

# 表观遗传学在牙齿形态发生中的作用

马 亮综述 王胜朝, 张亚庆审校

(第四军医大学口腔医院牙体牙髓病科 陕西 西安 710032)

[摘要] 表观遗传学作为后基因组时代生命科学领域的研究前沿, 与细胞分化、个体发生与进化以及人类的衰老与疾病发生均具有密切联系。在以往对牙齿形态发育异常的研究中, 研究重点主要集中在与牙齿发育相关基因的突变上, 而在对同卵双生子的牙齿形态的研究中, 学者们发现在具有相同基因型的双胞胎之间, 其牙齿的表型往往有所不同, 提出后天生存环境、膳食结构、生活习惯等诸多非遗传因素可以同基因因素相互作用, 共同形成多基因遗传模式, 从而影响子代个体牙齿形态发生。研究方法主要包括牙齿解剖形态学研究、遗传模式研究以及与牙齿形态发生的相关基因研究。本文就在牙齿形态发生中涉及到的表观遗传现象以及所进行的相关研究进展作一综述。

[关键词] 牙齿发生; 表观遗传; 基因

[中图分类号] R 32 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.04.020

**Role of epigenetics in tooth morphogenesis** MA Liang, WANG Sheng-chao, ZHANG Ya-qing. (Dept. of Conservative Dentistry and Endodontics, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] As one of the research fronts of bioscience in the age of postgenome, epigenetic inheritance has close relationship with cell differentiation, ontogenesis and evolution, aging and the development of disease. In the previous study of developmental variations of tooth morphology, the research mainly focused on the mutation of related genes of tooth morphogenesis. But during the study on tooth phenotype of monozygotic twins, researchers found that the tooth phenotypes between monozygotic twins whose genes are identical are often different from each other. So they suggested that, environment, nutrition, living habits and many other non-genetic factors can interact with gene factor and form a mode of polygenetic inheritance which has an influence on the tooth morphogenesis of descendents. Morphological study, genetic model study and related-gene study are the mostly used research methods. In this review, the epigenetic phenomena involved in the morphogenesis of teeth and research progress were discussed.

[Key words] tooth development; epigenetic inheritance; gene

近年来, 牙齿发生过程中所涉及到的分子机制受到广泛的关注<sup>[1]</sup>。这些研究都证实了, 牙齿形态发生是牙源性上皮与间充质之间相互作用的结果。在对牙齿发生研究中发现, 至少有 200 种备选基因在牙齿发育过程中发挥相应的作用<sup>[2]</sup>, 其中与牙齿形态发生相关的基因包括 MSX1<sup>[3]</sup>、PAX9<sup>[4]</sup>等。目前对于牙齿发育的基因调控研究已经较为深入, 而在研究中学者们发现, 具有相同基因型的同卵双生子之间的牙齿表型却常常不一致。由此, 有理由认为, 对于这一现象的认识不能仅仅考虑到基因因素, 只有将基因和环境因素

结合起来的\*\*多基因环境遗传模式才能更好地对其进行解释<sup>[5-6]</sup>。而对于这些现象的深入思考, 促使学者们从新的角度即表观遗传学层面上对问题进行探讨。

## 1 表观遗传学简述

### 1.1 表观遗传学定义

表观遗传学是指针对不涉及到 DNA 序列变化而表现为 DNA 甲基化谱、染色质结构状态和基因表达谱在细胞代间传递的遗传现象的一门科学。现在认为, 表观遗传方式是指单细胞或多细胞把遗传信息传递给子代的过程, 这种传递不伴有编码蛋白质基因的核苷酸序列改变, 而遗传信息以 DNA 甲基化、组蛋白修饰等形式保存。表观遗传

[收稿日期] 2009-10-12; [修回日期] 2010-03-29

[作者简介] 马 亮(1983—), 男, 河北人, 硕士

[通讯作者] 张亚庆, Tel: 029-84772615

有 3 个密切相关的含义：1)可遗传的，即这类改变通过有丝分裂或减数分裂，能在细胞或个体世代间遗传；2)可逆性基因表达调节，如 DNA 的甲基化通常可使基因失活，而去甲基化又可使基因恢复活性；3)没有 DNA 序列的改变或不能用 DNA 序列改变来解释。

## 1.2 表观遗传学研究内容

广义上讲，DNA 甲基化、基因沉默、基因组印记、染色质重塑、RNA 剪接、RNA 编辑、RNA 干扰、染色体失活、组蛋白乙酰化、蛋白质剪接和蛋白质翻译后修饰等均可纳入表观遗传范畴。其中，DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、RNAi、RNA 编辑等表观修饰机制在基因激活与失活、个体发育和表型传递过程中作用较大，是当今遗传学和基因研究的热点。最典型的表观遗传现象就是 DNA 甲基化，它是指在 DNA 甲基转移酶的作用下催化 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体，将 1 个甲基添加在 DNA 分子中的碱基上，最常见的是加在胞嘧啶上，由此形成 5-甲基胞嘧啶。

## 2 表观遗传学与牙齿发生

牙齿的发育、形态发生和萌出是上皮-间充质相互作用的结果，其中涉及各种信号网络间信号分子的相互对话<sup>[7]</sup>。其中各个阶段均受到多种因素(基因、表观遗传、环境等)的调控<sup>[8]</sup>。

### 2.1 研究对象

目前研究表观遗传现象的一个经典模型就是双胞胎<sup>[9]</sup>。在双胞胎间牙齿发育表型研究中，各家意见不一。Keene<sup>[10]</sup>对 262 例美国双胞胎研究中发现，与普通人群相比，双胞胎患牙齿发育不全的发病率(除了第三磨牙外)要高出 2~3 倍。而 Markovic<sup>[11]</sup>报道他所研究过的大多数同卵双胞胎之间缺牙数目基本一致，但 Kotsomitis 等<sup>[12]</sup>认为，同卵双胞胎之间的先天缺牙数是有差别的。由此可见，同卵双胞胎之间并不像人们所想象的那样是一模一样的。那么，究竟是什么原因导致了这样的结果呢？

对于单卵单生子占大多数的社会来说，双胞胎现象是特殊的。同卵双胞胎常常共用 1 个胎盘和绒毛膜(60%~70%)，而 20%~30%的同卵双胞胎的胎盘和绒毛膜是分离的。大约 30%的公用绒毛膜的同卵双胞胎可能出现动静脉吻合症，从而可能对个体发育造成影响。而对双胞胎之间牙齿形态研究却很少考虑到绒毛膜因素。Martin 等<sup>[13]</sup>认

为，胚泡植入子宫内膜过程中的微小差异以及孕期营养，经胎盘致畸剂以及感染都是可能存在的环境影响。由此可见，双胞胎出生前所处的环境是对未来牙齿发育有影响的<sup>[14]</sup>。另外，对侧切牙、前磨牙以及第三磨牙这些发育时间比较晚的牙齿，其发生先天缺失的可能性也越大。事实上，影像学检查发现，牙胚形成延迟往往是先天缺牙的重要因素<sup>[15]</sup>。因此，牙齿发育中时间的微小延迟都可能形成累积因素从而导致牙齿缺失。以此类推，同卵双胞胎之间发生的先天多生牙可能和局部发育加速有关。

### 2.2 研究方法

2.2.1 形态学研究 在对和遗传相关的牙齿发育异常研究中，Baccetti<sup>[8]</sup>认为，首先应该从牙齿的大体解剖学层面进行观察。他将牙齿异常通过以下标准划分：1)牙数(先天缺失牙/多生牙)；2)牙齿形状、位置；3)结构(釉质/牙本质/牙骨质)；4)大小(过小牙/巨牙)；5)萌出(早萌/迟萌或不萌)。而对双胞胎之间牙齿表型常常不同的现象研究中，有学者认为，应该选取和遗传度关系不大的一些表型作为新的切入点进行观察。Townsend 等<sup>[16]</sup>认为，牙齿发生过程中内釉上皮层的折叠直接关系到未来磨牙牙尖的分布状态。而与大体牙冠径相比，选用人类磨牙的牙尖间距离(intercuspal distance, ID)作为新的研究对象，其具有更大的表型变异以及更小的遗传可能性。在对 100 对同卵双生子和 74 对异卵双生子的牙尖距离和最大牙冠径进行数字化影像分析，结果发现，与大体牙冠直径相比，ID 数值在两性之间差异不大，但是却表现出较大的相对波动性及不对称性。对仅有适度基因因素参与的 ID 数值高度表型变异研究表明，表观遗传因素在内釉上皮层折叠以及后续的原发、继发釉结的形成过程中起到了重要作用。而在最近的研究中，Smith 等<sup>[17]</sup>研发了新的测量技术，即三维成像分析技术。利用数码摄像和计算机辅助技术可以从三维角度测量牙齿形态，从而发现更为精准的解剖学差别以及在牙齿发育中潜在的变化，这样助于发掘在牙齿形态差异中所隐藏的基因和环境因素的作用。

2.2.2 遗传相关研究 众所周知，同卵双胞胎具有相同的基因型，而异卵双胞胎之间只有一半基因是相同的。所以，通过假定两种双胞胎均来自同一人种以及生活环境基本相同，可以利用他们研究基因和环境因素在对牙齿表型上的影响。这

里引入遗传度这一概念,遗传度可分为 2 种:1) 狭义遗传度(narrow-sense heritability),只表示累加基因效应(additive genetic factors)的作用,它只代表亲代基因对子代表型的影响度;2) 广义遗传度(broad-sense heritability),表示全基因效应(additive and non-additive factors),除了狭义遗传度,它还包括基因优势效应以及基因间相互作用<sup>[9]</sup>。Dempsey 等<sup>[18]</sup>报道对人类牙列变异有 2 种主要的分析方法,分别是经典相关性分析和多重抽象变异分析。前者对有关联个体间所感兴趣的特点进行相关性分析,比如对于同卵双胞胎和异卵双胞胎,最大的相关度分别为 1 和 0.5。后者则更为系统地比较了家族内和家族间的表型变异,从而从基因和环境双重角度对所观察到的变异作出解释。另外,对双胞胎间的差异还有更为精细的遗传模式分析策略,该模式将基因和环境混合因素划分为累积遗传变异(A)、非累积遗传变异(D)、共有环境因素变异(C)以及个体特异性环境因素变异(E)。通过该模式分析,学者们可以研究牙齿发育变异的各种遗传模式,比如 A 和 E 组成的遗传结构模式可以解释大多数牙齿形态的变异(包括下颌乳中切牙的萌出、牙冠直径大小、牙弓长宽径以及是否出现深覆殆或深覆盖),而 C 和 E 的组合 CE 模式最适合磨牙牙尖距离表型变异,提示非基因因素在决定牙尖位置变异上的重要性<sup>[18-19]</sup>。

2.2.3 基因学研究 除了从形态学上进行观察以及从遗传模式角度分析环境因素与基因因素在双胞胎之间牙齿表型差异中的作用,学者们还力求从一些备选基因中发现相关基因,从而可以更好地说明问题。在这方面,众多学者采取发现先证者,继而研究家系的手段来研究。理论上说,任何与牙齿发育相关基因的突变都有可能导致牙齿发育异常。学者们通过基因敲除和转基因小鼠对可能基因进行了研究,在 MSX1、PAX9 基因敲除小鼠中,牙齿发育停滞在蕾状期,而在 MSX1/2 双突变小鼠中,牙齿发育停滞在牙板阶段。目前,有研究表明,MSX1、PAX9 以及 AXIN2 这 3 种基因可能导致非综合征引发的少牙畸形<sup>[20]</sup>。Swinen 等<sup>[21]</sup>对 3 例具有严重非综合征少牙畸形姐妹进行牙齿表型研究,并对 MSX1、PAX9、AXIN2、DLX1、DLX2 基因进行突变筛选。结果发现,虽然 3 姐妹都表现出严重的少牙畸形,然而检测结果显示她们的染色体核型是正常的,且 5 种基因

均未发现突变现象。另外, Townsend 等<sup>[9]</sup>还认为,尽管表观遗传调控牙齿数量,位置的机制尚不清楚,但是与 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化无关。他们认为是牙齿发育过程中局部表观遗传信号的微小改变导致了未来同卵双胞胎的牙齿之间巨大的表型变异。而 Kangas 等<sup>[22]</sup>报道,通过提高基因的表达就可以导致牙尖数目的增加,牙尖形态和位置的改变以及在试验小鼠中牙齿数目的增加。

### 3 结束语

表观遗传作为分子遗传学的前沿学科,对研究各种生理病理现象都具有重要的意义。以同卵双胞胎为对象,对其个体发育中的表观遗传现象进行进一步探讨,无疑是未来研究的重点。目前已经有学者开始研究表观遗传学生物标记分子,从而更好地解释了在同卵双胞胎之间发现的表型差别。未来的研究方向应该从全基因组 DNA 甲基化筛选开始,逐步从基因、表观遗传以及环境因素综合层面对人类牙齿的发育过程进行更为细致的描述,从而研发出更多新的预防及治疗手段应对常见的影响人类牙齿发育的各种问题。

### 4 参考文献

- [1] Sharpe PT. Neural crest and tooth morphogenesis[J]. Adv Dent Res, 2001, 15: 4-7.
- [2] Nieminen P, Pekkanen M, Aberg T, et al. A graphical WWW-database on gene expression in tooth[J]. Eur J Oral Sci, 1998, 106(Suppl 1): 7-11.
- [3] Babajko S, Petit S, Fernandes I, et al. Msx1 expression regulation by its own antisense RNA: Consequence on tooth development and bone regeneration[J]. Cells Tissues Organs, 2009, 189(1/2/3/4): 115-121.
- [4] Kriangkrai R, Iseki S, Eto K, et al. Dual odontogenic origins develop at the early stage of rat maxillary incisor development[J]. Anat Embryol(Berl), 2006, 211(2): 101-108.
- [5] Salazar-Ciudad I. Tooth morphogenesis *in vivo*, *in vitro*, and *in silico*[J]. Curr Top Dev Biol, 2008, 81: 341-371.
- [6] Townsend GC, Richards L, Hughes T, et al. Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs[J]. Aust Dent J, 2005, 50(2): 95-100.
- [7] Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis[J]. Mech Dev, 2000, 92(1): 19-29.
- [8] Baccetti T. An analysis of the prevalence of isolated dental anomalies and of those associated with hereditary syndromes: A model for evaluating the genetic control of the dentition characteristics[J]. Minerva Stomatol, 1993,

- 42(6) 281-294.
- [9] Townsend G, Hughes T, Luciano M, et al. Genetic and environmental influences on human dental variation: A critical evaluation of studies involving twins[J]. Arch Oral Biol, 2009, 54(Suppl 1) S45-S51.
- [10] Keene HJ. Birth weight and congenital absence of teeth in twins[J]. Acta Genet Med Gemellol(Roma), 1971, 20(1) 23-42.
- [11] Markovic M. Hypodontia in twins[J]. Swed Dent J Suppl, 1982, 15 :153-162.
- [12] Kotsomitis N, Dunne MP, Freer TJ. A genetic aetiology for some common dental anomalies: A pilot twin study [J]. Aust Orthod J, 1996, 14(3) :172-178.
- [13] Martin N, Boomsma D, Machin G. A twin-pronged attack on complex traits[J]. Nat Genet, 1997, 17(4) 387-392.
- [14] Race JP, Townsend GC, Hughes TE. Chorion type, birth-weight discordance and tooth-size variability in Australian monozygotic twins[J]. Twin Res Hum Genet, 2006, 9(2) : 285-291.
- [15] Baba-Kawano S, Toyoshima Y, Regalado L, et al. Relationship between congenitally missing lower third molars and late formation of tooth germs[J]. Angle Orthod, 2002, 72(2) :112-117.
- [16] Townsend G, Richards L, Hughes T. Molar intercuspal dimensions: Genetic input to phenotypic variation[J]. J Dent Res, 2003, 82(5) 350-355.
- [17] Smith R, Zaitoun H, Coxon T, et al. Defining new dental phenotypes using 3-D image analysis to enhance discrimination and insights into biological processes[J]. Arch Oral Biol, 2009, 54(Suppl 1) S118-S125.
- [18] Dempsey PJ, Townsend GC. Genetic and environmental contributions to variation in human tooth size[J]. Heredity, 2001, 86(Pt 6) 685-693.
- [19] Townsend G, Richards L, Messer LB, et al. Genetic and environmental influences on dentofacial structures and oral health: Studies of Australian twins and their families [J]. Twin Res Hum Genet, 2006, 9(6) :727-732.
- [20] Hu JC, Simmer JP. Developmental biology and genetics of dental malformations[J]. Orthod Craniofac Res, 2007, 10(2) 45-52.
- [21] Swinnen S, Bailleul-Forestier I, Arte S, et al. Investigating the etiology of multiple tooth agenesis in three sisters with severe oligodontia [J]. Orthod Craniofac Res, 2008, 11(1) 24-31.
- [22] Kangas AT, Evans AR, Thesleff I, et al. Nonindependence of mammalian dental characters[J]. Nature, 2004, 432(7014) 211-214.

(本文编辑 李 彩)

(上接第446页)

- [8] Wang Y, Spencer P, Walker MP. Chemical profile of adhesive/caries-affected dentin interfaces using Raman microspectroscopy[J]. Biomed Mater Res, 2007, 81(2) : 279-286.
- [9] Zou Y, Armstrong SR, Jessop JL. Apparent conversion of adhesive resin in the hybrid layer. Part 1: Identification of an internal reference for Raman spectroscopy and the effects of water storage[J]. Biomed Mater Res, 2008, 86(4) 883-891.
- [10] Vieno S, Madini L, Barabanti N, et al. Indirect resin composite restorations: Evaluation of polymerization of luting agents by means of micro-Raman spectrophotometry[J]. Minerva Stomatol, 2009, 58(1/2) :1-8.
- [11] Gauthier MA, Stangel I, Ellis TH, et al. A new method for quantifying the intensity of the C=C band of dimethacrylate dental monomers in their FTIR and Raman spectra[J]. Biomaterials, 2005, 26(33) 6440-6448.
- [12] Klocke A, Mihailova B, Zhang S, et al. CO<sub>2</sub> laser-induced zonation in dental enamel: A Raman and IR microspectroscopic study[J]. Biomed Mater Res, 2007, 81(2) 499-507.
- [13] Liu Y, Hsu CY. Laser-induced compositional changes on enamel: A FT-Raman study[J]. J Dent, 2007, 35(3) : 226-230.
- [14] Tagliaferro EP, Rodrigues LK, Soares LE, et al. Physical and compositional changes on demineralized primary enamel induced by CO<sub>2</sub> laser[J]. Photomed Laser Surg, 2009, 27(4) :1-6.
- [15] Tsuda H, Jongebloed WL, Stokroos I, et al. Combined Raman and SEM study on CaF<sub>2</sub> formed on/in enamel by APF treatments[J]. Caries Res, 1993, 27(6) :445-454.
- [16] Gerth HU, Dammachke T, Schafer E, et al. A three layer structure model of fluoridated enamel containing CaF<sub>2</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub> and FAp[J]. Dent Mater, 2007, 23(12) : 1521-1528.

(本文编辑 李 彩)