

Выращивание новых зубов — хоть в три ряда, по желанию, уже не за горами. Ученые обнаружили гены, которые отвечают за формирование зубной эмали и рост целых зубов. И смогли по своему усмотрению либо лишить животных зубов, либо вырастить зубы где попало.

Исследователи из Цюрихского университета (University of Zurich) под руководством профессора Тимиоса Митсиадиса (Thimios Mitsiadis) выяснили, что зачаток лица и зубной системы формируется в период внутриутробного развития из эпителия и мезенхимы зародыша. Нарушение этого процесса приводит к развитию челюстно-лицевых патологий — дефектов развития зубов, заячьей губы и волчьей пасти.

Ученые решили провести исследования на специальных трансгенных мышах, чтобы выяснить схему временного и пространственного вовлечения генов в развитие зубной системы и лица. А заодно и точно определить, какие гены отвечают за кариес и разрушение зубной ткани.

Беззубые мыши

□

Для эксперимента у подопытных животных искусственно нарушили фактор транскрипции гена Tbx 1. Отсутствие этого гена играет принципиальную роль в развитии синдрома Ди Джорджи, при котором у человека развивается ряд уродств сердца, тимуса, паращитовидной железы, лица и зубов. А также зубной эмали, которую авторы работы называют «самой твердой органической тканью».

Зубная эмаль, по словам исследователей, формируется путем минерализации определенных белков, которые выделяются эпителиальными клетками зуба – амелобластами. Эти клетки производят эмаль до того момента, когда зуб начинает прорезаться из десны.

Выяснилось, что у мышей с отключенным Tbx 1 обнаружился недостаток и в эмали, и в амелобластах. Правда, лабораторные животные прожили не очень долго и ученым пришлось заканчивать эксперимент на долгоживущих культурах тканей, которые и позволили проследить рост зубов до полной зрелости.

Связь между производством эмали и генами обнаружили и коллеги Митсиадиса из Орегонского университета. Правда, по их данным, на нехватку эмали влияет отключение фактора транскрипции другого гена — Stip 2.

Зубы из стволовых клеток

□

Ученые из Цюриха также выяснили, что Tbx 1 вовлечен в производство стволовых клеток зубного эпителия, которые в свою очередь формируют амелобласты. Поэтому Митсиадис считает, что в некоторых случаях для восстановительной терапии при генетических аномалиях зубов можно использовать стволовые клетки. «Эти клетки в будущем могут пригодиться для новых технологий трансплантации, – объясняет профессор, — понимание генных механизмов, которые управляют ростом и восстановлением зубов, позволит нам производить новые продукты и ткани для замены травмированных и больных зубов. Хотя только на стволовые клетки ставку делать не стоит».

Мыши с волчьей пастью и акульими зубами

Исследователи из Медицинского центра Рочестерского университета (University of Rochester Medical Center), которыми руководит доктор Руланг Джанг (Rulang Jiang), решили не останавливаться на изучении особенностей происхождения зубной эмали. Они решили узнать, как растут сами зубы. И для этого тоже обратились к периоду формирования лица во время развития плода.

Для науки снова пришлось «страдать зубами» лабораторным мышам. Ученые вывели модифицированных животных, у которых «выключили» ген Osr 2 — по-видимому, «коллегу» Tbx 1. В его «зону ответственности» входила профилактика деформации зубов и появления волчьей пасти — врожденного дефекта, при котором две половины нёба не соединяются, образуя щель.

«Выбивание» *Osr 2* привело к тому, что мышата появлялись на свет с волчьей пастью. Помимо этого у них выросли зубы за пределом нормальной линии роста. Этот факт так заинтересовал Джанга, что он решил оставить волчью пасть на время в покое и сосредоточился на изучении путей роста зубов.

Первым признаком формирования зубов у эмбрионов млекопитающих служит утолщение эпителия вдоль линии челюсти. Это говорит о том, что сформировалась группа клеток, которую называют зубной пластинкой. Так как все зубы формируются впоследствии из этой пластинки, ученые предположили, что какое-то специальное качество эпителиальных клеток делает их пригодными для данного процесса. Предыдущие исследования показали, что зубы могли появляться из эпителия, который обычно не задействован в зубной пластинке. Но как проявлялись сигналы для роста зубов вне границ зубного ряда, ученые не знали.

Исследования в других лабораториях также показали, что для инициирования роста зубов нужен костный морфогенетический белок *Wnt 4*. У него есть собственный «усилитель сигнала» — белок *Msx 1*. Поэтому Джанг с коллегами предположил, что есть некоторый неизвестный фактор, который ограничил у мышей с недостатком *Osr 2* рост зубов в один ряд, блокируя *Wnt 4*.

Дальнейшее исследование показало, что концентрация активного гена *Osr 2* увеличивается в зачатке челюстей по направлению от щеки к языку. А концентрация *Wnt 4* увеличивается в обратном направлении. Причем если *Osr 2* не работает, то активность *Wnt 4* распространяется за пределы зубного ряда, а не ограничивается только зубной пластинкой. И тогда зубы могут вырастать далеко за пределами «традиционного» для млекопитающих зубного ряда.

Где расти зубам

□

На этом Джанг опять же не остановился. Он решил выяснить, почему у млекопитающих между зубами есть расстояние. И почему иногда его нет и смежные зубы выглядят сплавленными между собой. Поэтому исследователи вновь взялись за мышей, у которых удалили и ген *Osr 2*, и ген *Msx 1*.

Экспериментальным мышам, у которых не хватало только *Msx 1*, не смогли вырастить ни один зуб. А тем, у кого «выключили» оба белка, вырастили только первые коренные зубы. Эксперимент позволил ученым говорить о том, что даже если нет ставящего зубы

на место Osr 2, то белка Wnt 4 вполне хватает, чтобы что-то во рту все-таки выросло. А вот без Msx 1 сигнал Wnt 4 не усиливался настолько, чтобы началось строительство следующего зуба в ряду.

Профессор Джанг предположил, что Wnt 4 сотрудничает с другими факторами формирования зубов и помогает создать «демаркационную зону» вокруг каждого зуба, где уже ничего не растет. Когда зуб почти созрел, Msx 1 уменьшает уровень запрета на рост и начинается развитие следующего зуба, управляемое Wnt 4.

Так как растут не только зубы, но и челюсть, каждый зуб должен получить сигнал, что кость челюсти уже достаточно для него отросла. Тут, по словам Джанга, и кроется механизм формирования волчьей пасти.

В планах команды из Рочестера – точно отследить генетическую цепь, которая управляет копированием зубов и развитием неба. Ну и, чтобы не отставать от коллег из Цюриха, понять, как можно применить стволовые клетки для лечения волчьей пасти. И выращивания зубов на пустом месте.

Теперь зубы можно выращивать в пробирке

□

Как говорилось в одной поговорке, зубы дело наживное. Но скоро, похоже, можно будет нажить не искусственные зубы, а настоящие. Только зубы выращенные в пробирке. Об этом нам заявили японские ученые.

Японские ученые сообщили о том, что им удалось заменить мышинный зуб на выращенный в лаборатории из клеток и функционирующий аналогично первоначальному.

Для выращивания полноценного зуба ученые использовали примитивные клетки, которые стоят несколько выше, чем стволовые, - мезенхимальные и эпителиальные. Инъекция клеточного материала была произведена в коллагеновый каркас поддержки всего тела.

После выращивания зуба они обнаружили, что он длиной около 1,3 миллиметра принял зрелую форму, которая состояла из полноценных частей, таких как дентин, пульпа, сосуды, периодонтальные ткани и эмаль. Затем ученые удалили резец восьминедельной мыши и имплантировали вместо него выращенный зуб. Обследование, проведенное две

недели спустя, показало, что новый зуб растет в точности как обыкновенный, он прижился и функционирует абсолютно нормально.

Выращивание зуба стало лишь первым шагом в развитии этой революционной и многообещающей технологии.

Таким образом, проведенная операция стала первым удачным опытом успешной замены целого органа биоинженерными материалами. Исследователи отмечают, что существуют два способа выращивания зуба: либо в органной культуре, либо в специальной капсуле, прикрепляемой к печени другой мыши. Процесс роста занимает 14 дней.

Данный метод позволит выращивать целые органы из одной-двух клеток, говорят исследователи, хотя и не отрицают, что им предстоит еще много работы по изучению этого поистине революционного достижения.

© <http://www.hcdc.ru/rus/tooth-new.html>