



Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии

Шадрина А.С.¹ • Плиева Я.З.² • Кушлинский Д.Н.³ • Морозов А.А.² • Филипенко М.Л.¹ • Чанг В.Л.² • Кушлинский Н.Е.³

Шадрина Александра Сергеевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотр., лаборатория фармакогеномики¹
✉ 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8, Российская Федерация. Тел: +7 (383) 363 51 71. E-mail: weiner.alexserg@gmail.com

Плиева Яна Зурабовна – соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики²

Кушлинский Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, хирург-гинеколог³

Морозов Алексей Андреевич – соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики²

Филипенко Максим Леонидович – канд. биол. наук, руководитель лаборатории фармакогеномики¹

Чанг Виктор Луисович – соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики²

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель лаборатории клинической биохимии³

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинксодержащих эндопептидаз, катализирующих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса. У человека известно 23 фермента этого семейства, которые подразделяют на 6 групп с учетом их структуры и типа субстрата: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и остальные ММП. Функции ММП разнообразны, и нарушение баланса их активности может быть одним из этиологических факторов различных заболеваний. В обзоре рассмотрены классификация, регуляция активности и генетический полиморфизм ММП в норме и при различных патологических процессах в организме человека. Приведен перечень наиболее изученных в настоящее время полиморфных

вариантов генов ММП, описаны их функциональные эффекты и представлены результаты ассоциативных исследований.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, классификация, функции, генетический полиморфизм

Для цитирования: Шадрина АС, Плиева ЯЗ, Кушлинский ДН, Морозов АА, Филипенко МЛ, Чанг ВЛ, Кушлинский НЕ. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):266–79. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

Поступила 15.05.2017;
принята к публикации 24.05.2017

¹ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



Классификация матричных металлопротеиназ

Матричные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинксодержащих эндопептидаз, катализирующих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса. У человека известно 23 фермента этого семейства, которые подразделяют на 6 групп с учетом их структуры и типа субстрата: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и остальные ММП [1–5] (табл. 1).

По структуре ММП гомологичны друг другу, большинство из них имеют в своем составе 6 доменов:

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, – ММП-23, при этом она имеет особый цистеинбогатый 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, в катализе также участвует остаток глутаминовой кислоты. В домене присутствует «канонический» остаток метионина, необходимый для правильного пространственного расположения гидролизуемого полипептида относительно каталитического участка. Помимо этого, желатиназы 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 часть, а у ММП-17, 25 прикрепление к мембране

происходит за счет гликолипида гликозилфосфатидилинозитола [1–5, 7].

Регуляция активности матричных металлопротеиназ

Активность ММП регулируется на уровне: 1) экспрессии генов, кодирующих ММП, 2) секреции и локализации ферментов, 3) активации ферментов путем отщепления про-домена, 4) супрессии активности ММП посредством эндогенных 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 появляться данные о роли микроРНК [8, 9]. Все это обеспечивает ткане- и стадиейспецифическую экспрессию генов, а также индукцию экспрессии в ответ на воспаление, гипоксию, окислительный стресс, воздействие гормонов, факторов роста, цитокинов, изменение гемодинамики [10, 11]. Индуцированный уровень экспрессии ММП может отличаться от базального более чем в 100 раз.

К транскрипционным факторам, способным регулировать продукцию матричной РНК (мРНК) ММП, относятся AP-1, AP-2, Nf-κB, C/EBP-β, Sp-1, HIF, PEA3, STAT, ER. Они представляют собой конечные звенья путей сигнальной трансдукции Ras-МАРК/ERK, JAK-STAT, Wnt/β-катенин, эстроген-эстрогеновый рецептор, TGF-β/Smad, IKK/Nf-κB, передающие 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 [12].

По структуре промоторов ММП можно условно разделить на три группы.

Первая группа ММП, к которой относят большинство ММП, помимо прочих респонсивных элементов обязательно содержит в промоторе ТАТА-бокс, сайт связывания фактора AP-1, а также часто сайт PEA3. Наличие последних составляющих позволяет активировать или 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 др.).

**Таблица 1.** Матриксные металлопротеиназы человека [2, 3, 4, 6]

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, α2-макроглобулин, proTNF-α, C1q, IGFBP, α1-антихимотрипсин
ММП-8	Коллагеназа-2	I, II, III, V, VII, VIII, X	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, α2-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, α2-макроглобулин, C1q, фактор XII, фибриноген, α1-антихимотрипсин
Желатиназы			
ММП-2	Желатиназа А	I, II, III, IV, V, VII, X, XI	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, энтактин, тенасцин, верзикан, декорин, α2-макроглобулин, проММП-1, проММП-2, проММП-9, проММП-13, proTNF-α, proIL-1β, proTGF-β, пламиноген, IGFBP-3/5, FGF-R1, CCL7, CXCL12
ММП-9	Желатиназа В	IV, V, VII, X, XI, XIV	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, витронектин, верзикан, декорин, α2-макроглобулин, proIL-1β, proTNF-α, proTGF-β, IL-2Rα, ангиотензин I, ангиотензин II, пламиноген, 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, α2-макроглобулин, proIL-1β, proTNF-α, антитромбин-III, PAI-1, пламиноген, IGFBP-3, α1-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, α2-макроглобулин, α2-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, α2-макроглобулин, proTNF-α, пламиноген, β4 интегрин, про-α-дефензин, Fas-L
ММП-26	Матрилизин-2, эндометаза	IV	Фибронектин, желатин, витронектин, α2-антиплазмин, β4 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, α2-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, α2-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, α2-макроглобулин, проММП-2, фибриноген, proTNF-α



Другие матриксные металлопротеиназы

ММП-12	Металлоэластаза, макрофагальная эластаза	I, IV, V	Агрекан, эластин, фибронектин, желатин, ламинин, витронектин, остеонектин, 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	XMMP	Неизвестно	α 1-антитрипсин, желатин
ММП-23		Неизвестно	Желатин
ММП-27		Неизвестно	Желатин, казеин
ММП-28	Эпилизин	Неизвестно	Казеин

ММП – матриксная металлопротеиназа

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

Третья группа ММП (ММП-2, 14, 28) не содержит в промоторе ТАТА-бокс, но имеет сайт связывания для транскрипционных факторов семейства Sp-1. Вследствие этого экспрессию генов данных ММП можно назвать конститутивной – она слабо зависит от действия факторов роста и цитокинов [10].

Посттранскрипционный уровень регуляции экспрессии генов ММП менее значим, чем транскрипционный, и в настоящее время менее изучен. Регуляция на этом уровне достигается путем увеличения или уменьшения стабильности мРНК и/или изменения эффективности трансляции [10].

Посттрансляционная протеолитическая активация латентных форм ММП осуществляется путем двухступенчатого отщепления про-домена. 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 во внеклеточном матриксе тканевыми и плазменными протеазами, в том числе плазмином, урокиназой, эластазой, термолизином, а также другими ММП (см. табл. 1). Последнее в особенности характерно для ММП-2, причем для ее перехода в активную форму необходимо также участие ТИМП-2. Остальные 10 ММП (ММП-11, 14, 15, 16, 24, 17, 25, 21, 23, 28) имеют в про-домене 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 – один

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 лежать в основе патологических процессов [7].

К другим ингибиторам ММП относят α 2-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 при патологии

Первой обнаруженной активностью ММП была их способность гидролизовать белки внеклеточного матрикса. Экспрессия ММП 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 разных

опухолей. Деградация компонентов внеклеточного матрикса обеспечивает ремоделирование ткани, поддержание ее архитектоники 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 внеклеточного матрикса могут 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 матриксинами и матрикриптинами [4, 13].

Помимо этого, ММП способны высвобождать цитокины и факторы роста из внеклеточного матрикса, который служит резервуаром для биологически активных молекул [3, 4, 6, 10]. Высокой аффинностью к компонентам внеклеточного матрикса обладают фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β).

Позднее было показано, что субстратная специфичность ММП отнюдь не ограничивается компонентами внеклеточного матрикса (см. табл. 1). ММП гидролизуют разнообразные белковые факторы роста, тирозинкиназные рецепторы, цитокины, хемокины, другие ММП, компоненты комплемента, FasL, различные адгезионные молекулы и мембранные белки (например, E-кадхерин, β 4 интегрин, CD44) [6]. 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-1 β , про- α -дефензин, хемокины CCL7, CXCL6, CXCL8, CXCL12; расщепляют IL-2Ra на поверхности Т-лимфоцитов; 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 и органов [4, 6].

Способность регулировать широкий спектр биологических реакций и нарушение баланса

активности ММП обуславливают их участие в ряде патологических процессов: воспалительных, аутоиммунных, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, инфекционных и онкологических заболеваниях [2, 14–16]. Изменение продукции ММП в различных тканях выявлено при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, рассеянном склерозе, амиотрофическом латеральном склерозе, острых и хронических заболеваниях почек, остеоартрите и остеопорозе, ревматоидном артрите, атопическом дерматите, псориазе, парадонтите, диабетической нефропатии, хроническом гломерулонефрите, первичной открытоугольной глаукоме, атеросклерозе, аневризме брюшной аорты, артериальной гипертензии, преэклампсии, ишемическом повреждении миокарда, варикозной болезни нижних конечностей, трофических язвах, воспалительных заболеваниях кишечника (например, болезни Крона), HTLV-1-ассоциированной миелопатии, вирусном и бактериальном менингитах, хроническом фолликулярном конъюнктивите, вызванном *Chlamydia trachomatis*, стафилококковом септическом артритом, туберкулезе, анафилактической пурпуре, респираторном дистресс-синдроме.

Необходимо отметить роль ММП при онкологических заболеваниях. Деградация компонентов базальной мембраны и внеклеточного матрикса, а также высвобождение активной формы VEGF способствуют прогрессии, метастазированию и неоваскуляризации опухоли [16], в частности, меланомы, колоректального рака, рака легких, опухолей головного мозга, рака пищевода и мочевого пузыря, базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы кожи, рака молочной железы, эндометрия, яичников и простаты [16–25].

Участие ММП в патогенезе заболеваний делает их привлекательной мишенью для лекарственных препаратов. К настоящему времени разработано 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. Однако вовлеченность ММП во множество молекулярных путей, широкая и зачастую перекрывающаяся субстратная специфичность, экспрессия во многих тканях, высокий уровень гомологии разных ММП – возможные причины того, что

**Таблица 2.** 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
<i>MMP1</i>	rs1799750	-1607dupG	Промотор	43–62* (аллель 2G)	Увеличение транскрипционной активности [27], уровня мРНК [28] и белкового продукта ММП-1 [29, 30]	Хронический панкреатит [29] Эндометриоз [31] Периапикальная гранулема [28] Глаукома [32, 33] Остеомиелит [34] Идиопатический легочный фиброз [35] Острая лимфобластная лейкемия [36] Рак легких [37] Карцинома почек [38] Рак желудка [39] Рак головы и шеи [37] Колоректальный рак [37, 40] Рак мочевого пузыря [37, 41]
<i>MMP2</i>	rs2285053	C-735T	Промотор	8–16* (аллель T)	Снижение активности промотора [42]	Снижение риска плоскоклеточного рака пищевода [42] Снижение риска рака молочной железы [43] Снижение риска рака носоглотки [44]
<i>MMP2</i>	rs243865	C-1306T	Промотор	22–34* (аллель T)	Снижение активности промотора [42, 45] и уровня ММП-2 [46]	Снижение риска плоскоклеточного рака пищевода [42] Снижение риска рака носоглотки [44]
<i>MMP3</i>	rs3025058	-1171dupA	Промотор	47–51 [47] (аллель 6A)	Снижение активности промотора [48]	Снижение риска аневризмы брюшной аорты [49] Снижение риска атеросклероза крупных артерий [50] Ревматоидный артрит и остеоартрит [51] Снижение риска изолированной систолической гипертензии [52]
<i>MMP7</i>	rs11568818	A-181G	Промотор	37–47* (аллель G)	Увеличение транскрипционной активности [53], увеличение экспрессии ММП-7 в ревматоидных узелках [54]; снижение транскрипционной активности, снижение уровня ММП-7 у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [55]	Рак желудка [56] Рак эндометрия [57] Хронический панкреатит [58] Снижение риска рака простаты (результат полногеномного анализа ассоциаций) [59]
<i>MMP9</i>	rs3918242	C-1562T	Промотор	14–22* (аллель T)	Увеличение транскрипционной активности [60] и уровня ММП-9 [61]	Центрилобулярная эмфизема [62] Инфаркт миокарда [63] Изолированная систолическая гипертензия [52] Ишемический инсульт [64] Хроническая обструкция легких [65] Ишемическая болезнь сердца [66] Диабет 2-го типа, диабетическая стопа [67] Детская артериальная гипертензия [68]
<i>MMP12</i>	rs2276109	A-82G	Промотор	9–16* (аллель G)	Снижение транскрипционной активности [69]	Карцинома яичников [70] Снижение риска варикозной болезни нижних конечностей [71] Снижение риска диссеминированного колоректального рака [72] Снижение риска системной склеродермии [73] Снижение риска хронической обструктивной болезни легких [74]
<i>MMP13</i>	rs2252070	A-77G	Промотор	25–35* (аллель G)	Снижение транскрипционной активности [75], увеличение транскрипционной активности [76]	Снижение риска кариеса [77] Плоскоклеточный рак пищевода [76] Лейкокоэроз [78]

ММП – матриксная металлопротеиназа

* По данным проекта 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org>)

разрабатываемые препараты не смогли пройти клинические испытания [11, 13]. В настоящее время Федеральным агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) одобрен лишь один ингибитор ММП – доксициклин [11]. Тем не менее исследования продолжают, и новые поколения ингибиторов ММП в настоящее время находятся на стадии доклинических исследований [13, 26].

Генетический полиморфизм матричных 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 (single nucleotide polymorphism – SNP), 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, проводится исследование этой эффективности *in vitro*. Дополнительно сравнивают 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 C-735T (rs2285053) в промоторе гена *MMP2*, напротив, приводит к исчезновению сайта связывания фактора Sp-1, что существенно снижает активность промотора [42]. Аналогичный эффект показан для локуса *MMP2* C-1306T (rs243865) [45]. Для гаплотипа C(-1306)-C(-735), содержащего аллели дикого типа, показано 7-кратное увеличение транскрипционной активности и почти 4-кратное повышение уровня мРНК *MMP2* в ткани пищевода по сравнению с мутантным гаплотипом T(-1306)-T(-735) [42]. Ассоциация аллеля дикого типа локуса *MMP2* C-1306T с увеличением концентрации MMP-2 продемонстрирована также у пациентов с нормальной массой тела и ожирением [46].

Мутантный аллель локуса *MMP3* -1171dupA (rs3025058) отличается от нормального присутствием дополнительного аденозина (аллели обозначаются как 5A и 6A). Эксперименты с репортерными конструкциями показали снижение эффективности транскрипции для аллеля 6A. Для этого же аллеля выявлено увеличение эффективности связывания со специфическим белковым комплексом, предположительно, репрессором транскрипции [48].

Сходную картину наблюдали для полиморфного локуса C-1562T (rs3918242) в гене *MMP9*. Полагают, что увеличение транскрипционной активности, ассоциированное с редким аллелем T, вызвано предпочтительным связыванием репрессора транскрипции с аллелем дикого типа [60]. У носителей аллеля T обнаружен повышенный уровень белка MMP-9 в плазме и мРНК *MMP9* в лейкоцитах по сравнению с носителями генотипа C/C [61].

Полиморфная замена A-82G (rs2276109) *MMP12* оказывает влияние на связывание транскрипционного фактора AP-1 со своим респонсивным элементом в промоторе гена. Выявлено, что для аллеля A 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 A и G [69].

Тем не менее не всегда данные исследователей согласуются между собой и позволяют однозначно утверждать об эффекте изучаемого локуса. Так, для замены A-181G (rs11568818) *MMP7* показано,



что частый аллель А создает сайт связывания для транскрипционного фактора FOXA2 – ключевого регулятора развития легких в эмбриогенезе, необходимого также для их правильного функционирования у взрослых. 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. Эти исследователи выявили также увеличение уровня MMP-7 у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, имеющих генотип А/А, по сравнению с носителями других генотипов [55].

Вместе с тем в экспериментах других авторов на линиях человеческих эмбриональных клеток почки, клетках аденокарциномы желудка и аденокарциномы кишечника обнаружен обратный эффект – более высокая активность промотора для аллеля G. Дальнейшие эксперименты показали, что это связано с предпочтительным связыванием с аллелем G транскрипционного фактора CREB [53].

Аналогичная взаимосвязь между генотипом и экспрессией отмечена в исследовании, где изучали уровень экспрессии MMP-7 в ревматоидных узелках [54].

Противоположные эффекты наблюдали также для полиморфного локуса A-77G (rs2252070) в гене MMP13. В одной работе для изучения влияния этого SNP на активность промотора использовали клетки карциномы печени. Транскрипционная активность для конструкций с аллелем А была примерно в 2 раза выше таковой для аллеля G [75]. Во втором исследовании 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 [76].

Такие противоречивые результаты указывают на то, что скорее всего эффект SNP тканеспецифичен и зависит от многих факторов.

Носительство аллельных вариантов, определяющих индивидуальные особенности экспрессии разных MMP, 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 большое количество данных, в том числе касающихся полиморфных вариантов генов MMP. В табл. 2 приведены патологии, для которых показана взаимосвязь с носительством мутантных аллелей генов MMP.

Например, для локуса A-181G (rs11568818) MMP7 выявлена взаимосвязь с карциномой простаты в полногеномном анализе ассоциаций, что говорит о ярко выраженном эффекте аллеля [59].

В целом можно отметить, что результаты этих исследований чаще всего согласуются с гипотетической ролью MMP в этиологии заболевания и функциональным эффектом SNP. Тем не менее есть ряд проблем, характерных для этой области генетического анализа. Прежде всего – воспроизводимость исследования: ассоциация, выявленная 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 C-1562T (rs3918242) MMP9 с риском ишемического инсульта [64] и локуса 1607dupG (rs1799750) MMP1 с риском онкологических заболеваний [37], в частности, рака легкого [79]. Результаты метаанализов, в которые вошли исследования, проведенные на разных этнических группах, указывают на наличие эффекта только для представителей монголоидной расы. Для локуса C-1562T (rs3918242) MMP9, напротив, метаанализ выявил ассоциацию с эндометриозом только у европеоидов [31].

Во-вторых, несоответствие результатов может быть связано с гетерогенностью заболеваний, наличием сопутствующих патологий у членов изучаемых выборок, различиями в критериях включения и исключения, субъективностью при постановке диагноза и особенностями 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, на получение различных результатов оказывает влияние невозможность валидировать ранее выявленную ассоциацию, что может быть обусловлено недостаточной статистической мощностью, связанной с малым размером анализируемых групп.

Таким образом, ключевым моментом для установления роли полиморфного локуса в этиологии того или иного заболевания можно считать проведение работ на хорошо описанных, представительных выборках с последующей валидацией обнаруженных эффектов в независимых исследованиях на других популяционных группах.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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», руководитель М.Л. Филипенко.



Выводы

1. ММП – группа ферментов, которые играют важную роль в различных физиологических и патологических процессах в организме, связанных с деградацией компонентов внеклеточного матрикса и гидролизом ряда регуляторных белков.
2. Регуляция активности ММП сложна и многоступенчата, а нарушение баланса их продукции ассоциировано со многими заболеваниями, в том числе онкологическими.

3. Гены ММП полиморфны, а для ряда SNP в промоторных регионах генов ММП установлено влияние (вероятно тканеспецифичное) на их экспрессию и концентрацию соответствующих белковых продуктов.
4. Носительство функциональных аллелей генов ММП может лежать в основе генетической предрасположенности к заболеваниям, связанным с дисбалансом активности ММП. ☺

Литература

1. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q) SARs. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(6):2223–68.
2. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(2):346–59.
3. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003;92(8):827–39.
4. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(3):221–33.
5. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):562–73.
6. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(5):534–40.
7. Cieplak P, Strongin AY. 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.
8. Li J, Wang JM, Liu YH, Zhang Z, Han N, Wang JY, Xue SH, 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):327–332. doi: 10.3760/cmaj.issn.0529-567X.2017.05.007.
9. 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. doi: 10.3892/ijo.2017.4015.
10. Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol*. 2007;211(1):19–26.
11. 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.
12. Chase AJ, Newby AC. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodelling. *J Vasc Res*. 2003;40(4):329–43.
13. 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.
14. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-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 MH, Wang Z, Liu J, Liu L, Zhang X, Chen P, Liu B. MMP-2 and 9 in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4). pii: E776. doi: 10.3390/ijms18040776.
16. Герштейн ЕС, Огнерубов НА, Кушлинский НЕ. Ассоциированные с опухолью протеазы и их тканевые ингибиторы. В: Кушлинский НЕ, Красильников МА, ред. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования. М.: Издательство РАМН; 2017. с. 197–230.
17. Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС. Матриксные металлопротеиназы и компоненты системы активации плазминогена в патогенезе и клиническом течении рака толстой кишки. *Патогенез*. 2013;11(3):4–12.
18. Кушлинский НЕ, Бабкина ИВ, Кузнецов ИН, Короткова ЕА, Тен ЕА, Булычева ИВ, Соловьев ЮН, Алиев МД. Ассоциированные с опухолью матриксные металлопротеиназы в сыворотке крови больных первичными саркомами костей. *Молекулярная медицина*. 2014;(1):43–6.
19. Герштейн ЕС, Муштенко ВВ, Короткова ЕА, Бежанова СД, Морозов АА, Алферов АА, Казанцева ИА, Кушлинский НЕ. 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. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101.
20. Bui TP, Hoang AN, Le PL, Pham BT, Nguyen LTT, Do HM, Ta TV, Trinh TH. Matrix metalloproteinases in Vietnamese patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(4):2097–2104. doi: 10.3892/ol.2017.5680.
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. Prognostic role of matrix metalloproteinases in bladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32309–21. doi: 10.18632/oncotarget.15907.
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 GP, Rajitha B, Lammata S, Jella KK, Buchwald ZS, Lakka SS, Ali AN. 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. doi: 10.1159/000477311.
25. Juchniewicz A, Kowalczyk O, Milewski R, Ludański W, Dziegielewska P, Kozłowski M, Nikliński J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(2):295–9. doi: 10.18388/abp.2016_1408.
26. Amar S, Minond D, Fields GB. Clinical implications of compounds designed to inhibit ECM-modifying metalloproteinases. *Proteomics*. 2017. doi: 10.1002/pmic.201600389.
27. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, Meyers J, Gusella JF, Ozelius LJ, Brinckerhoff CE. 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 AP, Cavalla F, Silveira EM, Andreo CB, Francisoni CF, Fonseca AC, Letra A, Silva RM, Garlet GP. MMP-1-1607 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. doi: 10.1590/1678-77520160112.
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. doi: 10.1007/s10528-013-9594-9.
 30. Huang HL, Wu S, Hsu LA, Teng MS, Lin JF, Sun YC, Ko YL. 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. 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.
 32. 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. doi: 10.1080/13816810.2016.1193877.
 33. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, Akhtar F, Islam F, Khan WA, den Hollander AI, Qamar R, Ahmed A. *Mol Vis.* 2013;19:441–7.
 34. Montes AH, Valle-Garay E, Alvarez V, Pevida M, García Pérez E, Paz J, Meana A, Asensi V. A functional polymorphism in MMP1 could influence osteomyelitis development. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):912–9. doi: 10.1359/jbmr.091013.
 35. Checa M, Ruiz V, Montaña M, Velázquez-Cruz R, Selman M, Pardo A. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet.* 2008;124(5):465–72. doi: 10.1007/s00439-008-0571-z.
 36. Pei JS, Hsu PC, Chou AK, Tsai CW, Chang WS, Hsiao CL, Hsu YN, Cheng SP, Bau DT. Matrix Metalloproteinase-1 Genotype Contributes to the Risk of Non-solid Tumor in Childhood Leukemia. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5127–32.
 37. 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.
 38. Ricketts C, Zeegers MP, Lubinski J, Maher ER. Analysis of germline variants in CDH1, IGFBP3, MMP1, MMP3, STK15 and VEGF in familial and sporadic renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2009;4(6):e6037. doi: 10.1371/journal.pone.0006037.
 39. Peng Q, Xu Y. Association between promoter polymorphisms of matrix metalloproteinase-1 and risk of gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2015;8:2519–26. doi: 10.2147/OTT.S83004.
 40. 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. doi: 10.1007/s00384-011-1198-4.
 41. 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. *Tumour Biol.* 2014;35(4):3047–52. doi: 10.1007/s13277-013-1395-6.
 42. 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.
 43. Yari K, Rahimi Z, Moradi MT, 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.
 44. 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.
 45. Price SJ, Greaves DR, 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.
 46. Belo VA, Luizom CM, Carneiro PC, Gomes VA, Lacchini R, Lanna CM, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. 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. doi: 10.1007/s11033-012-2356-7.
 47. Kurzawski M, Modrzejewski A, Pawlik A, Drożdżik M. Polymorphism of matrix metalloproteinase genes (MMP1 and MMP3) in patients with varicose veins. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):613–7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03166.x.
 48. Ye S, Eriksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM. 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.
 49. Morris DR, Biros E, Cronin O, Kuivaniemi H, Golledge 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. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304129.
 50. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, Zhao HQ, Han Y, Jiang XS, Yi P, Li CL, Song S, Ma CL, Yao RY, Pan XD. Association of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphisms with subtypes of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013;30(4):461–6. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.04.018.
 51. Abd-Allah SH, Shalaby SM, Pasha HF, El-Shal AS, Abou El-Saoud AM. 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. doi: 10.1089/gtmb.2011.0003.
 52. Huang R, Deng L, Shen A, Liu J, Ren H, Xu DL. 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. doi: 10.7150/ijms.5728.
 53. Kesh K, Subramanian L, Ghosh N, Gupta V, Gupta A, Bhattacharya S, Mahapatra NR, 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. doi: 10.1074/jbc.M114.630129.
 54. Kazantseva MG, Hung NA, Highton J, Hessian PA. 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. doi: 10.1038/gene.2012.65.
 55. Richards TJ, Park C, Chen Y, Gibson KF, Peter Di Y, Pardo A, Watkins SC, Choi AM, Selman M, Pilewski J, Kaminski N, Zhang Y. Allele-specific transactivation of matrix metalloproteinase 7 by FOXA2 and correlation with plasma levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(8):L746–54. doi: 10.1152/ajplung.00319.2011.
 56. Fang WL, Liang WB, Gao LB, Zhou B, Xiao FL, 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.
 57. Yi YC, Chou PT, Chen LY, Kuo WH, Ho ES, Han CP, Yang SF. Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) polymorphism is a risk factor for endometrial cancer susceptibility. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(3):337–44. doi: 10.1515/CCLM.2010.082.
 58. Manjari KS, Jyothy A, Kumar PS, 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.
 59. Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Ghousaini M, Lucchini C, Dennis J, Jugurnauth-Little S, Dadaev T, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Muir K, Giles GG, Severi G, Wiklund F, Gronberg H, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Lindstrom S, Kraft P, Hunter DJ, Gapstur S, Chanock SJ, Berndt SI; UK ProtecT (Prostate PRACTICAL (Pros-



- tate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium, Kote-Jarai Z, Easton DF. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013;45(4):385–91, 391e1–2. doi: 10.1038/ng.2560.
60. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P, de Maat M, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambien F, Hamsten A, Watkins H, Henney AM. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99(14):1788–94.
61. Mahmoodi K, Kamali K, Karami E, Soltanpour MS. 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.
62. Kukkonen MK, Tiili E, Vehmas T, Oksa P, Piirilä 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.
63. Rodríguez-Pérez JM, Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, Zagal-Jiménez TX, Ortiz-Alarcón R, Valente-Acosta B, Tovilla-Zárate C, Nostroza-Hernández C, Pérez-Méndez O, Pérez-Hernández N. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet Mol Res.* 2016;15(1):15017776. doi: 10.4238/gmr.15017776.
64. He T, Wang J, Wang XL, Deng WS, 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. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
65. Jiang S, Yang ZH, Chen YY, He Z, Zhou Y, Gao Y, Zhang Q, Tan MQ. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15026272.
66. Qin LM, Qin GM, Shi XH, Wang AL, 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.
67. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, 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. doi: 10.1177/1534734613493289.
68. Goncharov SV, Gurianova VL, Stroy DO, Drevytska TI, Kaplinskii SP, Nastenka EA, Litvinenko M, Terletskiy RV, Khaitovych MV, Moibenko OO, Dosenko VE. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms. *Fiziol Zh.* 2013;59(6):12–24.
69. Jormsjö S, Ye S, Moritz J, Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM, 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.
70. Chen SS, Song J, Tu XY, Zhao JH, Ye XQ. 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.
71. Шевела АИ, Новак ЕВ, Серяпина ЮВ, Морозов ВВ, Воронина ЕН. Полиморфные варианты генов матричных металлопротеиназ и VEGF – предикторы варикозной болезни? Фундаментальные исследования. 2014;(10–7):1399–403.
72. Van Nguyen S, Skarstedt M, Löfgren S, Zar N, Andersson RE, 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.
73. 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. doi: 10.3899/jrheum.100237.
74. Haq I, Chappell S, Johnson SR, Lotya J, Daly L, Morgan K, Guetta-Baranes T, Roca J, Rabinovich R, Millar AB, Donnelly SC, Keatings V, MacNee W, Stolk J, Hiemstra PS, Miniati M, Monti S, O'Connor CM, Kalsheker N. Association of MMP-2 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.
75. Yoon S, Kuivaniemi H, Gatalica Z, Olson JM, Buttice G, Ye S, Norris BA, Malcom GT, Strong JP, Tromp G. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biol.* 2002;21(6):487–98.
76. 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.
77. Tannure PN, Küchler EC, Falagan-Lotsch P, Amorim LM, Raggio Luiz R, Costa MC, Vieira AR, Granjeiro JM. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res.* 2012;46(4):401–7. doi: 10.1159/000339379.
78. Fernandez-Cadenas I, Mendioroz M, Domingues-Montanari S, Del Rio-Espinoza A, Delgado P, Ruiz A, Hernandez-Guillamon M, Giralt D, Chacon P, Navarro-Sobrinho M, Ribo M, Molina CA, Alvarez-Sabin J, Rosell A, Montaner J. Leukoaraiosis is associated with genes regulating blood-brain barrier homeostasis in ischaemic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2011;18(6):826–35. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03243.x.
79. Hu J, Pan J, Luo ZG. MMP1 rs1799750 single nucleotide polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):5981–4.

References

1. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q) SARs. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(6):2223–68.
2. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(2):346–59.
3. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827–39.
4. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(3):221–33.
5. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562–73.
6. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol.* 2001;13(5):534–40.
7. Cieplak P, Strongin AY. 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.
8. Li J, Wang JM, Liu YH, Zhang Z, Han N, Wang JY, Xue SH, 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):327–332. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.05.007.
9. 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. doi: 10.3892/ijo.2017.4015.



10. Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *J Cell Physiol.* 2007;211(1):19–26.
11. 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.
12. Chase AJ, Newby AC. Regulation of matrix metalloproteinase (matrixin) genes in blood vessels: a multi-step recruitment model for pathological remodelling. *J Vasc Res.* 2003;40(4):329–43.
13. 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.
14. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín 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 MH, Wang Z, Liu J, Liu L, Zhang X, Chen P, Liu B. MMP-2 and 9 in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4). pii: E776. doi: 10.3390/ijms18040776.
16. Gershteyn ES, Ognerubov NA, Kushlinskii NE. Tumor-associated proteinases and their tissue inhibitors. In: Kushlinskii NE, Krasil'nikov MA, editors. *Biological markers of tumors: fundamental and clinical studies.* Moscow: Russian Academy of Medical Sciences; 2017. c. 197–230. Russian.
17. Kushlinskii NE, Gershtein ES. Matrix metalloproteinases and plasminogen activation system components in pathogenesis and clinical course of colorectal cancer. *Pathogenesis.* 2013;11(3):4–12. Russian.
18. Kushlinskii NE, Babkina IV, Kuznetsov IN, Korotkova EA, Ten EA, Bulycheva IV, Solovov YuN, Aliev SD. Tumor-associated metalloproteinases in serum of primary bone sarcoma patients. *Molecular Medicine.* 2014;(1):43–6. Russian.
19. Gershtein ES, Mushtenko VV, Korotkova EA, Bezhanova SD, Morozov AA, Alferov AA, Kazantseva IA, Kushlinskii NE. Matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in serum of renal cancer patients: clinical and pathologic correlations. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(2):94–101. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101.
20. Bui TP, Hoang AN, Le PL, Pham BT, Nguyen LTT, Do HM, Ta TV, Trinh TH. Matrix metalloproteinases in Vietnamese patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(4):2097–2104. doi: 10.3892/ol.2017.5680.
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. Prognostic role of matrix metalloproteinases in bladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(19): 32309–21. doi: 10.18632/oncotarget.15907.
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 GP, Rajitha B, Lammata S, Jella KK, Buchwald ZS, Lakka SS, Ali AN. 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. doi: 10.1159/000477311.
25. Juchniewicz A, Kowalczyk O, Milewski R, Laudański W, Dziegielewski P, Kozłowski M, Nikliński J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(2):295–9. doi: 10.18388/abp.2016_1408.
26. Amar S, Minond D, Fields GB. Clinical implications of compounds designed to inhibit ECM-modifying metalloproteinases. *Proteomics.* 2017. doi: 10.1002/pmic.201600389.
27. Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, Meyers J, Gusella JF, Ozelius LJ, Brinckerhoff CE. 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 AP, Cavalla F, Silveira EM, Andreo CB, Francisoni CF, Fonseca AC, Letra A, Silva RM, Garlet GP. 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. doi: 10.1590/1678-775720160112.
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. doi: 10.1007/s10528-013-9594-9.
30. Huang HL, Wu S, Hsu LA, Teng MS, Lin JF, Sun YC, Ko YL. 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. 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.
32. 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. doi: 10.1080/13816810.2016.1193877.
33. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, Akhtar F, Islam F, Khan WA, den Hollander AI, Qamar R, Ahmed A. *Mol Vis.* 2013;19:441–7.
34. Montes AH, Valle-Garay E, Alvarez V, Pevida M, García Pérez E, Paz J, Meana A, Asensi V. A functional polymorphism in MMP1 could influence osteomyelitis development. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):912–9. doi: 10.1359/jbmr.091013.
35. Checa M, Ruiz V, Montaña M, Velázquez-Cruz R, Selman M, Pardo A. MMP-1 polymorphisms and the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Genet.* 2008;124(5):465–72. doi: 10.1007/s00439-008-0571-z.
36. Pei JS, Hsu PC, Chou AK, Tsai CW, Chang WS, Hsiao CL, Hsu YN, Cheng SP, Bau DT. Matrix Metalloproteinase-1 Genotype Contributes to the Risk of Non-solid Tumor in Childhood Leukemia. *Anticancer Res.* 2016;36(10):5127–32.
37. 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.
38. Ricketts C, Zeegers MP, Lubinski J, Maher ER. Analysis of germline variants in CDH1, IGFBP3, MMP1, MMP3, STK15 and VEGF in familial and sporadic renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2009;4(6):e6037. doi: 10.1371/journal.pone.0006037.
39. Peng Q, Xu Y. Association between promoter polymorphisms of matrix metalloproteinase-1 and risk of gastric cancer. *Oncotargets Ther.* 2015;8:2519–26. doi: 10.2147/OTT.S83004.
40. 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. doi: 10.1007/s00384-011-1198-4.
41. 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. *Tumour Biol.* 2014;35(4):3047–52. doi: 10.1007/s13277-013-1395-6.
42. 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.
43. Yari K, Rahimi Z, Moradi MT, 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.
44. 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.



45. Price SJ, Greaves DR, 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.
46. Belo VA, Luizon MR, Carneiro PC, Gomes VA, Lacchini R, Lanna CM, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. 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. doi: 10.1007/s11033-012-2356-7.
47. Kurzawski M, Modrzejewski A, Pawlik A, Drożdżik M. Polymorphism of matrix metalloproteinase genes (MMP1 and MMP3) in patients with varicose veins. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):613–7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03166.x.
48. Ye S, Eriksson P, Hamsten A, Kurkinen M, Humphries SE, Henney AM. 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.
49. Morris DR, Biros E, Cronin O, Kuivaniemi H, Golledge 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. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304129.
50. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, Zhao HQ, Han Y, Jiang XS, Yi P, Li CL, Song S, Ma CL, Yao RY, Pan XD. Association of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphisms with subtypes of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2013;30(4):461–6. doi: 10.3760/cma.j.isn.1003-9406.2013.04.018.
51. Abd-Allah SH, Shalaby SM, Pasha HF, El-Shal AS, Abou El-Saoud AM. 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. doi: 10.1089/gtmb.2011.0003.
52. Huang R, Deng L, Shen A, Liu J, Ren H, Xu DL. 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. doi: 10.7150/ijms.5728.
53. Kesh K, Subramanian L, Ghosh N, Gupta V, Gupta A, Bhattacharya S, Mahapatra NR, 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. doi: 10.1074/jbc.M114.630129.
54. Kazantseva MG, Hung NA, Highton J, Hessian PA. 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. doi: 10.1038/gene.2012.65.
55. Richards TJ, Park C, Chen Y, Gibson KF, Peter Di Y, Pardo A, Watkins SC, Choi AM, Selman M, Pilewski J, Kaminski N, Zhang Y. Allele-specific transactivation of matrix metalloproteinase 7 by FOXA2 and correlation with plasma levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(8):L746–54. doi: 10.1152/ajplung.00319.2011.
56. Fang WL, Liang WB, Gao LB, Zhou B, Xiao FL, 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.
57. Yi YC, Chou PT, Chen LY, Kuo WH, Ho ES, Han CP, Yang SF. Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) polymorphism is a risk factor for endometrial cancer susceptibility. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(3):337–44. doi: 10.1515/CCLM.2010.082.
58. Manjari KS, Jyothy A, Kumar PS, 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.
59. Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Ghous-saini M, Luccarini C, Dennis J, Jugurnauth-Little S, Dadaev T, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Muir K, Giles GG, Severi G, Wiklund F, Gronberg H, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Lindstrom S, Kraft P, Hunter DJ, Gapstur S, Chanock SJ, Berndt SI; UK ProtecT (Prostate PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer-Associated Alterations in the Genome) Consortium, Kote-Jarai Z, Easton DF. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013;45(4):385–91, 391e1–2. doi: 10.1038/ng.2560.
60. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P, de Maat M, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambien F, Hamsten A, Watkins H, Henney AM. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99(14):1788–94.
61. Mahmoodi K, Kamali K, Karami E, Soltan-pour MS. 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.
62. Kukkonen MK, Tiili E, Vehmas T, Oksa P, Piirilä 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.
63. Rodríguez-Pérez JM, Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, Zagal-Jiménez TX, Ortíz-Alarcón R, Valente-Acosta B, Tovilla-Zárate C, Nostroza-Hernández C, Pérez-Méndez O, Pérez-Hernández N. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet Mol Res.* 2016;15(1):15017776. doi: 10.4238/gmr.15017776.
64. He T, Wang J, Wang XL, Deng WS, 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. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.036.
65. Jiang S, Yang ZH, Chen YY, He Z, Zhou Y, Gao Y, Zhang Q, Tan MQ. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15026272.
66. Qin LM, Qin GM, Shi XH, Wang AL, 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.
67. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, 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. doi: 10.1177/1534734613493289.
68. Goncharov SV, Gurianova VL, Stroy DO, Drevytska TI, Kaplinskii SP, Nastenka EA, Litvinenko M, Terletskiy RV, Khaitovych MV, Moibenko OO, Dosenko VE. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms. *Fiziol Zh.* 2013;59(6):12–24.
69. Jormsjö S, Ye S, Moritz J, Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM, 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.
70. Chen SS, Song J, Tu XY, Zhao JH, Ye XQ. 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.
71. Shevela AI, Novak EV, Seryapina YV, Morozov VV, Voronina EN. Whether polymorphisms in the genes of matrix metalloproteinases and VEGF predictors of varicose disease? *Fundamental Research.* 2014;(10-7):1399–403. Russian.
72. Van Nguyen S, Skarstedt M, Löfgren S, Zar N, Andersson RE, 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.



73. 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. doi: 10.3899/jrheum.100237.
74. Haq I, Chappell S, Johnson SR, Lotya J, Daly L, Morgan K, Guetta-Baranes T, Roca J, Rabinovich R, Millar AB, Donnelly SC, Keatings V, MacNee W, Stolk J, Hiemstra PS, Miniati M, Monti S, O'Connor CM, Kalsheker N. Association of MMP-2 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.
75. Yoon S, Kuivaniemi H, Gatalica Z, Olson JM, Buttice G, Ye S, Norris BA, Malcom GT, Strong JP, Tromp G. MMP13 promoter polymorphism is associated with atherosclerosis in the abdominal aorta of young black males. *Matrix Biol.* 2002;21(6):487–98.
76. 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.
77. Tannure PN, Küchler EC, Falagan-Lotsch P, Amorim LM, Raggio Luiz R, Costa MC, Vieira AR, Granjeiro JM. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res.* 2012;46(4):401–7. doi: 10.1159/000339379.
78. Fernandez-Cadenas I, Mendioroz M, Domingues-Montanari S, Del Rio-Espino-la A, Delgado P, Ruiz A, Hernandez-Guillamon M, Giralt D, Chacon P, Navarro-Sobrino M, Ribo M, Molina CA, Alvarez-Sabin J, Rosell A, Montaner J. Leukoaraiosis is associated with genes regulating blood-brain barrier homeostasis in ischaemic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2011;18(6):826–35. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03243.x.
79. Hu J, Pan J, Luo ZG. MMP1 rs1799750 single nucleotide polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):5981–4.

Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease

Shadrina A.S.¹ • Plieva Ya.Z.² • Kushlinskiy D.N.³ • Morozov A.A.² • Filipenko M.L.¹ • Chang V.L.² • Kushlinskii N.E.³

Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc-containing endopeptidases that catalyze the degradation reactions of the extracellular matrix components. In humans, 23 enzymes of this family are known, which are subdivided into 6 groups based on their structure and substrate types: collagenases, gelatinases, stromelysins, matrilizins, MMP membrane type and other MMPs. MMP functions are diverse, and an imbalance of their activity may be one of the etiological factors of various diseases. The review considers classification, regulation of activity and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and in various pathological processes in the human body. A list of the most studied polymorphic variants of

MMP genes is given, their functional effects are described and the results of associative studies are presented.

Key words: matrix metalloproteinase, classification, function, genetic polymorphism

For citation: Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinskiy DN, Morozov AA, Filipenko ML, Chang VL, Kushlinskii NE. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):266–79. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279

Received 15 May 2017; Accepted 24 May 2017

Acknowledgments

The paper has been supported by the Project of the Complex Program of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences № II.2П/VI.62-5 (0309-2015-0028) "The study of the role of the extracellular matrix remodeling system and its interaction with smooth muscle cells in the pathophysiology of the varicose vein disease", supervised by M.L. Filipenko.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Shadrina Aleksandra S. – PhD (in Biology), Junior Researcher, Laboratory of Pharmacogenomics¹
 ✉ 8 Akademika Lavrent'eva prosp., Novosibirsk, 630090, Russian Federation. Tel.: +7 (383) 363 51 71. E-mail: weiner.alexserg@gmail.com

Plieva Yana Z. – PhD Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics²

Kushlinskiy Dmitriy N. – MD, PhD, Surgeon/Gynecologist³

Morozov Andrey A. – PhD Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics²

Filipenko Maksim L. – PhD (in Biology), Head of Laboratory of Pharmacogenomics¹

Chang Victor L. – PhD Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics²

Kushlinskii Nikolay E. – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory³

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 8 Akademika Lavrent'eva prosp., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation