

# **Биохимия минерализованных тканей зуба**

- .Общая характеристика минерализованных тканей**
- .Минеральная основа минерализованных тканей.  
Кальциево-фосфатный коэффициент.**
- .Основные виды кристаллов апатитов, их свойства.**
- .Отрицательная роль ионов фтора для минерализации при высоком его содержании.**
- .Характеристика химического состава эмали.  
Минерализация.**
- .Характеристика химического состава дентина.  
Минерализация.**
- .Регуляция метаболизма в твердых тканях зуба. Роль витаминов в минерализации.**

# Общая характеристика минерализованных тканей

- Минерализованные соединительные ткани зуба отличаются **происхождением в онтогенезе**.
- **Дентин, цемент клеточный, (и кости)-** ткани мезодермального, эмаль, цемент бесклеточный- **эктодермального происхождения**. Однако в их развитии **есть общее**:
  1. **Межклеточный матрикс** заполнен минералами;
  2. **Принцип минерализации** единый – минерализации подвергается матрица, представленная в большей степени белками, которые синтезируются бластными клетками матрикса. Большинство этих белков способны связывать  $Ca^{++}$  за счет наличия в них **фосфосерина, глутамата и аспартата** ( « - » заряд)
  3. **В зоне минерализации** по мере роста кристаллов происходит постепенная **деградация белков и протеогликанов** лизосомальными ферментами – протеазами, гликозидазами, фосфатазами - и вытеснение  $H_2O$ .

## Общая характеристика минерализованных тканей

4. Различия в общих путях метаболизма биомолекул (изученных ранее) скорее носят количественный, чем качественный характер:
  - В них протекают (с разной скоростью в разные периоды морфогенеза) анаэробное и аэробное окисление углеводов, ЦТК, ПФП, окисление ВЖК, синтез и потребление АТФ, биосинтез и распад нуклеиновых кислот, биосинтез и распад белков и протеогликанов (не относится к зрелой эмали); процессы минерализации и деминерализации.
5. По окончании морфогенеза постоянство их внутренней среды поддерживается за счет **пульпы**, (клеточного цемента, периодонтальных волокон и **слюны** ( эмаль – в основном слюны)).

## Минеральная основа минерализованных тканей.

Минеральная основа представлена кристаллами апатитов.

Основной апатит – **гидроксиапатит**:

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Молекула электронейтральна. **(+20; -20)**

Если молекула в нейтральном состоянии, то соотношение

**Ca/P** (кальциево-фосфатный коэффициент)

составляет **1,67** (10:6) - **идеальное соотношение**.

**Коэффициент** может меняться от 1,3 до 2,0 (кристаллы неустойчивые), т.к. кол-во  $\text{Ca}^{++}$  может от 8 до 12 (заряд).

В кристаллической решетке апатита могут быть вакантные места, на которые могут встраиваться др. ионы.

В кристаллической решетке апатита возможно **изоморфное замещение** – замена ионов  $\text{Ca}^{++}$  и  $\text{PO}_4^{----}$ ,  $\text{OH}^-$  другими ионами.

**Это снижает устойчивость кристаллов, снижает резистентность кристалла к разрушению**

# Основные виды кристаллов апатитов, их свойства

В глубь ионной решетки кристаллов гидроксиапатитов за счет изоморфного замещения могут включаться  $\text{Ca}^{++}$   $\text{PO}_4^{---}$ ,  $\text{CO}_3$ ,  $\text{Sr}^{++}$ ,  $\text{F}^-$ . Интенсивность замещения зависит от содержания ионов-заместителей в слюне и в крови, а значит от характера питания и качества воды.

**Фторапатиты.** Образуются при замещении гидроксидов на F-  
Имеются в эмали, дентине, цементе.

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \text{F.OH}$  - **гидрофторапатит**

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \text{F}_2$  - **фторапатит**

Эти соединения устойчивы к растворению в кислой среде. Повышают резистентность к кариесу. С этим связана профилактическое действие фтора.

## Отрицательная роль ионов фтора при высоком содержании

При высоких концентрациях фтора образуется фторид Са –  $\text{CaF}_2$ , нерастворимое соединение. Не образует кристаллы, быстро исчезает из ткани, (вызывая повреждение ткани) - **флюороз**

Большое кол-во фтора у младенца сопровождается развитием **несовершенного амелогенеза**, угнетает пролиферацию амелобластов, приводит к нарушению образования **фосфосерина** (связывается с гидроксильными группами серина), фтор способен связываться с активным центром **сериновых протеаз**, ингибируя их, что **ограничивает протеолиз белков эмалевого матрикса при созревании эмали.**

Поэтому для **флюороза** характерно более высокое содержания белка в эмали зрелого зуба и уменьшение кол-ва апатитов, что сопровождается изменением проницаемости эмали.

## Виды кристаллов апатитов и их свойства.

- **Карбонатапатиты.** Содержат карбонат или гидрокарбонат.
- $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \text{CO}_3$ ;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4 (\text{CO}_3)_3 (\text{OH})_2$
- Кристаллы более хрупкие, более аморфные, неустойчивые в кислой среде. Снижается резистентность к кариесу.

**Образуются:** а) на поверхности эмали за счет  $\text{HCO}_3^-$  образующимся при аэробном окислении глюкозы в зубном налете аэробными организмами;

б) в непосредственной близости от эмалево-дентиновой границы за счет продукции  $\text{HCO}_3^-$  при аэробном окислении глюкозы в одонтоблестах. Поэтому кол-во карбонатапатитов увеличивается при употреблении пищи, богатой углеводами; бесконтрольном потреблении газированных напитков

## Виды кристаллов апатитов и их свойства

**Стронциевые апатиты.** Образуются во всех минерализованных тканях при замещении **Ca на Sr** в условиях **высокой концентрации Sr** в воде и почве. Sr входит в решетку, но не удерживается, это приводит к порозности, хрупкости тканей (болезнь Кашина-Бека или «уровская болезнь»). Впервые описана в Забайкалье вблизи реки Уров (**много стронция**). Поражает весь костный скелет

**Магниевые апатиты.** В эмали, - незначительно, в дентине (больше на эмалево-дентиновой границе) зубные, слюнные камни  $\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2$

**Гидроксиапатит – как результат несовершенного замещения в кислой среде.** Заместитель  $\text{Ca}^{++}$  **протон** не удерживается в решетке в силу малого размера. Кристалл разрушается.  $\text{Ca}_9 2\text{H}^+(\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2$  При бесконтрольном потреблении кислых соков, содержащих много орган. кислот, при диссоциации которых высвобождаются протоны. (может при сахарном диабете) – **эрозия эмали зуба**



## **Эмаль. Основные свойства и особенности обмена**

- **1. Самая твердая, бесклеточная ткань. Защищает дентин и пульпу от физических, химических, бактериальных воздействий.**
- **2. В процессе амелогенеза в клетках ткани активно обменные процессы. Зрелая эмаль характеризуется низким обменом веществ, но обладает достаточной проницаемостью для минеральных компонентов;**
- **2. Транспорт веществ через эмаль осуществляется одновременно в двух направлениях- из крови через пульпу и дентин; из ротовой жидкости.**
- **3. В эмали постоянно идут процессы поддержания постоянства ее состава за счет де- и реминерализации( минеральных компонентов) за счет электролитов слюны. В основе процессов лежит способность кристаллов апатитов к ионному обмену и способность белков эмали к химической связи с гидроксиапатитами.**
- **4. Благодаря своему строению и химическому составу, эмаль обладает высокой резистентностью. Ее проницаемость может увеличиваться под действием органических кислот, высоких температур, деятельности микробов, под действием гормонов- кальцитонина, паратгормона, паротина.**

## **Химический состав эмали ( основные положения)**

### ***Минеральный компонент:***

**Самая твердая и плотная ткань организма.**

**Минеральный компонент зрелой эмали составляет 95% ( первичная, незрелая эмаль на стадии вторичной минерализации -70%) Основная масса неорганический компонентов представлена кристаллами гидроксиапатита (75%), карбонатапатита (12%), фторапатитов (около1%) и незначительно др., прочно связанных с органическим компонентом.**

**Имеются и аморфные участки неорганического компонента, ионы 43 макро- и микроэлементов, распределение которых строго закономерно – снижением их концентрации в направлении от поверхности зуба к дентину.**

## Характеристика белков эмали, обеспечивающих образование матрицы минерализации.

Амелогенез связан с деятельностью **энамелобластов (амелобласты, адамантобласты)**. Энамелобласты на первой стадии амелогенеза секретируют в матрикс специфические белки, обеспечивающие формирование матрицы минерализации.

Основными - **амелогинины и энамелины; тафтелин (все гликофосфопротеиды), кальцийсвязывающие белки,**

Эмбриональная эмаль содержит их 20% от массы тканей, зрелая эмаль -1%- **(амелогинины и фосфопротеиды)**. Роль амелогининов – организация будущего кристалла определенной формы.

**Особенность матричных белков в аминокислотном составе, в частности много сер, лиз, тир,** способных к фосфорилированию (центры минерализации, способные далее присоединять ионы Са

### *Этапы инициации минерализации:*

В белках зачатка зуба центры минерализации **неактивны-заблокированы**. После прорезывания белки подвергаются ограниченному протеолизу ( специфические протеазы) и освобождаются центры минерализации.

В местах минерализации активируется **щелочная фосфатаза (синтез в остеобластах)** . Она высвобождает органический фосфат , который идет на фосфорилирование аминокислот в структуре матричных белков в центрах минерализации. Донор фосфатной группы – АТФ. Роль индукторов минерализации –чаще **серин, лизин, тирозин.**

# Минерализация матрикса эмали

**Амелогенины и энамелины** –матричные белки в матриксе, способствуют организации кристаллов специфической формы. **Тафтелин**, имеет сродство к ионам P и Ca – необходим только на начальной стадии образования центров минерализации. **Тафтелин** фосфорилированный гликопротеид- **интегрирующий белок** осуществляет связь между эмалью и дентином. В матрице небольшое кол-во протеогликанов.

Для образования и роста кристаллов гидроксиапатитов необходимы высокая концентрация ионов Ca. Транспорт ионов Ca к матричным белкам осуществляют **кальцийсвязывающие белки**, содержащие в своем составе карбоксильную группу в  $\gamma$ - положении ( для их образования необходим витамин K).

Окончательная минерализация происходит после прорезывания зуба. Неорганические вещ-ва поступают со стороны дентина , но в основном слюны. Поэтому важен минеральный состав слюны и pH.

Другие вещества органического компонента эмали в незначительных количествах - **глицерофосфолипиды**, **цитраты**, **гликоген** в качестве источника глюкозы (для гликозилирования белков и источника энергии).

Созревание эмали сопровождается **снижением кол-ва органического компонента**, в частности белков, углеводов; В зрелой эмали амелобласты погибают (апоптоз)

## Нарушение амелогенеза

**Несовершенный амелогенез, генетически обусловленный** связан с нарушением биосинтеза первичной структуры белков в энамелобластах;

Этому может способствовать также и употребление препаратов тетрациклинового ряда- ингибиторов матричного синтеза (беременными женщинами, младенцами) амелогенинов и соответственно снижению роста кристаллов. Возникают множественная гипоплазия эмали (тетрациклиновые зубы)

**Метаболические нарушения, развивающиеся при гипоксии плода, дефицит АТФ.** Это сказывается на фосфорилировании аминокислот матричных белков, а в последствии на снижении способности связывания ими ионов кальция при минерализации эмали.

## Дентин.

- **Дентин** – первичная основная ткань зуба, формируется до формирования эмали и цемента.
- Обновляется в течении жизни человека, как и кость. После прорезывания зуба **дентиногенез замедляется**.
- В обеспечении метаболизма основную роль играет **пульпа**. Формирование дентина обеспечивают секреторно-активные **одонтобласты**, образующиеся в пульпе. Одонтобласты секретируют в матрикс – **коллагеновые белки - главный коллаген I типа, неколлагеновые белки (кислые фосфопротеиды, богатые аспарагиновой кислотой и фосфосерином); глюкозаминогликаны (в том числе гиалуроновая кислота), ФЛ, цитраты (из ЦТК)**. При повреждении дентина одонтобласты восстанавливают матрицу минерализации и, таким образом, регулируют минерализацию (существует терапия, активирующая этот процесс).

## Химический состав дентина (неорганический компонент)

- **Неорганический компонент** составляет 70 %, и 10% воды от общей массы. Качественный спектр схож с костной тканью и эмалью, **отличается количественно** и представлен в основном  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{PO}_4^{-3}$  (меньше чем в эмали),  $\text{Mg}$ ,  $\text{Na}$  (больше чем в эмали),  $\text{Cl}$ .
- Из микроэлементов в основном -  $\text{Si}$ ,  $\text{Fe}^{+3}$ ,  $\text{Ba}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{Pb}$ . Основной компонент – **кристаллы гидроксиапатита** (однако, суммарный химический состав его **не совпадает** с формулой идеального гидроксиапатита) и его производные (повышено содержание фторапатитов). Кроме кристаллов – **аморфные фосфат кальция и карбонат натрия**. Отличия - размер кристаллов меньше, чем в эмали.

## Химический состав дентина (органический компонент, основные компоненты)

- **Органический компонент:** белки- коллаген I типа- основной компонент матрицы минерализации; белки, способные связываться с ионом фосфора и кальция, участвующие в минерализации дентина; глюкозаминогликаны, протеогликианы, ФЛ - компоненты матрикса минерализации, моносахара необходимые для гликозилирования протеинов и источники энергии; гликоген – источник глюкозы; цитрат (1% из ЦТК) - депо (у цитрата три COO- ) и транспортная форма Ca++ к поверхности растущего кристалла.

Ферменты: щелочная фосфатаза, синтезируемая одонтобластами, катализирующая отщепление фосфатного иона, необходимого для минерализации, от фосфоорганических соединений (часто от АТФ),

Ферменты гликолиза, ЦТК, трансаминазы т.к. в клетках дентина протекают все эти процессы. Факторы роста и др.пептиды влияющие на пролиферцию одонтобластов.

Растворимые белки, проникающие в дентин из крови – сывороточные белки – альбумины,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - глобулины.



## Характеристика белков дентина, участвующих в минерализации

- **Белки** ( 17 -22% от общего органического компонента) формируют белковую матрицу минерализации.
- **Основа матрицы – коллаген I типа** (95% от белковой фракции), **неколлагеновые белки** ( **кислые фосфопротеиды**, **богатые аспарагиновой и фосфосерином**, **способные связывать Ca**); **В матриксе также (немного) протеогликаны и глицерофосфатиды.**
- **Неколлагеновые белки:**
- **Фосфофорин** – специфический белок, синтезируется только в **одонтоблестах** (50% от всех неколлагеновых белков). Содержит большое количество серина, который способен активно фосфорилироваться ( по **ОН-группе**), а значит способен в дальнейшем связываться с **Ca**. и способен связываться с коллагеном. Его роль в образовании первичных кристаллов между фибриллами коллагена.

## Характеристика основных белков дентина, участвующих в минерализации

**Остеонектин** – гликопротеид, имеет центры связывания с ионами Са и  $PO_4$  и функциональными группами коллагена, располагается между фибриллами коллагена, формирует центры кристаллизации и инициирует процесс минерализации. В матриксе дентина в период развития.

**Матриксный белок дентина 1** -кислый гликофосфопротеид (высокая способность связывать ионы Са через фосфосерин) –участвует в формировании и росте кристаллов апатитов только в дентине).

**Са- связывающие белки –(Gla-белки)**, содержащие остатки  $\gamma$ -глутаминовой кислоты, способные связывать ионы кальция необходимые для роста кристаллов. Для синтеза Gla-белков на посттрансляционном уровне для карбоксилирования глутаминовой кислоты необходим витамин К.

## Характеристика основных белков дентина, участвующих в минерализации ( продолжение)

**Остеокальцин** – относится к группе Са-связывающих белков. За счет  $\gamma$ -карбоксильной группы глутаминовой связывается с  $\text{Ca}^{++}$  в межклеточном веществе. Это приводит к снижению содержания свободных  $\text{Ca}^{++}$ , уменьшается связывание  $\text{Ca}^{++}$  с остеоонектином, это замедляет центры минерализации, снижается скорость минерализации и кость не подвергается излишней минерализации. Остеокальцин – маркер ормирования костной ткани. Синтезируется в остеобластах, поступает во внеклеточный матрикс, частично в кровоток. Снижение его содержания —→ активация минерализации.

**Морфогенетический белок кости (МБК)** – кислый гликофосфопротеид. Один из пептидов, относящийся к семейству факторов роста. Секретируется в пульпе в ответ на внешние раздражители ( эрозия, травма) одонтобластами для образования заместительного дентина.

## Регуляция метаболизма твердой тканью зуба (основные положения).

- Осуществляется множественными факторами – системными (гормонами) и местными, секретируемыми клетками кости (факторы роста, цитокины и др.) и витаминами. Действие этих факторов изучено в основном на кости.
- Необходимым условием развития костных тканей является баланс между **количеством и активностью остеокластов и остеобластов**, которые синтезируют необходимые матричные белки, ГАГ, кальцийсвязывающие белки, факторы роста и др, определяющие формирование матрицы; **баланс между продукцией RANKL и остеопротегерином** и оптимальное соотношение, в первую очередь, ионов кальция и фосфора.

## Регуляция метаболизма твердой тканей зуба (основные положения).

- **Паратгормон** – (паращитовидная железа).  
**Рецепторы на остеобластах**- активирует синтез коллагеназы, которая гидролизует коллаген матрицы; через образования факторов роста, регуляторных белков стимулирует **активность остеокластов** ( в первую очередь через образование **RANKL**) и прикрепление их к кости. Разрушается матрица →  
Разрушаются кристаллы/
- **Рецепторы в мембранах клеток почечных канальцев** - стимулирует реабсорцию ионов Са и выведение ионов фосфора.
- Индуцирует синтез в почках **1 α - гидроксилазы** – при образовании **кальцитриола**.
- *Эффект – повышение содержания ионов Са.*

# Регуляция метаболизма твердой тканей зуба

(основные положения)

- **Кальцитриол** – активная форма витамина Д<sub>3</sub>,

**Органы-мишени:**

- **Энтероциты:** активирует синтез белков-переносчиков пищевых ионов Са и фосфора в клетки;
- **Дистальные канальцы почек** – активирует синтез транспортных белков - реабсорбция Са, Р ▲
- **Кость: остеобласты** – активирует синтез регуляторных белков, которые активируют остеокласты ( подобно паратгормону); (высокая концентрация **Плохо!!!!**) **Вызывает экспрессию гена остеокальцина.**
- **Кальцитонин** – антагонист паратгормона.
- **Органы мишени:**
- **Кость** - тормозит активность, снижает кол-во остеокластов – тормозит протеолиз матричных белков, тормозит разрушение гидроксиапатитов;
- **Почки:** снижает реабсорбцию Са

# Регуляция метаболизма твердой ткани зуба (основные положения)

- **Эстрогены, андрогены – стероидные из холестерина.**
- Поддерживают баланс в костной ткани между остеобластами и остеокластами (*на уровне пролиферации и дифференциации*). **Клетки-мишени в костной ткани остеобласты**, где они способствуют синтезу коллагена, щелочной фосфатазы, остеонектина и белков (остеопротегерина), которые тормозят образование активных остеокластов.
- **Эстрогены** стимулируют секрецию кальцитонина.
- **Инсулин**- способствует активации метаболических процессов в остеобластах, а значит способствуют минерализации.
- **Паротин** –гликопротеин (околоушная, поднижнечелюстная железа) усиливает поступление Са в дентин.
- **Глюкокортикоиды**- В остеобластах снижают синтез коллагена и белков, участвующих в минерализации. Эффект: угнетают формирование костной ткани.

## Факторы, влияющие на метаболизма твердых тканей (продолжение)

**Инсулиноподобный фактор роста- IGF-1-** стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов. В период роста и развития секреция усиливается, при остеопорозе снижается.

**Трансформирующий фактор роста- TGF- $\beta$**  – стимулирует в остеобластах синтез коллагена I, щелочной фосфатазы, которая повышает концентрацию  $PO_4$  в зоне минерализации.

**Тромбоцитарный фактор роста –PDGF** – активирует в остеобластах матричные синтезы ( синтез ДНК,РНК, белка).

**В связи с этим в стоматологической практике используется тромбоцитарная масса- плазма крови, обогащенная тромбоцитами, которые синтезируют эти факторы**



Витамины, необходимые для формирования твердых тканей зуба.

- **Витамин А** . *Значение больше изучено для хрящевой ткани, способствует синтезу хондроитинсульфата.* В плане зуба – способствует развитию и дифференциации клеток в эмбриональном развитии – остеобластов, амелобластов, цементобластов
- **Витамин Д<sub>3</sub>** необходим для образования гормональной форма кальцитриола ( значение см. выше)
- **Витамин С** – для поддержания Fe<sup>++</sup> - кофактора пролилгидроксилазы, лизилгидроксилазы на стадии образования про –альфа-цепей коллагена.
- **Витамин В<sub>6</sub>** – кофактор медьзависимой лизилоксидазы на стадии образования поперечных сшивок лиз-лиз при формировании **зрелого коллагена**.
- **Витамин К**- на стадии гамма - карбоксилирования глутаминовой кислоты на стадии образования **кальцийсвязывающих белков ( Gla-белков)**