

Биохимия

минерализованных тканей

Минерализованные ткани
(кости и зубы) содержат
большое количество
минералов (остеотропных
элементов):

Ca, P, Mg, K, F, Cu, Zn, Pb, Be,
As, Cr, Si,

а также ряд радионуклидов
(Sr^{88} , Sr^{90} , Th^{90} , Y^{91} , Ra^{228} , Pu^{239} ,
 Am^{241} и др.)

В костях содержится:

-99% всего кальция,

-87% фосфора

-58% магния,

имеющихся в организме.

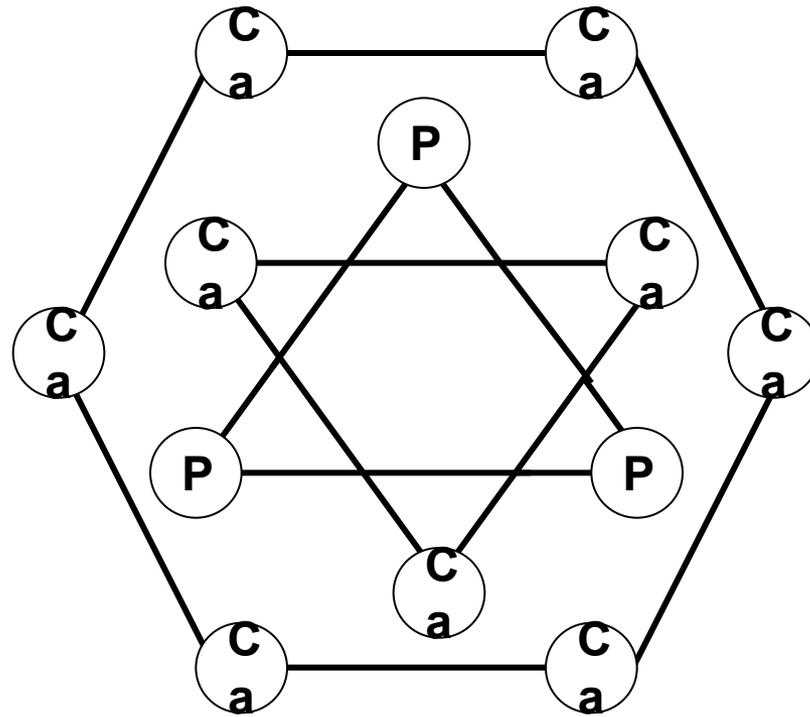
Химический состав кости и зуба (весовые проценты)

Ткани	Минеральные (неорганические) вещества	Органические вещества	Вода
Эмаль	95	1 — 1,5	1-4
Дентин	70	20	10
Цемент	60	25	15
Кость	55	30	15
Пульпа	5	40	55

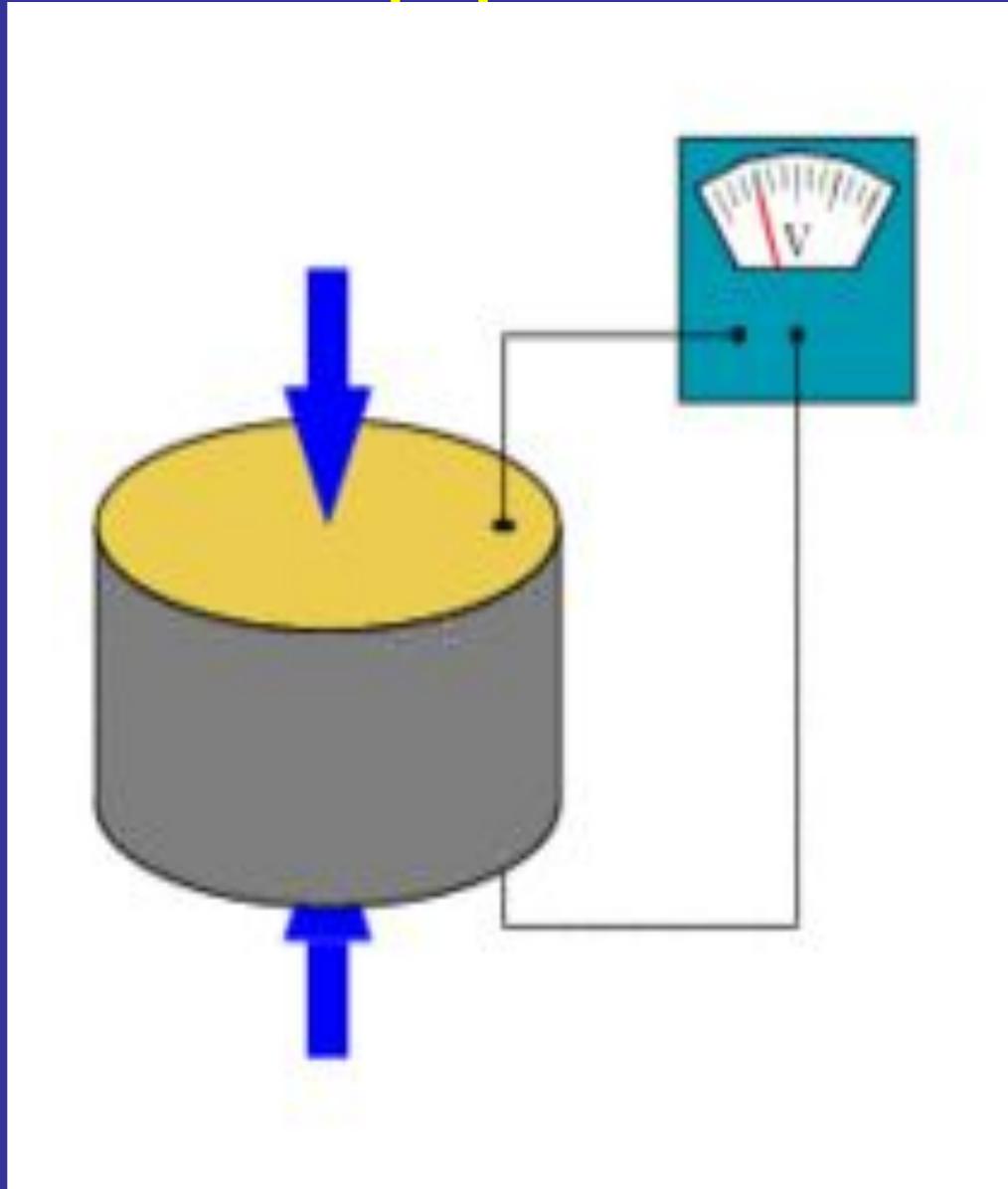
Главные минералы, цитрат и белок кости и зуба

Вещество	Т к а н ь		
	эмаль	дентин	кость
Ca^{2+}	36	32	30
Pi	18	15	14
CO_3^{2-}	3	4	4
F-	0.04	0.05	0.02
Вода	1-4	10	12
Белок	1	20	20
Цитрат	0.2	1	1

Апатиты. Структура кристаллической решетки

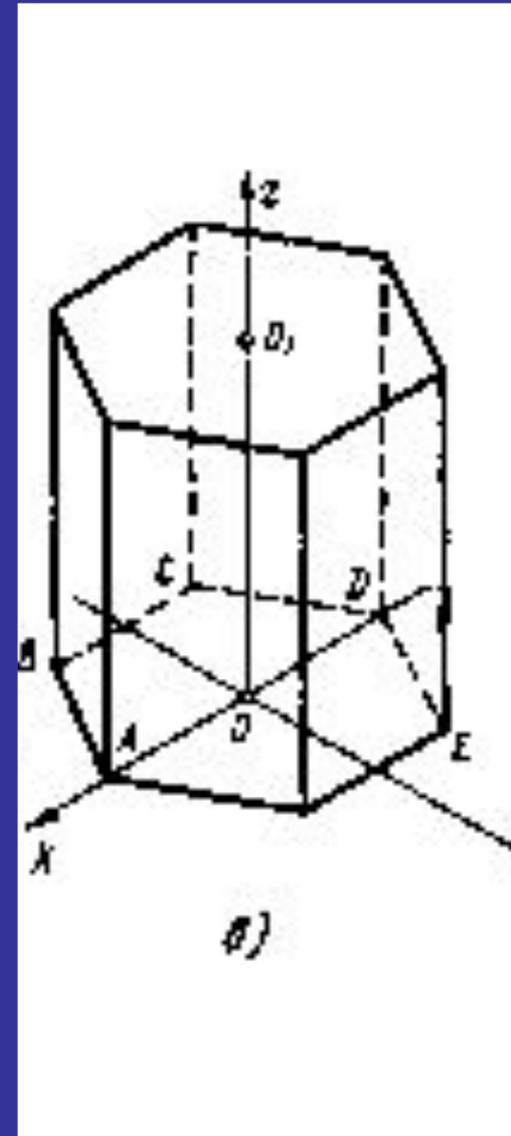


Апатиты. Пьезоэлектрический эффект



Структура апатитов

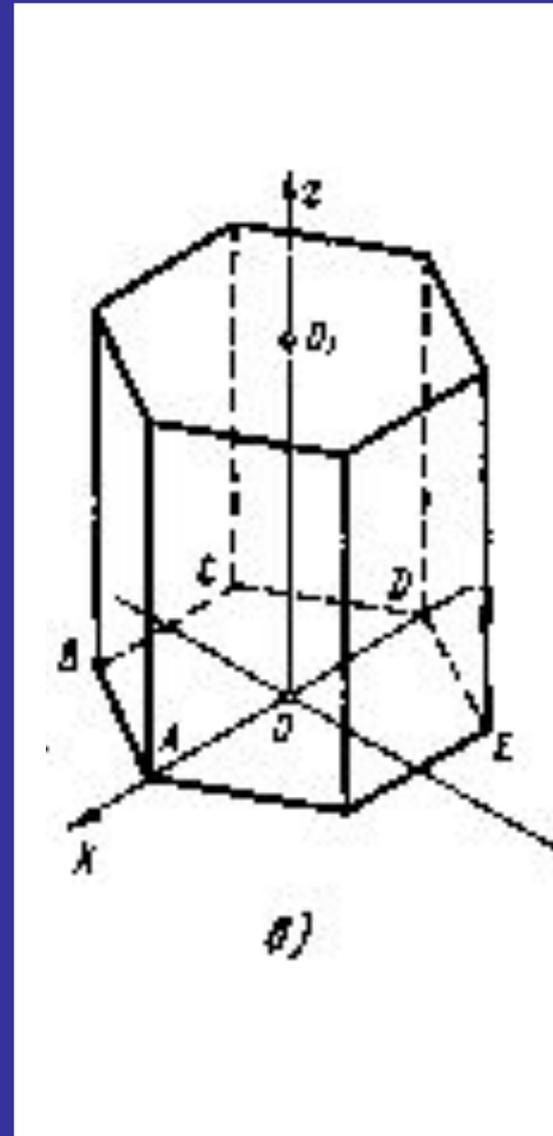
- Гидроксиапатит - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$:
 - главный вид апатитов (отн. сод. в эмали – до 75%),
 - устойчив при нейтральном значении pH,
 - сдвиг pH от 6.0 до 5.0 увеличивает его растворимость в десятки раз,
 - уравнение сольватации:



Структура апатитов

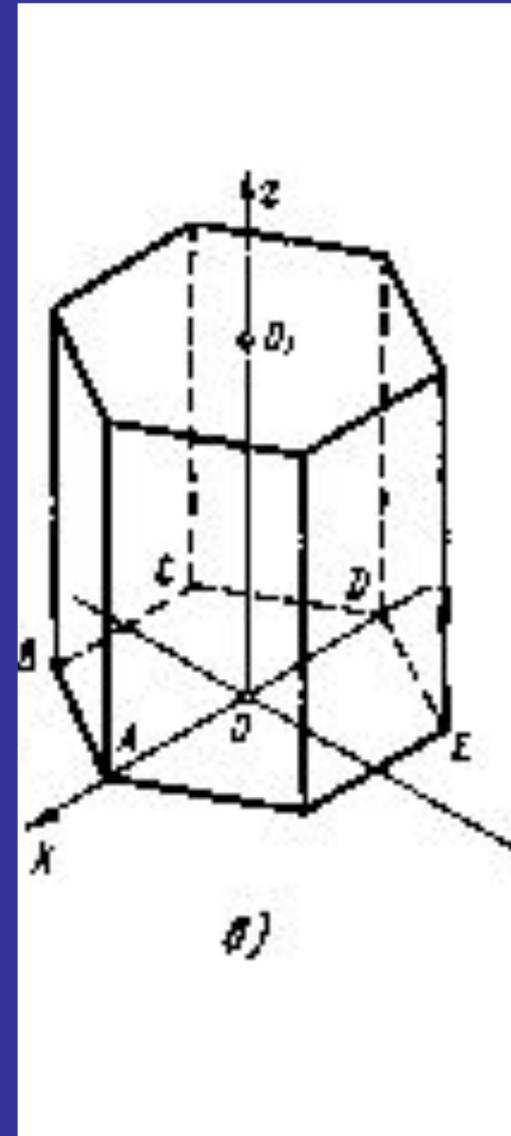
Фторапатит - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$:

- отн. сод. в эмали – 4,5%,
- самый прочный вид апатитов,
- в наибольшей степени представлен в эмали,
- может генерировать высокий пьезоэлектрический потенциал
- слабо растворим в кислотах,
- количество его зависит от содержания F- в питьевой воде (в норме 1.0-1.5 мг/л),
- ~250 млн человек на земном шаре испытывают дефицит фтора,
- избыток фтора приводит к флюорозу,
- описаны биогеохимические провинции с аномально высоким содержанием фтора в воде (до 42 мг/л)
- особенно опасен профессиональный флюороз, ибо фтор весьма токсичен и способен ингибировать многие ферменты (енолазу, аконитазу, пирофосфатазу)



Структура апатитов

- Карбонат-апатит - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$:
 - отн. сод. в эмали – до 12,5%,
 - лучше растворим в кислотах,, а следовательно-
 - но, менее стабилен, чем гидроксид апатит,
 - образуется при высокой концентрации бикарбонат-аниона, образующегося при сбраживании углеводов ферментами бактерий полости рта.



Структура апатитов

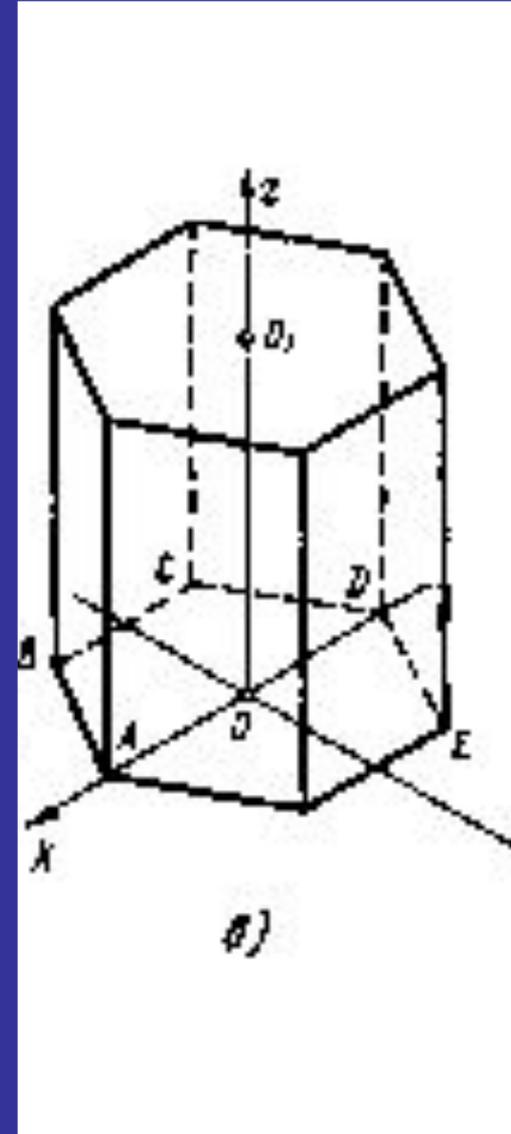
• Хлорапатит - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$:

-отн. сод. в эмали - до 3,5%,

-хотя этот апатит является галоген-содержащим, как и фторапатит, но в

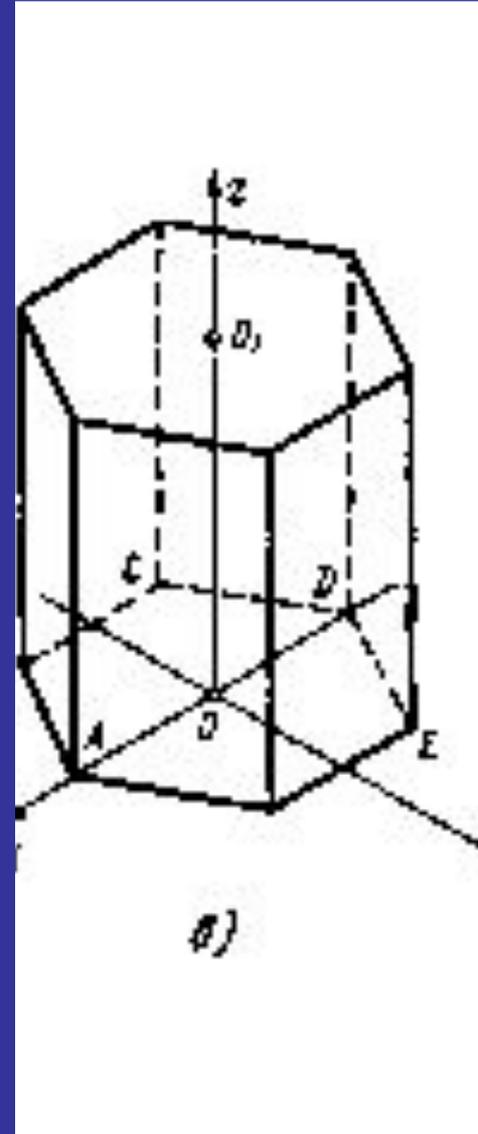
отличие

от последнего, гораздо менее прочен и менее устойчив.



Структура апатитов

- Стронций-апатит - $\text{Ca}_9\text{Sr}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
 - содержится в следовых количествах,
 - данный апатит может включать в себя как нерадиоактивный Sr^{88} , так и радиоактивный Sr^{90} ,
 - изотоп Sr^{90} имеет период полураспада 20 лет,
 - количество Sr в кости и эмали зависит от содержания обоих изотопов в воде и пище,
 - существуют биогеохимические провинции с аномально высоким уровнем Sr в почве и воде.



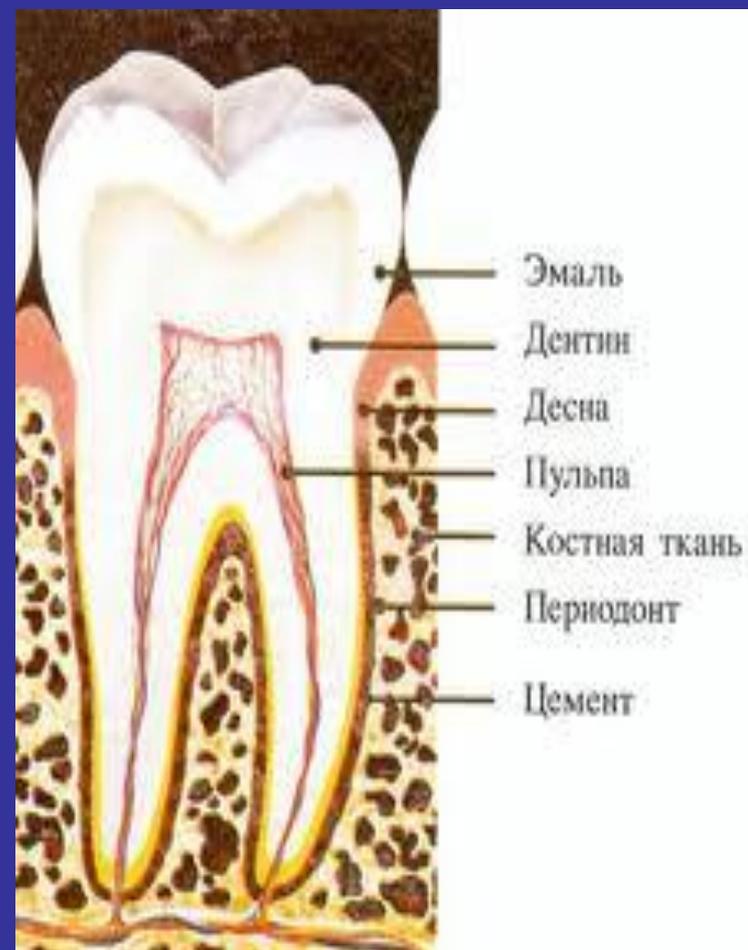
Минорные (неапатитные) минеральные вещества костной ткани

- Ca CO_3 – карбонат кальция
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – ортофосфат кальция
- CaF_2 – фторид кальция
- Соли микроэлементов:
 - Mg, Ba, Cd, Pd, Ra – катионы,
 - As, Cr, Si - анионы



Минеральный состав зуба

- 41 элемент Таблицы Менделеева обнаружен в составе зубов
- Главные минеральные элементы - Ca, Mg, Sr, P, F, Cl
- Отношение Ca/P составляет:
 - 2.07 (для взрослых),
 - 1.97 (для детей)
 - снижается при кариесе



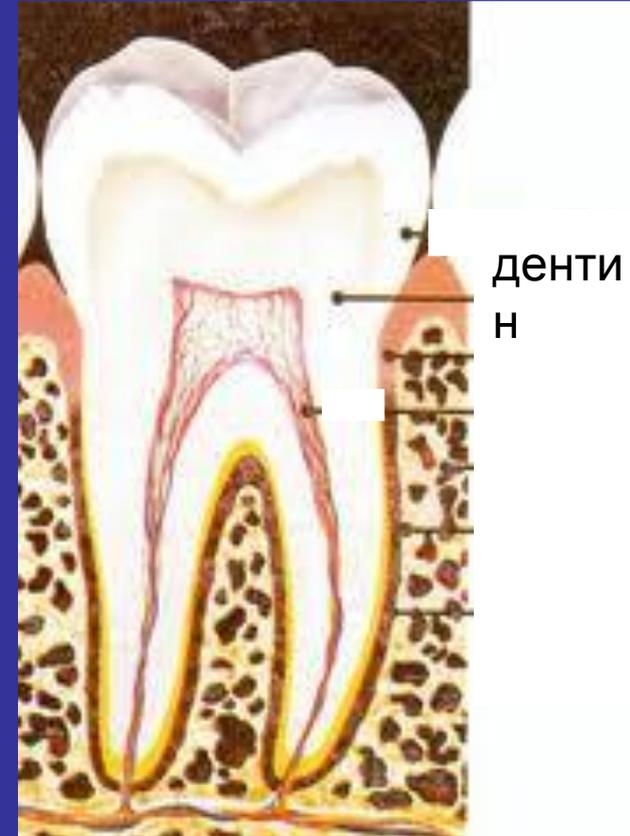
Особенности минерального состава эмали

- Самая минерализованная ткань организма
- Более высокое содержание фторапатитов и хлорапатитов
- Кристаллы гидроксиапатита крупнее, чем в других минерализованных тканях
- Эмалевые призмы образуются в результате агрегации кристаллов гидроксиапатита
- Твердость эмали сравнима с твердостью кварца (200-300 ед Виккерса)
- Низкая скорость обновления Ca и P (в 15-20 раз меньше, чем в кости и дентине). $\tau_{1/2} \approx 500$ дней
- Вода в эмали существует в двух состояниях:
 - свободная, т.е. текучая (в составе эмалевой жидкости) и
 - связанная, иммобилизованная (гидратная вода, окружающая кристаллы эмалевых призм)



Особенности минерального состава дентина

- Общее количество минералов меньше, чем в эмали (~70%), но больше, чем в кости (55%), следовательно и по прочности дентин занимает промежуточное положение между эмалью и костью
- Кристаллы гидроксиапатита располагаются по ходу коллагеновых волокон (радиально – в плащевом дентине и тангенциально – в околопульпарном)
- Структура дентина не подвергается ремоделированию (в отличие от кости)
- Помимо кристаллов гидроксиапатита в дентине обнаружены неапатитные водонерастворимы соли кальция:
 - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – ортофосфат,
 - CaF_2 – фторид,
 - CaCO_3 – карбонат.



Органические вещества кости и зуба. Белки.

1. Коллаген

2. Неколлагеновые белки:

- а) протеогликаны,
- б) гликопротеины,
- в) Gla-белки,
- г) ферменты кости и зуба.

Коллаген кости и зуба

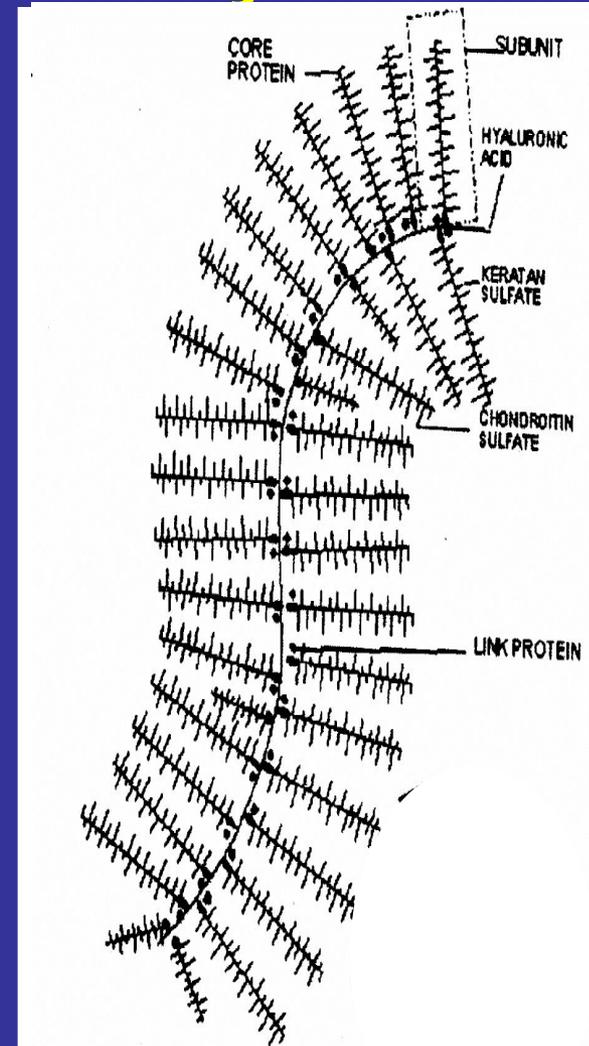
Особенности:

- На 90— 95% состоит из коллагена I типа
- Костный коллаген содержит больше лизина, гидроксизина и отрицательно заряженных аминокислот (что важно для минерализации)
- Имеет большее количество поперечных сшивок между тропоколлагеновыми субъединицами
- В целом, характеризуется большей упорядоченностью структуры
- Характеризуется более длительным периодом полураспада ($\tau_{1/2} \simeq 10$ лет)

Неколлагеновые белки.

Протеогликаны кости и зуба

- Протеогликаны, несмотря на их невысокое содержание в кости и зубе, играют роль пластификаторов для коллагеновой сети, повышая ее растяжимость и увеличивая степень ее набухания.
- Участвуют в минерализации кости.
- По мере роста кристаллы гидроксиапатита «вытесняют» не только протеогликаны, но даже и воду.
- При ремоделировании кости в зоне кальцификации происходит деградация комплексов белок-полисахарид в результате гидролиза белкового остова лизосомальными протеиназами остеокластов.



Неколлагеновые белки. Гликопротеины кости

- Остеонектин, другое название - SPARC (Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine — кислый секреторный протеин, богатый цистеином):
 - Гликопротеин массой 32 кДа,
 - Имеет кальций-связывающий домен,
 - Принимает участие в минерализации, соединяя коллаген с кристаллами гидроксиапатита,
 - Локальная продукция остеоネクтина доказана при злокачественном опухолевом росте.
- Тромбоспондин — мультифункциональный гликопротеин внеклеточного матрикса:
 - Крупный тример (450 кДа), состоящий из одинаковых субъединиц ,
 - Содержит RGD сайт,
 - Синтезируется и секретируется различными клетками (фибробласты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки,
 - способствует адгезии остеобластов к поднадкостничному остеоиду кости человека, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов

Неколлагеновые белки. Сиалопротеины

Остеопонтин, BSP I (bone sialoprotein I)-
секреторный сиалопротеин:

- содержит много остатков аспартата, глутамата и фосфата (ИЭТ лежит в кислой среде)
- Имеет RGD сайт для соединения с клетками (по-видимому, через интегрин)

• Костный сиалопротеин, BSP II (bone sialoprotein II):

- маркерный белок кости
- также кислый белок
- также содержит RGD сайт и участвует в адгезии клеток костной ткани
- Вместе с остеокальцином участвует в хемиаттракции остеокластов

Неколлагеновые белки. Гла-белки

- Остеокальцин
- другое название – костный гла-белок,
- вырабатывается зрелыми остеоцитами,
- состоит из одной цепи 46-50 аминокислот, содержит три остатка γ -карбоксиглутамата,
- является хемиаттрактантом для остеокластов,
- участвует вместе с коллагеном в минерализации костной ткани
- Матриксный гла-белок
 - содержит 5 остатков γ -карбоксиглутамата
 - синтезируется в начальных стадиях остеогенеза,
 - участвует в образовании кристаллов гидроксиапатита
- Белок S
 - синтезируется не только в кости, но и в печени,
 - участвует в метаболизме костной ткани,
 - регулирует свертываемость крови за счет способности к связыванию кальция,
 - недостаток белка S приводит к нарушениям структуры и функции скелета

Ферменты кости

```
graph TD; A[Ферменты кости] --> B[Неспецифические]; A --> C[Специфические]; A --> D[Лизосомальные];
```

Неспецифические

(ферменты гликолиза, ЦТК, трансаминазы И т. д.)

Специфические

Маркерные
(щелочная фосфатаза)

Лизосомальные

(кислые гидролазы остеокластов)

Белки зуба

Белки эмали

- Амелогенины:

- эмбриональные олигомерные белки,
- синтезируются в энамелобластах,
- молекулярная масса – не более 30 кДа,
- содержат в своем составе большое количество остатков про, лей, глу,
- участвуют в минерализации эмали,
- распадаются после созревания эмали.

- Энамелины:

- эмбриональные олигомерные белки,
- синтезируются в энамелобластах,
- молекулярной массой 50-70 кДа,
- сильно гликозилированы (много гексозаминов и нейраминовой кислоты,
- участвуют в минерализации эмали

Белки зуба

Белки эмали

- Амелобластин (амелин):
 - ген-специфический белок эмали,
 - составляет 5-10% белков эмали,
 - образуется в энамелобластах,
 - предполагают, что он регулирует удлинение кристаллов гидроксиапатита и минерализацию эмали в целом.
- Тафтелин:
 - кислый фосфорилированный белок, обнаруженный в эмали зуба,
 - образуется в течение весьма короткого отрезка времени амелогенеза,
 - принимает участие в начальных этапах минерализации эмали.
- Тафтелин-интерактивный белок (TIP-39):
 - 39 кДа белок,
 - синтезируется энамелобластами и одонтобластами,
 - оюлегчает транспорт белков из энамелобластов в межклеточный матрикс,
 - принимает участие в образовании эмалево-дентинной границы,

Белки зуба

Белки дентина и пульпы
аналогичны белкам кости

Специфические белки дентина

- Матриксный белок дентина:
 - кислый гликопротеин,
 - содержит 20 сульфатных остатков,
 - принимает участие в образовании и росте кристаллов гидроксиапатита
- Дентинный сиалопротеин:
 - похож на сиалопротеин кости и остеопонтин,
 - выполняет те же самые функции
- Дентинный фосфопротеин:
 - составляет ~50% неколлагеновых белков дентина,
 - может связываться с коллагеном,
 - имеет высокое сродство к Ca^{2+} ,
 - принимает участие в минерализации дентина

Небелковые органические вещества кости и зуба

- Свободные аминокислоты (способные к рацемизации)
- Углеводы:
 - гликоген,
 - гликозамингликаны.
- Липиды:
 - нейтральный жир (пульпа),
 - фосфолипиды (участвуют в минерализации кости и дентина)
- Органические кислоты (цитрат):
 - 90% всего цитрата организма содержится в костях,
 - бидентатный лиганд кальция (хелатный комплексон кальция),
 - транспортная форма кальция в минерализованных тканях,
 - для минерализованных тканей характерна низкая активность ферментов использования цитрата (АТФ-цитрат-лиазы)

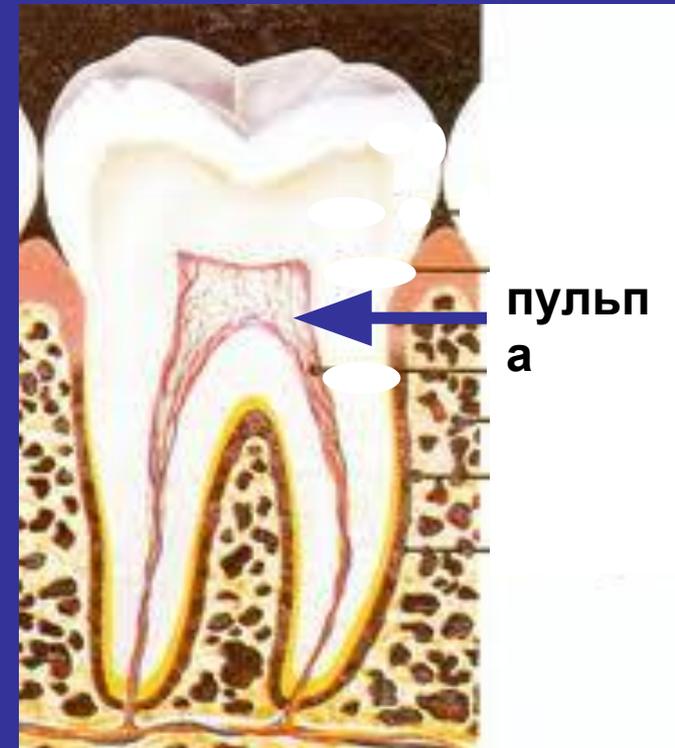
Особенности химического состава цемента

- Различают клеточный и бесклеточный цемент
- Клеточный цемент содержит специализированные клетки – цементоциты, структурно сходные с остеоцитами
- Питание цемента осуществляется через периодонт
- Не испытывает столь значительных механических нагрузок, как эмаль, поэтому твердость цемента значительно уступает твердости эмали
- Общее содержание минеральных веществ в цементе около 70%
- Химический состав близок к таковому для костной ткани



Особенности химического состава пульпы

- Морфологически и биохимически похожа на костный мозг и рыхлую соединительную ткань
- Матрикс пульпы имеет кислотный характер и содержит те же химические вещества, что и рыхлая соединительная ткань (ГАГ, ГлП, коллагеновые волокна)
- Клетки пульпы (одонтобласты, фибробласты, макрофаги, тучные клетки, лимфоциты, дендритные клетки) продуцируют те же белки, что и в других видах соединительной ткани.
- Метаболизм пульпы характеризуется теми же особенностями, которые типичны для рыхлой соединительной ткани.



***Регуляция остеогенеза,
одонтогенеза и
ремоделирования кости***

Биохимические аспекты остеогенеза и одонтогенеза

Остеогенез – это процесс созревания и дифференцировки недифференцированных полипотентных клеток (стволовых, хондробластов, перицитов и др.) в остеоциты. Завершающим этапом остеогенеза является минерализация, т. е. образование твердого минерального матрикса вокруг остеоцитов.

Одонтогенез – аналогичный процесс протекающий в минерализованных тканях зуба.

Ремоделирование кости – процесс обновления костной ткани, включающий резорбцию кости и последующий остеогенез

Регуляторные факторы остеогенеза и одонтогенеза:

1. Митогены
2. Морфогены
3. Хемиаттрактанты
4. Антагонисты митогенов и морфогенов
5. Регуляторы минерализации

Митогены:

- Регуляторы пролиферации клеток
- Увеличивают число клеток в популяции, не влияя на их дифференцировку
- Действуют либо через цАМФ, либо через Са-кальмодулин в качестве посредников
- Вызывают фосфорилирование белков хроматина и активируют процесс репликации ДНК

Представители митогенов:

1. Соматомедин
2. Фактор роста из эпидермиса
3. Фактор роста из эндотелия
4. Фактор роста из тромбоцитов
5. Фактор роста из хряща
6. Фактор роста из кости
7. Фактор роста из фибробластов
8. Инсулиноподобный фактор роста

Морфогены:

- Инициаторы генетической программы клеточной дифференцировки
- Индукторы транскрипции определенных генов белков и ферментов, участвующих в клеточной дифференцировке
- В отличие от гормонов эффект морфогенов не исчезает после их удаления

Представители морфогенов:

1. Морфогенетический белок кости
(фактор Юриста)
2. Внутриклеточный фактор роста
(фактор Редди)
3. Морфогенетический белок хряща
4. Остеогенин (фактор Тилемана)
5. Дентинный фактор роста
6. Витамин А (ретинол)

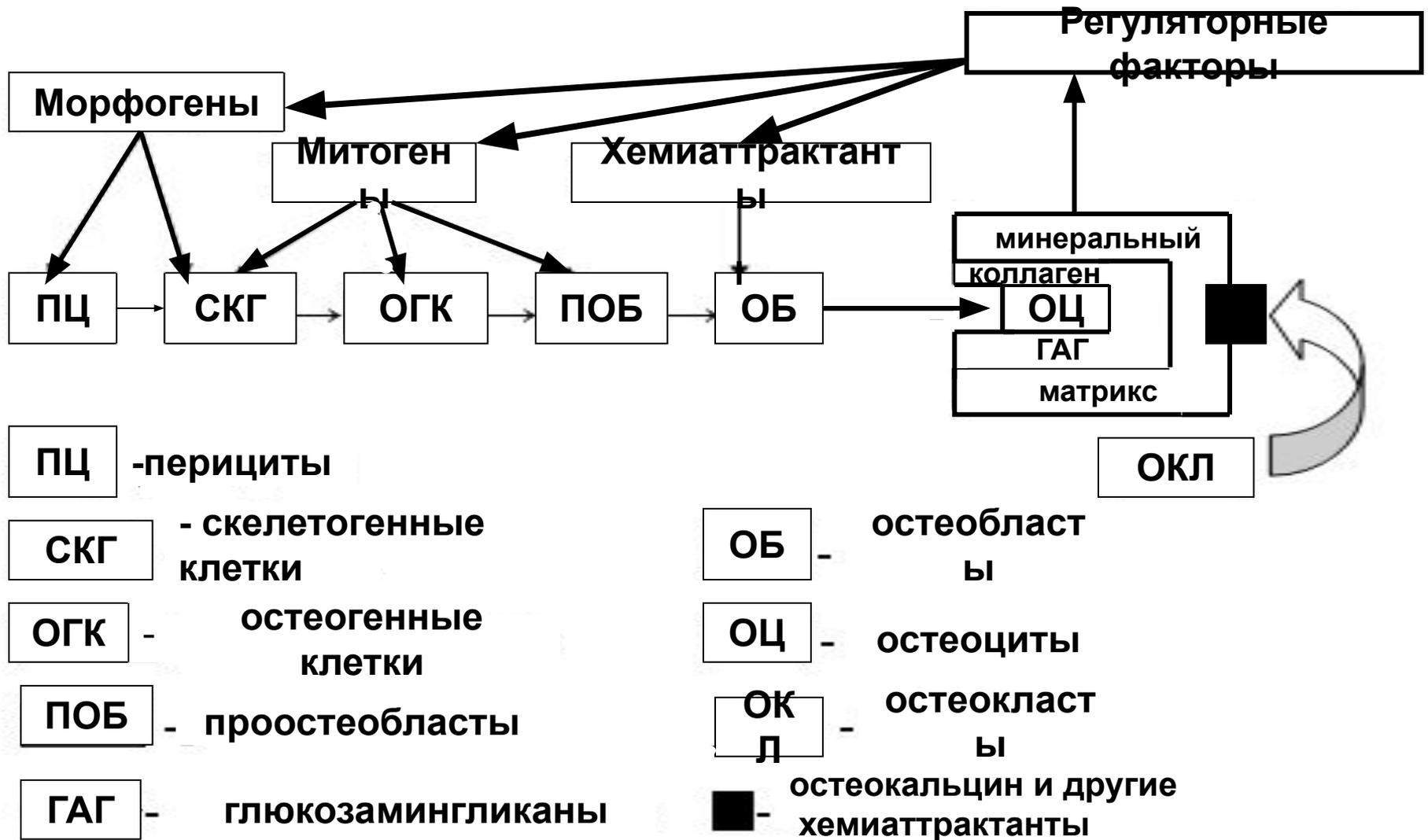
Хемиаттрактанты

1. Фактор хемотаксиса из остобластов
2. Фибронектин
3. Остеокальцин
4. Остеопонтин (BSP I)
5. Костный сиалопротеин II (BSP II)
6. RANKL пептиды (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand)

Антагонисты митогенов и морфогенов

1. Кейлоны
2. ЛПОНП
3. Спермин и спермидин

Схема ремоделирования кости



Минерализация кости и зуба

- Фосфатазная теория (Robison, 1923). Согласно этой теории:

-Минерализация кости начинается после освобождения неорганического фосфата в реакции, катализируемой щелочной фосфатазой



-Щелочная фосфатаза располагается вокруг плазматических мембран остеобластов и связана с пузырьками внеклеточного матрикса новообразованной кости

-Освобождающийся неорганический ортофосфат связывает ионы Ca^{2+} , и молекулы нерастворимого ортофосфата кальция служат центрами дальнейшего образования кристаллов гидроксиапатита (центрами нуклеации).

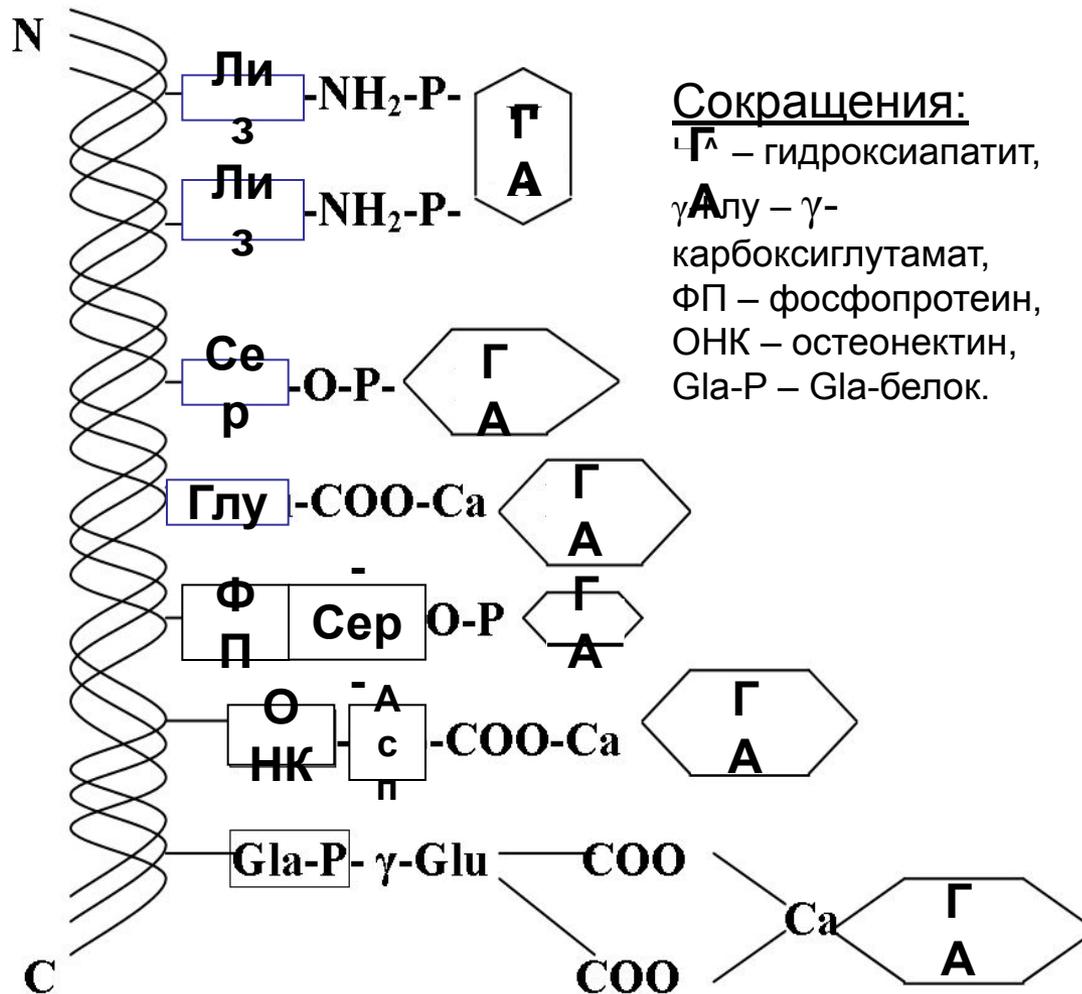
-Недостатком этой теории является то, что она не объясняет как белки соединительной ткани участвуют в минерализации кости и зуба.

Минерализация кости и зуба

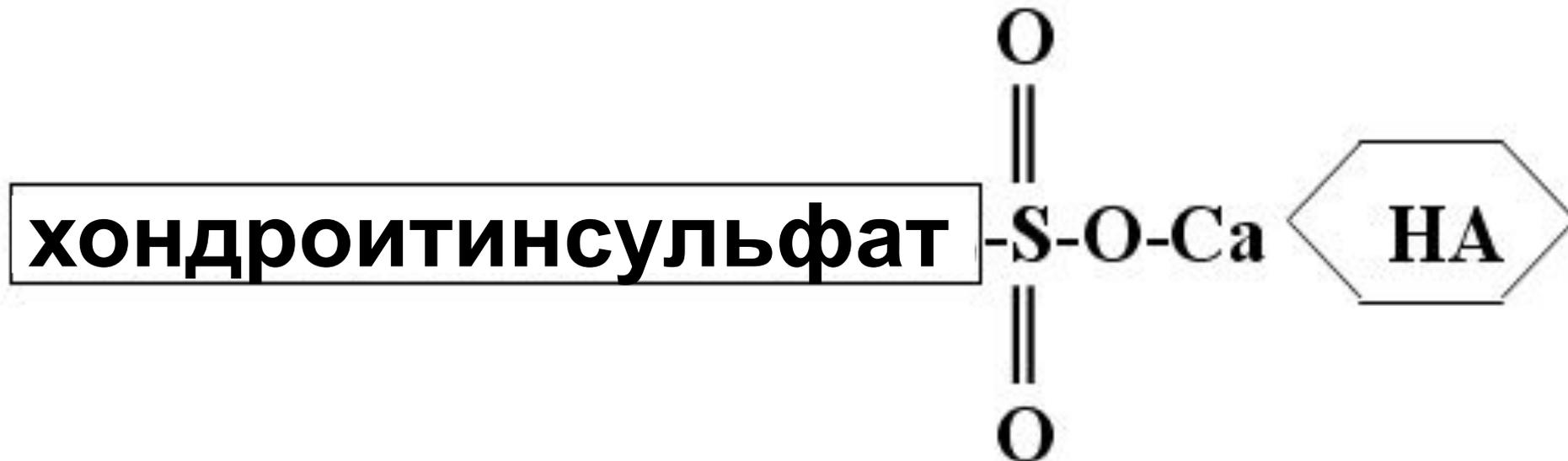
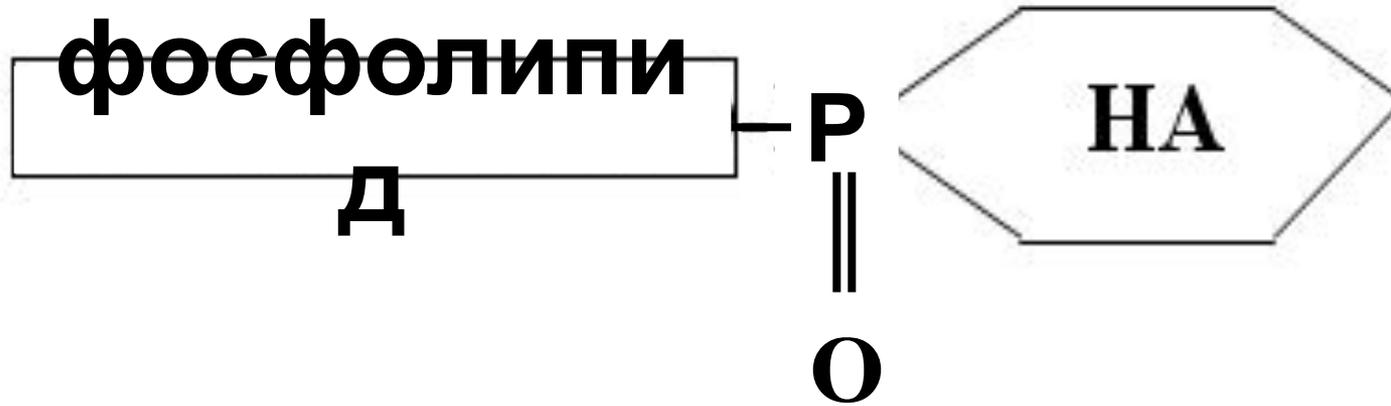
- Белковая теория. Согласно этой теории:
 - а) Многие белки, имеющие фосфатные группы, сульфатные группы, свободные карбоксильные или аминогруппы могут выполнять роль центров нуклеации для дальнейшего образования кристаллов гидроксиапатита.
 - б) Доказано непосредственное участие следующих белков в минерализации кости и зуба:
 - коллаген,
 - остеонектин,
 - остеокальцин,
 - gla-белки,
 - амелогенины,
 - энамелины,
 - фосфопротеины e_3 и e_4 ,
 - амелобластин,
 - тафтелин

Минерализация кости и зуба

- Схема минерализации с участием коллагена, остеоонектина, фосфопротеинов и Gla-белков кости и зуба



Участие глюкозамингликанов и фосфолипидов в минерализации кости и дентина



Реминерализация эмали

- В отличие от кости эмаль не подвергается ремоделированию
- Поверхностная деминерализация эмали вследствие частичной сольватации Ca^{2+} из кристаллов гидроксиапатита может возникать из-за многих причин (кислая пища, кислые метаболиты микроорганизмов, локальные дефекты пелликулы при абразивных воздействиях и т. д.)
- Реминерализация (восстановление структуры кристаллов гидроксиапатитов в поверхностных слоях эмалевых призм - физико-химический процесс, опосредуемый минерализующими компонентами ротовой жидкости (ионы кальция, неорганического фосфата, фторида, стронция, белков и ферментов ротовой жидкости)
- Нарушение нормального процесса реминерализации эмали ведет к развитию кариеса зубов.

Регуляторы минерализации кости и зуба

Гормон	Клетка-мишень	Эффект	Механизм
Кальцитонин	Остеоциты	▼ $[Ca^{2+}]$ в крови, стимуляция минерализации	Активация ферментов минерализации
Паратирин	Остеокласты, почки	▲ $[Ca^{2+}]$ в крови, резорбция кости, гидроксилирование вит. D ₃ в почках	Активация ферментов деминерализации и гидроксилаз витамина D ₃ в почках
Паротин	Энамелобласты	Минерализация эмали	Активация ферментов минерализации
1,25(OH) ₂ Вит. D ₃	Энтероциты, почки	▲ $[Ca^{2+}]$ в крови, стимуляция всасывания Ca и P в кишечнике и реабсорбции в почках	Индукция синтеза ферментов
24,25(OH) ₂ Вит. D ₃	Остеоциты	Минерализация кости	Индукция синтеза ферментов

Другие регуляторы минерализации кости и зуба

- Гормоны, принимающие опосредованное участие в регуляции остеогенеза и минерализации:
- Соматолиберин,
- Соматотропин,
- Соматостатин,
- Глюкокортикоиды (кортизол),
- Инсулин
- Тиреоидные гормоны (T_3 и T_4)

Дефицит или избыток этих гормонов вызывает нарушение остеогенеза и минерализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для нормального остеогенеза и одонтогенеза необходимо:

- Полноценное питание и особенно поступление достаточных количеств Са, Р, F, а также группы остеотропных микроэлементов
- Нормальное поступление витаминов, особенно А, D, Е, К и С
- Выработка всех белковых факторов остеогенеза (митогенов, морфогенов, хемиаттрактантов и т.д.)
- Нормальная деятельность желез внутренней и внешней секреции (гипофиза, паращитовидной, щитовидной, околоушной желез, наадпочечников и др.)