

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ ЗУБА

Владимирова Мария Дмитриевна

студент, Смоленский государственный медицинский университет, РФ, г. Смоленск

Веселков Степан Андреевич

студент, Смоленский государственный медицинский университет, РФ, г. Смоленск

Введение

Изучение молекулярных аспектов различных физиологических и патологических процессов с последующей разработкой патогенетически обоснованных методов терапии, несомненно, является актуальной задачей современной медицины. Особый интерес представляют исследования системы протеолитических ферментов, в частности семейства матриксных металлопротеиназ (Matrix metalloproteinases, MMPs) и их ингибиторов. Определение особенностей функционирования и регуляции этих ферментов при различных заболеваниях позволит не только расширить представления о патогенезе, но также обосновать и внедрить в практическую медицину новые методы лечения.

Определение, строение и классификация ММП

Матриксные металлопротеиназы (ММП, MMPs) — семейство внеклеточных протеиназ. Свое название MMPs получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса; относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, так как содержат в активном центре Zn^{2+} .

Все члены семейства обладают общими характерными чертами:

1. Относятся к кальций зависимым протеиназам, ингибируются хелатными агентами.
2. Каталитический домен всех MMPs содержит одинаковый мотив, в котором три остатка гистидина связывают атом цинка в активном центре.
3. Гидролизуют один или несколько компонентов матрикса и базальных мембран.
4. Секретируются в виде проферментов (про-MMPs), пропептидный домен содержит консервативную последовательность, которая отвечает за активацию про-MMPs.

В настоящее время в литературе описано около 30 ММП. Все семейство белков обладает некоторыми общими характерными чертами. В то же время на основании данных по структурной организации и субстратной специфичности в семействе MMPs выделены подсемейства:

Матриксные металлопротеиназы эмали

Матриксная металлопротеиназа 20 (эмалевая металлопротеиназа или энамелизин) это энзим который закодирован в человеческом гене ММП-20, содержащем 10 экзонов и являющимся частью кластера матричных генов металлопротеиназы, которые локализуются в хромосоме человека 11q22.3. ММП-20 имеет решающее значение для нормального формирования эмали, так как мутации в гене ММП-20 у человека вызывают аутосомно-рецессивный несовершенный амелогенез, состояние с мягкой пористой эмалью, содержащей остаточный белок. [7]

Формирование эмали начинается на секреторной стадии, когда амелобласты закладывают

органическую матрицу с последующим немедленным и одновременным зарождением аморфного минерала фосфата кальция в виде длинных тонких лент, примыкающих к секреторным граням амелобластов. Матрица выделяется в будущее эмалевое пространство и состоит из нескольких белков: амелогенина, эмалина, амелобластина и амелотина; наряду с протеазами, такими как матриксная металлопротеиназа 20 (ММП-20) и Калликреин-4 (КЛК-4). ММП-20 секретируется на первой стадии амелогенеза и участвует в расщеплении специфических доменов в белках эмалевого матрикса. Минерализация эмали завершается на стадии созревания, когда КЛК-4 секретируется, чтобы полностью переварить внеклеточный матрикс, что приводит к упрочнению ткани, позволяя кристаллитам апатита эмали расти в толщину и заполнять пространство.

Матриксные металлопротеиназы дентина

Металлопротеиназы дентина – это группа протеолитических ферментов, которые выделяются из минерализованного матрикса дентина и имеют способность гидролизовать органическую матрицу деминерализованного дентина. Причиной деградационного влияния на дентин является нарушение баланса между ММП и их ингибиторами.

В функциональном плане ММП дентина достаточно разнообразны: они могут разрушать компоненты внеклеточного матрикса (фибриллярный и нефбриллярный коллаген, фибронектин, ламинин и гликопротеины основной мембраны), также ММП играют важную роль в процессе дентиногенеза, воспаления пульпы зуба и прогрессирования кариозного поражения. Одонтобласты вырабатывают и выделяют в матрикс дентина ферменты из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП): ММП-2 (желатиназу А), ММП-9 (желатиназу В), коллагеназу 2 (ММП-8), мембранно-ассоциируемую ММП-14 (MT1-MMP), энамелизин (ММП-20) и катепсин D. ММП-2 и ММП-9 локализуются главным образом в интратубулярном пространстве коллагеновой фибриллярной сети и вдоль коллагеновых волокон. Что касается кариеса, ММП могут активироваться при кислотном значении pH, вызванном кариесогенными бактериями, выделяющими молочную кислоту (лактат). Кислоты, выделяемые бактериями, снижают значение pH и в дальнейшем вызывают активацию про-ММП дентина. Активированные нейтральные протеиназы могут перерабатывать деминерализованный дентинный матрикс после нейтрализации pH буферными системами слюны.

На сегодняшний день большое внимание обращает на себя проблема прочности и долговечности адгезивного соединения. Известно, что со временем оно подвергается деградации под действием таких элементов, как матриксные металлопротеиназы дентина. ММП участвуют в деградации коллагеновых волокон, недостаточно пропитанных адгезивом во время формирования гибридного слоя. Эта деградация подвергает опасности целостность интерфейса, созданного пропитыванием деминерализованного дентинного субстрата мономером адгезива.

Матриксные металлопротеиназы пульпы

В тканях пульпы обнаружены ММП 1, -2, -8, -9, -10, -11, -14, -15, -16, -19 и их ингибиторы TIMP-1, -2, -3, -4. Наиболее активна коллагеназа-3 (ММП-13), которая определяется в условиях патологии и физиологических процессах. В пульпе зуба матриксные металлопротеиназы синтезируются одонтобластами.

ММП-1 (коллагеназа-1, коллагеназа фибробластов) свое название получила из-за способности расщеплять коллаген I типа. Активированная ММП-1 расщепляет коллагены I, II, III, VII, VIII, X типа, желатин, казеин, агрекан, энтактин, перлекан, внутриклеточные протеины. ММП-1 (наряду с ММП-2) участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса периодонта. ММП-2 (желатиназа-А) синтезируется в основном фибробластами, участвует в деминерализации дентина. Данный фермент активируется с помощью автолиза, который имеет концентрационно-зависимый характер, степень которого возрастает в присутствии гепарина. ММП-8 (коллагеназа-2, нейтрофильная коллагеназа) секретируется нейтрофилами и их предшественниками, за что и получила такое название. Различные вещества, такие, как IL1 β , IL8, TNF α , активируют ММП-8 в очаге воспаления и стимулируют их высвобождение. ММП-9 (коллагеназа-4, желатиназа-В) была обнаружена в нейтрофилах, хондроцитах, макрофагах,

фибробластах, одонтоблстах. Она еще лучше, чем ММР-2 гидролизует желатин, а также коллагены I, II, III, V, VI, X типа, эластин, агрекан, фибронектин, остеонектин, плазминоген. ММР-13 (коллагеназа-3) секретируется эпителиальными клетками в ответ на действие различных экзогенных факторов, а также фибробластами, макрофагами. ММР расщепляет коллагены I, II, III, IV, IX, X, XIV типа, желатин, агрекан, фибронектин, остеонектин.

Заключение

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) играют важную роль в физиологических и патологических процессах, таких как эмбриогенез, репарация тканей, неоангиогенез, в процессах опухолевой трансформации и метастазирования при различных злокачественных заболеваниях. Ингибиторы этих ферментов применяются в качестве терапевтических средств в различных областях медицины.

Список литературы:

1. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полостей рта: учебное пособие / Вавилова Т.П. 2-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 208 с.
2. Жигулина В.В. Матриксные металлопротеиназы при пародонтите/ Жигулина В.В., Румянцев В.А.// Вестник ТвГУ. Серия "Химия" – 2016 - № 3 – С.134-144
3. Николаев Д. А. Адгезивные системы: что необходимо знать практикующему стоматологу? / Д. А. Николаев // Dental Magazine. — 2014. — № 3 (123). — С. 88—91.
4. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation / Papagerakis L. Y. [et al.] // Biol. Chem. — 2008. — Vol. 389, N 6. — P. 695-700.
5. Matrix metalloproteinase-20 mediates dental enamel biomineralization by preventing protein occlusion inside apatite crystals/ Prajapati S, Tao J, Ruan Q, De Yoreo JJ, Moradian-Oldak J// Journal Biomaterials. – 2016 - N 75. - P. 260-270.