

**НОВЕЙШИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И
ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ****Базарова Нигина Собиржановна**

Ассистент кафедры Организация фармацевтического дела.
Самаркандский государственный медицинский университет, PhD
Почта: Bozorovanigina72@gmail.com ORCID 0009-0006-1391-0283

Аннотация

Данные многочисленных исследований по изучению структуры металлопротеиназ дали огромное количество информации по их строению, подтвердили сложность структуры данной группы ферментов и вариабельность их функций и строения.

Основываясь на их субклеточном распределении и специфичности для компонентов ВКМ, ММП подразделяются на матриксные металлопротеазы мембранного типа (МТ-ММП), коллагеназы, желатиназы, стромелизины и матрилизины. Коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13 и ММП-18) разрушают фибриллярный коллаген тройной спирали, который является основным в костях и связках.

Ключевые слова: Матриксные металлопротеаза, коллагеназа, желатиназа, стромелизина.

**THE LATEST UNDERSTANDING OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND
THEIR TISSUE INHIBITORS.****Bazarova Nigina Sobirzhanovna**

Assistant of the department Organization of pharmaceutical business.

Samarkand State Medical University , PhD

Mail: Bozorovanigina72@gmail.com ORCID 0009-0006-1391-0283

Annotation

Data from numerous studies on the structure of metalloproteinases have provided a huge amount of information on their structure, confirming the complexity of the structure of this group of enzymes and the variability of their functions and structure.

Based on their subcellular distribution and specificity for ECM components, MMPs are classified into membrane-type matrix metalloproteases (MT-MMPs), collagenases, gelatinases, stromelysins, and matrilysins. Collagenases (MMP-1, MMP-8, MMP-13 and MMP-18) break down fibrillar triple helix collagen, which is the main collagen in bones and ligaments.

Key words: Matrix metalloprotease, collagenase, gelatinase, stromelysin.

Актуальность проблемы. Матриксные металлопротеиназы (ММП) открыты в начале XX века. Затем стали появляться сообщения о ведущей роли ММП в ряде важных процессов в организме, в том числе колебаниях артериального давления, аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Крона) и др.

Существуют весомые аргументы в пользу предположения, что матриксные металлопротеиназы являются главными индукторами тканевого ремоделирования. ММП принадлежат к семейству эндопептидаз, которые содержат 27 членов. Они содержат цинк, зависят от кальция и могут разрушать и реконструировать белки, образующие внеклеточный матрикс. Внеклеточный матрикс (ВКМ) является дополнительной площадкой не только для осуществления дополнительных клеточных и тканевых процессов, но и других функций и процессов. К примеру, посредством элементов внеклеточного матрикса происходят регулирование цикла и подвижности клеток, апоптоз, также распределение факторов роста и интеграция сигналов в клетки, а при сбое в работе ММП развиваются различные болезни и гибнут клетки, то есть нарушается процесс ремоделирования. ВКМ состоит из сотен молекул, включая протеогликаны, гликозаминогликаны, структурные белки (коллаген и эластин), белки адгезии (фибронектин и ламинин) и протеазы (матриксные металлопротеиназы). ММП также участвуют в различных биологических и физиологических процессах, которые регулируются гормонами, факторами роста и цитокинами .

Стало известно, что регуляцией фермента в состоянии неактивной фазы управляет «цистеиновый выключатель». Изначально матриксные металлопротеиназы в организме синтезируются как проферменты (проММП), в последующем происходит активация посредством протеолитических и не протеолитических соединений представителя тяжелых металлов – ртути ($HgCl_2$; 4-аминофенилацетат ртути), додецилсульфатом натрия и хаотропными агентами. Как правило, пропептид в составе фермента контролирует его активность. Происходит данный процесс в каталитическом домене при взаимодействии с цинком с последующим образованием координационной связи. Фермент остаётся в неактивной фазе из-за нейтрального положения молекулы воды в пропептиде, который не связывается с ионом цинка. Активацию матриксных металлопротеиназ можно провести отщеплением пропептида от каталитического домена. Один из возможных сценариев достижения этого – автокатализ или взаимодействие с другими представителями матриксных металлопротеиназ.

В лаборатории Longley методом рентген-кристаллографии созданы структуры каталитических доменов ММП, а позже – кристаллическая структура молекул коллагеназы. В настоящее время с развитием молекулярной диагностики методом спектроскопии определены следующие разновидности структуры: ММП-13, ММП-14, ММП-16, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-10, ММП-11, ММП-12. Неполностью изучены структуры про-ММП-3 и про-ММП-9. Изучался механизм соединения молекул ММП и ТИМП, их соотношения, что является главным механизмом изучения в поиске новых ингибиторов .

Желатиназы (ММП-2 и ММП-9) участвуют в различных клеточных процессах, включая ангиогенез и нейрогенез; эти протеазы изменяют молекулы базальной пластинки, что впоследствии приводит к гибели клеток. Стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11) представляют собой небольшие протеазы, которые разрушают сегменты ВКМ. Матрилизины (ММП-7 и ММП-26) обрабатывают молекулы клеточной поверхности и расщепляют компоненты ВКМ. МТ-ММП обладают коллагенолитической активностью и могут активировать некоторые протеазы и компоненты клеточной поверхности. ММП также подразделяются на восемь групп в соответствии с их структурой; пять из них секретируются и три связываются с мембранами (МТ-ММП) [9].

Результаты структурного анализа ММП, полученные в лабораториях различных авторитетных научных центров, выявили 6 общих доменов в их строении, что показывает общность их структуры. Каждый домен в структуре ММП выполняет определенную роль и обеспечивает ту или иную функцию молекулы. Ключевую роль в составе молекулы играет сигнальный N-концевой домен. Другой домен, называемый Pro-домен, имеющий определенную последовательность аминокислот в составе, контролирует состояние активности ионов цинка, выполняющих роль катализатора в биохимических процессах, протекающих с участием ММП. Каталитический домен регулирует положение полипептидной цепочки в процессе биохимической реакции, косвенно взаимодействует с цинком и участвует в катализе. Домен в форме петли под названием линкерный (англ. “link” – соединять) имеет в составе огромное количество остатков аминокислоты, пролин регулирует образование молекулярных связей. Координация вновь образованных связей с таргетными ингибиторами, выполняющими конкретные роли, осуществляется посредством гемопексинового домена. Исключительно у ММП мембранного типа содержится самый последний вид доменов, называемый трансмембранным. Данный домен имеет в составе трансмембранные и цитоплазматические участки, а также

различные гликолипиды.

Список литературы.

1. Базарова Н. С. НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ У ДЕТЕЙ, СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЕ //Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi. – 2024. – Т. 15. – №. 2. – С. 75-80.
2. Sobirzhanovna B. N. NEW ASPECTS OF PATHOLOGY AND NORMS OF MATRIX METALLOPROTEINASES //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2024. – Т. 2. – №. 3. – С. 34-37.
3. Базарова Н. С. ПОСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛАМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ, СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЕ //Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi. – 2024. – Т. 15. – №. 2. – С. 69-74.
4. Sobirjonovna B. N. BOLALARDA NEFRITIK SINDROM HAQIDA ZAMONAVIY QARASHLAR //Лучшие интеллектуальные исследования. – 2024. – Т. 13. – №. 4. – С. 51-54.
5. Собиржановна Б.Н. РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ //Web of Medicine: Журнал медицины, практики и сестринского дела. – 2024. – Т. 2. – №. 3. – С. 26-29.
6. Sobirjonovna B. N. et al. FARMATSEFTIKA SANOATIDA (CAPPARIS SPINOSAL) KOVUL O'SIMLIGINI ISHLAB CHIQRISHNI TAKOMILLASHTIRISH //Лучшие интеллектуальные исследования. – 2024. – Т. 13. – №. 4. – С. 64-66.