

01421
67



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS EN
FIBROBLASTOS
DEL LIGAMENTO PERIODONTAL**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

NAYELI CERVANTES GARCÍA.

DIRECTORA: C.D. VIRIDIANA LOUSTALOT ANGULO

MEXICO D.F.

NOVIEMBRE 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Gracias a su apoyo, amor y dedicación llegué hasta donde esto. Les dedico mi tesina.

A MI HERMANO:

Por el gran cariño que siempre me ha demostrado.

A MIS ABUELOS:

Que me dedicaron una parte de su vida en la cual fui muy feliz.

A MI NOVIO:

Por ser casi el hombre ideal y estar siempre a mi lado.

A MIS AMIGOS:

Porque aunque no son
muchos, los aprecio
muchísimo.

A LA DRA. VIRIDIANA:

Por la paciencia y dedicación
para enseñarme, además de
ser una buena amiga.

A LA DRA. JOVITA:

Gracias por todo el apoyo,
cariño y orientación que
siempre me brindo.

A LA DRA. AMALIA:

Por el tiempo que se tomo
para orientarme en mi tesina,
además de ser una gran
maestra.

INDICE.

Pag.

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1.- PERIODONTO

1.1.- Características Generales 8

CAPITULO 2.- ENCIÓN

2.1.- Características Generales 10

2.2.- Histología 10

CAPITULO 3.- HUESO ALVEOLAR

3.1.- Características Generales 14

3.2.- Histología 15

CAPITULO 4.- CEMENTO

4.1.- Características Generales 18

4.2.- Histología 19

4.3.- Bloquímica 20

CAPITULO 5.- LIGAMENTO PERIODONTAL

5.1.- Características Generales 22

5.2.- Histología 24

5.3.-Desarrollo 25

5.4.- Bloquímica 26

CAPITULO 6.- PROTEÍNAS

6.1.- Características Generales 30

6.2.- Estructura 31

6.3.- Propiedades de las proteínas 34

6.4.- Clasificación 35

6.5.- Formación de una proteína 35

6.6.- Funciones de las proteínas 36

CAPITULO 7.- FIBROBLASTOS

7.1.- Origen embriológico	38
7.2.- Función	39
7.3.- Morfología	40
7.4.- Fibras de colágena	41
7.5.- Unión de fibroblastos a la matriz	42
7.6.-Homeostasis del Ligamento Periodontal	42
CAPITULO 8.- EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS	
8.1.- Características Generales	45
8.2.- Elastina	45
8.3.- Fibronectina	46
8.4.- Laminina	47
8.5.- Nidogen	47
8.6.- Tenascina	48
8.7.- Vitronectina	49
8.8.- Osteopontina	49
8.9.- Osteonectina	51
8.10.-Ostecalcina	51
8.11.- Sialoproteína Ósea	52
CONCLUSIONES	54
REFERENCIAS	56
REFERENCIAS DE IMÁGENES	62



INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la estructura molecular y celular del ligamento periodontal y su interrelación con los demás tejidos periodontales, nos ayudan a entender un poco más su función, desarrollo, estructura, y regulación para mantener la homeostasis, nos da una importante base para poder elucidar como se da la regeneración del periodonto, en los cuales se involucran diversos procesos como: proliferación, migración, adherencia, selección y diferenciación de células progenitoras.

En el proceso de regeneración los componentes celulares deben interactuar con una variedad de mediadores para regular las interacciones molécula-célula, célula-matriz y célula-célula, y que con esto se cumpla el objetivo. Por lo que es de suma importancia conocer cuales son estos mediadores y como funcionan en el tratamiento de las secuelas de la enfermedad periodontal y se establezcan futuras terapéuticas con mejores resultados, ya que actualmente ésta enfermedad constituye un problema de salud pública.



CAPITULO 1

PERIODONTO



EL PERIODONTO.

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Es el conjunto de tejidos de sostén y protección de los dientes. Estos cuatro tejidos se dividen en:

1. Tejidos blandos o no mineralizados, que van a ser dos; el ligamento periodontal y la encía.
2. Tejidos duros o mineralizados; que son el cemento radicular y el hueso alveolar.

El periodonto va sufriendo cambios morfológicos y funcionales, así como variaciones con la edad.

Dentro de las funciones que realiza el periodonto se encuentran:

- Inserción y mantenimiento del diente en su alveolo óseo.
- Resistir y resolver las fuerzas que se generan en la deglución, masticación y el habla.
- Mantener la integridad de la superficie bucal, separando los medios ambientes externo e interno.
- Defensa y reparación en contra de las influencias nocivas del ambiente externo que se presenta en la cavidad bucal.
- Remodelación y regeneración debido a los cambios estructurales que se relacionan con el desgaste y el envejecimiento fisiológico (1,2).



CAPITULO 2

ENCIA



ENCÍA

Es la porción de la mucosa bucal que recubre y se adhiere al hueso alveolar y rodea la región cervical de los dientes.

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

El color de la encía depende del espesor del epitelio que está en relación con el grado de queratinización, la irrigación del corion que depende de la variedad del tejido conectivo, la población de melanocitos y la síntesis de melanina.

La textura varía con la edad, región de la boca, pero en general presenta el aspecto rugoso o de "cáscara de naranja".

La consistencia varía según la región de la cavidad oral puede ser firme o móvil.

El contorno de la encía está de acuerdo a la forma de los dientes.

La posición de la encía depende de la edad, pero generalmente es a nivel cemento-esmalte (1, 26).

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS.

Epitelio Gingival Masticatorio.

Es epitelio escamoso estratificado puede ser queratinizado o paraqueratinizado, el cual se apoya sobre una lámina fibrosa densa. Este epitelio está unido al tejido conectivo por una interfaz sumamente ondulada, debido a las proyecciones papilares del tejido conectivo llamado Corion. Las crestas epiteliales son llamadas "redes de clavijas".



Se pueden distinguir los siguientes estratos celulares:

- Estrato Basal.
- Estrato Espinoso.
- Estrato Granulomatoso.
- Estrato Corneo.

Epitelio del surco.

Es la extensión del epitelio gingival oral dentro del surco gingival. Es un epitelio plano estratificado no queratinizado, compuesto por capa basal y capa espinosa.

Epitelio de Unión.

Este epitelio da protección al ligamento periodontal proporcionando la unión dentogingival. La unión epitelial consta de una lámina basal y hemidesmosomas, ambos son formados por una banda especializada de epitelio orientada longitudinalmente la cual esta en contacto íntimo con la superficie del diente formada en el proceso de la erupción dentaria (1,28).

Tejido conjuntivo.

Aproximadamente el 60 a 65% del tejido conectivo es colágena tipo II, reticulita y escasas fibras elásticas, además de fibras de elaurina y de Oxitalan.

La sustancia intercelular amorfa contiene glucosaminoglucanos neutros (condroitin sulfato) y ácidos (ácido hialuronico) y glucoproteínas.



Además de encontrar en la lámina propia células como: Fibroblastos en un 5% del total, otras células como leucocitos, macrófagos en un 3% y el resto del volumen son elementos vasculares, nervios y sustancias primarias compuestas de varias glucoproteínas y proteoglicanos (16, 17).



CAPITULO 3

HUESO ALVEOLAR



HUESO ALVEOLAR.

El proceso alveolar es la parte del maxilar y la mandíbula que sostienen los dientes y esta se divide en dos partes la porción basal y el proceso alveolar propiamente dicho. Los procesos alveolares contienen las cavidades que alojan las raíces de los elementos dentarios (28).

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

La forma de la apófisis alveolar depende de la posición y de la alineación de los dientes, ya que el contorno óseo se adapta a la prominencia de las raíces y a las depresiones verticales.

El contorno de la cresta alveolar es de forma puntiaguda en los espacios interproximales.

La parte de la apófisis alveolar que se halla entre las raíces de los dientes contiguos recibe el nombre de tabique interdental, que es de forma triangular con el vértice en el espacio interproximal. Cada tabique está compuesto de hueso esponjoso limitado por las paredes alveolares de dientes vecinos y las tablas corticales vestibular y lingual.

Además de componerse la apófisis alveolar del tabique interdental, también se compone de la pared interna de los alveolos, de hueso delgado compacto, de hueso alveolar de sostén (44, 47).

La pared del alveolo está formada por hueso laminar, y parte de este hueso está organizado en sistemas Haversianos y hueso fasciculado.



La pared ósea de los alveolos denominada lámina dura se encuentra perforada por una gran cantidad de conductos que contienen vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, estableciéndose así la unión entre el ligamento periodontal y la parte esponjosa del hueso alveolar (20,26).

HISTOLOGÍA.

El tejido óseo es un tipo de tejido conectivo. Contiene un 60% de sustancias minerales, 20% de agua y 20% de componentes orgánicos. Alrededor del 90% de la matriz orgánica esta representado por fibras de colágeno tipo I y el 10% restante por glucoproteínas, forfoproteínas y proteoglicanos. Las sustancias no colágenas del tejido óseo son la osteonectina, la proteína GLA ósea (osteocalcina) y la proteína GLA de la matriz que posee ácido γ -carboxiglutámico, la oseopontina, la proteína morfogenética ósea (BMP), los proteoglicanos I y II, así como componentes de la sangre y factores de crecimiento.

El hueso alveolar está compuesto por osteocitos situados dentro de cavidades o lagunas, en una matriz inercelular calcificada.

Los osteocitos tienen prolongaciones citoplasmáticas dentro de diminutos canaliculos que los comunican con los vasos sanguíneos. Los canaliculos forman un sistema anastomosado en toda la substancia intercelular del hueso que trae oxígeno y sustancias nutritivas al osteocito, eliminando también productos metabólicos de desecho.



La matriz intercelular tiene un componente inorgánico y otro orgánico. El inorgánico en forma de red cristalina consiste en sales de calcio, fosfato alfa tricalcico, carbonato y citrato de calcio: fósforo, magnesio y cantidades pequeñas de potasio, sodio, cloro, fluor y hierro.

El componente mineral más abundante del tejido óseo son los cristales de hidroxiapatita, luego le sigue el carbonato de calcio y en menor cantidad otras sales.

La porción orgánica de la matriz consiste especialmente en colágena con cantidades pequeñas de mucopolisacáridos (26,44,49).



CAPITULO 4

CEMENTO



CEMENTO.

El cemento es tejido conectivo calcificado que cubre la raíz del diente desde la unión amelocementaria hasta el ápice.

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

El cemento se encarga de proveer anclaje al diente dentro del alveolo, además mantiene la relación oclusa con la constante aposición a nivel apical, es capaz de reparar fracturas simples y protege las terminaciones de los túbulos dentarios.

El cemento radicular esta clasificado en 5 tipos:

Cemento acelular afibrilar.- Se localiza en la unión amelocementaria. Es una matriz homogénea sin células ni fibras.

Cemento acelular con fibras extrínsecas.- Es el cemento que cubre desde la porción cervical hasta el tercio medio del diente, no hay células pero contiene fibras de Sharpey.

Cemento celular con fibras intrínsecas.- Su localización es en la zona apical e interradicular, además en procesos de regeneración y reparación. Están presentes cementocitos y fibras de colágena.

Cemento acelular con fibras intrínsecas.- Este cemento se encuentra en zonas apicales e interradiculares, pero no existen células en esta zona.

Cemento celular combinado estratificado.- Contiene fibras intrínsecas, extrínsecas y cementocitos. Encargándose de la reparación y el anclaje (21,33, 44, 49).



HISTOLOGÍA.

La vaina epitelial de Hertwig es una bicapa de células del epitelio reducido del esmalte que va desintegrando, y al irse formando las grietas hay un contacto entre la dentina recién formada y el tejido del folículo dental, derivando células que formaran el cemento.

Estas células formaran primero las fibras intrínsecas de colágena llamándose fibras principales, que van paralelas al eje mayor de la raíz del diente y posteriormente forman las fibras extrínsecas. Al terminar la formación del cemento, habrá una constante aposición de cemento estimulada por la función masticatoria.

Las células que se encuentran en la formación del cemento son cementoblastos y fibroblastos los cuales derivan del folículo dental y se localizan cerca de la zona de aposición del cemento, teniendo características de osteoblastos.

Los cementocitos son cementoblastos que quedaron atrapados al mineralizarse la matriz del cemento, volviéndose poco activos metabólicamente.

También encontramos células mesenquimatosas del ligamento periodontal que pueden diferenciarse en fibroblastos o en cementoblastos dependiendo en donde se encuentren y el tipo de agentes inductores.



BIOQUÍMICA.

El cemento y el hueso tienen similitudes en su composición química, en el tipo de cristales, en la estructura de las fibras orgánicas, capacidad de reorganización, en el proceso de su desarrollo, pero también existen diferencias muy marcadas, en el cemento encontramos colágena tipo I y III en su matriz orgánica y en el hueso solo encontramos colágena tipo I y en menor cantidad.

El cemento contiene proteoglucanos en sustancia interfibrilar que aparece como único producto genético de los cementoblastos. Los glucosaminoglucanos que encontramos en el cemento son el condroitín sulfato en mayor cantidad, pero también encontramos dermatín sulfato, hialuronidasa y heparín sulfato.

El cemento es un enorme depósito de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado del cemento y el factor de crecimiento fibroblástico (3,4,5,8).



CAPITULO 5

LIGAMENTO PERIODONTAL



LIGAMENTO PERIODONTAL.

El ligamento periodontal es tejido conectivo estrecho y largo que se encuentra entre el hueso alveolar y el cemento rodeando la raíz del diente. Se continúa con el tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares, a través de los canales vasculares del hueso alveolar.

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

El ligamento periodontal está compuesto por haces de fibras y células de tejido conjuntivo, restos epiteliales, vasos sanguíneos, linfáticos y nerviosos.

Las fibras de soporte o fijación son fibras de colágena, y la distribución es la siguiente:

Fibras Transeptales. Se localizan interproximal sobre la cresta alveolar para posteriormente penetrar en el cemento del diente adyacente. Se reconstruyen aún después de pérdida ósea.

Fibras de la cresta alveolar. Estas fibras se disponen de una manera radial, y se extienden oblicuamente desde el cemento hasta la cresta alveolar. Su función principal es la de evitar la extrusión del diente, y aumenta la resistencia al movimiento lateral.

Fibras Horizontales. Estas fibras guardan una posición perpendicular al eje longitudinal del diente terminando en el hueso alveolar. Su función es la misma que las anteriores.



Fibras Oblicuas. Es el grupo más numeroso y más importante del ligamento periodontal, se extienden oblicuamente del cemento al hueso. Encargadas de soportar las fuerzas masticatorias verticales, para transformarias en tensión sobre el hueso alveolar.

Fibras Apicales. Estas fibras guardan una disposición radial alveolar del ápice, y van a regular el movimiento del diente en su alveolo.

Fibras Interradicales. Este grupo de fibras solo se encuentra en áreas de bi y trifurcación de los dientes multirradiculares.

Las fibras no son continuas del diente al hueso sino que se van entrelazando en una zona que se llama plexo intermedio, esta disposición permite acomodar los movimientos fisiológicos del diente.

También existen otro tipo de fibras secundarias o accesorias que se cree que podrían ser nuevas fibras de colágena que no se han incorporado a los haces principales por lo que se localizan aleatoriamente (4,26).

El ligamento periodontal tiene varias funciones:

Dentro de estas se encuentra la transmisión de las fuerzas oclusales al hueso alveolar, la inserción del diente al hueso alveolar, mantiene los tejidos gingivales, da la protección a los vasos sanguíneos y nervios, por envoltura de tejido blandos y la absorción de fuerzas oclusales.



HISTOLOGÍA.

Los elementos celulares identificados en el ligamento periodontal son: células endoteliales, fibroblastos, cementoblastos, osteoblastos, macrófagos de los tejidos, restos epiteliales de Malassez, cementoclastos, osteolactos y Cementículos además de elementos neurovasculares.

Los fibroblastos se encuentran entre las fibras, su función es la formación y mantenimiento de las fibras principales, especialmente en la disolución de conexiones de las fibras antiguas y estableciendo nuevas conexiones en el plexo intermedio.

Los osteoblastos se encuentran a lo largo de la pared del alveolo óseo y su función es la formación de hueso nuevo, las fibras son aseguradas al hueso por la formación de éste alrededor de sus extremidades, y a diferencia de estos, los osteoclastos únicamente se encuentran durante el proceso de resorción ósea activa.

Los cementoblastos son células del tejido conjuntivo que se encuentra en la superficie del cemento.

En el ligamento periodontal las células endoteliales tienen un papel muy importante porque es un tejido sumamente vascularizado, por eso su alto recambio metabólico.



Los restos epiteliales de Malassez representan residuos de la vaina Radicular de Hertwig, se cree que estas células están involucradas en la formación de células formadoras de cemento.

Los cementículos son cuerpos calcificados en el ligamento, su localización puede ser libre en el tejido conjuntivo, fusionadas en masas calcificadas grandes, o están unidas al cemento y forman exocementosis (4,25,28).

DESARROLLO.

Se desarrolla a partir del tejido mesenquimatoso del saco dentario el cual primero es un tejido laxo y luego se transformara en tejido conectivo fibroso.

Al iniciarse la formación de la raíz se induce también la del ligamento periodontal, después que las células de la vaina epitelial de Hertwig se han separado, esto permite que las células del folículo dentario emigren hacia la superficie externa de la dentina radicular recién formada.

Estas células foliculares migratorias se diferencian posteriormente en cementoblastos los cuales depositaran cemento sobre la superficie de la dentina. Otras células del folículo dentario se diferencian en fibroblastos, los cuales sintetizan las fibras y la matriz extracelular del ligamento periodontal.



Las fibras recién formadas quedan atrapadas en el cemento y hueso alveolar, las cuales no están definidas en su orientación.

Cuando el diente entra en oclusión los grupos de fibras se definen llamándose ligamento periodontal. (21,26,28).

BIOQUÍMICA.

La colágena es la principal proteína, representa un 50% de toda la proteína que se encuentra en el ligamento periodontal. La naturaleza bioquímica de la colágena encontrada es de tipo I, III, IV, V, XII y XIV. La más abundante es la tipo I, se encuentra en un 80% del ligamento periodontal, distribuida uniformemente.

La colágena tipo III es la segunda más común, localizándose en las fibras mayores. La colágena tipo IV ha sido localizada en las membranas basales de los restos epiteliales de Malassez, en sangre venosa y en tejido nervioso.

La colágena tipo V y VI se encuentran a lo largo del ligamento periodontal en forma de microfibrillas y alrededor de las células periodontales, pero sin formar parte de las fibras de Sharpey.

La colágena tipo XII no se sabe cual es su función real, se piensa que es organizar tridimensionalmente la matriz extracelular, expresándose en los movimientos dentarios y en los tejidos maduros. Por último la colágena tipo XIV esta asociada con las fibras de colágena mayores.



Los espacios intercelulares del ligamento periodontal están ocupados por diversas proteínas de tipo no colágena. Entre estas proteínas encontramos las fibras de oxitalan que se extienden a lo largo del ligamento periodontal en dirección apico-oclusal, las fibras están conectadas en 3 dimensiones del cemento a la periferia de los vasos sanguíneos. Las fibras de colágena junto con las de oxitalan forman la unión entre el hueso alveolar y el diente, además las fibras de oxitalan soportan, desarrollan y dan sensibilidad al ligamento periodontal.

Moléculas de adhesión como la tenascina, osteonectina, laminina y fibronectina han sido identificadas en este tejido. La fibronectina se encuentra entre las fibras de colágena y en la matriz de elementos vasculares.

La laminina se encuentra principalmente en la membrana basal de los restos epiteliales de Malassez. La tenascina esta en las "zonas de unión" localizadas cerca del cemento y del hueso alveolar. Aunque la aportación de tenascina es poca en el adulto, esta molécula de adhesión puede actuar transfiriendo las fuerzas de masticación y la tensión del soporte dental a una proteína estructural específica como la colágena.

Se encuentran otras proteínas como la osteonectina, vitronectina y la osteopontina, aunque no como componentes propios de su matriz extracelular sino en casos específicos como en la regeneración del ligamento periodontal y del hueso alveolar.



Varios proteoglicanos han sido identificados en el ligamento periodontal, los dos mas grandes son el dermatan sulfato y el controitin sulfato, pero no son los únicos que se encuentran, también esta presente el ácido hialurónico y el heparin sulfato.

El ligamento periodontal es uno de los tejidos con mayor actividad metabólica en el cuerpo y la colágena representa la mayor actividad metabólica de todas las proteínas, pero esta actividad varia dependiendo de su localización, siendo más rápido el recambio en zonas cercanas al hueso alveolar.

El fibroblasto es la célula que se encarga de producción de las proteínas y de la matriz de los tejidos, siendo diferente a los fibroblastos de otros tejidos ya que el fibroblasto del ligamento periodontal presenta un subtipo con diferente fenotipo, este se expresa con apariencia osteoblastica con alto contenido de fosfatasa alcalina, pudiendo diferenciarse en cementoblasto o producir fibras de Sharpey (2,10,13,17,24,26,28).



CAPITULO 6

PROTEÍNA



PROTEÍNA

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Las proteínas son biomoléculas formadas básicamente por carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Pueden además contener azufre y en algunos tipos de proteínas, fósforo, hierro, magnesio y cobre entre otros elementos.

Los aminoácidos son la unidad básica de las proteínas, varios aminoácidos forman una proteína. Los aminoácidos están unidos mediante enlaces peptídicos.

La unión de un bajo número de aminoácidos da lugar a un *peptido*, si el número de aminoácidos que forma la molécula no es mayor de 10, se denomina *oligopéptido*, si es superior a 10 se llama *polipéptido* y si el número es superior a 50 aminoácidos se habla ya de *proteína*.

Los aminoácidos

Los aminoácidos se caracterizan por poseer un *grupo carboxilo* (-COOH) y un *grupo amino* (-NH₂).

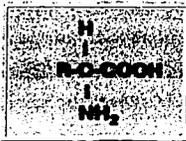


Fig.1.-Estructura de un aminoácido.(3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Las otras dos valencias del carbono se saturan con un *átomo de H* y con un *grupo variable* denominado radical R. Según éste se distinguen 20 tipos de aminoácidos.

El enlace peptídico.

Un enlace peptídico, es un enlace covalente que se establece entre el grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo amino del siguiente, dando lugar al desprendimiento de una molécula de agua. El enlace peptídico tiene un comportamiento similar al de un enlace doble, es decir, presenta una cierta rigidez que inmoviliza en un plano los átomos que lo forman.

ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS.

La organización de una proteína viene definida por cuatro niveles estructurales denominados: estructura primaria, estructura secundaria, estructura terciaria y estructura cuaternaria. Cada una de estas estructuras informa de la disposición de la anterior en el espacio.

Estructura primaria.

La estructura primaria es la secuencia de aminoácidos de la proteína. Nos indica qué aminoácidos componen la cadena polipeptídica y el orden en que dichos aminoácidos se encuentran. La función de una proteína depende de su secuencia y de la forma que ésta adopte.



Estructura secundaria.

La estructura secundaria es la disposición de la secuencia de aminoácidos en el espacio. Los aminoácidos, a medida que van siendo enlazados durante la síntesis de proteínas y gracias a la capacidad de giro de sus enlaces, adquieren una disposición espacial estable.

Existen dos tipos de estructura secundaria:

1. la α (alfa)-hélice
2. la conformación beta plegada

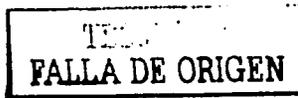
La estructura alfa se forma al enrollarse helicoidalmente sobre sí misma la estructura primaria. Se debe a la formación de enlaces de hidrógeno entre el $-C=O$ de un aminoácido y el $-NH-$ del cuarto aminoácido que le sigue.



Fig.1.2.- Estructura secundaria tipo beta.(3)

En esta disposición los aminoácidos no forman una hélice sino una cadena en forma de zigzag, denominada disposición en lámina plegada.

Ejemplos de esta estructura secundaria son la queratina, la seda o fibroína.





Estructura terciaria.

La estructura terciaria informa sobre la disposición de la estructura secundaria de un polipéptido al plegarse sobre sí misma originando una conformación globular.

En definitiva, es la estructura primaria la que determina cuál será la secundaria y por tanto la terciaria.

Esta conformación globular facilita la solubilidad en agua y así realizar funciones de transporte, enzimáticas, hormonales, etc.

La conformación globular se mantiene estable gracias a la existencia de enlaces entre los radicales R de los aminoácidos. Aparecen varios tipos de enlaces:

1. El puente disulfuro entre los radicales de aminoácidos que tiene azufre.
2. Los puentes de hidrógeno
3. Los puentes eléctricos
4. Las interacciones hidrófobas.

Estructura cuaternaria

Esta estructura explica a que se debe su forma, mediante enlaces débiles (no covalentes) de varias cadenas polipeptídicas con estructura terciaria, para formar un complejo proteico. Cada una de estas cadenas polipeptídicas recibe el nombre de protómero.



El número de protómeros varía desde dos como en la hexoquinasa, cuatro como en la hemoglobina, o muchos como la cápsida del virus de la poliomielitis, que consta de 60 unidades proteícas.

PROPIEDADES DE LAS PROTEÍNAS.

1. Especificidad.

Se refiere a su función; cada una lleva a cabo una determinada función y lo realiza porque posee una determinada estructura primaria y una conformación espacial propia; por lo que un cambio en la estructura de la proteína puede significar una pérdida de la función.

Además, no todas las proteínas son iguales en todos los organismos, cada individuo posee proteínas específicas. La semejanza entre las proteínas significa un grado de parentesco entre individuos.

2. Desnaturalización.

Consiste en la pérdida de la estructura terciaria, por romperse los puentes que forman dicha estructura. Las proteínas desnaturalizadas tienen la misma conformación, muy abierta y con una interacción máxima con el disolvente, por lo que una proteína soluble en agua cuando se desnaturaliza se hace insoluble en agua y precipita.



La desnaturalización se puede producir por cambios de temperatura, y de variaciones del pH. En algunos casos, si las condiciones se restablecen, una proteína desnaturalizada puede volver a su anterior plegamiento o conformación, proceso que se denomina *renaturalización*.

CLASIFICACIÓN DE PROTEÍNAS.

Se clasifican en :

1. HOLOPROTEÍNAS

Formadas solamente por aminoácidos. Se encuentran las proteínas globulares y las fibrosas, dentro de este último grupo encontramos a los colágenos.

2. HETEROPROTEÍNAS

Formadas por una fracción proteínica y por un grupo no proteínico, que se denomina "grupo prostético". Dentro de este grupo encontramos a las glucoproteínas, lipoproteínas, nucleoproteínas, y cromoproteínas.

FORMACIÓN DE UNA PROTEÍNA.

La mayoría de las proteínas se fabrican en ribosomas libres ubicados en el citoplasma de la célula. Este proceso se conoce con el término de traducción. Las instrucciones acerca de cuales aminoácidos deben agregarse



para una dada proteína están codificadas en moléculas de ARN que llevan el mensaje desde el ADN hasta los ribosomas (estas moléculas de ARN se denominan ARN mensajero). El código del ARN se traduce en el código de los aminoácidos.

Una vez finalizada la fabricación de la proteína, en muchos casos se agregan grupos químicos no proteicos esenciales para su trabajo. Por ejemplo, algunas proteínas llevan grupos de carbohidratos o requieren el agregado de grupos fosfato para su correcto funcionamiento.

FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS.

Las proteínas debido a su especificidad tienen diversas funciones, las cuales son:

- Estructural como la colágena, elastina y las glucoproteínas.
- Enzimática, actuando como biocatalizadores de las reacciones químicas.
- Hormonal.
- De defensa como las inmunoglobulinas, trombina y el fibrinógeno.
- De transporte.
- De reserva (53).



CAPITULO 7

FIBROBLASTOS



FIBROBLASTOS

ORIGEN EMBRIOLÓGICO

Los fibroblastos del ligamento periodontal se originan del ectomesenquima de la capa externa de la papila dental y del folículo dental, los cuales tienen grandes diferencias respecto a los fibroblastos de otros tejidos.

El mismo ligamento periodontal tiene una gran variedad de poblaciones heterogénea de fibroblastos con características funcionales específicas.

Los fibroblastos son células que tienen la facilidad de adquirir características muy particulares según su localización y por supuesto su origen.

Las células progenitoras del ligamento periodontal que se encuentran cercanos a los vasos sanguíneos en el espacio endosteal junto al hueso alveolar, tienen mayor diferenciación celular y pueden sintetizar hueso, cemento y matriz extracelular del ligamento periodontal, a diferencia de las células que están desarrollando el ligamento periodontal.

Los fibroblastos que están cercanos al hueso tienen mayor actividad de la fosfatasa alcalina, a diferencia de los fibroblastos que están más cerca del cemento.



FUNCIONES

Los fibroblastos son las células más abundantes en el ligamento periodontal, y son los responsables del metabolismo de los componentes de la matriz extracelular. Las células altamente especializadas pueden remodelar y regenerar daños del tejido (13,14,15).

Una subpoblación de fibroblastos ricos en fosfatasa alcalina pueden transformarse en cementoblastos u osteoblastos.

Los fibroblastos son los responsables de la producción de las fibras extrínsecas acelulares del cemento.

También son los responsables de mantener el ancho normal del ligamento periodontal, previniendo así el ensanchamiento del hueso y cemento hacia el espacio del ligamento periodontal.

Hay fibroblastos con capacidad fagocítica a lo largo de todo el ligamento periodontal.

La función mas importante es la de intervenir en los procesos para el control de la proliferación, diferenciación y función celular, esta regulación puede ser vía matriz-célula o célula-célula.

Varias células del ligamento periodontal producen proteínas de adhesión e interacción celular, las cuales conducen a esta regulación de actividades sistemáticas que actúan en tipos celulares específicos que expresan los receptores apropiados o mediante el flujo de algunos mediadores como el calcio que interactúa en las uniones entre fibroblastos.



Otras de las funciones importantes es la de amortiguar y regular las fuerzas mecánicas que recaen sobre el ligamento periodontal (16,17,18,21).

MORFOLOGÍA

La actividad de síntesis, su interacción adhesiva alrededor de la matriz extracelular y la tensión aplicada a los fibroblastos del ligamento periodontal determina su forma.

La mayoría de los fibroblastos tienen una actividad celular alta, elongación citoplasmática bien polarizada con extensas áreas de contacto con fibras de colágena. Tienen un largo retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi bien desarrollado, que indican un alto grado de síntesis de proteínas. El aparato de Golgi contiene muchas cisternas y folículos terminales que a su vez tienen pequeños filamentos.

Por lo que es muy rápido la formación de colágena, aproximadamente en 30 minutos la cual al ser secretada está presente alrededor de los filamentos en la zona extracelular.

Los fibroblastos presentan numerosos receptores para los diversos factores de crecimiento durante la etapa de células inmaduras y al irse diferenciando el número de receptores decae drásticamente, por lo que los receptores de los factores de crecimiento son los responsables de mantener su relativo estado indiferenciado, funcionando así como un regulador negativo (26,28,30,31).



FIBRAS DE COLÁGENA.

Los fibroblastos no son los únicos responsables de la formación de las fibras de colágena, pero si de la renovación de estas.

Dentro de las vesículas de los fibroblastos se observan las fibras estriadas de colágena, y en ese mismo lugar se observa ácido fosfórico, esto indica que los fibroblastos están relacionados con la digestión lisosomal de las fibras de colágena, por lo que se dice que son capaces de fagocitar y degradar colágena del medio extracelular en su interior.

Durante el desarrollo de las fibras principales los fibroblastos presentan polaridad citoplásmica a lo largo de la raíz dental y el hueso alveolar, ocasionando depósitos de colágena y proteoglucanos en la matriz extracelular.

La secreción de colágena ocurre a lo largo del hueso y el cemento, estableciendo la orientación y forma de la estructura tridimensional de la red de fibras durante el desarrollo del ligamento periodontal y las subsecuentes reparaciones.



UNION DE FIBROBLASTOS A LA MATRIZ.

La presencia de la red de actina y el estrés en las fibras dotan a los fibroblastos con un alto grado de contractilidad, mediante el cual pueden ejercer fuerzas traccionales en la matriz extracelular. Esta adhesión se da mediante la unión de receptores para colágena y fibronectina a la célula que ha migrado.

La tensión de la matriz extracelular es transmitida a los receptores de los fibroblastos y esto altera la actividad celular, los fibroblastos responden al incremento de la tensión mediante la alta regulación de la expresión de interleucina -1α e interleucina- 1β y por la secreción de prostaglandinas E_2 . La tensión transmitida a los fibroblastos causa alteración en el guanosin trifosfato, el cual regula la cascada de enzimas que inducen los cambios morfológicos y funcionales celulares.

Los fibroblastos con una alta movilidad tienen sus receptores distribuidos difusamente, mientras que en células estacionarias los receptores están colocados en filas distribuidos con actina citoplásmica y fibronectina extracelular (27,29,34,42).

HOMEOSTASIS DEL LIGAMENTO PERIODONTAL.

Al aplicar una fuerza externa los fibroblastos aumentan la entrada de iones de Calcio intracelular, y hay cambios en la polimerización de los filamentos de actina, esto se debe a que se causa un extendimiento de la membrana celular de los fibroblastos por el incremento de la permeabilidad para los canales de ion calcio.



Esto a su vez causa el reclutamiento de actina fosforilada, la cual desencadena la mecanoprotección, refuerza la corteza de la membrana para que no se rompa la membrana, aumenta la fuerza de las uniones citoesqueléticas de la matriz extracelular y extiende la desensibilización de la actividad de los canales iónicos.

Las células del subtipo osteoblastico producen nódulos de mineralización, mientras mantienen el fenotipo fibroblastico.

En la reparación, los fibroblastos nuevos derivan de células progenitoras perivascularas que están adyacentes al ligamento periodontal normal. Esta migración al área de reparación es facilitada por la presencia de la red de fibrina y fibronectina. Las nuevas fibras de colágena son fijadas rápidamente y frecuentemente sin una orientación funcional (26,37,38,41,42,47).



CAPITULO 8

EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS

DE LA MATRIZ

EXTRACELULAR



EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR.

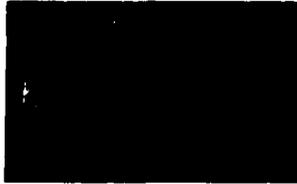


Fig.3.1.-Inmunodetección de fibronectina, tinción de actina y núcleos.(1)

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

A parte de la colágena y proteoglucanos hay otros componentes proteicos presentes en el ligamento periodontal. Estas moléculas contribuyen a la arquitectura estructural, pero también juegan un importante papel en la regulación de la actividad celular y en las funciones del tejido y la matriz extracelular. Se encuentran en pocas cantidades pero son importantes para el desarrollo del periodonto, así como para su reparación y en las patologías (46,47).

ELASTINA

Es una proteína fibrosa, que se encuentra en el ligamento periodontal en poca cantidad. Este tejido elástico esta compuesto de 2 componentes, uno amorfo necesario para cualquier estructura regular en un 90% y una suma variable de estructura microfibrilar que esta alrededor de la estructura amorfa, estas microfibrillas participan en la formación de fibras elásticas, ya que contienen muchas glucoproteinas como la fibrilina.



La elastina es una proteína muy insoluble. Un 30% de los residuos de aminoácidos es glicina, similar a la colágena, además contiene hidroxiprolina. El precursor de la elastina es la tropoelastina el cual es insoluble a temperatura corporal, y no tienen grandes propiedades.

La regulación de los genes de elastina esta dada por glucocorticoides, factor de crecimiento similar a insulina los cuales aumentan la transcripción y el TNF- α la decrece.

Los fibroblastos son capaces de sintetizar elastina.

Funciones de la elastina:

Impartir elasticidad a los tejidos que necesitan distensibilidad, teniendo actividad quimiotáctica, en la superficie de los fibroblastos se encuentran los receptores para esta molécula (29,34).

FIBRONECTINA.

Es una glicoproteína, presente en la matriz, tiene 2 subunidades idénticas, una se encuentra en plasma (pFN) y es soluble y otro es encontrado en la matriz extracelular (cFN) y es insoluble, este último es producido por fibroblastos.

Su función es la adhesión celular mediante puentes de disulfuro, la cual es importante en la formación temprana del ligamento y en reparaciones, une fibroblastos a la colágena. La fibronectina provee caminos para la migración de células embriológicas, promoviendo la quimiotaxis monocítica.



Esta molécula juega un papel importante en el crecimiento y desarrollo, reparación de heridas y en la transformación oncogénica.

En las heridas la fibronectina interactúa con fibrina conglomerándose y espesando las fibras de fibrina.

La fibronectina juega un papel importante en el cuerpo de la matriz y en su estabilización (12,47,48,49,52).

LAMININA.

Es la proteína no colágena más abundante en la membrana basal. La laminina es un grupo de proteínas estructurales heterotrimas.

Esta molécula contribuye a la estructura de red de la membrana basal que interactúa con colágena tipo IV, nidogen y otras moléculas de la matriz.

Laminina es un importante regulador molecular en la unión, proliferación y migración de numerosos tipos celulares, pero a su vez estas funciones están reguladas por integrinas.

NIDOGEN.

Es una glucoproteína sulfatada que se encuentra en la membrana basal, es altamente afín al calcio, por lo que tiene sitios específicos para la unión de este.

Nidogen interactúa con las proteínas de la superficie celular y las de la matriz extracelular.



Es importante en la estabilidad y organización de la membrana celular. A demás contribuye en la organización supramolecular de la matriz de la membrana basal y une otras glucoproteinas de la matriz a los receptores superficiales de las células mediando la comunicación célula-matriz (47,48).

TENASCINA

Es considerada una proteína larga oligomérica, localizada en el desarrollo embriológico del tejido. Puede inhibir la unión celular a la fibronectina y laminina. Aunque la asociación entre tenascina y fibronectina inhibe la unión y migración de la fibronectina, esta unión es débil y reversible. La distribución de la tenascina es extensa en el desarrollo embriológico, principalmente en el mesénquima.

La expresión de esta molécula es muy restringida en el tejido adulto, pero se expresa durante la reparación de una herida o en la formación de un tumor. La producción de tenascina esta inducida por suero, factor de crecimiento o interleucinas (18,44,47,49,51,52).

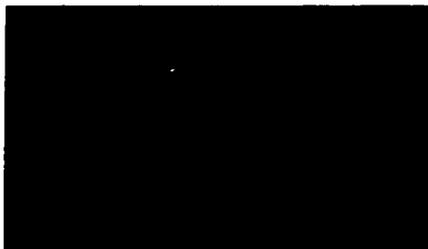


Fig.3.2.-Inmuntinación de fibroblastos (2)



VITRONECTINA.

Se encuentra en la matriz extracelular, es una proteína sérica, es importante para promover la comunicación matriz- célula, la adhesión y media la diversidad celular y la migración, puede afectar la función inmunológica inhibiendo la actividad citolítica (47,48).



Fig.3.2.-Fibroblastos humanos Inmunodetección (1).

OSTEOPONTINA.

Es una fosfoproteína glucosilada, tiene alto contenido de serina, asparagina y glutamato. Esta presente en la mineralización ósea y en las líneas de cemento también cuando ha habido una resorción y se esta formando hueso de reparación.

Tiene características estructurales parecidas a la sialoproteína ósea, contiene uniones de calcio y sitios de unión de heparina.

La osteopontina une el calcio y la hidroxapatita mediante el ácido aspártico.

FALLA DE ORIGEN



La integrina $\alpha v\beta 3$ es el mayor receptor de esta molécula, la cual es abundante en los osteoclastos.

Aunque la osteopontina se le considera el principal componente de hueso también se le encuentra en otros tejidos, ya que es sintetizado por osteocitos, osteoblastos, osteoclastos, células musculares y células epiteliales.

Niveles altos de osteopontina se observan en células preosteoblasticas, durante la formación ósea, en sitios maduros y en la remodelación ósea. La expresión de osteopontina es regulada durante los estadios iniciales de mineralización. La osteopontina regula el crecimiento inicial de los cristales de hidroxapatita,

En particular la osteopontina se le considera muy importante en la resorción ósea, así como en la formación de la matriz de colágena mineralizada. Su síntesis es regulada por hormonas osteotrópicas así como vitamina D3.

La osteopontina a veces aparece en la cicatrización de heridas, la cual es producida y secretada como respuesta de un daño por los macrófagos, activando linfocitos T. Esta molécula también se expresa durante la cementogénesis.

La diferenciación celular osteogénica y en el ligamento periodontal es determinada por la expresión temporal y espacial de los marcadores relacionados a hueso, los cuales son osteopontina y sialoproteína ósea (11,13,49,50,51).



OSTEONECTINA (SPARC).

Es una proteína que se ayuda en la unión de calcio y otras glucoproteínas asociadas con la matriz extracelular de varios tejidos, principalmente el hueso.

Esta es secretada por una variedad de células en proliferación para remodelar y reparar tejido.

Puede unirse a colágena, hidroxiapatita y albumina.

Se encuentra en gran cantidad al inicio del desarrollo del tejido no osificado. Los fibroblastos del ligamento la sintetizan. Y los macrófagos la sintetizan en sitios de reparación de heridas.

La osteonectina es antiadhesiva y un inhibidor de la migración celular causando el rompimiento de las adhesiones en fibroblastos.

Regula la proliferación de algunas células con la ayuda de mediadores como factores de crecimiento y las citocinas (8,44,45,49,50).

OSTEOCALCINA.

Es una proteína pequeña, sintetizada y secretada en la matriz ósea durante la mineralización, la cual presenta uniones de calcio.

La osteocalcina es producida por células completamente diferenciadas como los osteoblastos.



Los niveles de osteocalcina en suero puede afirmar la formación de hueso nuevo.

La unión de osteocalcina y osteopontina que interactúan con los osteoclastos, es para reclutar más osteoclastos en los sitios de nueva formación ósea, funcionando como un regulador negativo.

SIALOPROTEINA OSEA.

Es altamente glucosilada y una fosfoproteína ácida con un alto contenido de ácido siálico. Es una proteína estructural y la más abundante de la matriz ósea y solamente es expresada por osteoblastos completamente diferenciados. Esta proteína no contiene cisteína.

Tiene importantes funciones en las uniones de osteoblastos con los tejidos mineralizados, pero esta a su vez está mediada por los receptores de vitronectina. Esta proteína es un nucleador potente y específico de los cristales de hidroxiapatita

Mientras que osteopontina y osteonectina están presentes en matriz de cartilago y en tejidos blandos, la sialoproteína ósea solo esta en hueso, en la zona de la remodelación ósea rápida y es producida por osteoblastos que forman activamente hueso y tejido mineralizado.



Esta se expresa durante la formación de dentina y hueso alveolar, acumulándose en dentina peritubular y matriz ósea. Esta es expresada por cementoblastos en la cementogenesis.

Esta proteína se expresa en tejido específico cuando esta presente la actina, y ésta a su vez está regulada por hormonas.

La expresión de sialoproteína ósea es regulada por dexametasona y suprimida por vitamina D (2,4,7,10,19,42,48).



CONCLUSIONES

Los fibroblastos del ligamento periodontal son células que tienen una gran importancia en la homeostasis del periodonto, ya que dependiendo de las condiciones que se presenten, pueden expresar un diferente fenotipo.

Las células del ligamento periodontal además de las funciones propias como fibroblastos pueden ser inducidas a expresar un fenotipo " cementoblástico/osteoblástico" , dando como resultado el depósito de matriz extracelular que dará origen a tejidos mineralizados.

Los tejidos mineralizados tienen gran importancia en la regeneración periodontal, ya que es necesario tener éstos tejidos para que en ellos se inserten nuevamente las fibras del ligamento periodontal, conociendo entonces, las moléculas producidas por los fibroblastos del ligamento periodontal, que participan en el proceso de mineralización se podrán establecer terapéuticas predecibles para este propósito.

Moléculas como fibronectina (FN), sialoproteína ósea (BSP), osteopontina (OPN), se ha propuesto que son reguladoras del crecimiento de los cristales de hidroxiapatita, la osteocalcina (OC), osteonectina (SPARC) y diversos factores de crecimiento, son también componentes de la matriz extracelular del ligamento periodontal, mostrado que influyen en las actividades biológicas de células de tejido conectivo.



Estas moléculas han mostrado diversas actividades biológicas, como la promoción de adherencia celular, quimiotaxis preferentemente sobre células que expresan fenotipo osteoblástico y diferenciación celular.

Las células del ligamento periodontal humano adulto, expresan propiedades de células con capacidad osteogénica como la expresión de osteocalcina, fosfatasa alcalina, la formación de nódulos mineralizados y exhiben una capacidad proliferativa alta, por eso es importante conocer la expresión de las proteínas de la matriz extracelular en los fibroblastos del ligamento periodontal.



REFERENCIAS.

1. Page R., Engel D., Narayanan A., Clagett J., Chronic inflammatory gingival and periodontal disease. *JAMA* 240: 545-550, 1978.
2. Page R., Oral health status in the united states: Prevalence of inflammatory periodontal diseases. *J Dent Educ* 49:354-364, 1985.
3. Barmes D. Public policy on oral health and old age: a global view. *J Public Health Dent* 60 :335-337, 2000.
4. Paynter K., Pudy G., A study of the structure, chemical nature, and development of cementum in the rat. *Anat Rec* 131:233-251, 1958.
5. Saygin N., Giannobile W., Somerman MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol* 2000 ;24:73-98, 2000.
6. Birkedal-Hansen H, Butler W., Taylor R.. Proteins of the periodontum. Characterization of the insoluble collagens of bovine dental cementum. *Calcif Tissue Int* 23:39-44, 1977.
7. Chovelon A, Carmichael D., Pearson C.. The composition of the organic matrix of bovine cementum. *Arch Oral Biol* 20:537-541, 1975.
8. Christner P., Robinson P, Clarck C.. A preliminary characterization of human cementum collagen. *Calcif Tissue Int* 23:147-150, 1977.
9. Reichert T, Storkel S, Becker K, Fisher L. The role of osteonectin in human tooth development: An immunohistological study. *Calc Tissue Int* 50:468-472, 1992.
10. Bronckers A., Farach-Carson M., Van Waveren E, Butler W. Immunolocalization of osteopontin, osteocalcin, and dentin sialoprotein during dental root formation and early cementogenesis in rat. *J Bone Miner Res* 9:833-841, 1994.



11. MacNeil RL, Berry J, D'Errico J, Strayhorn C, Somerman M. Localization and expression of osteopontin in mineralized tissues of the periodontium. *Ann New York Acad Sci* 760: 166-176, 1995.
12. Lynch S, Williams C, Polson A, Howell T et al. Combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 16:545-548, 1989.
13. D'Errico J, Sank J, Prince C., Soman M. Osteopontin adhesion receptors on gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 30:34-41, 1995.
14. Miki Y, Narayanan A, Page R. Mitogenic activity of cementum components to gingival fibroblasts. *J Dent Res* 66: 1399-1403, 1987.
15. McAllister B, Narayanan A, Miki Y, Page R. Isolation of a fibroblast attachment protein from cementum. *J Periodont Res* 25: 99-105. 1990.
16. Somerman M, Archer S, Shteyer A, Foster R. Protein production by human gingival fibroblasts is enhanced by guanidine extracts from cementum. *J Periodont Res* 22: 75-77, 1987a.
17. Somerman M, Archer S, Hassel T, Shteyer A, Foster R. Enhancement by extracts of mineralized tissues of protein production by human gingival fibroblasts in vitro. *Archs Oral Biol* 12: 879-883, 1987b.
18. Somerman M, Foster R, Imm G, Sauk J, Archer S. Periodontal ligament cells and gingival fibroblasts respond differently to attachment factors in vitro. *J Periodontol* 60: 73-77, 1989.
19. Somerman M, Argraves WS, Foster R, Dickerson K, Norris K, Sauk J. Cell attachment activity of cementum: bone sialoprotein II identified in cementum. *J Periodont Res* 26: 10-16, 1991.



-
20. Baab D, Page R, Morton T. Studies of a family manifesting premature exfoliation of deciduous teeth. *J Periodontol* 56:403-409, 1985.
 21. Nishimura K., Hayashi M., Matsuda K., Shigeyama Y., Yamasaki A., Yamaoka A. The chemoattractive potency of periodontal ligament, cementum and dentin for human gingival fibroblasts. *J Periodont Res* 24: 146-148, 1989.
 22. Arzate H, Olson S, Page R, Gown A, Narayanan A (1992a). Production of a monoclonal antibody to an attachment protein derived from human cementum. *FASEB J* 6: 2990-2995.
 23. Arzate H, Olson S, Page R, Narayanan A (1992b). Isolation of a human tumor cells that produce cementum proteins in culture. *Bone Miner* 18: 15-30
 24. Pitaru S, Narayanan A, Olson S, Savion N, Hekmati H, Alt I, Metzger Z. Specific cementum attachment protein enhances selectively the attachment and migration of periodontal cells to root surfaces. *J Periodont Res* 30:360- 368, 1995.
 25. Wu D, Ikezawa K, Parker T, Saito M, Narayanan AS. Characterization of a collagenous cementum-derived attachment protein. *J Bone Min Res* 11:686-692, 1996.
 26. Hassell T., Periodontal tissues, structure and function, *Periodontology* 2000, 3:9-13, 1993.
 27. Melcher A. Does the developmental origin of cementum, periodontal ligament and bone predetermine their behavior in adults?. In: Guggenheim B, ed. *Periodontology Today*. Basel:Kraeger AG., pp 6-14, 1988.



28. Cho M, Garant P. Development and general structure of the periodontium. *Periodontol* 2000, 24:9-27, 2000
29. Ramakrshnan P, Lin W , Sodek J, Cho I. Synthesis of noncollagenous extracellular matrix proteins during development of mineralized nodules by rat periodontal ligament cells in vitro. *Journal Periodont Res* 30:52- 59;1995.
30. Gould T, Melcher A, Brunette DM. Location of progenitor cells in periodontal ligament of mouse molar stimulated by wounding. *Anat Rec* 180:133-142, 1977.
31. Gould T, Melcher A, Brunette D. Migration and division of progenitor cell populations in periodontal ligament after wounding. *J Periodont Res* 15:20-42:1980.
32. McCulloch C, Nemeth E, Lowenberg B, Melcher A (1987). Paravascular cells in endosteal spaces of alveolar bone contribute to periodontal ligament cell populations. *Anat Rec* 217: 2233-2242.
33. Pitaru S, Narayanan AS, Olson S, Savion N, Hekmati H, Alt I, Metzger. Specific cementum attachment protein enhances selectively the attachment and migration of periodonal cells to root surfaces. *J Periodont Res* 30: 360- 368, 1995.
34. Weber L., Mauch C., Kirsch E., Müller P., Krieg T. Modulation of collagen type synthesis in organ and cell cultures of fibroblasts. *J Invest Dermatol* 87: 218-221, 1986.
35. Mauch C., Hatamochi A., Acharfetter K., Krieg T. Regulation of collagen synthesis in fibroblasts within a threedimensional collagen gel. *Exp cell Res* 178: 493-503, 1988.



36. Scharffetter K., Lankat-Buttgereit B., Krieg T. Localization of collagen mRNA in normal and scleroderma skin by in-situ hybridization. *Eur J Clin Invest* 18: 9-17, 1988.
37. Bell E., Ivarsson B., Merrill C. Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc Nat Acad Sci USA* 76: 1274-1278, 1979.
38. Grinnell R., Lamke R. Reorganization of hydrated collagen lattices by human skin fibroblasts. *J Cell Sci* 66: 51-53, 1984.
39. Guidry C., Grinnell F. Studies on the mechanisms of hydrated collagen gel reorganization by human skin fibroblasts. *J Cell Sci* 79: 67-81, 1985.
40. Elsdale T., Bard J. Collagen substrata for studies on cell behavior. *J Cell Biol* 54: 626-637, 1972.
41. Shor S. Cell proliferation and migration on collagen substrata in vitro. *J Cell Sci* 41: 159-175, 1980.
42. Tomasek J., Hay E., Fujiwara K. Collagen modulates cell shape and cytoskeleton of embryonic corneal and fibroma fibroblasts: distribution of actin and myosin. *Dev Biol* 92:107-122, 1982.
43. Saito M, Narayanan AS Signaling reactions induced in human fibroblasts during adhesion to cementum-derived attachment protein *J Bone Miner Res* 14: 65-72, 1999.
44. Schroeder H. Biological problems of regenerative cementogenesis: Synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and established root surfaces. In: Jean, Friedman, eds. *Int Rev of Cytology*, vol. 142: pp 1-59, 1992.



45. Chen J, Zhang Q, McCulloch C, Sodek. Immunohistochemical localization of bone sialoprotein in foetal porcine bone tissues: comparisons with secreted phosphoprotein I (SSP-I, osteopontin) and SPARC (osteonectin). *Histochem J* 23: 281-289, 1991.
46. Bosshardt D, Zalzal S, McKee M, Nanci A (1998). Developmental appearance and distribution of bone sialoprotein and osteopontin in human and rat cementum. *Anat Rec* 250: 13-33.
47. Bartold P, McCulloch C, Narayanan A, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol* 2000 24:253-69, 2000.
48. Liu HW, Yacobi R, Savion N, Narayanan A, Pitaru S. A collagenous cementum-derived attachment protein is a marker for progenitors of the mineralized tissue-forming cell lineage of the periodontal ligament. *J Bone Miner Res* 12:1691-1699, 1997.
49. Pitaru S, McCulloch C, Narayanan A. Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *J Periodont Res* 29: 81-94, 1994.
50. Bar-Kana I, Savion N, Narayanan A, Pitaru S. Cementum attachment protein manifestation is restricted to the mineralized tissue forming cells of the periodontium. *Eur J Oral Sci* ;106 Suppl 1:357-64, 1998
51. BarKana I I, Narayanan A , Grosskop A, Savion N, Pitaru S. Cementum attachment protein enriches putative cementoblastic populations on root surfaces in vitro. *J Dent Res* 79: 1482-1488, 2000.
52. Yokokoji T., Narayanan AS. Role of D1 and E Cyclins in Cell Cycle Progression of Human Fibroblasts Adhering to Cementum Attachment Protein. *J Bone Miner Res*;16:1062-1067, 2001.
53. www.proteinas/estructura/chem.mx



REFERENCIAS DE IMÁGENES.

- 1.-www.proteinas/estructura/edusel/chem.mx
- 2.- www.ub.es/biocel/wbc/recursos/colección_phc.htm
- 3.- www.ub.es/biocel/wb/recursos/coleccion_imagenes_fluoorescencia.htm