVPDV. Хотя проферменты ММП могут активироваться целым рядом протеиназ, в качестве основного физиологического пути активации проколлагеназы и простромелизина рассматривают их активацию плазмином, который продуцируется из плазминогена под действием активатора плазминогена [34] (рис. 4, стадия 3). Активированный стромелизин может далее активировать уже активированные другими протеина-

зами коллагеназу и плазмин, отщепляя с С-конца молекулы 15 аминокислотных остатков. При этом активность этих ферментов возрастает в 5—8 раз [34]. Энзиматический путь активации проколлагеназы IV типа не установлен.

Таким образом, деградация соединительно-тканного матрикса зависит от присутствия не только активной формы ММП, но и активатора плазминогена и плазмина и осуществляется за счет целого каскада реакций ограниченного протеолиза. Кроме того, активность ММП *in vivo* зависит от баланса между ферментами и эндогенными ингибиторами этих ферментов. В тканях содержатся специфические ингибиторы ММП (TIMP), которые несколько различаются по своей специфичности и молекулярной массе [35]. Экспрессия ингибиторов тоже регулируется биологическими агентами. Например,  $\beta$ -трансформирующий фактор роста не только ингибирует транскрипцию ММП, но и индуцирует экспрессию ингибиторов этих ферментов [6]. Таким образом, этот агент может влиять на активность коллагеназы и стромелизина сразу на двух уровнях: транскрипции и посттрансляционном молекулярном уровне с помощью индукции синтеза ингибитора.

### ММП в процессах канцерогенеза

Особая роль отводится ММП в процессе онкогенной трансформации. Степень злокачественности опухолевых клеток определяется их способностью к инвазии и образованию метастазов в различных частях тела. Эти процессы комплексные и многоступенчатые. Одна из ступеней включает в себя разрушение соединительно-тканного матрикса, в результате чего происходит распространение опухолевых клеток. Имеются многочисленные данные о корреляции экспрессии протеиназ с процессами инвазии и метастазирования опухолей [2, 3, 36—40]. Ряд авторов считают, что плазмин (а следовательно, и активатор плазминогена) и металлопротеиназы играют главную роль в процессе инвазии опухолей [37, 38]. Уровень активности коллагеназы IV типа, деградирующей коллаген базальных мембран, коррелирует с метастатическим потенциалом ряда клеток [40, 41]. Этот фермент часто используется как маркер метастатического потенциала опухоли. Уровень активности стромелизина коррелирует с прогрессией опухоли и особенно высок в метастазирующих опухолях [4]. Высокий уровень активности металлопротеиназ в опухоли может быть результатом присутствия активированного онкогена. Например, *Ha-ras*- или *Fos*-онкогены, которые ассоциируются с рядом опухолей человека и животных, являются потенциальными индукторами интерстициальной коллагеназы, коллагеназы IV типа или желатиназы и стромелизинов. Механизм экспрессии синтеза ММП под действием онкогенов рассмотрен выше.

Интересные данные получены относительно обратной корреляции между уровнем эндогенных ингибиторов ММП и инвазивным потенциалом клетки [42], что также подтверждает важную роль этих ферментов в процессе канцерогенеза. Установлено, что тканевые ингибиторы ММП ингибируют инвазию некоторых типов опухолевых клеток, а клетки, которые не обладают инвазивными свойствами, могут стать инвазивными и обладать метастатическим потенциалом, если они долгое время не продуцируют TIMP вследствие экспрессии в них антисенсорной РНК ингибиторов [43]. Приведенные данные указывают на то, что экспрессия металлопротеиназ — необходимое условие инвазии и метастазирования опухолей, а ингибирование активности ММП приводит к супрессии инвазивного фенотипа.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller E. J. // *Extracellular Matrix Biochemistry* // Eds Piez K. A., Reddi A. H. New York, Amsterdam, Oxford: Elsevier, 1984. P. 41—81.
2. Tryggvason K., Hoyhtya M., Salo T. // *Biochim. et biophys. acta*. 1987. V. 907. № 3. P. 191—217.



3. Локишина Л. А. // Вопр. мед. химии. 1991. Т. 37. № 6. С. 15—21.
4. Muller D., Quantin B., Gesnel M. C., Millou-Collard R., Abecassic Y., Breathnach R. // Biochem. J. 1988. V. 253. P. 187—192.
5. Murphy G. Y. P., Murphy G., Reynolds J. J. // FEBS Lett. 1991. V. 289. № 1. P. 4—7.
6. Matrisian L. M. // Trends Genet. 1990. V. 6. № 4. P. 121—125.
7. Woolley D. E. // Extracellular Matrix Biochemistry/Eds Piez K. A., Reddi A. H. New York, Amsterdam, Oxford: Elsevier, 1984. P. 119—157.
8. Welgus H. G., Grant G. S., Saechettini J. C., Roswit W. T., Jeffrey J. J. // J. Biol. Chem. 1985. V. 260. № 25. P. 13601—13606.
9. Goldberg G. J., Wilhelm S. M., Kronberger A., Bauer E. A., Grant G. A., Eisen A. Z. // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. № 12. P. 6600—6605.
10. Wilhelm S. M., Eisen A. Z., Teter M., Clark S. D., Kronberger A., Goldberg G. J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1986. V. 83. P. 3756—3760.
11. Macartney H. W., Tscheshe H. // Eur. J. Biochem. 1983. V. 130. P. 71—78.
12. Horwitz A. L., Hance A. J., Crystal R. G. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. P. 897—901.
13. Collier J. E., Wilhelm S. M., Eisen A. Z., Marmer B. L., Grant G. A., Seltzer Y. L., Kronberger A., He Ch., Bauer E. A., Goldberg G. J. // J. Biol. Chem. 1988. V. 263. № 14. P. 6579—6587.
14. Wilhelm S. M., Collier J. E., Marmer B. L., Eisen A. Z., Grant G. A., Goldberg G. J. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 29. P. 16213—17221.
15. Murphy G., Ward R., Hembry R. M., Reynolds J. J., Kuhu K., Tryggvason K. // Biochem. J. 1989. V. 258. P. 463—472.
16. Chin J. R., Murphy G., Werb Z. // J. Biol. Chem. 1985. V. 260. № 25. P. 12367—12376.
17. Wilhelm S. M., Collier J. E., Kronberger A., Eisen A. Z., Marmer B. L., Grant G. A., Bauer E. A., Goldberg G. J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. P. 6725—6729.
18. Murphy G., Nagase H., Brinckerhoff C. E. // Collagen Rel. Res. 1988. V. 8. P. 389—391.
19. Sanchez-Lopez R., Nicholson R., Gesnel M.-C., Matrisian L. M., Breathnach R. // J. Biol. Chem. 1988. V. 263. № 24. P. 11892—11899.
20. Nicholson R., Murphy G., Breathnach R. // Biochemistry. 1989. V. 28. P. 5195—5203.
21. Basset P., Bellocq J. P., Wolf C., Stoll J., Hutin P., Limacher J. M., Podhajcer O. L., Chenard M. F., Rio M. C., Chambon P. A. // Nature. 1990. V. 348. № 6303. P. 699—704.
22. Quantin B., Murphy G., Breathnach R. // Biochemistry. 1989. V. 28. № 13. P. 5327—5334.
23. Sellers A., Woessner J. F. // Biochem. J. 1980. V. 189. P. 521—531.
24. Docherty A. J. P., Murphy G. // Ann. Rheum. Dis. 1990. V. 49. P. 469—479.
25. Shanon J. D., Baramova E. N., Bjarnason J. B., Fox Y. W. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 23. P. 11575—11583.
26. Frisch S. M., Clark E. J., Werb Z. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. P. 2600—2604.
27. Curran T., Franza B. R., Jr. // Cell. 1988. V. 55. P. 395—397.
28. Schonthal A., Herrlich P., Rahmsdorf H. J., Ponta H. // Cell. 1988. V. 54. P. 324—334.
29. Kerr L. D., Holt J. T., Matrisian L. M. // Science. 1988. V. 242. P. 1424—1427.
30. Grant G. A., Eisen A. Z., Marmer B. L., Roswit W. T., Goldberg G. J. // J. Biol. Chem. 1987. V. 262. № 12. P. 5886—5889.
31. Stricklin G. P., Jeffrey J. J., Roswit W. T., Eisen A. Z. // Biochemistry. 1973. V. 22. P. 61—68.
32. Ishibashi M., Ito A., Sakyō K., Mori Y. // Biochem. J. 1987. V. 244. P. 527—534.
33. Murphy G., Cockett M. J., Stephens P. E., Smith B. J., Docherty A. J. P. // Biochem. J. 1987. V. 248. P. 265—268.
34. He Ch., Wilhelm S. M., Pentland A. P., Marmer B. L., Grant G. A., Eisen A. Z., Goldberg G. J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. P. 2632—2636.
35. Cawston T. E., Curry V. A., Clark J. M., Hazleman B. L. // Biochem. J. 1990. V. 269. P. 183—184.
36. Дилакян Э. А., Соловьева Н. И., Тополь Л. З. // Вопр. мед. химии. 1991. № 6. С. 36—39.
37. Goldfarb R. H. // Tumor Invasion and Metastasis/Eds Liotta L. A., Hart J. R. Boston, London: Hague, 1982. P. 375—390.
38. Mignatti P., Robbins E., Rifkin D. B. // Cell. 1986. V. 47. P. 487—498.
39. Mullins D. E., Rohrich S. T. // Biochem. et biophys. acta. 1983. V. 695. № 3—4. P. 177—214.
40. Liotta L. A., Rao C. N., Wewer U. M. // Ann. Rev. Biochem. 1986. V. 55. P. 1037—1057.

41. Liotta L. A.//Ciba Foundation Symposium 141 «Metastasis» Chichester. 1988. P. 94—108.  
42. Hicks N. J., Ward R. V., Reynolds J. J.//Int. J. Cancer. 1984. V. 33. P. 835—844.  
43. Khokha R., Waterhouse P., Yagel S., Lala P. K., Overall Ch. M., Norton G., Denhardt D. T.//Science. 1989. V. 243. P. 947—950.

Поступила в редакцию  
15.VII.1993

*N. I. Solovyeva*

## MAJOR METALLOPROTEINASES OF CONNECTIVE TISSUE MATRIX

*Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences,  
Moscow*

Metalloproteinases play a key role in the destruction of connective tissue matrix both upon normal physiological processes associated with remodelling of connective tissue and in various pathological situations. Variability of the matrix metalloproteinases, their specificity, structural features, activity regulation in vitro and in vivo, as well as their role in processes of oncogenic transformation are reviewed.