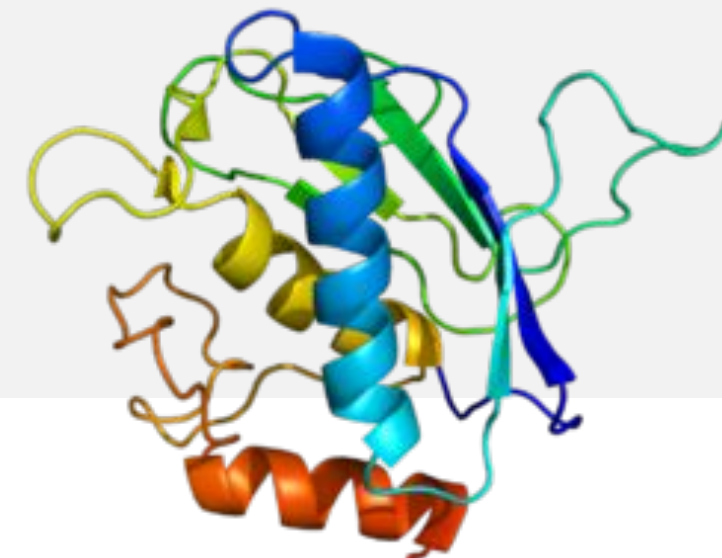
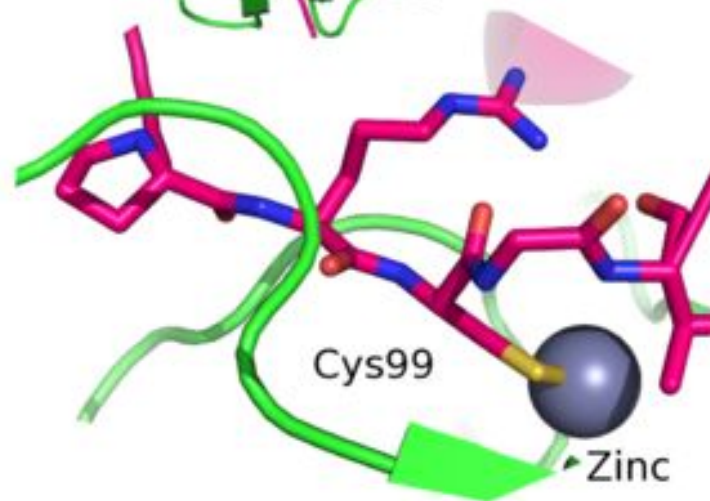
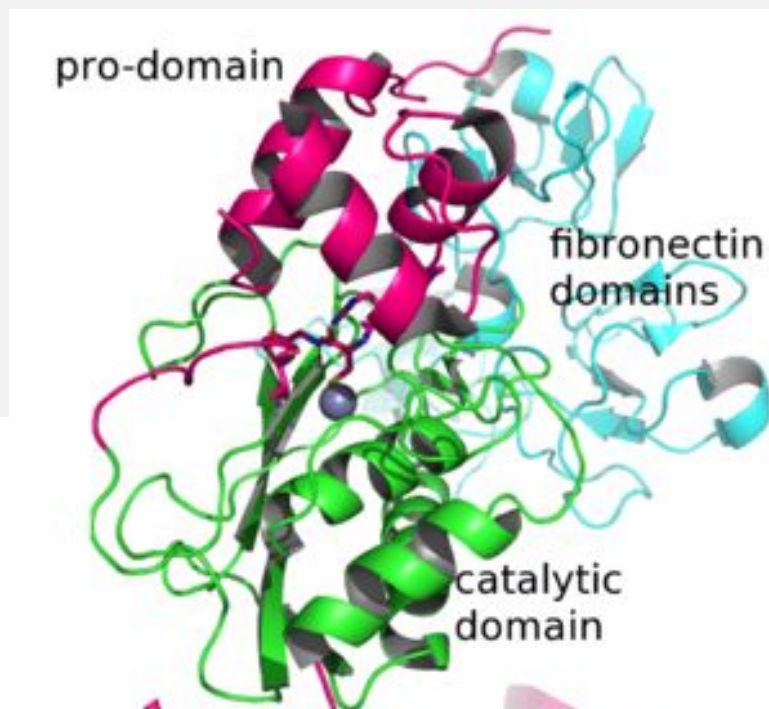




Матриксные металлопротеиназы

- Выполнили студенты
- РУДН— МИ—
СТОМАТОЛОГИЯ:
- Идиятуллина
Айсылу.1032200355 МС 209
- Рахим Омар 1032205284 МС
209
- Сяо Ялань 1032209103 мс209



• Матриксные металлопротеиназы (ММПs) представляют собой семейство Zn- и Ca-зависимых Эндопептидаз, которые после активации разрушают компоненты внеклеточног

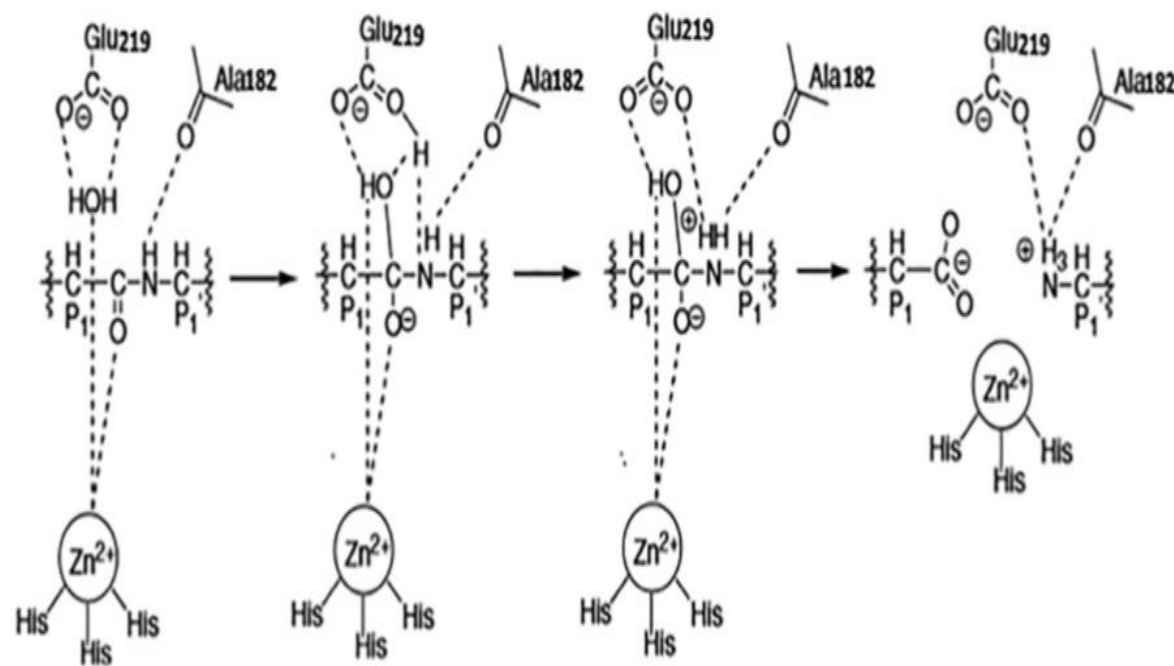
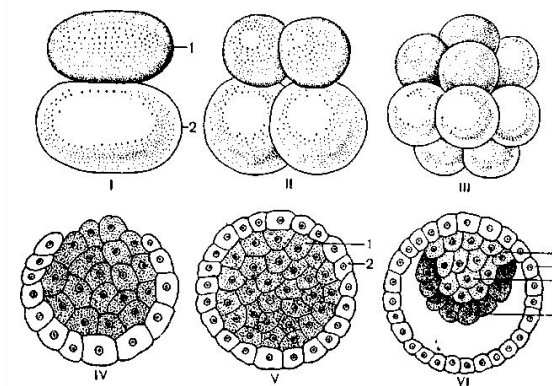
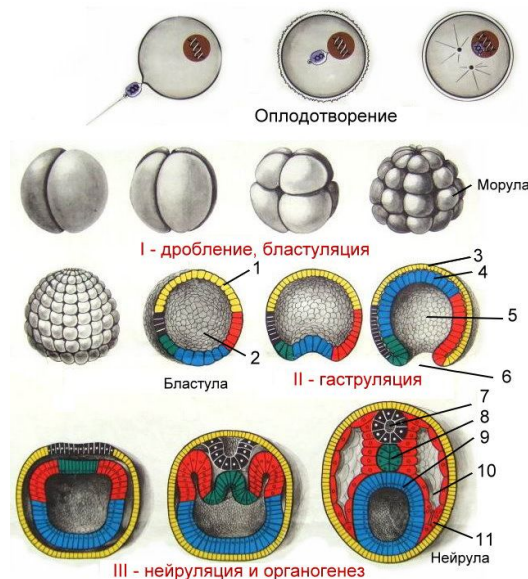


Рис. 1. Схематическое изображение механизма гидролиза пептидной связи в присутствии иона цинка Zn^{2+} ММП. Ион цинк, входящий в активный центр ММП, координирован тремя остатками гистидина (His). Частично обозначены аминокислоты Glu219 и Ala182, которые участвуют в процессе гидролиза [3].

• Семейство цинксодержащих металлопротеиназ

- в большинстве своём состоит из матричных металлопротеиназ (ММП). ММП относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса (ВКМ).
- Своё название они получили из-за способности специфически гидролизовать белки ВКМ.
- Они принимают участие в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазирования.
- Активно изучается роль ММП при ревматоидных артритах, остеоартритах, эндометриозе, аневризмах аорты, периодонтитах, аутоиммунных поражениях кожи, атероматозе и язвообразовании



История открытия семейства ММП

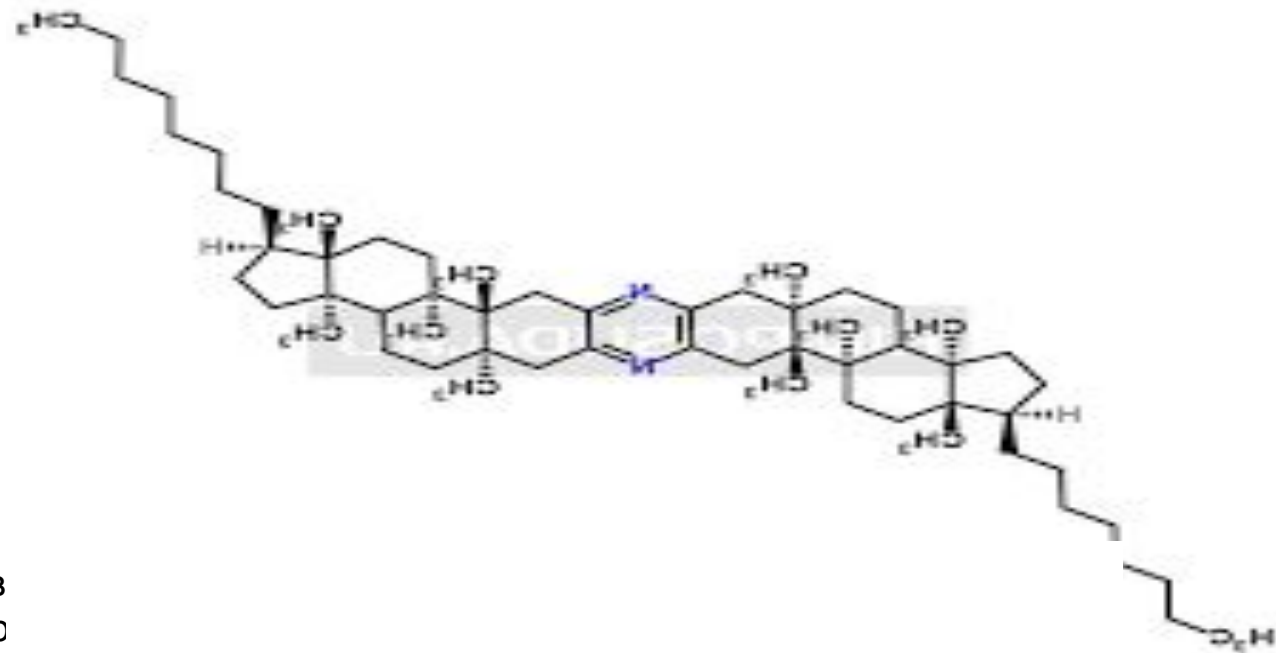
• 9

Одно из самых ранних описаний ММП датируется 1949

1962 году, Gross J и Lapierre C впервые обнаружили коллагеназу в время изучения деградации тройного спирального коллагена при метаморфозе хвоста головастика.

1968 г. этот фермент в неактивной форме, называемой про-ММП (также называемый зимогеном ММП), был выделен из хвоста головастика и человеческой кожи .

1991 г. были названы и охарактеризованы ММП-1,-2, -3, -7, -8, -9 и -10, а также тканевые эндогенные ингибиторы ММП 1 и 2 типа (ТИММП-1 и -2) Путём ДНК-клонирования было показано, что коллагеназы и желатиназы нейтрофилов генетически отличны от тех же самых ферментов, синтезируемых фибробластами.

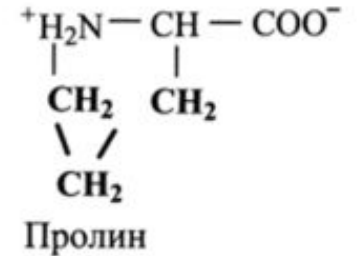
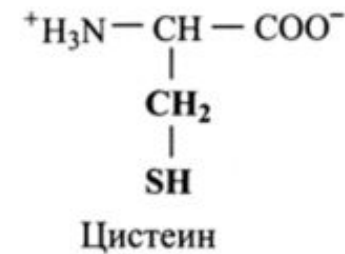
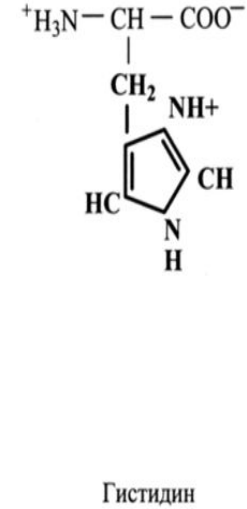
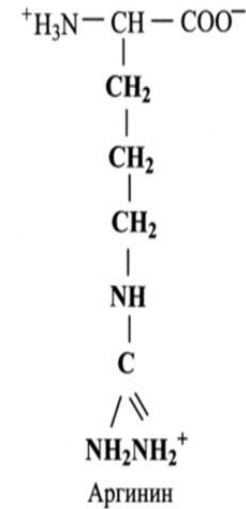


Строение матриксных металлопротеиназ



Продомен (PRO)

- Эта структура, которую условно можно разделить на два фрагмента: N-концевую последовательность (сигнальный домен) из 18–20 аминокислотных остатков (АКО), отщепляющихся во время активации фермента, и так называемого «пропептида», содержащего около 80 АКО. В последнем находится последовательность PRCGxPD (пролин – аргинин – цистеин – глицин – остаток любой аминокислоты – пролин – остаток любой аминокислоты).
- Эта последовательность несёт остаток цистеина, взаимодействующего с ионом Zn^{2+} в каталитическом домене. При этом образуется координационная связь и предотвращается связывание молекулы воды с ионом металла, благодаря чему фермент может существовать в неактивной форме (проММП)



Каталитический Домен

- Каталитический домен (CAT)
Каталитический домен (CAT) состоит примерно из 170 АКО. Включает активный Zn-связывающий сайт в котором ион металла связывают три остатка гистидина. После сайта следует стабилизирующая структура из метионина, его восемь остатков образуют «метиониновую петлю», которая поддерживает структуру активного центра вокруг каталитического иона цинка.

Структура белка

Каркас для поддержки и позиционирования активного центра

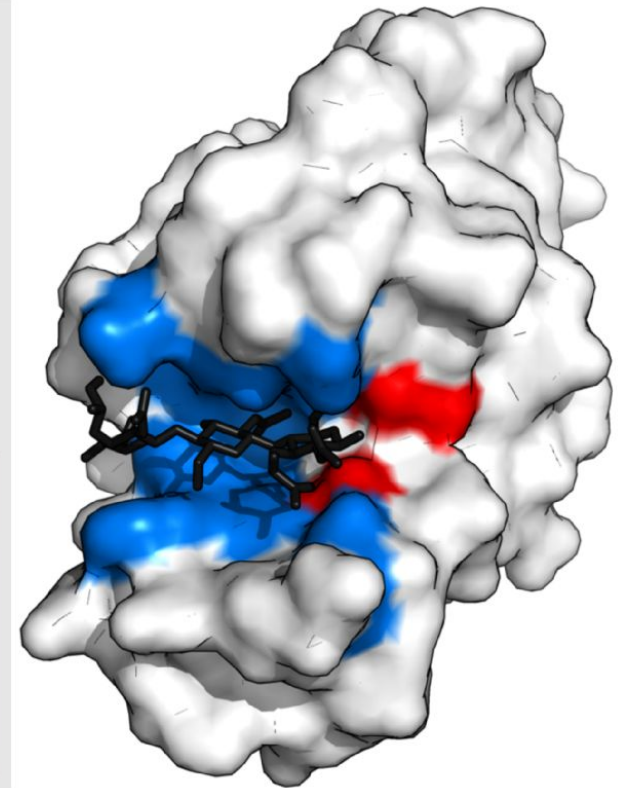
Активный центр

Сайт связывания

Связывает и ориентирует субстрат(ы)

Каталитический сайт

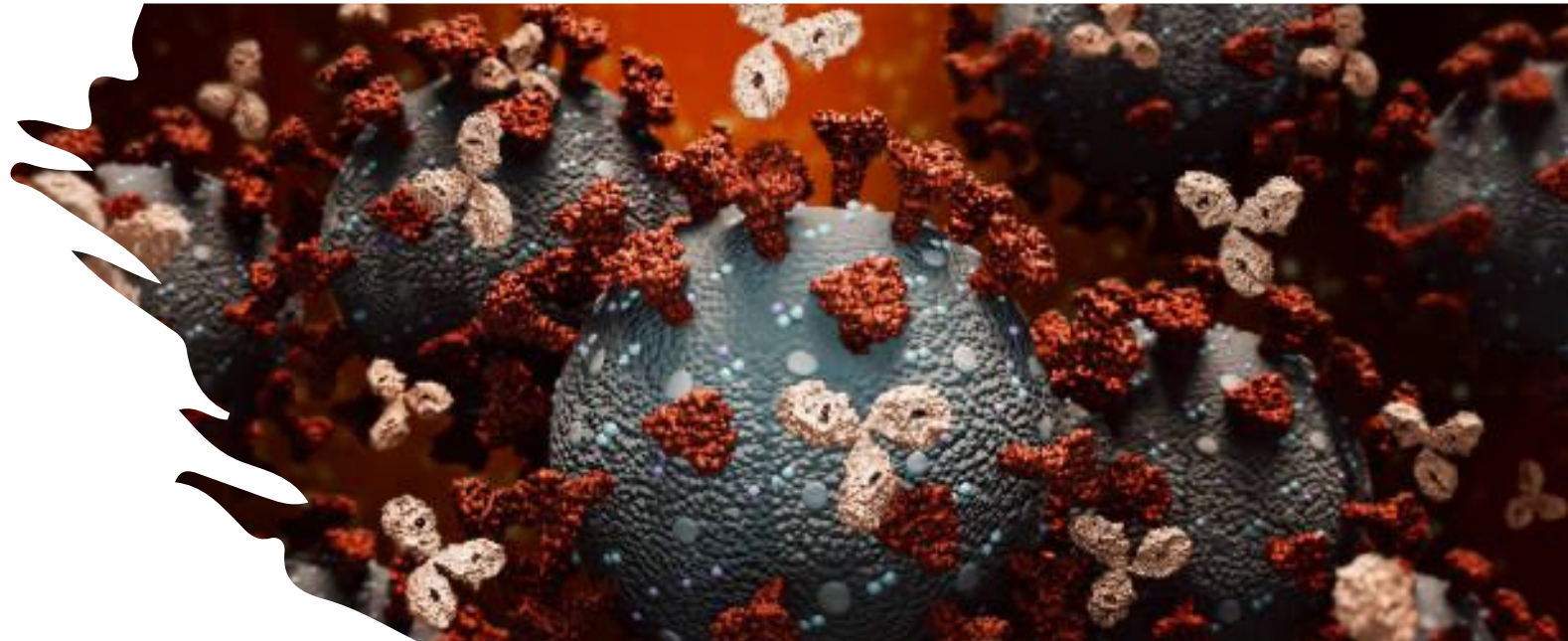
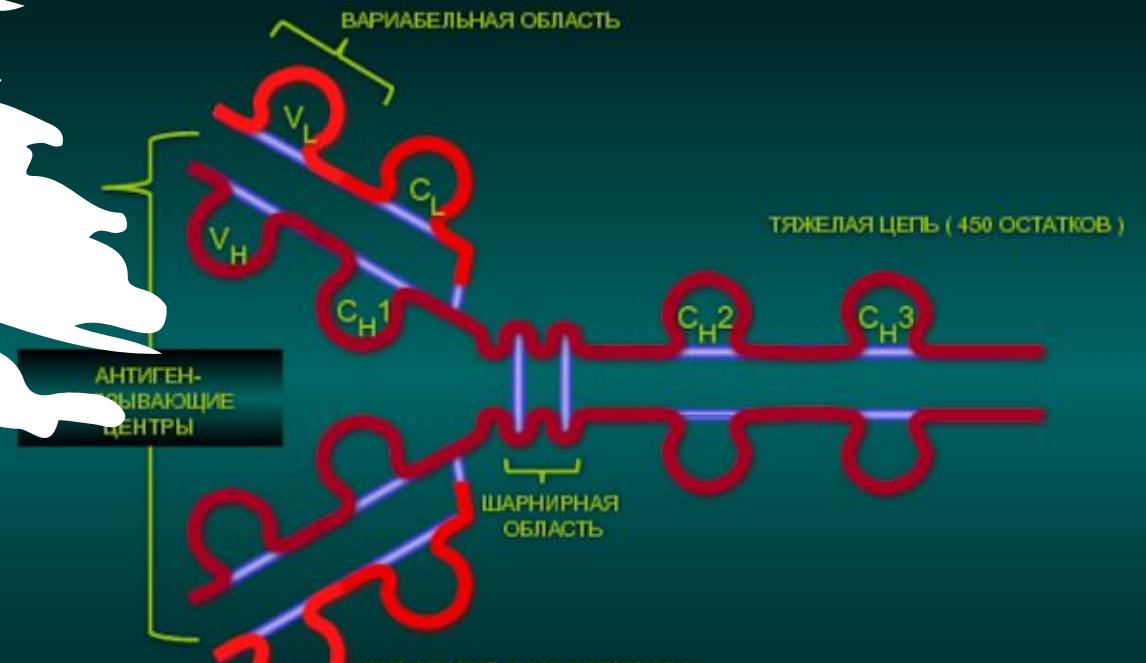
Снижает энергию химической активации



Шарнирная область

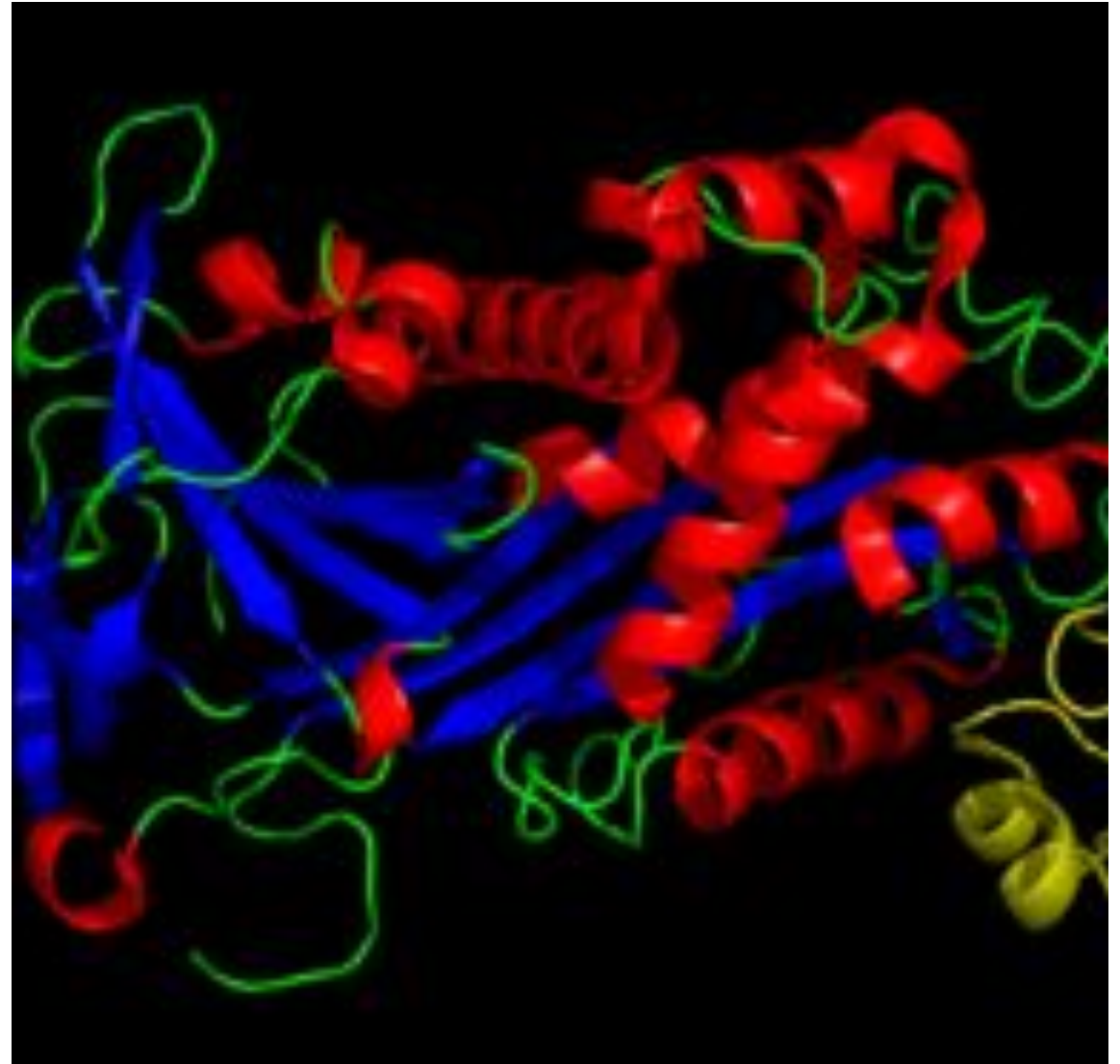
- Шарнирная область (LINKER) Ещё часто называют линкерный пептид. Его основная задача состоит в том, чтобы соединять каталитический домен с последующим гемопексиноподобным. Она может состоять из разных АКО, расположенных в произвольном порядке

ОБЩАЯ СХЕМА СТРОЕНИЯ IgG1



Гемопексиноподобный домен (НРХ) (С-концевой)

- Гемопексиноподобный домен (НРХ) образован серией около 200 АКО. Ответственен за специфичность при взаимодействии с белком. Раскручивает спирали в молекуле коллагена, попутно определяя её положение по отношению к ферменту. Именно на гемопексиноподобном домене происходит взаимодействие с тканевыми ингибиторами ММП



pro-domain

fibronectin domains

catalytic domain

Cys99

Zinc

Классификация матриксных металлопротеиназ

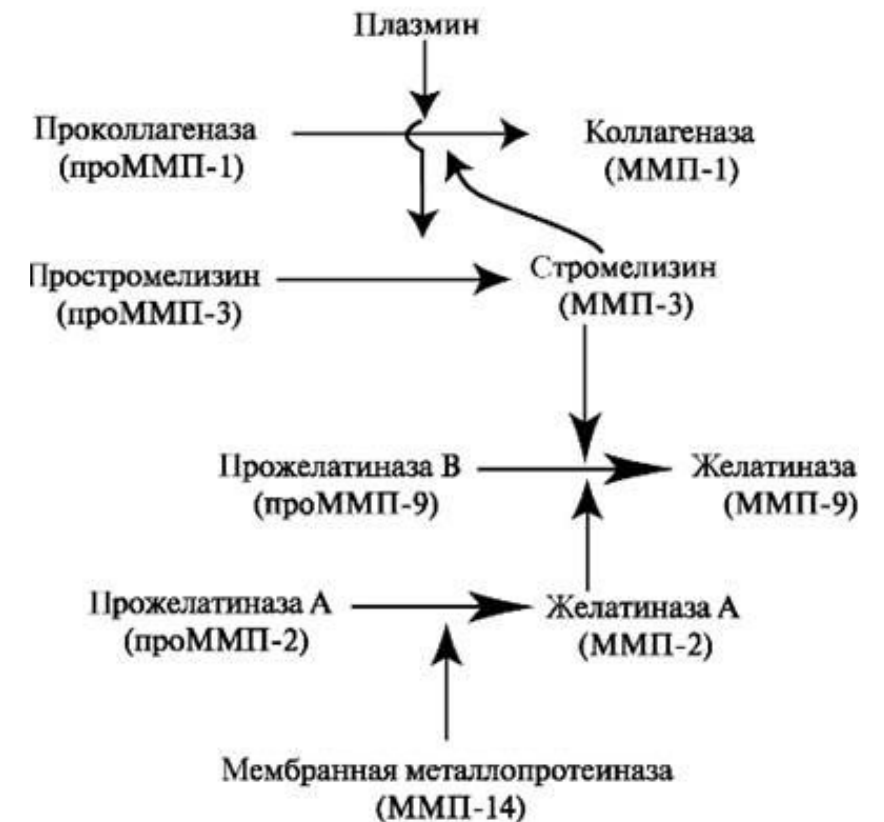
Сначала ММП были классифицированы относительно их *in vitro* субстратной специфичности (внеклеточный матрикс).

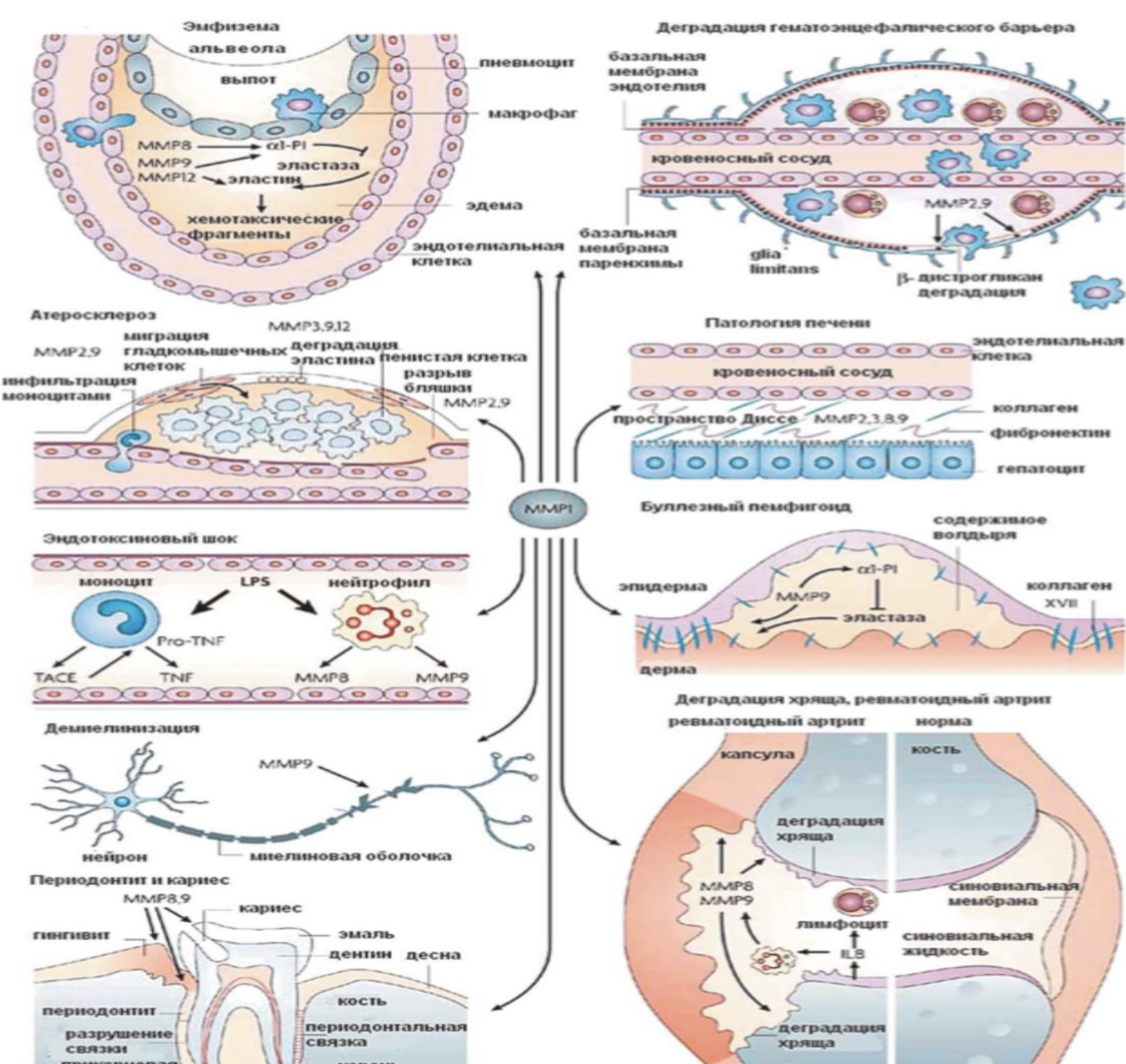
Позднее были предложены две системы классификации матриксных металлопротеиназ. Одна из них представляет собой 5 подсемейств: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, митрилизины и мем-бранносвязанные ММП (МС-ММП),

Другая классификации предложена (Huxley-Jones J.) в 2007 г. [16]. В геноме он идентифицировал гены, способные кодировать ММП. На основании полученных данных он разделил ММП на шесть групп: А. Подгруппа А ММП-26 и ММП-28). В. Подгруппа В ММП-21 и ММП-23). С. Подгруппа С ММП-25). D. Подгруппа D ММП-3, ММП-8, ММП-12, ММП-13 и чьи гены в хромосоме 11q21–24). Е. Подгруппа Е ММП-15, ММП-16 и которые являются мембранного типа. F. Подгруппа F (ММП-2, ММП-9 и ММП-20

Механизм активации ММП

- В 1990 г. было обнаружено, что «цистеиновый выключатель» отвечает за регуляцию фермента в его неактивной форме. [6]. В организме ММП синтезируются в виде проферментов (проММП), которые активируются как протеолитически, так и непротеолитически соединениями ртути (HgCl_2 ; 4-аминофенилацетат ртути), хаотропными агентами и додецилсульфатом натрия [19, 20]. В основном, активность фермента регулируется благодаря наличию пропептида. Он взаимодействует с цинком в каталитическом домене, образуя координационную связь. Молекула воды, находящаяся в пропептиде, не связывается с ионом цинка, следовательно, не происходит катализа и расщепления субстрата, из-за чего фермент и остаётся в неактивной форме. Чтобы ММП активировались, необходимо отщепить пропептид от каталитического домена. Зачастую это достигается автокатализом или взаимодействием с другими ММП.

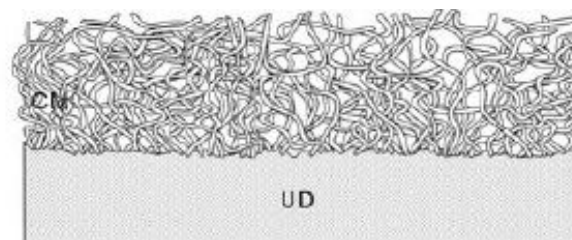




MMPs при различных заболеваниях

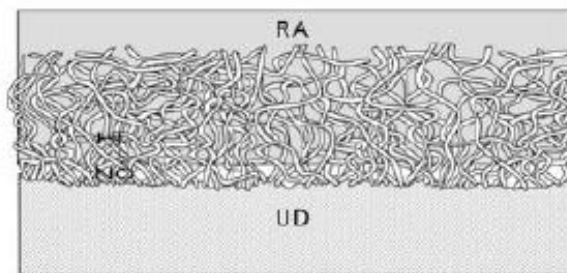
ММП в СТОМАТОЛОГИИ

- **Матриксные металлопротеиназы (ММП)** — это семейство протеолитических ферментов, выделяемых из минерализованного матрикса дентина, они способны гидролизовать органическую матрицу деминерализованного дентина.



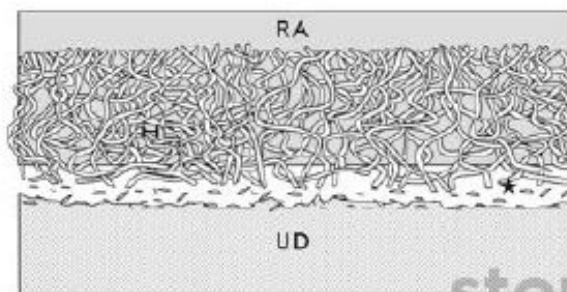
UD

A



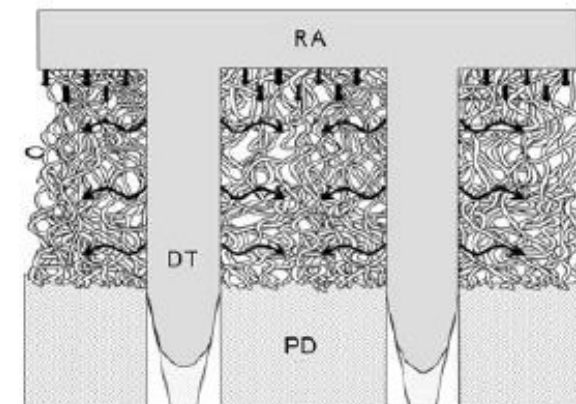
UD

C



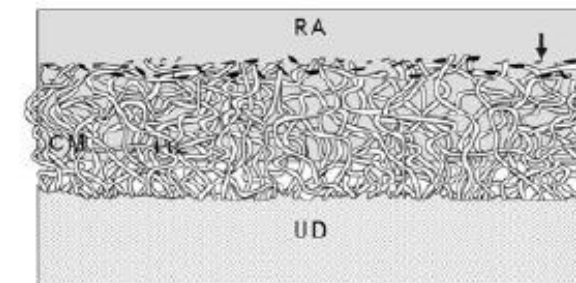
UD

D



UD

B

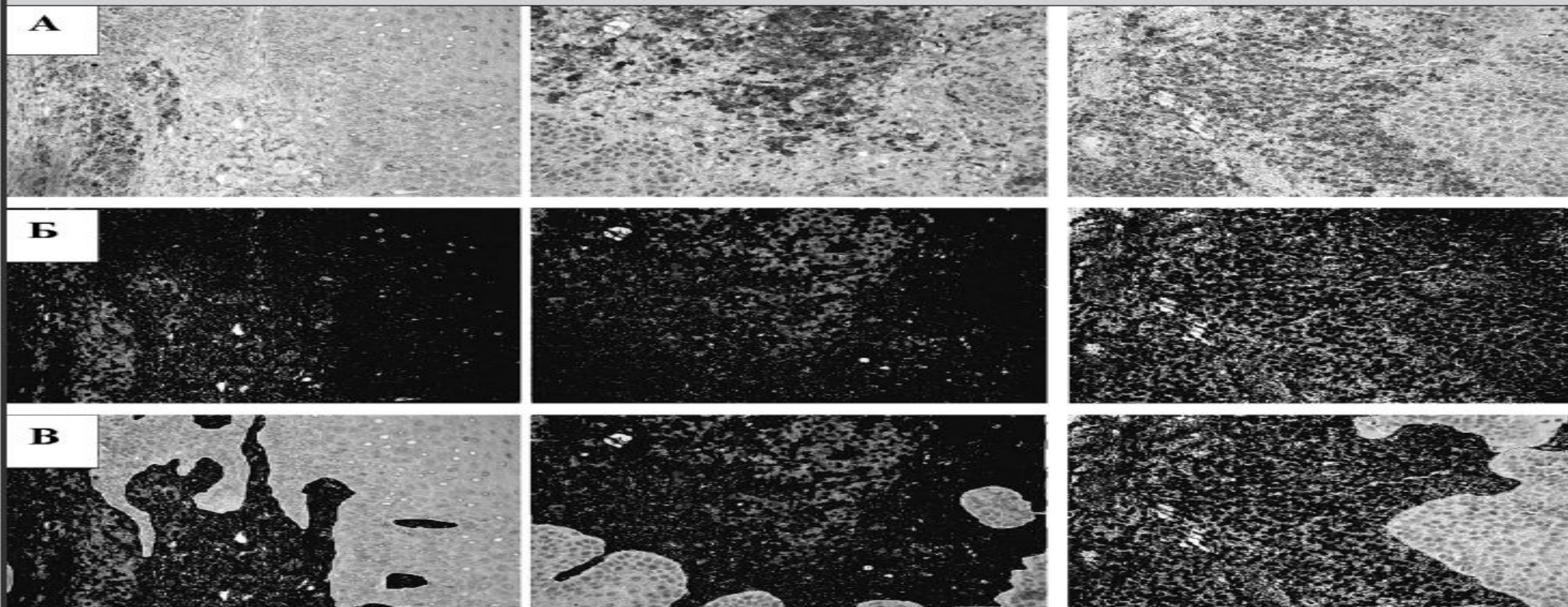


UD

E

stom.club

Рисунок 1 Особенности экспрессии MMP-13 в биопсийном материале десны в зависимости от нозологических форм периодонтита: А – иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MMP-13 (x200, хромоген – DAB, контр-окрашивание гематоксилином Майера), Б–В – результат морфометрического анализа экспрессии MMP-13 с помощью программы Argeo Image Score v.9.0 поля зрения (Б) и отдельно стромального (В) компонентов ткани десны



**Быстропрогрессирующий
периодонтит**

**Хронический простой
периодонтит**

**Хронический сложный
периодонтит**

Спасибо за внимание !

- Список литературы :
- <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/download/87/87>
- <https://biochemmack.ru/upload/uf/e26/e26edd9f1dc0694b503a05bb677b8a90.pdf>
- The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries / C. Chaussain-Miller [et al.] // J Dent Res. – 2006. – Vol. 85 (1). – P. 22–32.6.
Dayan, D. A preliminary study of activation of collagenase in carious human dentine matrix / D. Dayan, I. Binderman, G. L. Mechanic // Arch Oral Biol. – 1983. – Vol. 28 (2). – P. 185–187.17. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis / W. Lee [et al.] // J Periodontal Res. – 1995. – Vol. 30 (1). – P. 23–33.18. Self-etching increases matrix metalloproteinase expression in the dentin-pulp complex / N. Lehmann [et al.] // J Dent Res. – 2009. – Vol. 88(1). – P. 77–7. Matrix metalloproteinase inhibition by green tea catechins / M. Demeule [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2000. – Vol. 1478 (1). – P. 51–60.8. Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate / S. Garbisa [et al.] // Cancer. – 2001. – Vol. 91 (4). – P. 822–832.9. Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8, and 9 by chlorhexidine / R. Gendron [et al.] // Clin Diagn Lab Immunol. – 1999. – Vol. 6 (3). – P. 437–439.

