

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра химии



**БИОХИМИЯ
МИНЕРАЛИЗОВАННЫХ
ТКАНЕЙ ЗУБА**

Общая характеристика минерализованных тканей зуба

Минерализованные соединительные ткани зуба отличаются **происхождением в онтогенезе.**

Мезодермального происхождения

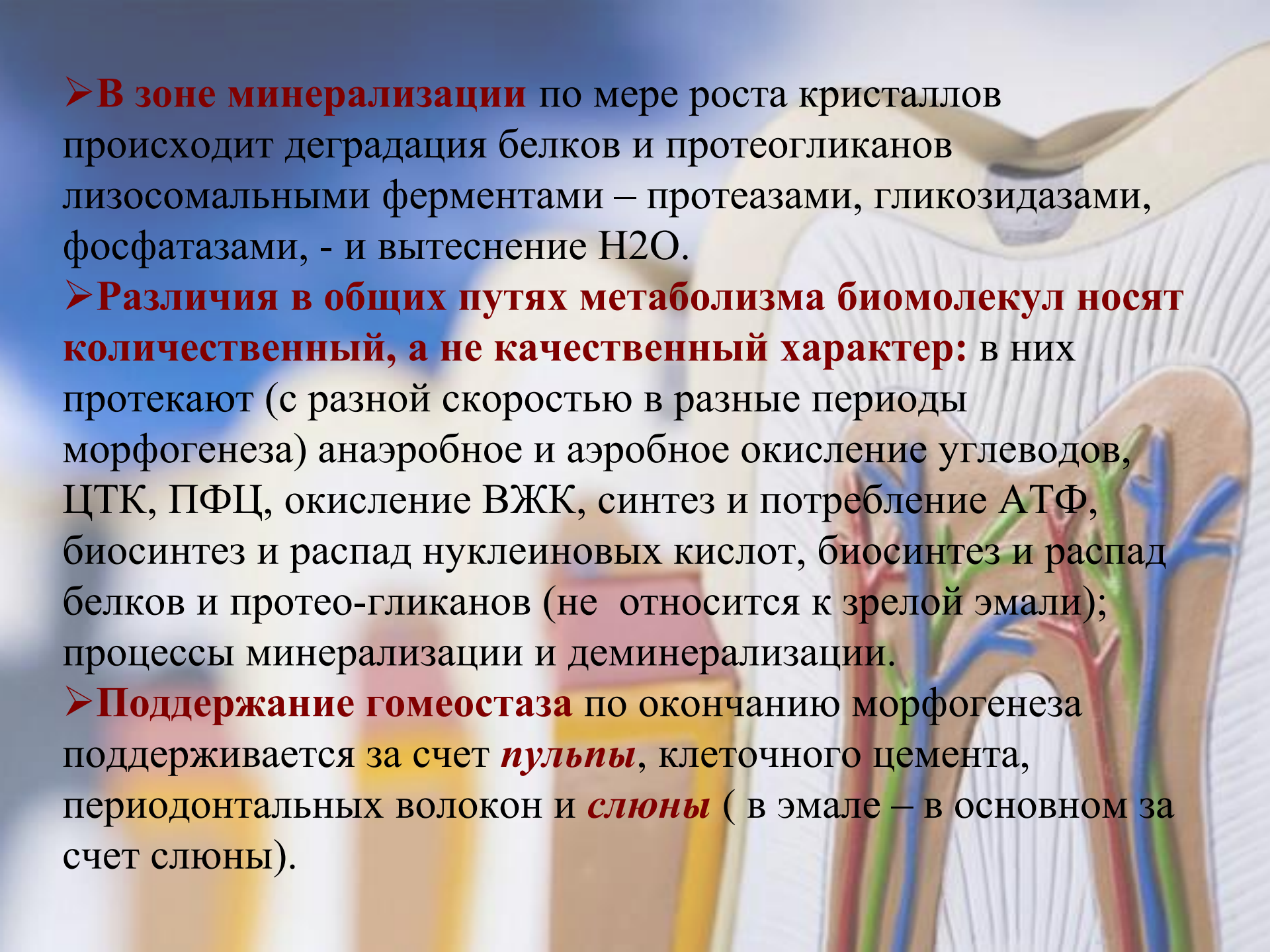
- Дентин
- Клеточный цемент

Эктодермального происхождения

- Эмаль
- Цемент бесклеточный

Однако в их развитии **есть общие черты:**

- **Межклеточный матрикс** заполнен минералами.
- **Принцип минерализации** единый – минерализации подвергается матрица, представленная белками, которые синтезируются бластными клетками матрикса. Большинство этих белков способны связывать Ca^{++} за счет наличия в них **фосфосерина, глутамата и аспартата** («-»заряд)



➤ **В зоне минерализации** по мере роста кристаллов происходит деградация белков и протеогликанов лизосомальными ферментами – протеазами, гликозидазами, фосфатазами, - и вытеснение H₂O.

➤ **Различия в общих путях метаболизма биомолекул носят количественный, а не качественный характер:** в них протекают (с разной скоростью в разные периоды морфогенеза) анаэробное и аэробное окисление углеводов, ЦТК, ПФЦ, окисление ВЖК, синтез и потребление АТФ, биосинтез и распад нуклеиновых кислот, биосинтез и распад белков и протео-гликанов (не относится к зрелой эмали); процессы минерализации и деминерализации.

➤ **Поддержание гомеостаза** по окончании морфогенеза поддерживается за счет **пульпы**, клеточного цемента, периодонтальных волокон и **слюны** (в эмали – в основном за счет слюны).

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЗУБА

Эмаль	Дентин	Цемент
Вода- 2-3,8%	Вода –6-10%,	Вода – 30 -32%.
Органические вещества- 1,2- 2%	Органические вещества -17,1- 20%	Органические вещества –20- 22%.
Неорганичес- кие вещества - остальное	Неорганичес- кие вещества- остальное –	Неорганичес- кие вещества остальное

Минеральная основа минерализованных тканей зуба

Минеральная основа представлена **кристаллами апатитов**. Основной апатит – **гидроксиапатит**: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Молекула его электронейтральна. **(+20; -20)**

Если молекула находится в нейтральном состоянии, то соотношение **Са/Р (кальцево-фосфатный коэффициент)** составляет **1,67** (10:6).

Это идеальное соотношение.

Кальцево-фосфатный коэффициент может меняться от 1,3 до 2,0 (кристаллы неустойчивые), т.к. кол-во Ca^{2+} может колебаться от 8 до 12, что меняет заряд молекулы.

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

Это снижает устойчивость кристаллов, снижает резистентность кристалла к разрушению. В глубь ионной решетки кристаллов гидроксиапатитов за счет изоморфного замещения также могут включаться Ca^{2+} , PO_4^{4-} , CO_3^{2-} , Sr^{2+} , 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^- .
Определяются в эмали, дентине, цементе.

- $Ca_{10}(PO_4)_6 F \cdot OH$ (гидрофторапатит)
- $Ca_{10}(PO_4)_6 F_2$ (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 Ca – CaF_2 , нерастворимое соединение.

Он не образует кристаллы, быстро исчезает из ткани, (вызывая повреждение ткани) – **флюороз**.

Большое количество 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 количества апатитов, что сопровождается изменением проницаемости эмали.

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

Образуются:

- на поверхности эмали за счет HCO_3^- -образующимся при аэробном окислении глюкозы в зубном налете аэробными организмами;
- в непосредственной близости от эмалево-дентиновой границы за счет продукции HCO_3^- при аэробном окислении глюкозы в одонтоблестах.

Кол-во карбонатапатитов увеличивается при употреблении пищи, богатой углеводами; бесконтрольном потреблении газированных напитков

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

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 неконтрольном 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

- Самая твердая, бесклеточная ткань. Защищает дентин и пульпу от физических, химических, бактериальных воздействий.
- В процессе амелогенеза в клетках ткани активно обменные процессы. Зрелая эмаль характеризуется низким обменом веществ, но обладает достаточной проницаемостью для минеральных компонентов;
- Транспорт веществ через эмаль осуществляется одновременно в двух направлениях- из крови через пульпу и дентин; из ротовой жидкости.
- 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.
- 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.

УРОВНИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭМАЛИ

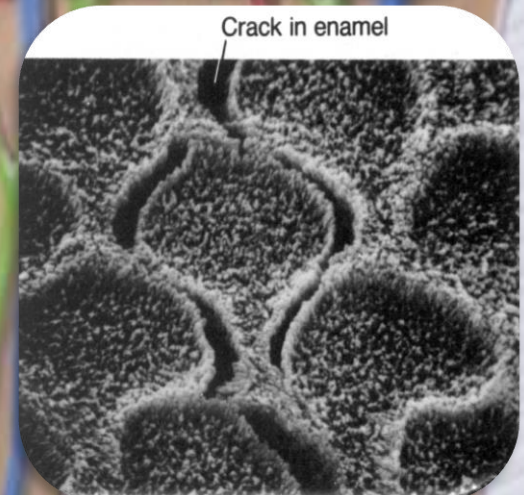
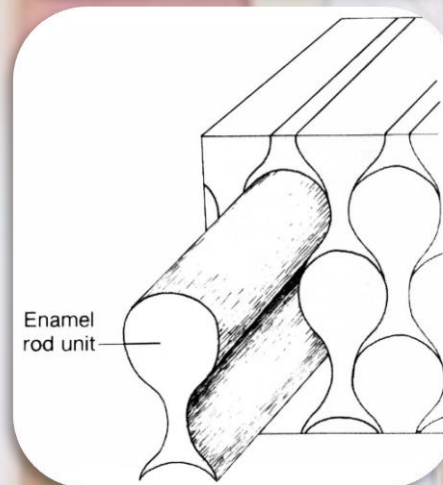
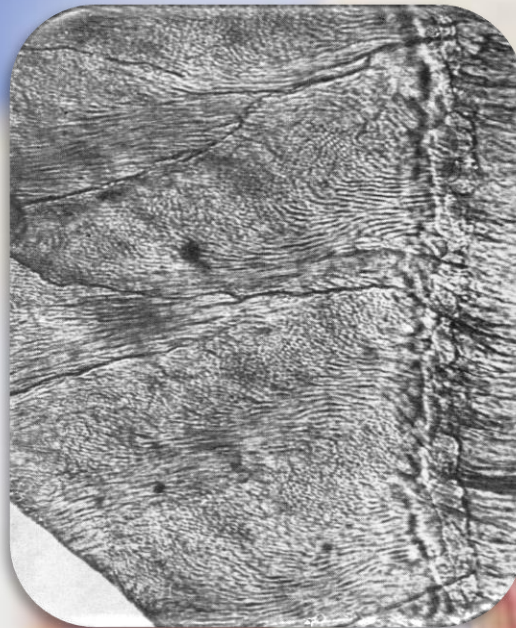
- В разные возрастные периоды после прорезывания зуба наблюдается неравномерное распределение химических элементов в разных слоях эмали
- В 12-13 лет наибольшее количество минералов в поверхностном слое эмали, наименьшее – области эмалево-дентинной границы.

- I - молекула гидроксиапатита,
- II – кристалл гидроксиапатита
(около 2 500 молекул)
- III - эмалевая призма (от нескольких тысяч до 1 млн. кристаллов)
- IV - пучки эмалевых призм

СТРОЕНИЕ ЭМАЛИ

Структурные компоненты:

- эмалевые
призмы,
- межпризменное
вещество,
- кутикула
(частично)



ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭМАЛИ

Минеральный компонент:

Эмаль – самая твердая и плотная ткань организма. Минеральный компонент зрелой эмали составляет 95% (первичная, незрелая эмаль на стадии вторичной минерализации - 70%). Основная масса неорганических компонентов представлена кристаллами гидроксиапатита (75%), карбонатапатита (12%), фторапатитов (около 1%) и незначительно другими, прочно связанными 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)*.

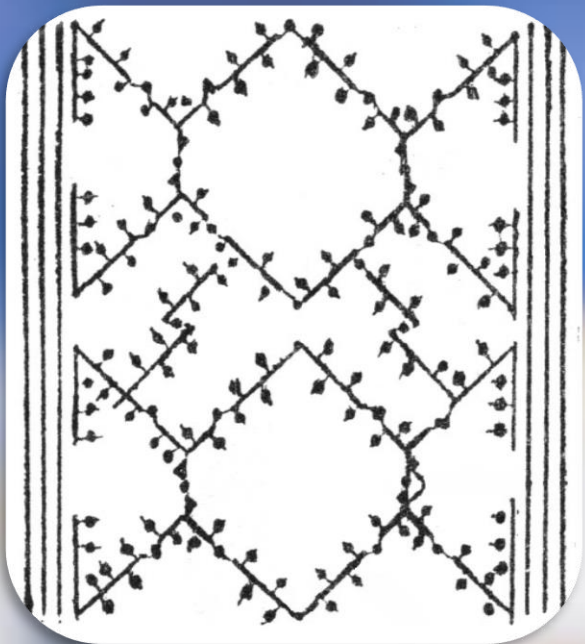
Энамелобласты на первой стадии амелогенеза секретируют в матрикс специфические белки, обеспечивающие формирование матрицы минерализации.

Эмбриональная эмаль содержит их 20% от массы тканей, зрелая эмаль - 1% (амелогенины и фосфопротеиды).

Основными белками являются *амелогенины и энамелины; тафтелин (все гликофосфопротеиды), кальцийсвязывающие белки*.

Роль амелогенинов – организация будущего кристалла определенной формы. Особенность матричных белков в аминокислотном составе, в частности в них много *сер, лиз, тир*, способных к фосфорилированию (центры минерализации, способные далее присоединять ионы Са.

Белки эмали



ЭТАПЫ ИНИЦИАЦИИ МИНЕРАЛИЗАЦИИ:

В белках зачатка зуба центры минерализации неактивны, они 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

Амелогинины и энамелины – матричные белки, 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, который осуществляет связь между эмалью и дентином. В матрице эмали также содержится небольшое к-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 γ -положении (для их образования необходим витамин K).

Окончательная минерализация происходит после прорезывания зуба. Неорганические в-ва поступают в основном слюны из слюны и со стороны дентина.

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

НАРУШЕНИЕ АМЕЛОГЕНЕЗА

Несовершенный амелогенез

генетически обусловлен, связан с нарушением биосинтеза белков в энамелобластах.

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

Гипоплазии могут способствовать метаболические нарушения 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.



**«ТЕТРАЦИКЛИНОВЫЕ»
МОЛОЧНЫЕ И
ПОСТОЯННЫЕ ЗУБЫ**

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 (I типа), неколлагеновые белки (кислые фосфопротеиды, богатые аспарагиновой кислотой и фосфосерином); глюкозаминогликаны (в .ч. гиалуроновую кислоту), ФЛ, цитраты (из ЦТК).
- При повреждении дентина одонтобласты восстанавливают матрицу минерализации и, таким образом, регулируют минерализацию (существует терапия, активирующая этот процесс).

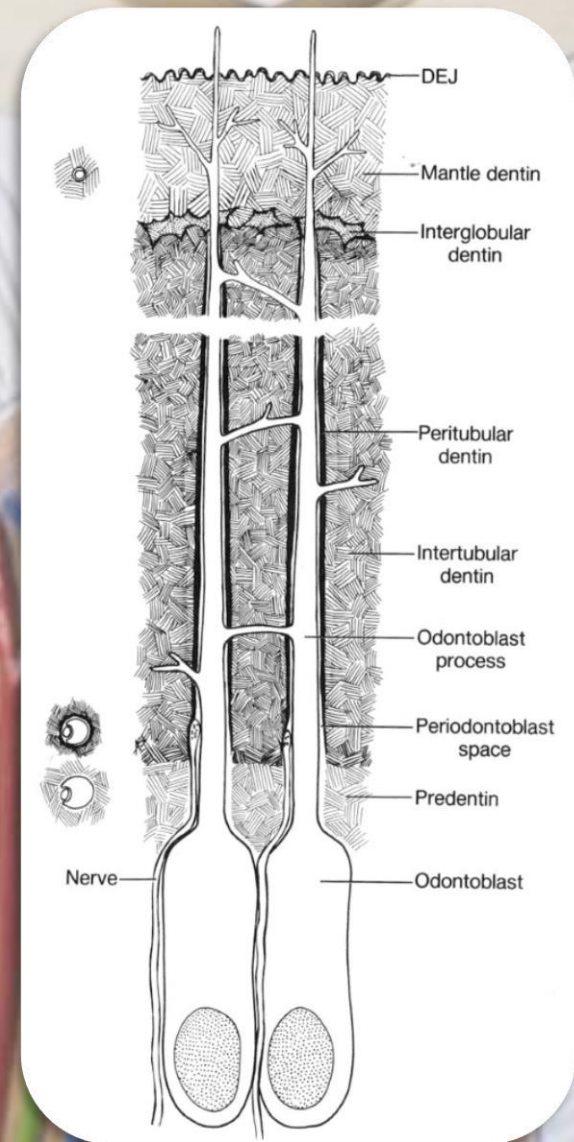
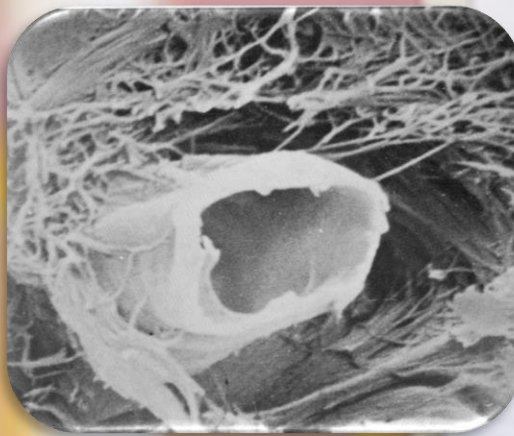
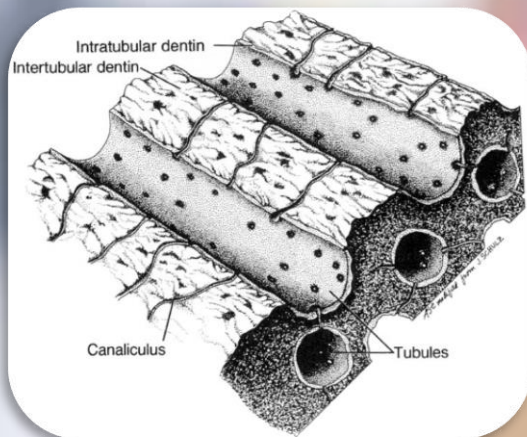
ДЕНТИН

- **Основное вещество дентина пронизано множеством дентинных трубочек, количество которых колеблется от 30000 до 75000 на 1 кв.мм дентина.**
- **В дентинных трубочках (канальцах) циркулирует дентинная жидкость, которая доставляет органические и неорганические вещества, участвующие в обновлении дентина.**
- **В дентине происходят выраженные обменные процессы.**

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ДЕНТИНА

Структурные компоненты:

- Межклеточное вещество (коллагеновые волокна, основное вещество, протеогликаны, кристаллы гидроксиапатита)
- Дентинные трубочки (отростки дентинобластов, нервные волокна, дентинная жидкость)



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, PO₄ (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. Размер кристаллов меньше, чем в эмале.

Химический состав дентина (органический компонент)

Органический компонент:

- **белки- коллаген I типа**- основной компонент матрицы минерализации;
- **белки**, способные связываться с ионом фосфора и кальция;
- **глюкозаминогликаны, протеогликаны,**
- **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:

- **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.
- **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.

Характеристика белков дентина, участвующих в минерализации

- ***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 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.
- ***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.

Характеристика белков дентина, участвующих в минерализации

- **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.

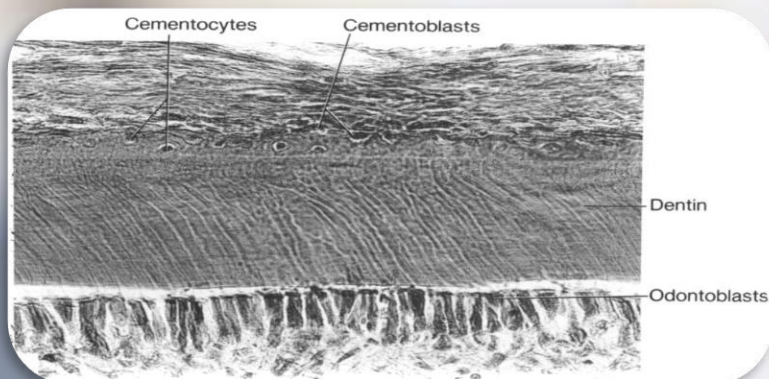
Синтезируется в остеобластах, поступает во внеклеточный матрикс, частично в кровоток.

Снижение его содержания ведет к активации минерализации.

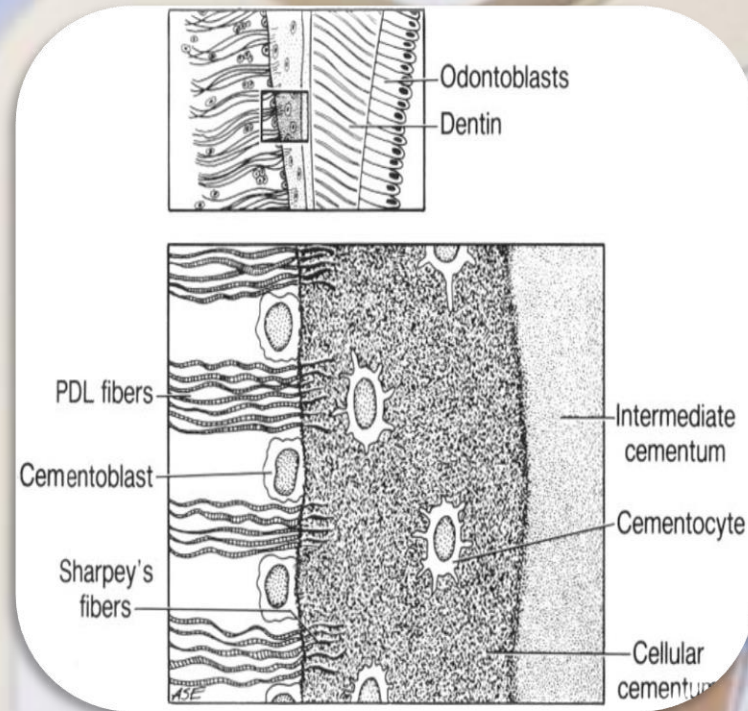
ЦЕМЕНТ

Структурные компоненты:

- **бесклеточный цемент (первичный) – обызвествлен-ное межклеточное вещество,**
- **клеточный цемент (вторичный) – клетки: цемен-тоциты, цементобласты и обызвествленное межклеточ-ное вещество.**



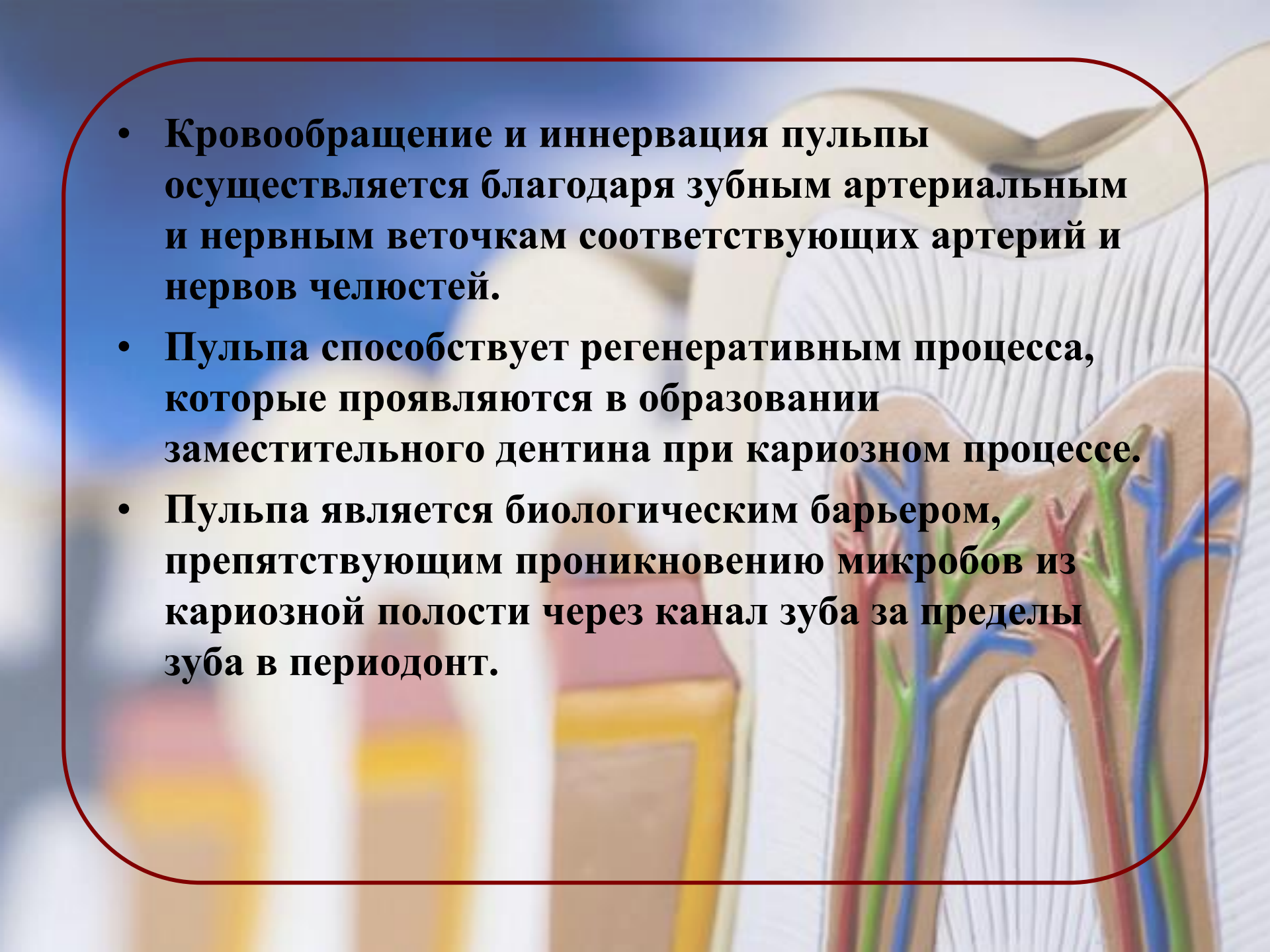
**ФУНКЦИИ
ЦЕМЕНТА**



- **Участие в поддерживающем аппарате зуба.**
- **Участие в репаративных и компенсаторных процессах.**

ПУЛЬПА

- **Состоит из рыхлой соединительной ткани с большим количеством кровеносных и лимфатических сосудов и нервов.**
- **По периферии пульпы располагаются в несколько слоев клетки-одонтобласты, отростки которых, пронизывая через дентинные канальцы всю толщу дентина, осуществляют трофическую функцию.**
- **В состав отростков одонтобластов входят нервные элементы, проводящие болевые ощущения при механическом, физическом и химическом воздействии на дентин.**

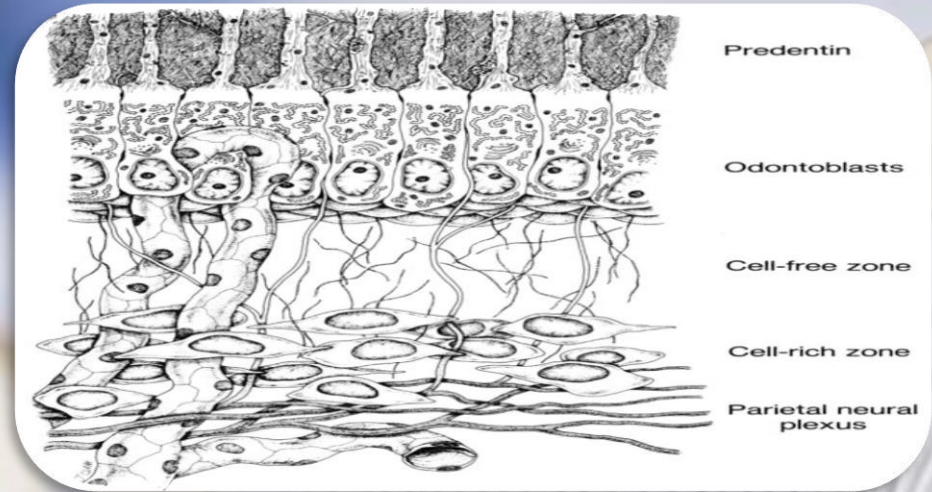
- 
- **Кровообращение и иннервация пульпы осуществляется благодаря зубным артериальным и нервным веточкам соответствующих артерий и нервов челюстей.**
 - **Пульпа способствует регенеративным процессам, которые проявляются в образовании заместительного дентина при кариозном процессе.**
 - **Пульпа является биологическим барьером, препятствующим проникновению микробов из кариозной полости через канал зуба за пределы зуба в периодонт.**

АРХИТЕКТОНИКА ПУЛЬПЫ

1. **Периферический слой** – образован дентинобластами.

2. **Промежуточный слой**
а) наружная зона (бесклеточная) - содержит сеть кровеносных капилляров и нервных волокон
б) внутренняя зона – (клеточная) - содержит малодифференцированные клетки.

3. **Центральный слой** - содержит сосудисто-нервные пучки.



ФУНКЦИИ ПУЛЬПЫ

- **Пластическая** – образование дентина.
- **Трофическая** – питание дентина.
- **Сенсорная** – содержит большое количество нервных окончаний.
- **Защитная** – развитие гуморальных и клеточных иммунных реакций, воспаления.
- **Репаративная** – выработка заместительного дентина.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПУЛЬПЫ

- **Сокращение размеров пульпарной камеры.**
- **Изменение формы пульпарной камеры.**
- **Уменьшение количества клеток (до 50 %).**
- **Увеличение количества коллагеновых волокон и обызвествленных структур.**

Регуляция метаболизма твердых 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.

- **Паратгормон**
 - **Кальцитриол** – активная форма витамина ДЗ.
 - **Кальцитонин** – антагонист паратгормона.
 - **Эстрогены, андрогены**
 - **Инсулин** – способствует активации метаболических процессов в остеобластах, способствует минерализации.
 - **Паротин** – гликопротеин (околоушная, поднижнечелюстная железа) усиливает поступление Са в дентин.
 - **Глюкокортикоиды**
 - **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 PO₄ 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**. В плане зуба – способствует развитию и дифференциации клеток в эмбриональном развитии – остеобластов, амелобластов, цементобластов
- **Витамин ДЗ** необходим для образования гормональной форма кальцитриола
- **Витамин С** – для поддержания Fe^{++} - кофактора пролилгидроксилазы, лизилгидрооксилазы 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 глютаминовой кислоты на стадии образования кальцийсвязывающих белков (Gla-белков)

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**

