



# Bioquímica da Biomineralização

**Prof. Dr. VICTOR ARANA**

*Departamento de Biomateriais e Biologia Oral*

# Fase Mineral nos Sistemas Biológicos

- Oxalatos de Cálcio (Plantas)
- Carbonatos de Cálcio (Invertebrados, algumas plantas)
  - Calcita: Exoesqueleto das algas
  - Aragonita: Exoesqueleto dos moluscos e artrópodes
- Fosfatos de Cálcio (Vertebrados)
  - Amorfo: precursores da hidroxiapatita?
  - Octacálcico: precursores da hidroxiapatita?
  - Hidroxiapatita:** Ossos e tecidos dentários

# Hidroxiapatita



A : cátion divalente (Ca)

Z : ânion (OH, F ou Cl)

## Hidroxiapatita biológica (carbonatada):



## **Concentração iônica no plasma e fluidos teciduais:**

- Cálcio: 5 mg/dl
- Fosfato: 3,5 mg/dl

## **NUCLEAÇÃO**

- Homogênea
- Heterogênea

# TECIDOS MINERALIZADOS

- Matriz colágena
  - Osso
  - Dentina
  - Cimento
  - Cartilagem calcificada
- Matriz não colágena
  - Esmalte

# **1.** Biomineralização do Osso e da Dentina



**FASE VESICULAR:** Osteoblastos e odontoblastos liberam as vesículas da matriz, com 50-200 nanômetros de diâmetro, as quais se constituem em nanocompartimentos para o início da nucleação de mineral.

# FASE VESICULAR

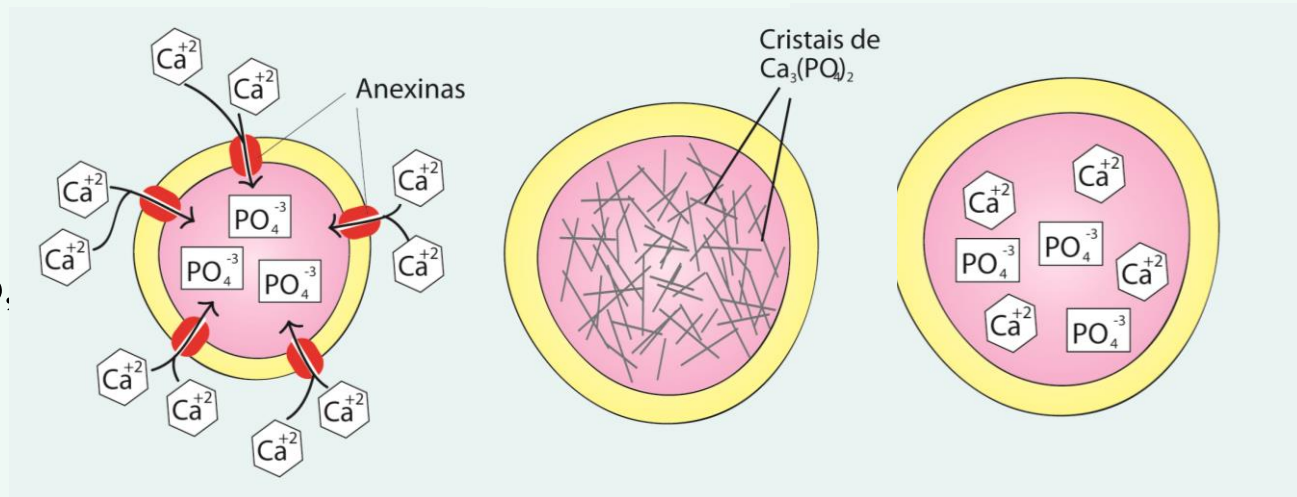
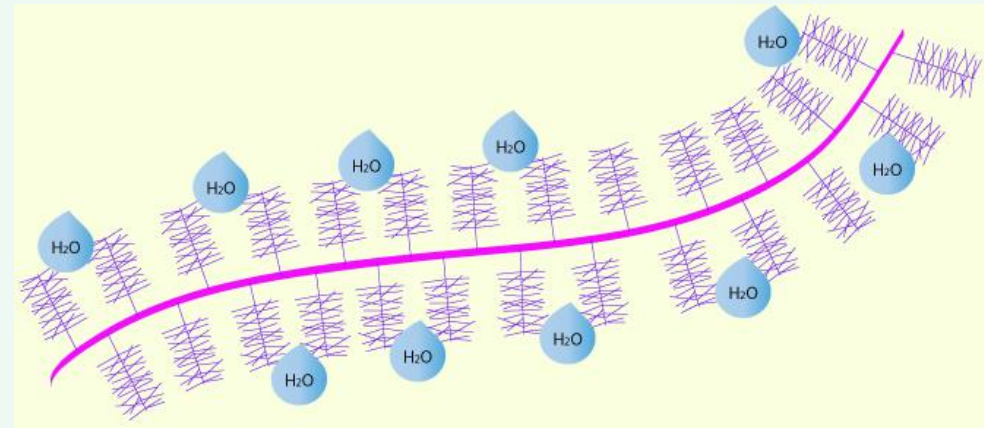
Nos tecidos conjuntivos propriamente ditos e na cartilagem, os proteoglicanos sulfatados, por sua carga negativa, ligam-se às moléculas de água.

Nas matrizes não mineralizadas do osso, dentina e cimento, estes se ligam a íons cálcio.

Os proteoglicanos, associados à membrana das vesículas, ligam-se a íons cálcio, que se acumulam ao redor destas. Quando os proteoglicanos são degradados, os íons cálcio entram para o interior das vesículas.

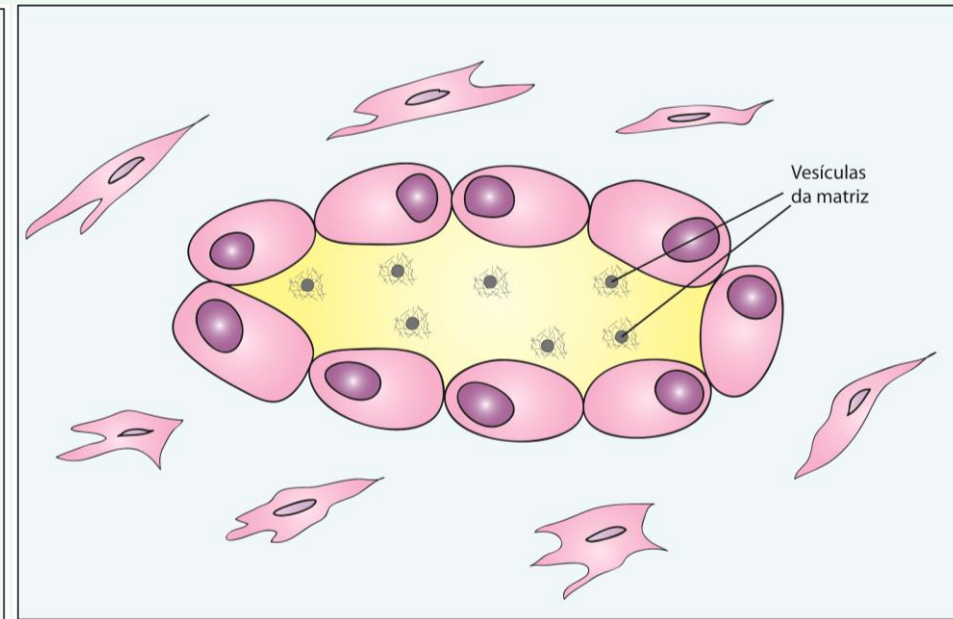
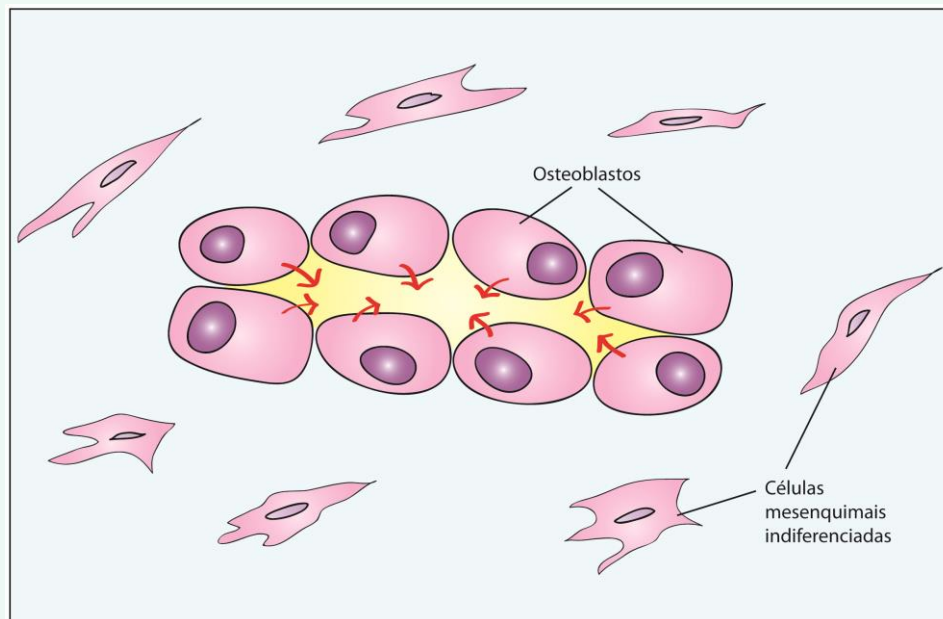
Como a membrana das vesículas possui a enzima fosfatase alcalina, esta quebra os compostos orgânicos, liberando os íons fosfato.

O interior das vesículas logo se torna supersaturado, possibilitando a nucleação de cristais de mineral.





As células que formam o osso e a dentina se dispõem umas ao lado das outras, desenvolvendo pequenas junções oclusivas (“tight”), as quais compartimentalizam as matrizes em formação, permitindo que ocorra a nucleação do mineral e, sobretudo, que avance a mineralização das vesículas da matriz (Fase Vesicular), para as fibrilas colágenas e o restante da matriz (Fase Fibrilar).



# Composição molecular das junções “Tight”: diversas proteínas constituem as junções “tight”

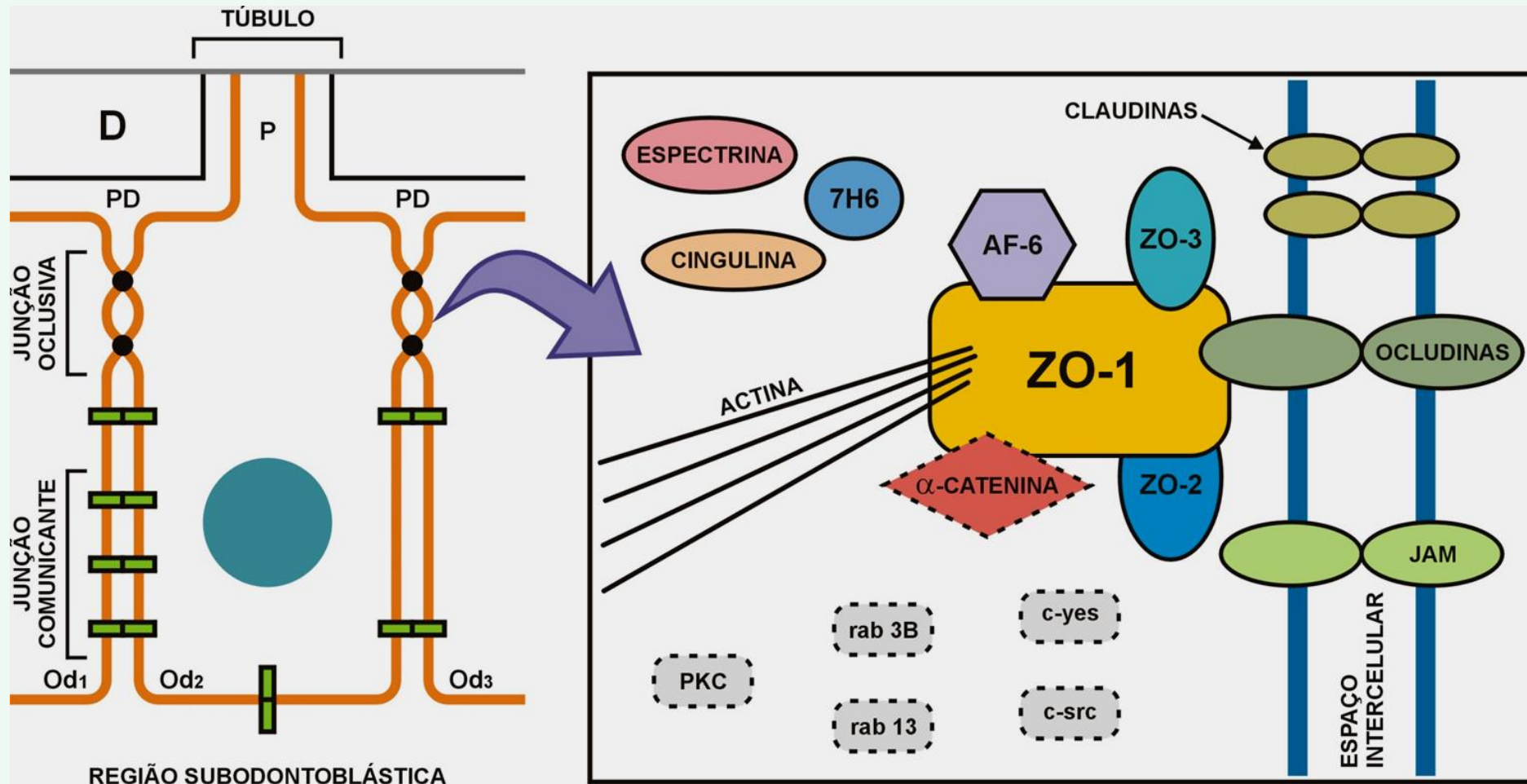


Table 1

*Summary*

**MANTLE DENTINE FORMATION**

(Early differentiating odontoblasts)

- Secretion of collagen and other molecules
- Release of matrix-vesicles and beginning of calcium phosphate deposition
- Contacts between processes of preameloblasts and early odontoblasts
- Gap junctions present
- Low cholesterol content in distal plasma membrane
- Tight junctions absent
- Matrix not compartmentalised
- Cell-matrix interactions

**TRANSITIONAL PERIOD**

(Late differentiating odontoblasts)

- Secretion of collagen and other molecules continues
- Cessation of matrix-vesicle release
- All matrix-vesicles containing mineral deposits
- Contacts between preameloblasts and odontoblasts no longer present
- Gap junctions present
- Tight junctions beginning to form

**CIRCUMPULPAL DENTINE FORMATION**

(Fully differentiated odontoblast)

- Secretion of collagen and other molecules continues
- Matrix-vesicles absent
- Gap junctions present
- Focal tight junctions form complex networks
- High cholesterol content in distal plasma membrane forming a distal membrane domain
- Final polarisation of odontoblasts
- Matrix partially compartmentalised
- Secretion of specific molecules for mineralisation of collagen fibrils

- Fase Vesicular

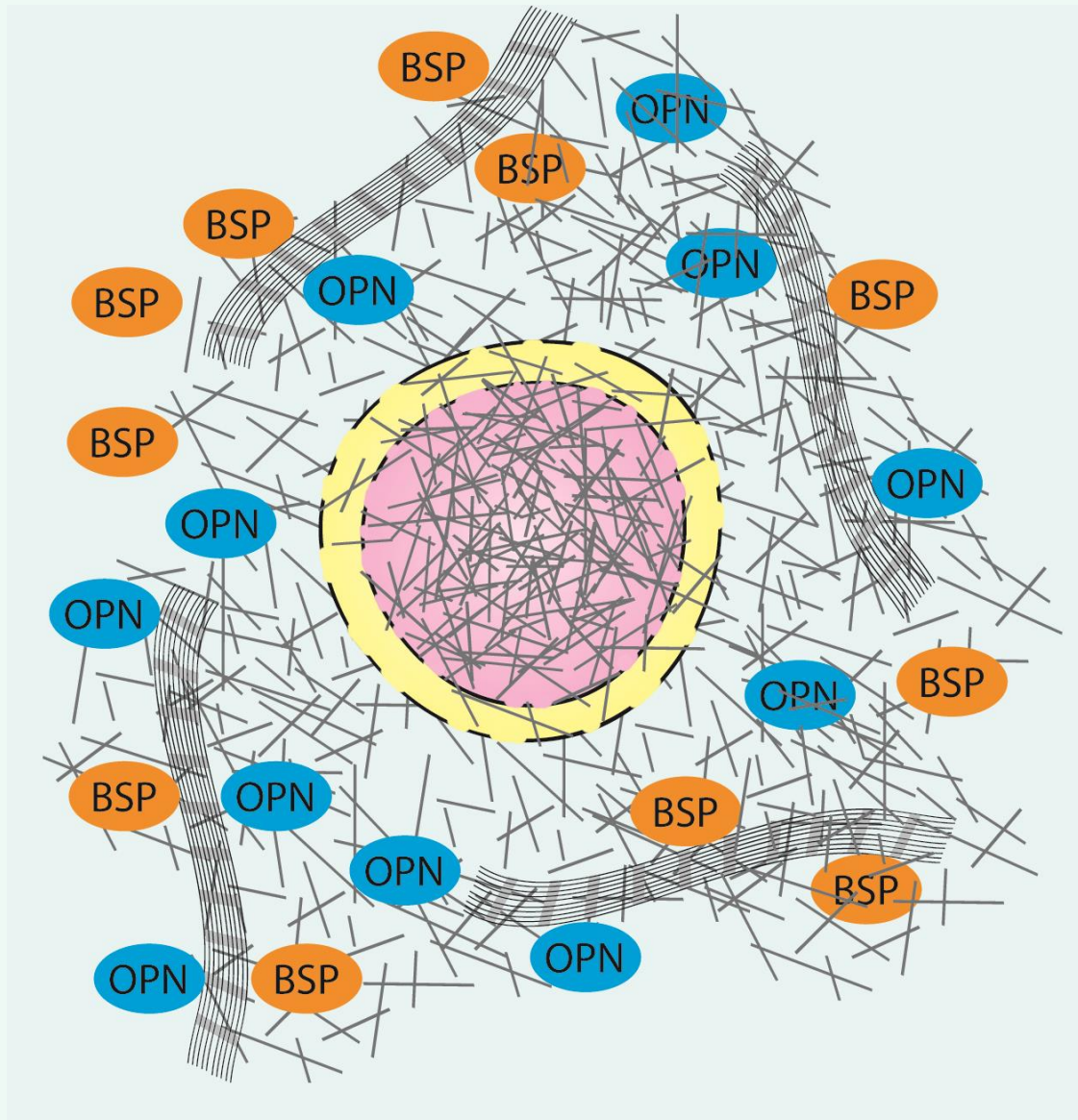
- Fase Fibrilar

Células-células: junções, interações

Células-matriz: vesículas da matriz + colágeno

colágeno + proteínas não colágenas

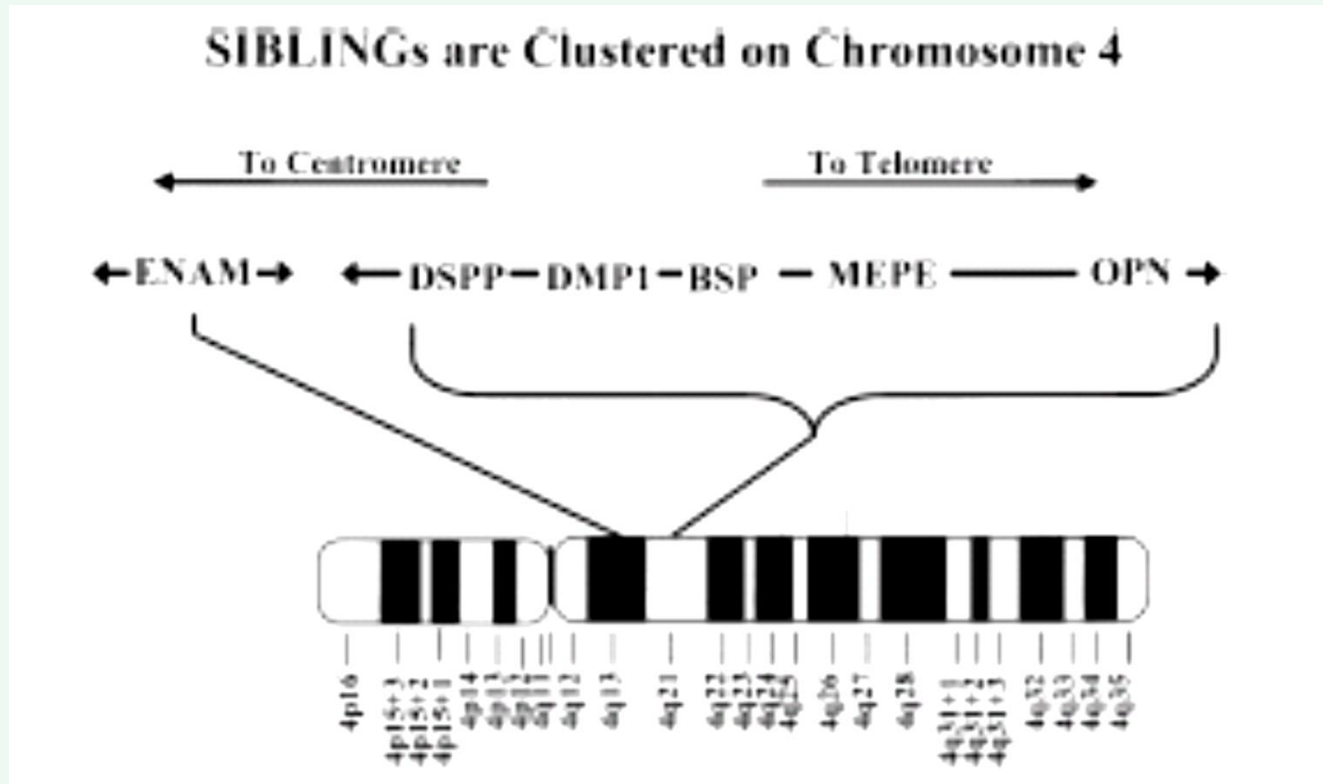
Matriz-matriz: colágeno + proteínas não colágenas



**FASE FIBRILAR:** as proteínas não colágenas se ligam às fibrilas colágenas, permitindo que estas mineralizem no seu interior.

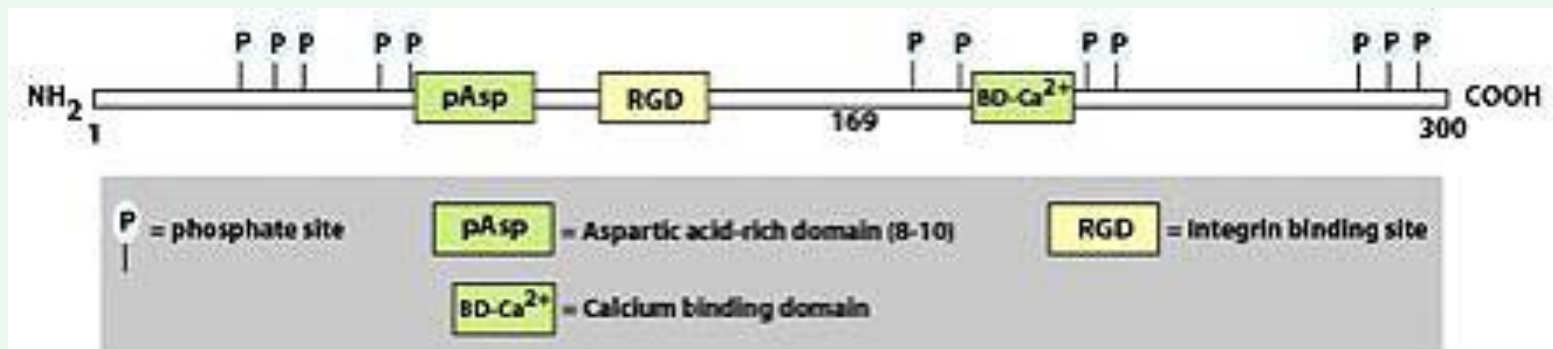
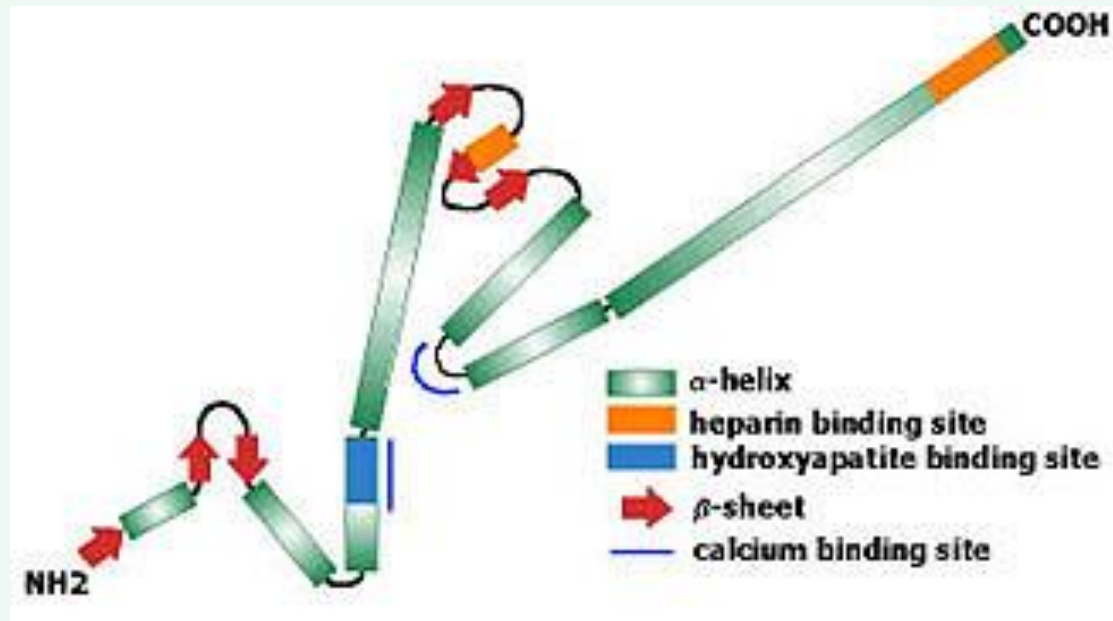
# Proteínas SIBLING

(Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoproteins)



*Fisher & Fedarko, Conn Tissue Res 2003*

# Osteopontin (OPN)



# DMP 1 (66 kDa)

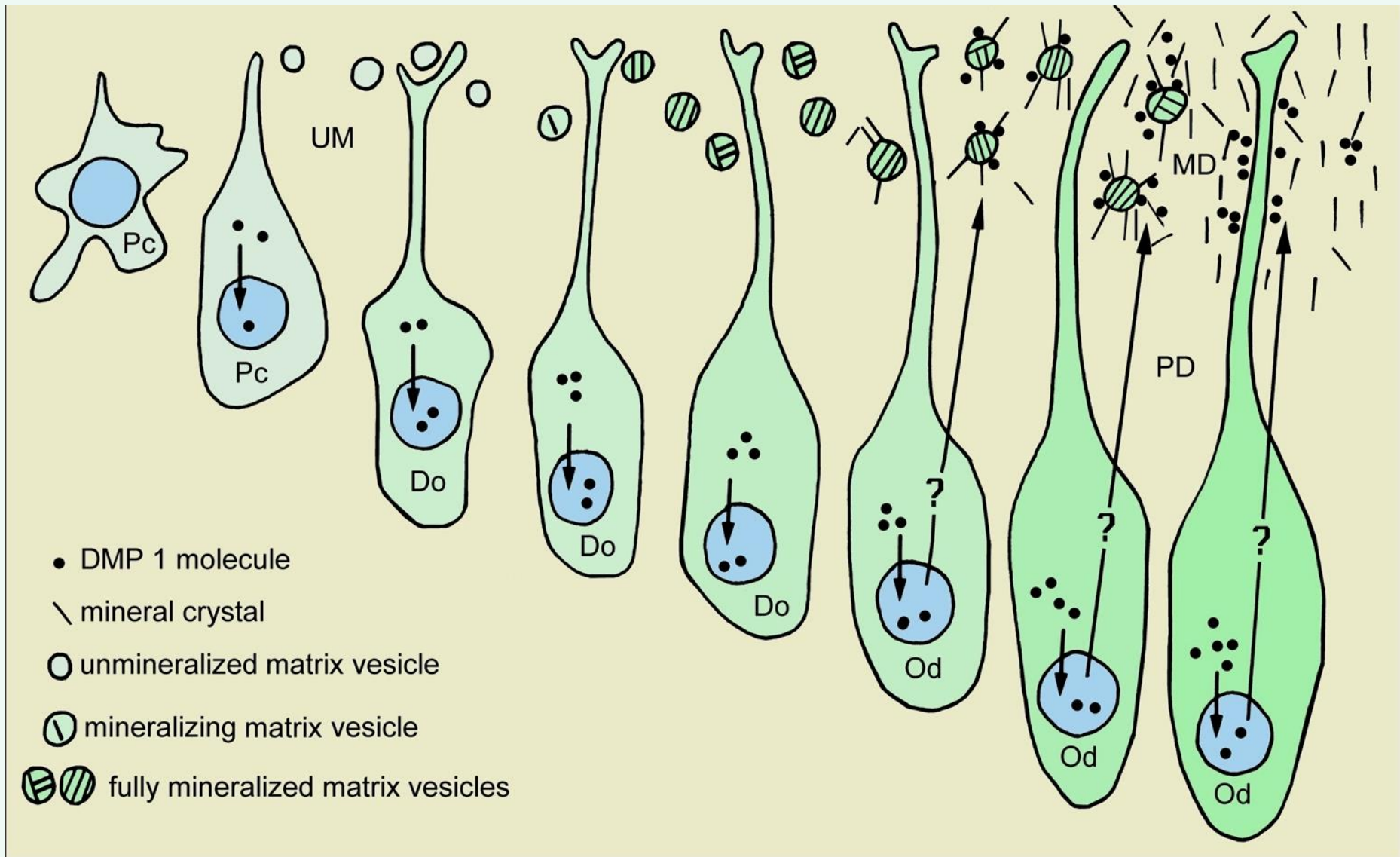
Extremidade carboxílica:

<sup>349</sup>DSESEEDR<sup>357</sup>

<sup>424</sup>SEENRSDSDSSR<sup>437</sup>

 Afinidade pelo colágeno

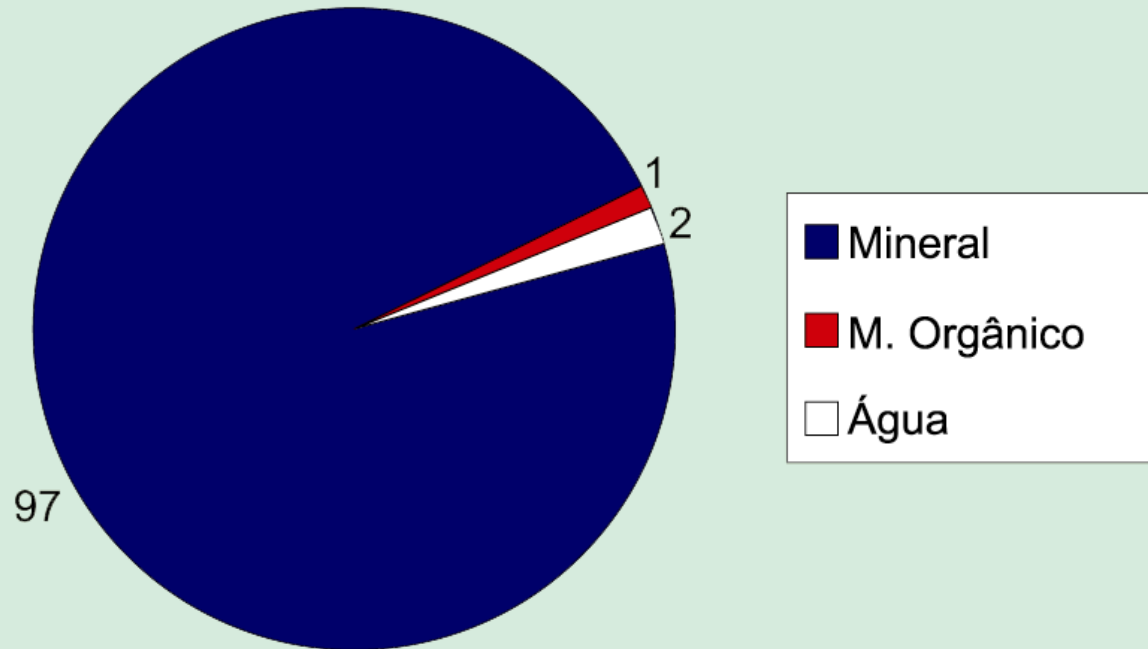
# DMP 1





## **2.** Biomineralização do Esmalte

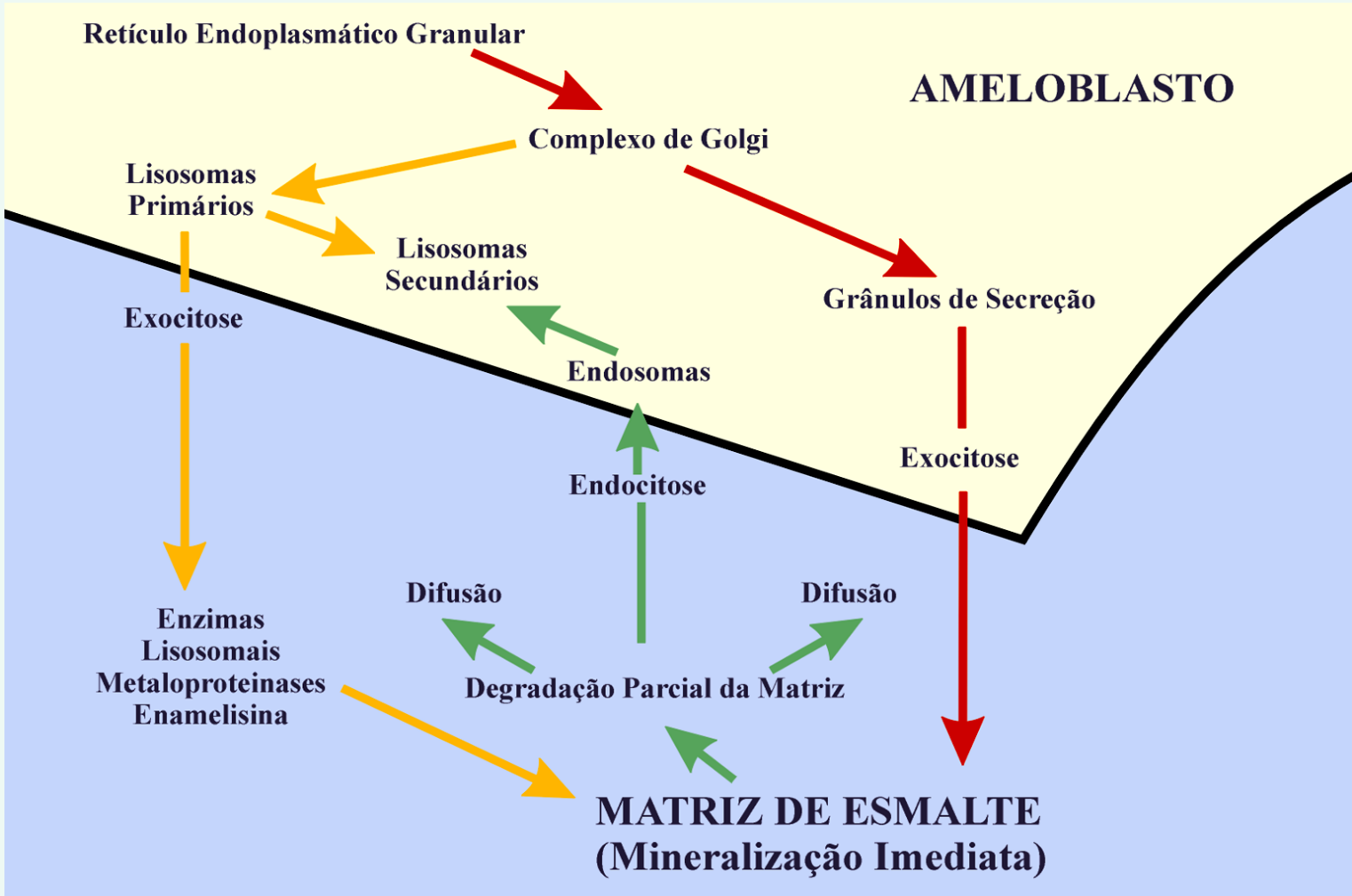
# ESMALTE



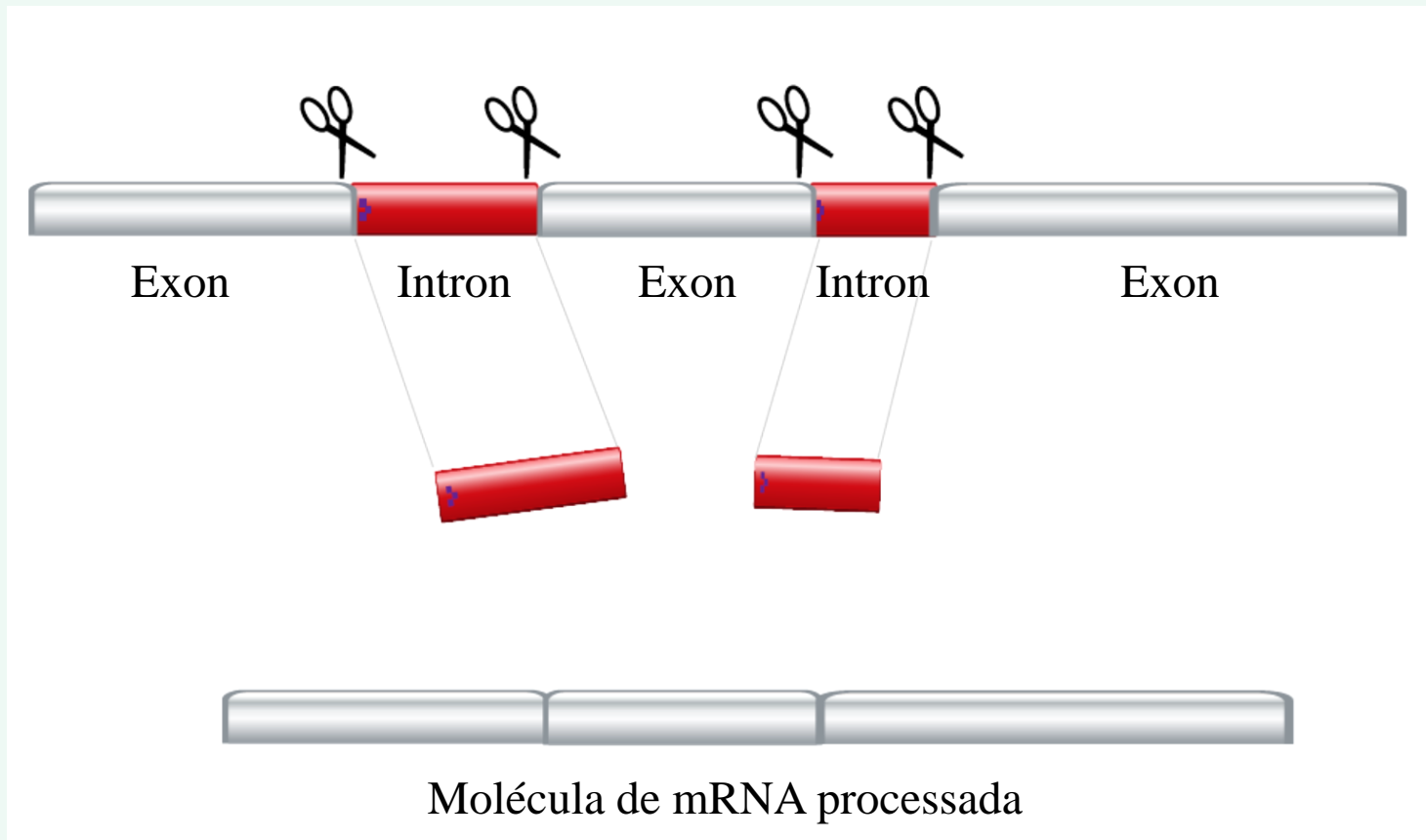
# CONSTITUINTES ORGÂNICOS DO ESMALTE

- **Amelogeninas** ~25kDa
- **Não amelogeninas**
  - Fosfoproteínas glicosiladas acídicas*
    - **Enamelina** 143kDa
    - **Tufelina** 60kDa
  - Glicoproteínas sulfatadas*
    - **Ameloblastina** 62kDa
    - **Amelina** 40kDa
    - **Bainhalina** 13-17kDa
    - **Amelotina** 20kDa
    - **Apina** 28kDa

Na fase secretora da amelogênese, os ameloblastos secretam as proteínas da matriz, além enzimas, as quais degradam pequenas áreas proteicas. Ao mesmo tempo, os ameloblastos liberam íons cálcio e fosfato. Com isso, no final da fase secretora, o esmalte formado possui apenas 15% de mineral.



# Splicing

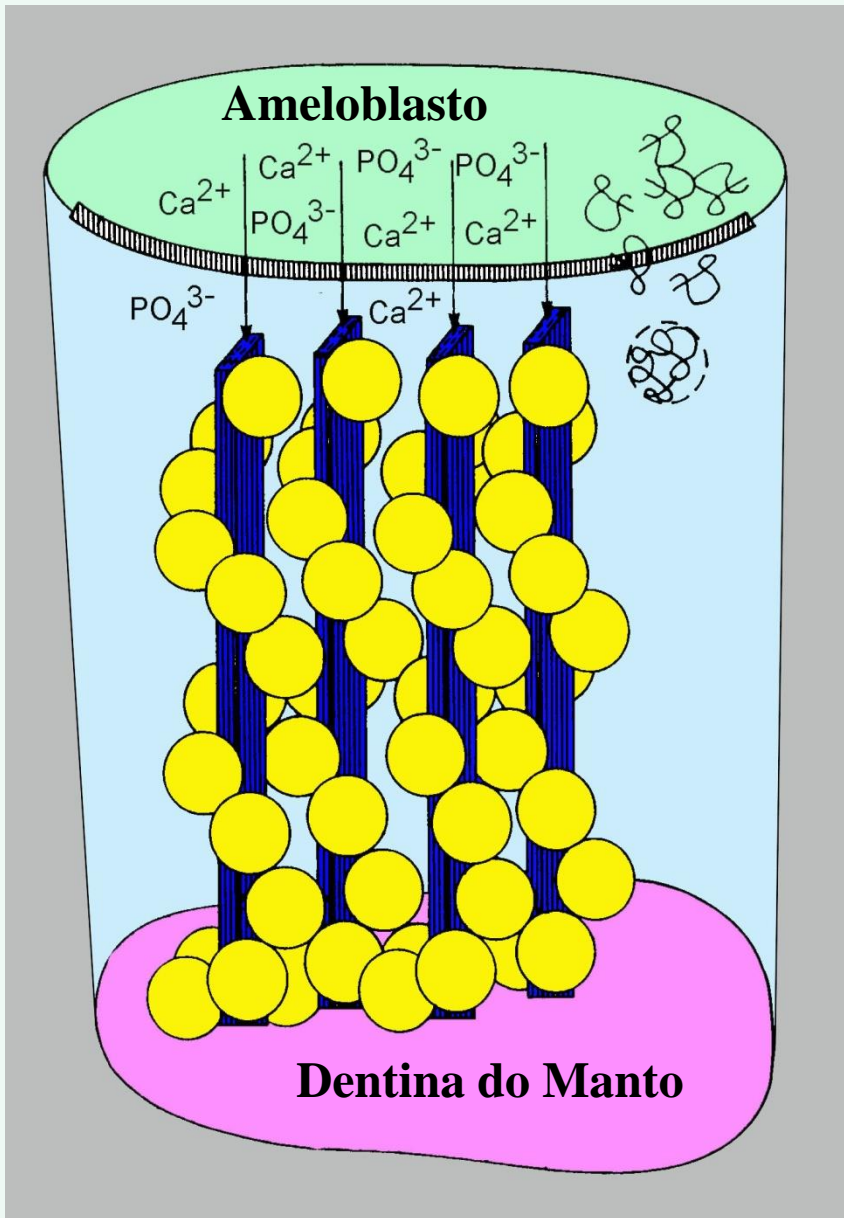


Devido ao “splicing alternativo”, diversas isoformas de amelogenina são secretadas para a matriz em formação durante a fase secretora.

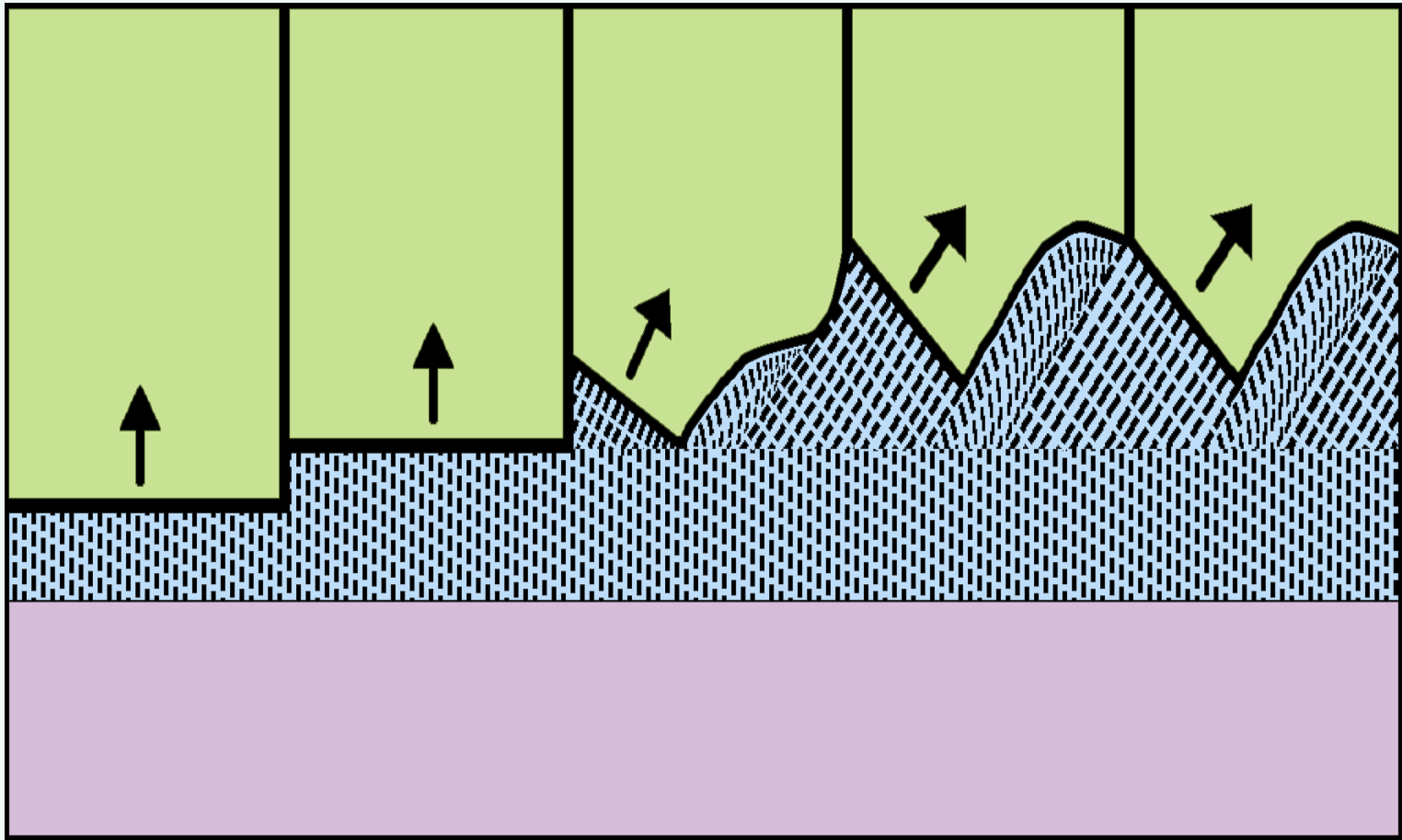
# AMELOGENINAS:

São sintetizadas diversas Isoformas, todas elas a partir do mesmo gene.

cDNA	Exons incluídos	Comentários
BX197	1,2,3,5,6,7	Amelogenina predominante
BX181	1,2,5,6,7	Desenvolvimento regulado
BX59	1,2,3,5,3'6,7	Amelogenina rica em leucina
BX43	1,2,5,3'6,7	Pequeno e raro peptídeo de amelogenina
BX	?,4,5,3'6,7	Raro
BY176	1,2,3,5,6,7	Especificamente masculino
BY160	1,2,5,6,7	Especificamente masculino, raro



Ao redor de 100 moléculas de amelogenina formam “nanosferas” com aproximadamente 20 nanômetros de diâmetro.



Após a deposição de finos cristais de mineral, organizados segundo sua orientação em prismas e regiões interprismáticas, o esmalte secretado possui 15% de mineral. Na fase de maturação, as proteínas são degradadas e os cristais, ao terem espaço ao seu redor e com o abundante influxo de íons cálcio e fosfato, aumentam sua espessura e comprimento, chegando a ocupar ao redor de 95% do mineral do esmalte formado.