

УДК: 577.152.3.
doi:

Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм

Шадрина А.С.¹, Терешкина И.В.², Плиева Я.З.², Кушлинский Д.Н.³,
Уткин Д.О.², Морозов А.А.⁴, Филипенко М.Л.¹, Кушлинский Н.Е.³

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, д. 8, Россия

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473 г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1, Россия

³ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23, Россия

⁴ Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1, Россия

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — ферменты класса гидролаз, осуществляющие ферментативный катализ с помощью связанного в активном центре иона цинка. Функции ММП разнообразны, и нарушение баланса их активности может быть одним из этиологических факторов различных заболеваний. В данном обзоре рассмотрена классификация ММП человека, особенности их структуры и регуляции, а также роль в физиологических и патологических процессах в организме человека. Приведен перечень наиболее изученных на настоящий момент полиморфных вариантов генов ММП, описаны их функциональные эффекты и представлены результаты ассоциативных исследований.

Ключевые слова: ММП, структура, функции, генетический полиморфизм, различные заболевания.

Для цитирования: Шадрина А.С., Терешкина И.В., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Уткин Д.О., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции, генетический полиморфизм. Патогенез. 2017; 15(2): 14–23

Для корреспонденции: Шадрина Александра Сергеевна, e-mail: weiner.alexserg@gmail.com

Финансирование. Работа поддержана Проектом Комплексной программы СО РАН, № II.2П/VI.62-5 (0309-2015-0028) «Изучение роли системы ремоделирования внеклеточного матрикса и ее взаимодействия с гладкомышечными клетками в патогенезе варикозной болезни вен».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.02.2017

Matrix metalloproteinases: structure, functions and genetic polymorphism

Shadrina A.S.¹, Tereshkina I.V.², Plieva Ya.Z.², Kushlinsky D.N.³,
Utkin D.O.², Morozov A.A.⁴, Filipenko M.L.¹, Kushlinsky N.E.³

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Ak. Lavrentieva, 8, Russia

² Moscow State Medical and Dental University. A.I. Evdokimova, 127473 Moscow, ul. Delegatskaya, house 20/1, Russia

³ Russian Cancer Research Center. N.N. Blokhina of the Ministry of Health of Russia, 115478 Moscow, Kashirskoe shosse, 23, Russia

⁴ Moscow Regional Scientific Research Institute. M.F. Vladimirsky, 129110 Moscow, ul. Shchepkina, 61/2, building 1, Russia

Matrix metalloproteinases (MMPs) are enzymes of the hydrolase class that carry out enzymatic catalysis with the help of a zinc ion bound in the active center. MMP functions are diverse, and a disturbance in the balance of their activity may be one of the etiological factors of various diseases. In this review, the classification of human MMP, the features of their structure and regulation, as well as the role in physiological and pathological processes in the human body are considered. A list of the most studied polymorphic versions of MMP genes has been given, their functional effects have been described, and the results of associative studies have been presented.

Key words: MMP, structure, functions, genetic polymorphism, various diseases.

For citation: Shadrina A.S., Tereshkina I.V., Plieva Ya.Z., Kushlinsky D.N., Utkin D.O., Morozov A.A., Filipenko M.L., Kushlinsky N.E. Matrix metalloproteinases: structure, functions, genetic polymorphism. Pathogenesis. 2017; 15(2): 14–23 (In Russian).

For correspondence: Shadrina Alexandra Sergeevna, Russia, candidate of biological sciences, junior researcher, e-mail: weiner.alexserg@gmail.com

Funding. The work was supported by the Comprehensive Program of the SB RAS, No. II.2P / VI.62-5 (0309-2015-0028) «Investigation of the role of the extracellular matrix remodeling system and its interaction with smooth muscle cells in the pathogenesis of varicose veins».

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк-содержащих эндопептидаз (класс 3.4.24), катализирующих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ): коллагенов, эластина, ламинина, фибронектина, агреккана и многих других молекул. У позвоночных известно 26 ферментов этого семейства, в том числе 23 из них обнаружены у человека. Внутри семейства ММП выделяют 6 больших групп в соответствии с структурными особенностями и предпочитаемым типом субстратов — коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и ММП мембранного типа (табл. 1, рисунок). К оставшейся шестой группе относят все остальные ММП [1–5]. Характерной особенностью коллагеназ является способность расщеплять интерстициальные коллагены I, II и III типов до фрагментов длиной 3/4 и 1/4 от длины исходной цепи. Желатиназы эффективно гидролизуют денатурированный коллаген — желатин. Стромелизины не способны деградировать коллаген I типа. Матрилизины способны процессировать такие специфические субстраты, как Fas-L, про- α -дефензин, E-кадгерин. При этом матрилизин-2 (ММП-26) — единственная ММП, для которой нехарактерна внеклеточная секреция. Все ММП мембранного типа, за исключением ММП-17, активируют латентную форму желатиназы А (проММП-2) [2, 3, 5].

Структура и классификация матриксных металлопротеиназ

По структуре ММП гомологичны друг другу, и большинство из них имеют в своем составе следующие домены (рисунок):

1. N-концевой сигнальный пептид, необходимый для секреции фермента;

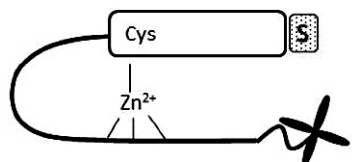
2. Про-домен, содержащий мотив «цистеиновый переключатель» — аминокислотную последовательность Pro-Arg-Cys-Gly-X-Pro-Asp. Остаток цистеина координирует ион цинка, при отщеплении про-домена этот ион освобождается и используется для катализа. Таким образом, фермент переходит из зимогена в активное состояние. Единственная ММП, лишенная цистеинового переключателя в про-домене, — это ММП-23, при этом она имеет особый цистеин-богатый домен и иммуноглобулин-подобный домен на C-конце;

3. Каталитический домен, содержащий консервативный мотив His-Glu-X-X-His-X-X-Gly-X-X-His, координирующий ион цинка с помощью остатков гистидина. Остаток глутаминовой кислоты тоже участвует в катализе. В домене также присутствует «канонический» остаток метионина, необходимый для правильного пространственного расположения гидролизуемого полипептида относительно каталитического участка. Желатиназы помимо этого имеют в составе каталитического домена три фибронектиновых домена типа II, участвующих в связывании коллагенов;

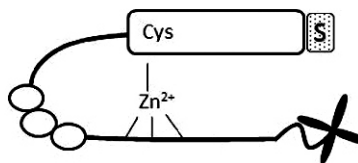
4. Петлевой линкерный домен, богатый пролином;

5. Гемопексиновый домен, имеющий форму пропеллера. Этот домен регулирует связывание с субстратом и некоторыми ингибиторами ММП. У матрилизинов как петлевой, так и гемопексиновый домены отсутствуют;

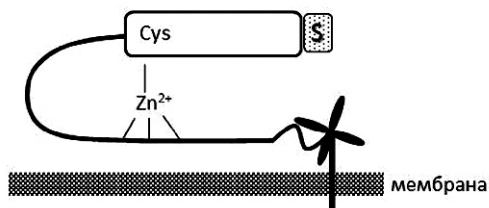
6. Трансмембранный домен — есть только у ММП мембранного типа. При этом у ферментов ММП-14, 15, 16, 24 данный домен представлен полипептидной цепью, содержащей трансмембранную и цитоплазматическую



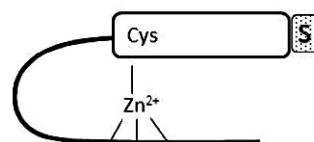
ММП-12, 19, 20, 21, 27, 28
Коллагеназы (ММП-1, 8, 13)
Стромелизины (ММП-3, 10, 11)



Желатиназы (ММП-2, 9)



Заякоренные ММП-17, 25
ММП мембранного типа (ММП-14, 15, 16, 24)



Матрилизины (ММП-7, 26)



Доменная структура разных типов матриксных металлопротеиназ.

Матриксные металлопротеиназы человека [2, 3, 4, 13]

ММП	Альтернативное название	Типы коллагеновых субстратов	Примеры неколлагеновых субстратов
Коллагеназы			
ММП-1	Коллагеназа-1	I, II, III, VII, VIII, X, XI	Агрекан, желатин, фибронектин, витронектин, ламинин, энтактин, тенасцин, верзикан, перлекан, проММП-1, проММП-2, проММП-9, α 2-макроглобулин, proTNF- α , C1q, IGFBP, α 1-антихимотрипсин
ММП-8	Коллагеназа-2	I, II, III, V, VII, VIII, X	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, α 2-макроглобулин, C1q, ангиотензин I, ангиотензин II, фибриноген, брадикинин
ММП-13	Коллагеназа-3	I, II, III, IV, VI, IX, X, XIV	Агрекан, желатин, фибронектин, перлекан, проММП-9, α 2-макроглобулин, C1q, фактор XII, фибриноген, α 1-антихимотрипсин
Желатиназы			
ММП-2	Желатиназа А	I, II, III, IV, V, VII, X, XI	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, верзикан, декорин, α 2-макроглобулин, проММП-1, проММП-2, проММП-9, проММП-13, proTNF- α , proIL-1 β , proTGF- β , плазминоген, IGFBP-3/5, FGF-R1, CCL7, CXCL12
ММП-9	Желатиназа В	IV, V, VII, X, XI, XIV	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, витронектин, верзикан, декорин, α 2-макроглобулин, proIL-1 β , proTNF- α , proTGF- β , IL-2R α , ангиотензин I, ангиотензин II, плазминоген, CXCL6, CXCL8
Стромелизины			
ММП-3	Стромелизин-1	II, III, IV, V, VII, IX, X, XI	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, перлекан, верзикан, проММП-1, проММП-3, проММП-7, проММП-8, проММП-9, проММП-13, α 2-макроглобулин, proIL-1 β , proTNF- α , антитромбин-III, PAI-1, плазминоген, IGFBP-3, α 1-антихимотрипсин
ММП-10	Стромелизин-2	III, IV, V	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, проММП-1, проММП-7, проММП-8, проММП-9
ММП-11	Стромелизин-3	IV	Агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, α 2-макроглобулин, α 2-антиплазмин, PAI-2, IGFBP-1
Матрилизины			
ММП-7	Матрилизин-1	I, IV, X	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, декорин, фибулин, верзикан, проММП-1, проММП-2, проММП-7, проММП-9, α 2-макроглобулин, proTNF- α , плазминоген, β 4 интегрин, про- α -дефензин, Fas-L
ММП-26	Матрилизин-2, эндометаза	IV	Фибронектин, желатин, витронектин, α 2-антиплазмин, β 4 интегрин, фибриноген, E-кадхерин, проММП-9, Fas-L
Матриксные металлопротеиназы мембранного типа			
ММП-14	MT1-ММП	I, II, III	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, перлекан, проММП-2, проММП-13, α 2-макроглобулин, proTNF- α , фактор XII, фибриноген, CD44
ММП-15	MT2-ММП	I	Фибронектин, желатин, ламинин, тенасцин, энтактин, перлекан, проММП-2, proTNF- α
ММП-16	MT3-ММП	I, III	Фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, проММП-2, α 2-макроглобулин
ММП-24	MT5-ММП	Не обнаружено	Фибронектин, желатин, хондроитинсульфат, проММП-2, N-кадхерин
Заякоренные с помощью гликозилфосфатидилинозитола (GPI-anchored)			
ММП-17	MT4-ММП	Не обнаружено	Желатин, фибриноген, proTNF- α
ММП-25	MT6-ММП, лейколизин	IV	Фибронектин, желатин, ламинин, хондроитинсульфат, дерматансульфат, α 2-макроглобулин, проММП-2, фибриноген, proTNF- α
Другие матриксные металлопротеиназы			
ММП-12	Металлоэластаза, макрофагальная эластаза	I, IV, V	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, остеоонектин, α 2-макроглобулин, proTNF- α , фактор XII, фибриноген, плазминоген
ММП-19	RASI-1	IV	Агрекан, фибронектин, желатин, ламинин, олигомерный матриксный протеин хряща, энтактин, фибриноген
ММП-20	Энамелизин	V	Агрекан, амелогенин, олигомерный матриксный протеин хряща
ММП-21	ХММП	Неизвестно	α 1-антитрипсин, желатин
ММП-23		Неизвестно	Желатин
ММП-27		Неизвестно	Желатин, казеин
ММП-28	Эпилизин	Неизвестно	Казеин

часть, а у ММП-17, 25 прикрепление к мембране происходит за счет гликолипида гликозилфосфатидинозитола [1–6].

Регуляция активности матриксных металлопротеиназ

Активность ММП регулируется на нескольких уровнях:

- 1) экспрессии генов, кодирующих ММП;
- 2) секреции и локализации ферментов;
- 3) активации зимогенов путем отщепления про-домена;
- 4) супрессии активности посредством эндогенных ингибиторов — тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) и других белков;
- 5) деградации.

Регуляция экспрессии генов ММП осуществляется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, при этом транскрипционный уровень обусловлен взаимодействием факторов транскрипции со своими респонсивными элементами в промоторе генов ММП, а также эпигенетическими механизмами — метилированием промоторов генов ММП и изменением структуры хроматина. В последние годы стали также появляться свидетельства о роли микроРНК [7, 8]. Все это обеспечивает ткане- и стадийспецифическую экспрессию генов, а также индукцию экспрессии в ответ на разнообразные стимулы — воспаление, гипоксию, оксидативный стресс, воздействие гормонов, факторов роста, цитокинов, изменение гемодинамики и др. [9, 10]. Индуцированный уровень экспрессии может отличаться от базального более чем в 100 раз.

К транскрипционным факторам, способным регулировать продукцию мРНК ММП, относятся AP-1, AP-2, Nf-kB, C/EBP-β, Sp-1, NIF, PEA3, STAT, ER. Эти факторы являются конечными звеньями путей сигнальной трансдукции — таких, как Ras-МАРК/ERK, JAK-STAT, Wnt/β-катенин, эстроген-эстрогеновый рецептор, TGF-β/Smad, IKK/Nf-kB — передающими сигнал от стимула-индуктора к транскрипционной машине. Разный набор респонсивных элементов в составе промоторов генов ММП обуславливает разницу в их способности отвечать на те или иные сигналы [11].

По структуре промоторов все ММП можно условно разделить на три группы.

Первая группа ММП, к которой относятся большинство ММП, помимо прочих респонсивных элементов обязательно содержит в промоторе ТАТА-бокс, сайт связывания фактора AP-1, а также часто сайт PEA3. Наличие последних позволяет активировать либо подавлять экспрессию ММП в ответ на множество стимулов, включая интерфероны, интерлейкины, TNF-α и ряд ростовых факторов (TGF-β, EGF, KGF, NGF, HGF, VEGF, PDGF и т.д.).

Вторая группа ММП (MMP-8, 11, 21) имеет ТАТА-бокс, но лишена AP-1-сайта, в связи с чем характеризуется достаточно простой регуляцией.

Третья группа ММП, к которой относятся ММП-2, 14, 28, не содержит в промоторе ТАТА-бокс, зато имеет сайт связывания для транскрипционных факторов семейства Sp-1. Вследствие этого экспрессию генов этих ММП можно назвать конститутивной — она слабо зависит от действия факторов роста и цитокинов [9].

Посттранскрипционный уровень регуляции экспрессии генов ММП играет меньшую роль, чем транскрипци-

онный, и в настоящее время менее изучен. Регуляция на этом уровне достигается путем увеличения/уменьшения стабильности матриксной РНК и/или изменением эффективности трансляции [9].

Посттрансляционная протеолитическая активация латентных форм ферментов осуществляется путем отщепления про-домена. Процесс активации ММП двухступенчатый: сначала удаляется часть про-домена, второй фрагмент может быть удален аутокаталитически. Протеолиз 13 ММП (ММП-1, 8, 13, 2, 9, 3, 10, 7, 26, 12, 19, 20, 27) осуществляется после их секреции в ВКМ тканевыми и плазменными протеазами, в том числе плазмином, урокиназой, эластазой, термолизином, а также другими ММП (табл. 1). Последнее в особенности характерно для желатиназы ММП-2, причем для ее перехода в активную форму необходимо также участие тканевого ингибитора ТИМП-2. Остальные 10 ММП (ММП-11, 14, 15, 16, 24, 17, 25, 21, 23, 28) имеют в про-доме особую последовательность для гидролиза протеазой аппарата Гольджи — фурином — и активируются внутриклеточно [3, 5].

Эндогенная инактивация ММП с помощью тканевых ингибиторов — ТИМП-1, 2, 3 и 4 — является одним из механизмов ограничения их активности. N-концевой ингибиторный домен ТИМП нековалентно присоединяется к активному сайту ММП, блокируя доступ субстрата к каталитическому центру [3]. ТИМП отличаются друг от друга по способности инактивировать ММП разных типов. Так, ТИМП-2 более активен в отношении ММП-2, чем ММП-9. ТИМП-1 не способен инактивировать ММП-14, а ТИМП-3 с большей эффективностью инактивирует ММП семейства ADAM и агреканызы.

Экспрессия ТИМП регулируется теми же факторами и стимулами, что и экспрессия ММП. Баланс ММП/ТИМП чрезвычайно важен для поддержания должного уровня активности ММП, и нарушение этого баланса может быть в основе патологических процессов [6].

К другим ингибиторам ММП относят α2-макроглобулины плазмы, ингибитор пути тканевого фактора-2 (TFPI-2), гликопротеин RECK, а также продукты собственной активности ММП — например, продукт расщепления коллагена эндостатин. Предполагается также роль некоторых других белков [3].

Матриксные металлопротеиназы в норме и патологии

Исторически первой обнаруженной активностью ММП была их способность гидролизовать белки ВКМ. Эта функция ММП, а также их экспрессия в широком спектре клеток и тканей обеспечивает их участие во множестве физиологических процессов. Производить ММП способны нейтрофилы, моноциты, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты, кератиноциты, эндотелиальные, эпителиальные и гладкомышечные клетки, а также клетки различных опухолей. Деградация компонентов ВКМ обеспечивает remodelирование ткани, поддержание ее архитектуры и гомеостаза, а также освобождает пространство для миграции клеток, что особенно важно для эмбриогенеза, имплантации эмбриона, роста и развития, ангиогенеза, заживления ран. ММП могут воздействовать на межклеточные контакты и модулировать взаимодействие клетка-матрикс, что критично для клеточной пролиферации и дифференцировки.

Продукты расщепления матрикса могут к тому же сами обладать биологической активностью. Например, короткий пептид Pro-Gly-Pro, образующийся при специфической деградации коллагена, регулирует проницаемость эндотелия и участвует в индукции воспалительного ответа. Расщепление ламинина 5 и коллагена IV высвобождает скрытые сайты этих белков, которые активируют клеточную миграцию. Такие молекулы были названы матрикинами и матрикриптинами [4, 12]. Помимо этого, ММП способны высвобождать цитокины и факторы роста из ВКМ, который является резервуаром для биологически активных молекул [3, 4, 9, 13]. Высокой аффинностью к компонентам матрикса обладают такие биомолекулы, как фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β).

Позднее было показано, что субстратная специфичность ММП отнюдь не ограничивается компонентами ВКМ (табл. 1). ММП гидролизуют разнообразные белковые факторы роста, тирозинкиназные рецепторы, цитокины, хемокины, другие ММП, компоненты комплемента, Fas-лиганд, различные адгезионные молекулы и мембранные белки (например, E-кадгерин, β4 интегрин, CD44) [13]. Это может приводить как к активации, так и к инактивации соответствующих субстратов. В частности, ММП деградируют IGF-связывающий белок, освобождая IGF; активируют латентные формы TGF-β, TNF-α, IL-1β; активируют про-α-дефензин; расщепляют IL-2Rα на поверхности T-лимфоцитов; активируют хемокины CCL7, CXCL6, CXCL8, CXCL12; инактивируют хемокин SDF-1; процессируют VEGF. Следовательно, ММП модулируют различные аспекты иммунного ответа, апоптоза, клеточной пролиферации, дифференцировки и миграции, являясь важным компонентом нормального функционирования тканей, органов и организма в целом [4, 13].

Многообразие функций ММП и их способность регулировать обширный спектр биологических реакций обуславливают участие ММП в ряде патологических процессов. Нарушение баланса активности ММП ассоциировано с воспалительными, аутоиммунными, нейродегенеративными, сердечно-сосудистыми, инфекционными и онкологическими заболеваниями, этот список постоянно растет по мере проведения новых исследований [2, 14–16]. К заболеваниям, для которых показано изменение продукции ММП в различных тканях, относятся болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянный склероз, амиотрофический латеральный склероз, острые и хронические заболевания почек, остеоартрит и остеопороз, ревматоидный артрит, атопический дерматит, псориаз, парадонит, диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, первичная открытоугольная глаукома, атеросклероз, в том числе нестабильность атеросклеротических бляшек, аневризма брюшной аорты, артериальная гипертензия, преэклампсия, ишемические повреждения миокарда, варикозная болезнь нижних конечностей, трофические язвы, воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона), HTLV-1-ассоциированная миелопатия, вирусный и бактериальный менингиты, хронический фолликулярный конъюнктивит, вызванный *Chlamydia trachomatis*, стафилококковый септический артрит, туберкулез, анафилактоидная пурпура, респираторный дистресс-синдром и многие другие.

Особо необходимо отметить роль ММП при онкологических заболеваниях. Деградация компонентов базаль-

ной мембраны и ВКМ, а также высвобождение активной формы VEGF способствует прогрессии, метастазированию и неоваскуляризации опухоли [16]. Перечень онкологических заболеваний, ассоциированных с дисбалансом активности ММП, также постоянно пополняется. В частности, к таким видам неоплазии относится меланома, колоректальный рак, рак легких, опухоли головного мозга, рак пищевода и мочевого пузыря, базальноклеточная и плоскоклеточная карцинома кожи, рак молочной железы, рак эндометрия, яичников, простаты [16–25].

Роль ММП в патогенезе заболеваний делает их привлекательной мишенью для лекарственных препаратов. К настоящему времени разработано и протестировано большое число ингибиторов ММП для таргетной терапии различных патологий, начиная от низкомолекулярных ингибиторов, связывающихся с активными центрами протеаз, до макромолекулярных ингибиторов, воздействующих на экзосайты ММП, аллостерических ингибиторов, препаратов на основе эндогенных ингибиторов, антител и др. Тем не менее, разработка оказалась очень сложной задачей. Вовлеченность во множество молекулярных путей, широкая и зачастую перекрывающаяся субстратная специфичность, экспрессия во многих тканях, высокий уровень гомологии разных ММП — возможные причины того, что разрабатываемые препараты не смогли пройти клинические испытания [10, 12]. В настоящее время единственный ингибитор ММП, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administration, США) — это доксициклин [10]. Тем не менее, работа продолжается, и новые поколения ингибиторов ММП сейчас находятся на стадии доклинических исследований [12, 26].

Генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ

Для генов ММП, как и для многих других генов, характерен полиморфизм — наличие в популяции аллелей с той или иной нуклеотидной последовательностью. Полиморфные генетические локусы могут не вызывать никаких изменений в фенотипе, а могут иметь функциональный эффект, оказывая влияние на уровень экспрессии гена и количество белкового продукта, либо на стабильность и функциональные характеристики белка как фермента. К настоящему времени в генах ММП описан ряд функциональных однонуклеотидных полиморфных замен (SNP, single nucleotide polymorphism), расположенных в регуляторных регионах генов (промоторах) и изменяющих уровень экспрессии ММП. Наиболее изученные из этих SNP представлены в табл. 2.

Исследования, доказывающие функциональный эффект локуса, в основном опираются на данные, полученные с помощью репортерных генетических конструкций. Использование генно-инженерных методов позволяет проанализировать влияние генетического локуса на транскрипционную активность промотора. Помимо этого, если предполагаемый механизм — изменение эффективности связывания транскрипционных факторов, то проводится исследование этой эффективности *in vitro*. Дополнительно сравнивается уровень исследуемого белка и/или мРНК в плазме или ткани индивидов, имеющих разные генотипы по исследуемому локусу.

Полиморфный локус — 1607dupG (rs1799750, 1G/2G), расположенный в промоторном регионе гена *MMP1*, создает сайт для связывания транскрипционного фактора Ets благодаря дополнительному гуанину. Экспериментально показано, что мутантный аллель 2G обладает повышенной способностью связываться с рекомбинантным фактором ETS-1 в комплексе с C-JUN. На культурах фибробластов и клеток меланомы продемонстрирована ассоциация аллеля 2G с увеличением эффективности транскрипции [27]. У носителей мутантного аллеля выявлен повышенный уровень мРНК гена *MMP1* в периодонтальной ткани [28] и белкового продукта MMP-1 в плазме [29, 30].

Нуклеотидная замена С-735Т (rs2285053) в промоторе гена *MMP2*, напротив, приводит к исчезновению сайта связывания фактора Sp-1, что существенно снижает активность промотора [31]. Аналогичный эффект показан для локуса *MMP2* С-1306Т (rs243865) [32]. Для гаплотипа С(-1306)-С(-735), содержащего аллели дикого типа, было показано 7-кратное увеличение транскрипционной активности и почти 4-кратное повышение уровня мРНК *MMP2* в ткани пищевода по сравнению с мутантным гаплотипом Т(-1306)-Т(-735) [31]. Ассоциация аллеля дикого типа локуса *MMP2* С-1306Т с увеличением концентрации мРНК была также продемонстрирована для пациентов с нормальным весом и ожирением [33].

Мутантный аллель локуса *MMP3* -1171dupA (rs3025058) отличается от нормального присутствием дополнительного аденозина (аллели обозначаются как 5А и 6А). Эксперименты с репортерными конструкциями показали снижение эффективности транскрипции для аллеля 6А. Для этого же аллеля выявлено увеличение эффективности связывания с специфическим белковым комплексом, предположительно репрессором транскрипции [34].

Сходную картину наблюдали для полиморфного локуса С-1562Т (rs3918242) в гене *MMP9*. Предполагается, что увеличение транскрипционной активности, ассоциированное с редким аллелем Т, вызвано предпочтительным связыванием репрессора транскрипции с аллелем дикого типа [35]. У носителей аллеля Т был обнаружен повышенный уровень белка MMP-9 в плазме и мРНК *MMP9* в лейкоцитах по сравнению с носителями генотипа С/С [36].

Полиморфная замена А-82G (rs2276109) *MMP12* оказывает влияние на связывание транскрипционного фактора AP-1 со своим респонсивным элементом в промоторе гена. Выявлено, что для аллеля А это связывание более эффективно. Для аллеля G показана ассоциация со сниженным уровнем транскрипции гена *MMP12*. По всей видимости, эта взаимосвязь обусловлена разницей в эффективности связывания AP-1 аллелем А и G [37].

Тем не менее, не всегда данные, получаемые разными исследователями, согласуются между собой и позволяют однозначно утверждать об эффекте изучаемого локуса. Для замены А-181G (rs11568818) *MMP7* было показано, что частый аллель А создает сайт связывания для транскрипционного фактора FOXA2 — ключевого регулятора развития легких в эмбриогенезе, необходимого также для их правильного функционирования во взрослой жизни. Использование репортерных генетических конструкций в клеточных культурах рака легкого подтвердило, что в случае аллеля А индукция транскрипции фактором FOXA2 происходит намного эффективнее, чем в случае аллеля G. Этой же группой исследователей показано увеличение уровня MMP-7 у пациентов с идиопатическим

легочным фиброзом, имеющих генотип А/А, по сравнению с носителями других генотипов [38].

В то же время, в экспериментах другой исследовательской группы на линиях человеческих эмбриональных клеток почки, клетках аденокарциномы желудка и аденокарциномы кишечника был показан обратный эффект — более высокая активность промотора для аллеля G. Дальнейшие эксперименты продемонстрировали, что это связано с предпочтительным связыванием с аллелем G транскрипционного фактора CREB [39].

Аналогичная взаимосвязь между генотипом и экспрессией была показана в другом исследовании, в котором исследовали уровень экспрессии MMP-7 в ревматоидных узелках [40]. Противоположные эффекты наблюдали также для полиморфного локуса А-77G (rs2252070) в гене *MMP13*. В первой работе для изучения влияния этого SNP на активность промотора использовали клетки карциномы печени. Транскрипционная активность для конструкций с аллелем А была примерно в два раза выше таковой для аллеля G [41]. Во втором исследовании были использованы клетки плоскоклеточного рака пищевода, и выявлена более высокая экспрессия в случае аллеля G, а также предпочтительное связывание с этим аллелем транскрипционного фактора Sp-1 [42].

Такие противоречия в получаемых результатах указывают на то, что скорее всего эффект SNP тканеспецифичен и зависит от многих факторов. Учитывая сложность регуляции продукции и активности ММП, а также многообразии и значимости их функций, этот факт не вызывает удивления.

Носительство аллельных вариантов, определяющих индивидуальные особенности экспрессии разных ММП, может лежать в основе генетической предрасположенности к различным заболеваниям. Исследования ассоциации SNP с риском развития мультифакториальных заболеваний активно проводятся уже более 20 лет, и к настоящему времени накоплено внушительное количество данных, в том числе касающихся полиморфных вариантов генов *MMP*. В табл. 2 приведены патологии, для которых показана взаимосвязь с носительством мутантных аллелей генов ММП. Для локуса А-181G (rs11568818) *MMP7*, в частности, была выявлена взаимосвязь со злокачественной опухолью простаты в полногеномном анализе ассоциаций, что указывает на ярко выраженный эффект аллеля [43].

В целом, можно отметить, что результаты этих исследований чаще всего согласуются с гипотетической ролью ММП в этиологии заболевания и функциональным эффектом SNP. Тем не менее, безусловно, присутствуют проблемы, в целом характерные для этой области генетического анализа. Прежде всего, это проблема воспроизводимости. Ассоциация, продемонстрированная одной исследовательской группой, далеко не всегда подтверждается в последующих работах.

Причин этому достаточно много.

Во-первых, разница в результатах может быть обусловлена этническими особенностями исследуемых выборок. В качестве примера можно привести ассоциации локуса С-1562Т (rs3918242) *MMP9* с риском ишемического инсульта [44] и локуса 1607dupG (rs1799750) *MMP1* с риском онкологических заболеваний [45] и, в частности, рака легкого [46]. Результаты метаанализов, в которые вошли исследования, проведенные на разных этнических группах, указывают на наличие эф-

Наиболее изученные функциональные полиморфные локусы в генах матриксных металлопротеиназ

Ген	Полиморфный локус	Изменение нуклеотидной последовательности	Локализация SNP	Частота мутантного аллеля в популяциях европеоидов	Функциональный эффект мутантного аллеля	Ассоциация мутантного аллеля с заболеванием
ММП1	rs1799750	-1607dupG	Промотор	43–62% ¹ (аллель 2G)	Увеличение транскрипционной активности [27], уровня мРНК [28] и белкового продукта ММП-1 [29, 30]	Хронический панкреатит [29] Эндометриоз [47] Периапикальная гранулема [28] Глаукома [48, 49] Остеомиелит [50] Идиопатический легочный фиброз [51] Острая лимфобластная лейкемия [52] Рак легких [45] Карцинома почек [53] Рак желудка [54] Рак головы и шеи [45] Колоректальный рак [45, 55] Рак мочевого пузыря [45, 56]
ММП2	rs2285053	C-735T	Промотор	8–16% ¹ (аллель T)	Снижение активности промотора [31]	Снижение риска плоскоклеточного рака пищевода [31] Снижение риска рака молочной железы [57] Снижение риска рака носоглотки [58]
ММП2	rs243865	C-1306T	Промотор	22–34% ¹ (аллель T)	Снижение активности промотора [31, 32] и уровня ММП-2 [33]	Снижение риска плоскоклеточного рака пищевода [31] Снижение риска рака носоглотки [58]
ММП3	rs3025058	-1171dupA	Промотор	47–51% [59] (аллель 6A)	Снижение активности промотора [34]	Снижение риска аневризмы брюшной аорты [60] Снижение риска атеросклероза крупных артерий [61] Ревматоидный артрит и остеоартит [62] Снижение риска изолированной систолической гипертензии [63]
ММП7	rs11568818	A-181G	Промотор	37–47% ¹ (аллель G)	Увеличение транскрипционной активности [39], увеличение экспрессии ММП-7 в ревматоидных узелках [40]; снижение транскрипционной активности, снижение уровня ММП-7 у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [38]	Рак желудка [64] Рак эндометрия [65] Хронический панкреатит [66] Снижение риска рака простаты (результат полногеномного анализа ассоциаций) [43]
ММП9	rs3918242	C-1562T	Промотор	14–22% ¹ (аллель T)	Увеличение транскрипционной активности [35] и уровня ММП-9 [36]	Центрилобулярная эмфизема [67] Инфаркт миокарда [68] Изолированная систолическая гипертензия [63] Ишемический инсульт [44] Хроническая обструкция легких [69] Ишемическая болезнь сердца [70] Диабет 2 типа, диабетическая стопа [71] Детская артериальная гипертензия [72]
ММП12	rs2276109	A-82G	Промотор	9–16% ¹ (аллель G)	Снижение транскрипционной активности [37]	Карцинома яичников [73] Снижение риска варикозной болезни нижних конечностей [74] Снижение риска диссеминированного колоректального рака [75] Снижение риска системной склеродермии [76] Снижение риска хронической обструктивной болезни легких [77]
ММП13	rs2252070	A-77G	Промотор	25–35% ¹ (аллель G)	Снижение транскрипционной активности [41]; увеличение транскрипционной активности [42]	Снижение риска кариеса [78] Плоскоклеточный рак пищевода [42] Лейкоареоз [79]

Примечание. ¹ — по данным проекта 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org>)

фекта только для представителей монголоидной расы. Для локуса C-1562T (rs3918242) *MMP9*, напротив, мета-анализ выявил ассоциацию с эндометриозом только у европеоидов [47].

Другие причины — это гетерогенность заболеваний, наличие сопутствующих патологий у членов изучаемых выборок, различия в критериях включения и исключения, субъективность при постановке диагноза и прочие особенности формирования экспериментальной и контрольной групп для исследования.

Помимо этого, эффекты SNP могут модулироваться различными внешними факторами, например особенностями окружающей среды и образа жизни, которые сложно учесть при проведении ассоциативных анализов.

В-третьих, невозможность валидировать ранее выявленную ассоциацию, что может быть обусловлена недостаточной статистической мощностью, связанной с недостаточным размером анализируемых групп.

Стало быть, ключевыми моментами для установления роли полиморфного локуса в этиологии того или иного заболевания является проведение работ на хорошо описанных, представительных выборках с последующей валидацией обнаруженных эффектов в независимых исследованиях на других популяционных группах.

Заключение

ММП — группа ферментов, которые играют важную роль в многочисленных физиологических и патофизиологических процессах в организме, связанных с деградацией компонентов ВКМ и гидролизом ряда структурных и регуляторных белков. Регуляция активности ММП сложна и многоступенчата, и нарушение баланса их продукции ассоциировано со многими заболеваниями и патологическими состояниями. Гены *ММП* полиморфны. Для ряда SNP в промоторных регионах генов *ММП* установлено влияние на уровень экспрессии и концентрацию соответствующих белковых продуктов. Тем не менее, по всей видимости, это влияние является тканеспецифичным. Носительство функциональных аллелей генов *ММП* может лежать в основе генетической предрасположенности к заболеваниям, связанным с дисбалансом активности ММП. Для установления ассоциации SNP с риском таких заболеваний необходимо проведение исследований на представительных, хорошо охарактеризованных выборках с последующей репликацией выявленных ассоциаций в независимых группах пациентов.

References

1. Verma R.P., Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg. Med. Chem.* 2007; 15: 2223-68. doi:10.1016/j.bmc.2007.01.011.
2. Raffetto J.D., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75: 346-59. doi:10.1016/j.bcp.2007.07.004.
3. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003; 92: 827-39. doi:10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
4. Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007; 8(3): 221-33. doi:10.1038/nrm2125.
5. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.* 2006; 69(3): 562-73. doi:10.1016/j.cardiores. 2005;12.002.

6. Cieplak P., Strongin A.Y. Matrix metalloproteinases — from the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim. Biophys. Acta.* 2017; pii: S0167-4889(17)30064-2. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.010.
7. Li J., Wang J.M., Liu Y.H., Zhang Z., Han N., Wang J.Y., Xue S.H., Wang P. Effect of microRNA-106b on the invasion and proliferation of trophoblasts through targeting MMP-2. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2017; 52(5): 327-32.
8. Yang L., Song X., Zhu J., Li M., Ji Y., Wu F., Chen Y., Cui X., Hu J., Wang L., Cao Y., Wei Y., Zhang W., Li F. Tumor suppressor microRNA-34a inhibits cell migration and invasion by targeting MMP-2/MMP-9/FNDC3B in esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2017; 51(1): 378-88.
9. Yan C., Boyd D.D. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J. Cell. Physiol.* 2007; 211(1): 19-26.
10. Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 928315. doi:10.1155/2013/928315.
11. Chase A.J., Newby A.C. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodeling. *J. Vasc. Res.* 2003; 40(4): 329-43.
12. Levin M., Udi Y., Solomonov I., Sagi I. Next Generation Matrix Metalloproteinase Inhibitors — Novel Strategies Bring New Prospects. *Biochim. Biophys. Acta.* 2017; pii: S0167-4889(17)30161-1. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.009.
13. McCawley L.J., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2001; 13(5): 534-40.
14. Freitas-Rodriguez S., Folgueras A.R., Lopez-Otin C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta.* 2017; pii: S0167-4889(17)30118-0. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.
15. Cheng Z., Limbu M., Wang Z., Liu J., Liu L., Zhang X. et al. MMP-2 and 9 in Chronic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(4): pii E776. doi:10.3390/ijms18040776.
16. Герштейн Е.С., Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е. Ассоциированные с опухолью протеазы и их тканевые ингибиторы. В кн.: «Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования» Под ред. Н.Е. Кушлинского и М.А. Красильникова. Издательство РАМН. М. 2017. 197-230 с.
- Gershtein E.S., Ognereubov N.A., Kushlinskii N.E. *Associated with tumor proteases and their tissue inhibitors. In the book: «Biological markers of tumors: fundamental and clinical studies»* ed. N.E. Kushlinskii i M.A. Krasil'nikov. Moscow: RAMS Publishing House. 2017. 197-230 p. (in Russian)
17. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Матриксные металлопротеиназы и компоненты системы активации плазминогена в патогенезе и клиническом течении рака толстой кишки. *Патогенез.* 2013; 11(3): 4-12.
- Kushlinskii N.E., Gershtein E.S. Matrix metalloproteinases and components of the plasminogen activation system in the pathogenesis and clinical course of colon cancer. *Patogenez.* 2013; 11(3): 4-12. (in Russian)
18. Кушлинский Н.Е., Бабкина И.В., Кузнецов И.Н., Короткова Е.А., Тен Е.А., Булычева И.В., Соловьев Ю.Н., Алиев М.Д. Ассоциированные с опухолью матриксные металлопротеиназы в сыворотке крови больных первичными саркомами костей. *Молекулярная медицина.* 2014; 1: 43-6.
- Kushlinskii N.E., Babkina I.V., Kuznetsov I.N., Korotkova E.A., Ten E.A., Boulitcheva I.V., Soloviev Yu.N., Aliev M.D. Associated with the tumor matrix metalloproteinases in the serum of patients with primary bony sarcomas. *Molekularnaya meditsina.* 2014; 1: 43-6. (in Russian)
19. Герштейн Е.С., Муштенко В.В., Короткова Е.А., Безанова С.Д., Морозов А.А., Алферов А.А., Казанцева И.А., Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы-2, 7, 8, 9 и их тканевой ингибитор 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции. *Альманах Клинической Медицины.* 2017; 45(2): 94-101.
- Gershtein E.S., Mushtenko V.V., Korotkova E.A., Bezanova S.D., Moroz A.A., Alferov A.A., Kazantseva I.A., Kushlinskii N.E. Matrix metalloproteinases-2, 7, 8, 9 and their tissue inhibitor type 1 in the serum of patients with kidney cancer: clinical and morphological correlations. *Almanakh Klinicheskoi Meditsini.* 2017; 45(2): 94-101. (in Russian)
20. Bui T., Hoang A., Le P., Pham B., Nguyen L.T.T., Do H.M., Ta T.V., Trinh T.H. Matrix metalloproteinases in Vietnamese patients with colorectal cancer. *Oncol. Lett.* 2017; 13(4): 2097-104.
21. Miao C., Liang C., Zhu J., Xu A., Zhao K., Hua Y., Zhang J., Chen W., Suo C., Zhang C., Liu Y., Su S., Wang Z. Author information-Prognostic role of matrix metalloproteinases in bladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(19): 32309-21.

22. Wu S., Ma C., Shan S., Zhou L., Li W. High expression of matrix metalloproteinases 16 is associated with the aggressive malignant behavior and poor survival outcome in colorectal carcinoma. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46531. doi:10.1038/srep46531.
23. Merchant N., Nagaraju G.P., Rajitha B., Lammata S., Jella K.K., Buchwald Z.S., Lakka S.S., Ali A.N. Matrix metalloproteinases: their functional role in lung cancer. *Carcinogenesis*. 2017; doi:10.1093/carcin/bgx063.
24. Hieronimus B., Pfohl J., Busch C., Graeve L. Expression and Characterization of Membrane-Type 4 Matrix Metalloproteinase (MT4-MMP) and its Different Forms in Melanoma. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 42(1): 198-210.
25. Juchniewicz A., Kowalczyk O., Milewski R., Laudanski W., Dziegielewska P., Kozłowski M., Niklinski J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. *Acta Biochim. Pol.* 2017; 64(2): 295-9.
26. Amar S., Minond D., Fields G.B. Clinical implications of compounds designed to inhibit ECM-modifying metalloproteinases. *Proteomics*. 2017; 1600389. doi:10.1002/pmic.201600389.
27. Rutter J.L., Mitchell T.I., Buttice G., Meyers J., Gusella J.F., Ozelius L.J., Brinckerhoff C.E. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res.* 1998; 58(23): 5321-5.
28. Trombone A.P.F., Cavalla F., Sil Viera E.M.V., Andreo C.B., Francisconi C.F., Fonseca A.C., Letra A., Silva R.M., Garlet G.P. MMP1-1607 polymorphism increases the risk for periapical lesion development through the upregulation MMP-1 expression in association with pro-inflammatory milieu elements. *J. Appl. Oral. Sci.* 2016; 24(4): 366-75.
29. Sri Manjari K., Nallari P., Balakrishna N., Vidyasagar A., Prabhakar B., Jyothy A., Venkateshwari A. Influence of matrix metalloproteinase-1 Gene-1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis. *Biochem. Genet.* 2013; 51(7-8): 644-54.
30. Huang H.-L., Wu S., Hsu L.-A., Teng M.-S., Lin J.-F., Sun Y.-C., Ko Y.-L. Genetic variants associated with circulating MMP1 levels near matrix metalloproteinase genes on chromosome 11q21-22 in Taiwanese: interaction with obesity. *BMC Med. Genet.* 2013; 14: 30. doi:10.1186/1471-2350-14-30.
31. Yu C., Zhou Y., Miao X., Xiong P., Tan W., Lin D. Functional haplotypes in the promoter of matrix metalloproteinase-2 predict risk of the occurrence and metastasis of esophageal cancer. *Cancer Res.* 2004; 64(20): 7622-8.
32. Price S.J., Greaves D.R., Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(10): 7549-58.
33. Belo V.A., Luizon M.R., Carneiro P.C., Gomes V.A., Lacchini R., Lanna C.M., Souza-Costa D.C., Tanus-Santos J.E. Effect of metabolic syndrome risk factors and MMP-2 genetic variations on circulating MMP-2 levels in childhood obesity. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40(3): 2697-704.
34. Ye S., Eriksson P., Hamsten A., Kurkinen M., Humphries S.E., Henney A.M. Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J. Biol. Chem.* 1996; 271(22): 13055-60.
35. Zhang B., Ye S., Herrmann S.M., Eriksson P., de Maat M., Evans A., Arveiler D., Luc G., Cambien F., Hamsten A., Watkins H., Henney A.M. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999; 99(14): 1788-94.
36. Mahmoodi K., Kamali K., Karami E., Soltanpour M. Plasma concentration, genetic variation, and gene expression levels of matrix metalloproteinase 9 in Iranian patients with coronary artery disease. *J. Res. Med. Sci.* 2017; 22: 8. doi:10.4103/1735-1995.199088.
37. Jormsjo S., Ye S., Moritz J., Walter D.H., Dimmeler S., Zeiher A.M., Henney A., Hamsten A., Eriksson P. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease. *Circ. Res.* 2000; 86(9): 998-1003.
38. Richards T.J., Park C., Chen Y., Gibson K.F., Peter Di Y., Pardo A. et al. Allele-specific transactivation of matrix metalloproteinase 7 by FOXA2 and correlation with plasma levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *AJP Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012; 302: 746-54. doi:10.1152/ajplung.00319.2011.
39. Kesh K., Subramanian L., Ghosh N., Gupta V., Gupta A., Bhattacharya S. Mahapatra N.R., Swarnakar S. Association of MMP7 -181A>G Promoter Polymorphism with Gastric Cancer Risk: influence of nicotine in differential allele-specific transcription via increased phosphorylation of cAMP-response element-binding protein (CREB). *J. Biol. Chem.* 2015; 290(23): 14391-406.
40. Kazantseva M.G., Hung N.A., Highton J., Hessian P.A. MMP expression in rheumatoid inflammation: the rs11568818 polymorphism is associated with MMP-7 expression at an extra-articular site. *Genes Immun.* 2013; 14(3): 162-9.
41. Yoon S., Kuivaniemi H., Gatalica Z., Olson J.M., Buttice G., Ye S., Norris B.A., Malcom G.T., Strong J.P., Tromp G. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biol.* 2002; 21(6): 487-98.
42. Shi M., Xia J., Xing H., Yang W., Xiong X., Pan W., Han S., Shang J., Zhou C., Zhou L., Yang M. The Sp1-mediated allelic regulation of MMP13 expression by an ESCC susceptibility SNP rs2252070. *Sci. Rep.* 2016; 6: 27013. doi:10.1038/srep27013.
43. Eeles R.A., Olama A.A. Al., Benlloch S., Saunders E.J., Leongamornlert D.A., Tymrakiewicz M. et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat. Genet.* 2013; 45(4): 385-91.
44. He T., Wang J., Wang X.-L., Deng W.-S., Sun P. Association between the matrix metalloproteinase-9 rs3918242 polymorphism and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26(5): 1136-43.
45. Han G., Wei Z., Lu Z., Cui H., Bai X., Ge H., Zhang W. Association between matrix metalloproteinase 1 -1607 1G> 2G polymorphism and cancer risk: a meta-analysis including 19706 subjects. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7(9): 2992-9.
46. Hu J., Pan J., Luo Z.-G. MMP1 rs1799750 single nucleotide polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13(12): 5981-4.
47. Yang H., Liu J., Fan Y., Guo Q., Ge L., Yu N., Zheng X., Dou Y., Zheng S. Associations between various possible promoter polymorphisms of MMPs genes and endometriosis risk: a meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 205: 174-88. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.08.015.
48. He M., Wang W., Han X., Huang W. Matrix metalloproteinase-1 rs1799750 polymorphism and glaucoma: A meta-analysis. *Ophthalmic Genet.* 2017; 38(3): 211-6.
49. Micheal S., Yousaf S., Khan M.I., Akhtar F., Islam F., Khan W.A., den Hollander A.I., Qamar R., Ahmed A. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open-angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population. *Mol. Vis.* 2013; 19: 441-7.
50. Montes A.H., Valle-Garay E., Alvarez V., Pevida M., Garcia Perez E., Paz J., Meana A., Asensi V. A Functional Polymorphism in MMP1 Could Influence Osteomyelitis Development. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 25(4): 912-9.
51. Checa M., Ruiz V., Montano M., Velzquez-Cruz R., Selman M., Pardo A. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum. Genet.* 2008; 124(5): 465-72.
52. Pei J.S., Hsu P.C., Chou A.-K., Tsai C.-W., Chang W.-S., Hsiao C.L., Hsu Y.N., Cheng S.P., Bau D.T. Matrix metalloproteinase-1 genotype contributes to the risk of non-solid tumor in childhood leukemia. *Anticancer Res.* 2016; 36(10): 5127-32.
53. Ricketts C., Zeegers M.P., Lubinski J., Maher E.R. Analysis of Germline Variants in CDH1, IGFBP3, MMP1, MMP3, STK15 and VEGF in Familial and Sporadic Renal Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2009; 4: e6037. doi:10.1371/journal.pone.0006037.
54. Xu Y., Peng Q. Association between promoter polymorphisms of matrix metalloproteinase-1 and risk of gastric cancer. *Onco. Targets Ther.* 2015; 8: 2519. doi:10.2147/OTT.S83004.
55. Liu D., Duan W., Guo H., Xu X., Bai Y. Meta-analysis of associations between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases and the risk of colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2011; 26(9): 1099-105.
56. Yan Y., Liang H., Li T., Li M., Li R., Qin X., Li S. The MMP-1, MMP-2, and MMP-9 gene polymorphisms and susceptibility to bladder cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014; 35(4): 3047-52.
57. Yari K., Rahimi Z., Moradi M.T., Rahimi Z. The MMP-2 -735 C allele is a risk factor for susceptibility to breast cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15(15): 6199-203.
58. Zhou G., Zhai Y., Cui Y., Qiu W., Yang H., Zhang X., Dong X., He Y., Yao K., Zhang H., Peng Y., Yuan X., Zhi L., Zhang X., He F. Functional polymorphisms and haplotypes in the promoter of the MMP2 gene are associated with risk of nasopharyngeal carcinoma. *Hum. Mutat.* 2007; 28(11): 1091-7.

59. Kurzawski M., Modrzejewski A., Pawlik A., Drozdziak M. Polymorphism of matrix metalloproteinase genes (MMP1 and MMP3) in patients with varicose veins. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34(5): 613-7.
60. Morris D.R., Biros E., Cronin O., Kuivaniemi H., Gollidge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014; 100(4): 295-302.
61. Ma A., Fan L., Li W., Zhao H., Han Y., Jiang X., Yi P., Li C.L., Song S., Ma C.L., Yao R.Y., Pan X.D. Association of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphisms with subtypes of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013;30(4):461-466.
62. Abd-Allah S.H., Shalaby S.M., Pasha H.F., El-Shal A.S., Abou El-Saoud A.M. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2012; 16(1): 15-20.
63. Huang R., Deng L., Shen A., Liu J., Ren H., Xu D-L. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 Genes Polymorphism with Isolated Systolic Hypertension in Chinese Han Population. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10(7): 840-7.
64. Fang W.-L., Liang W.-B., Gao L.-B., Zhou B., Xiao F.-L., Zhang L. Genetic polymorphisms in Matrix Metalloproteinases -1 and -7 and susceptibility to gastric cancer: an association study and meta-analysis. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 12(3): 203-10.
65. Yi Y.-C., Chou P.-T., Chen L.-Y., Kuo W.-H., Shih-Chu Ho E., Han C.-P., Yang S.F. Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) polymorphism is a risk factor for endometrial cancer susceptibility. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010;48(3):337-344.
66. Manjari K.S., Jyothy A., Kumar P.S., Prabhakar B., Nallari P., Venkateshwari A. Association of matrix metalloproteinase-7 (-181A/G) promoter polymorphism in chronic pancreatitis. *Indian J. Med. Res.* 2014; 140(5): 609-15.
67. Kukkonen M.K., Tiili E., Vehmas T., Oksa P., Piirila P., Hirvonen A. Association of genes of protease-antiprotease balance pathway to lung function and emphysema subtypes. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13: 36. doi:10.1186/1471-2466-13-36.
68. Rodriguez-Perez J.M., Vargas-Alarcon G., Posadas-Sanchez R., Zagal-Jimenez T.X., Ortiz-Alarcon R., Valente-Acosta B., Tovilla-Zarate C., Nostroza-Hernandez C., Perez-Mendez O., Perez-Hernandez N. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(1): 15017776.
69. Jiang S., Yang Z.H., Chen Y.Y., He Z., Zhou Y., Gao Y., Zhang Q., Tan M.Q. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(2): doi:10.4238/gmr.15026272.
70. Qin L.M., Qin G.M., Shi X.H., Wang A.L., Zuo H. Association between matrix metalloproteinase-9 rs3918242 polymorphism and development of coronary artery disease in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 2016; 15(2). doi:10.4238/gmr.15027632.
71. Singh K., Agrawal N.K., Gupta S.K., Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int. J. Low Extrem. Wounds.* 2013; 12(3): 199-204.
72. Goncharov S.V., Gurianova V.L., Stroy D.O., Drevytska T.I., Kaplinskii S.P., Nastenko E.A., Litvinenko M., Terletskiy R.V., Khaitovych M.V., Moibenko O.O., Dosenko V.E. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms. *Fiziol. Zh.* 2013; 59(6): 12-24.
73. Chen S.-S., Song J., Tu X.-Y., Zhao J.-H., Ye X.-Q. The association between MMP-12 82 A/G polymorphism and susceptibility to various malignant tumors: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(7): 10845-54.
74. Шевела А.И., Новак Е.В., Серяпина Ю.В., Морозов В.В., Воронина Е.Н. Полиморфные варианты генов матриксных металлопротеиназ и VEGF — предикторы варикозной болезни? *Фундаментальные исследования.* 2014; 10: 1399-403.
75. V.A.N. Nguyen S., Skarstedt M., Lofgren S., Zar N., Andersson R.E., Lindh M., Matussek A., Dimberg J. Gene polymorphism of matrix metalloproteinase-12 and -13 and association with colorectal cancer in Swedish patients. *Anticancer Res.* 2013; 33(8): 3247-50.
76. Manetti M., Ibba-Manneschi L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G., Bonino C., Bazzichi L., Liakouli V., Giacomelli R., Abbate R., Bombardieri S., Montecucco C., Valentini G., Matucci-Cerinic M. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian Population. *J. Rheumatol.* 2010; 37(9): 1852-7.
77. Haq I., Chappell S., Johnson S.R., Lotya J., Daly L., Morgan K., Guetta-Baranes T., Roca J., Rabinovich R., Millar A.B., Donnelly S.C., Keatings V., MacNee W., Stolk J., Hiemstra P.S., Miniati M., Monti S., O'Connor C.M., Kalsheker N. Association of MMP — 12 polymorphisms with severe and very severe COPD: A case control study of MMPs — 1, 9 and 12 in a European population. *BMC Med. Genet.* 2010; 11: 7. doi:10.1186/1471-2350-11-7.
78. Tannure P.N., Kuchler E.C., Falagan-Lotsch P., Amorim L.M.F., Raggio Luiz R., Costa M.C., Vieira A.R., Granjeiro J.M. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res.* 2012; 46(4): 401-7.
79. Fernandez-Cadenas I., Mendioroz M., Domingues-Montanari S., Del Rio-Espinola A., Delgado P., Ruiz A., Ruiz A., Hernandez-Guillamon M., Giralt D., Chacon P., Navarro-Sobrinho M., Ribo M., Molina C.A., Alvarez-Sabin J., Rosell A., Montaner J. Leukoencephalopathy is associated with genes regulating blood-brain barrier homeostasis in ischaemic stroke patients. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18(6): 826-35.

Сведения об авторах:

Шадрина Александра Сергеевна, канд. биол. наук, младш. научн. сотр.
 Терешкина Ирина Владимировна, канд. мед. наук
 Плиева Яна Зурабовна, аспирант
 Кушлинский Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, врач онкогинеколог
 Уткин Дмитрий Олегович, аспирант
 Морозов Алексей Андреевич, врач-уролог
 Филипенко Максим Леонидович, канд. биол. наук, зав. лабораторией фармакогеномики
 Кушлинский Николай Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., член-корреспондент РАН