

Tiedekunta/Osasto x Fakultet/Sektion x Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen/Biokemia		Laitos x Institution x Department Biotieteiden laitos	
Tekijä - Författare Valtanen, Heli Johanna			
Työn nimi - Arbetets titel Tyyppi IV kollagenaasit			
Oppiaine x Läroämne x Subject Biokemia			
Työn laji x Arbetets art x Level Pro Gradu-tutkielma		Aika x Datum x Month and year helmikuu, 1997	Sivumäärä x Sidoantal x Number of pages 52
Tiivistelmä x Referat x Abstract <p>Matriksimetalloproteasit ovat soluväliainetta ja tyvikalvoja hajoittava entsyymiperhe. Niiden nimitys johtuu siitä, että ne tarvitsevat aktiivisuuteensa sinkkiä. Matriksimetalloproteaseja tunnetaan yhteensä 14 kappaletta. Ne muodostavat rakenteltaan hyvin yhtenäisen proteaasiperheen, joka jakautuu neljään alaryhmään. Yksi alaryhmistä on tyyppi IV kollagenaasit. Tyyppi IV kollagenaasit poikkeavat hieman rakenteeltaan toisista matriksimetalloproteaseista. Ne sisältävät yhden ylimääräisen domeinin, joka muistuttaa fibronektiini II:sta. Lisäksi Tyyppi IV kollagenaasit pystyvät sitoutumaan TIMP:iin (Tissue Inhibitors of Matrix metalloproteinases) jo latenteissa promuodoissa. Muut matriksimetalloproteasit sitoutuvat vain aktiivisessa muodossa TIMP-molekyyleihin. Tyyppi IV kollagenaaseja ovat 92 kDa kollagenaasi (MMP-9) ja 72 kDa kollagenaasi (MMP-2). Sytokiinien vaikutus niiden geenien ekspressioon poikkeaa toisistaan.</p> <p>Matriksimetalloproteasien tehtävä soluväliaineen ja tyvikalvojen hajoituksessa on tarkkaan säädelty tapahtuma. Niiden aktiivisuutta säädellään kolmella tasolla: Geeni ekspressiossa, aktivaatiossa ja luonnollisten inhibiittoreiden välityksellä. Kaikki matriksimetalloproteasit eritetään tsymogeeninä ja niiden aktivaatio tapahtuu peri- tai ekstrasellulaarisessa tilassa. Useat transformoidut ja tuumorisolulinjat tuottavat tyyppi IV kollagenaaseja ja muita matriksimetalloproteaseja. Matriksimetalloproteaseja eritetään normaalisti vähän. Niiden pitoisuuden on havaittu nousevan plasmassa useiden sairauksien yhteydessä kuten syövän, MS-taudin ja reuman. Metalloproteasit välittävät näiden tautien patogeneesiä. Metalloproteasien etenkin tyyppi IV kollagenaasien ekspression on todettu vaikuttavan syöpäsolujen kykyyn invasoitua keinotekoisien tyvikalvon läpi sekä muodostaa spontaaneja ja kokeellisia metastaaseja eläinmalleissa.</p> <p>Matriksimetalloproteaseille on suunniteltu useita synteettisiä inhibiittoreita. Tässä työssä on 92 kDa tyyppi IV kollagenaasin tutkimiseen käytetty faagikirjastoista selektoituja peptidi-inhibiittoreita, joiden sekvenssit ovat CLRSGRGC ja CTTHWGFTLC. Peptideistä valmistettiin peptidiaffiniteettipylväät. Peptidiaffiniteettipylväillä pystyttiin eristämään 92 kDa kollagenaasia, jonka lisäksi koeluoitui proteiineja tai proteiinikomplekseja. Näiden proteiinien koko oli 150-180 kDa. CLSGRGC sekvenssi on myös 92 kDa kollagenaasissa sen karboksyylipäässä. Sillä näyttää olevan merkitystä entsyymien dimerisaatiossa, koska pylvästä eluoiduissa fraktioissa dimeerisen muodon osuus on huomattavan paljon suurempi kuin alkuperäisessä näytteessä. Invasiivien fibrosarkooma solulinjan HT-1080 migraatiota ja invaasiota pystyttiin estämään <i>in vitro</i> CTTHWGFTLC peptidillä.</p>			
Avainsanat x Nyckelord x Keywords matriksimetalloproteasi, tyyppi IV kollagenaasi, soluväliaine, invaasio, metastaasi			
Säilytyspaikka x Förvaringsställe x Where deposited Helsingin yliopisto Biotieteiden laitos Biokemian osasto			
Muita tietoja x Övriga uppgifter x Additional information			