

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 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 Ca^{++} и PO_4^{---} , 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 Ca^{++} PO_4^{---} , CO_3 , Sr^{++} , 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 – **CaF₂**, 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 HCO_3^- образующимся при аэробном окислении глюкозы в зубном налете аэробными организмами;

б) в непосредственной близости от эмалево-дентинной границы за счет продукции 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 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 (около 1%) 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. **Тафтели**н, имеет сродство к ионам Р и Са – необходим только на начальной стадии образования центров минерализации. **Тафтели**н 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 Са. Транспорт ионов Са к матричным белкам осуществляют **кальцийсвязывающие белки**, содержащие в своем составе карбоксильную группу в **У- положении** (для их образования необходим витамин К).

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 кис-той 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 Ca^{++} , PO_4^{-3} (меньше чем в эмали), Mg, Na (больше чем в эмали), Cl.
- Из микроэлементов в основном -Si, Fe^{+3} , Ba, Zn, 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, протеоглики, 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, α -, β -, γ - 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 Са**); **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 Са. 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 Ca 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 гликофосфопроteid (высокая способность связывать ионы Ca через фосфосерин) –участвует в формировании и росте кристаллов апатитов только в дентине).

Са- связывающие белки –(Gla-белки), содержащие остатки γ -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 γ -карбоксильной группы глутаминовой связывается с Ca^{++} в межклеточном веществе. Это приводит к снижению содержания свободных Ca^{++} , уменьшается связывание Ca^{++} с остеонектином, 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 тканей 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 ткани 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 твердых тканей зуба

(основные положения)

- **Кальцитриол** – активная форма витамина Д₃,

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 твердых тканей 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- β – 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, цементабластов
- **Витамин Д₃** необходим для образования гормональной форма кальцитриола (значение см. выше)
- **Витамин С** – для поддержания Fe⁺⁺ - кофактора пролилгидроксилазы, лизилгидроксилазы на стадии образования про –альфа-цепей коллагена.
- **Витамин В₆** – 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)**