



DİŞİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİNİ DÜZENLEYEN SİNYAL MOLEKÜLLERİ

SIGNALLING MOLECULES REGULATING EMBRYONIC DEVELOPMENT OF TEETH

Prof. Dr. Elvan ÖZBEK* Doktora Öğrencisi, Semin GEDİKLİ**
Uzm. Dr. Tuba DEMİRCİ***

Makale Kodu/Article code: 726
Makale Gönderilme tarihi: 24.11.2011
Kabul Tarihi: 16.01.2012

ÖZET

Diş gelişimi, erken embriyonik dönemde gerçekleşen önemli olaylardan biridir. Bu dönemde, embriyonik hücre göçünün zamanlamasında pek çok endojen ve eksojen faktörün iş gördüğü anlaşılmıştır. Gelişim biyolojisindeki en temel konulardan biri, doku sinyallerinin nasıl ve nereden gönderildiğidir. Biz de bu çalışmada, dişlerin embriyonik gelişimi üzerine etkisi olduğu düşünülen sinyalizasyon ağları hakkında derleme yapmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Diş, embriyoloji, histoloji, genetik, sinyal proteinleri

ABSTRACT

Tooth development is one of the important events in early embryonic period. In this period, it has been understood that many endogenous and exogenous factors function in the timing of embryonic cell migration. One of the most fundamental issues of developmental biology is how and where the tissue signals are sent. In this study, we aimed to make a review about the signalling networks which are considered to effect on the embryonic development of teeth.

Key Words: Tooth, embryology, histology, genetics, signalling proteins

Dişler, ağız boşluğu içinde bir uçları maksilla ve mandibuladaki alveol boşlukları içine gömülü, diğer uçları ise ağız boşluğu içinde serbest olan küçük kemik görünümünde ve sertliğinde olan organlardır. Temel fonksiyonu besinlerin mekanik sindirimini sağlamak olan dişlerin ayrıca estetik ve fonetik fonksiyonları da vardır.^{1,2}

Diş gelişimi, intrauterin 6. haftada ektoderm ve mezoderm arasındaki epitelyal-mezenkimal etkileşim ile başlar. Mine, oral kavitenin ektoderminden kaynaklanır; dişin diğer bütün yapıları ise ektodermal epitelin altındaki mezenkimden farklanır.^{1,2} Dişlerin erken gelişimi akciğer, böbrek, kıl folikülleri, meme ve tükrük bezleri gibi diğer bazı organların erken gelişimiyle morfolojik ve moleküler açıdan birçok benzerlikler gösterir.^{3,4} Diş gelişiminde oral epitelin yerel kalınlaşmalarından tomurcuk, şapka ve çan

evrelerine doğru izlenen ilerleme, erken diş germelerinin epitel hücrelerinde görülen kaba morfolojik değişikliklerin yeterli tanımlanmasını sağlar.⁴ Dişin embriyonik gelişimi, birbirine bitişik iki doku olan epitel ve mezenkim arasındaki bir dizi karşılıklı indükleyici sinyalleşmeye dayanmaktadır. Bu indükleyici etkileşimler, epitel ile nöral krestten köken alan mezenkim üzerine etki eden çeşitli faktörler aracılığıyla sağlanır.^{3,5,6} Biz de bu çalışmada, insan hayatı için son derece önemli olan dişlerin embriyolojik gelişimini moleküler düzeyde irdelemeyi ve bu gelişimde rol alan sinyal ağları ile ilgili son bilgileri derlemeyi amaçladık.

Bütün dişlerin şekillenmesi, mezenkimde eksprese olan homeobox (HOX) genleri tarafından kontrol edilir. Wnt sinyal proteinleri (Wnt'ler), kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler) ve fibroblast büyüme faktörlerinin (FGF'ler) yanı sıra, *sonic*

* Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

** Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

*** Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Erzurum, Türkiye



hedgehog (Shh), *muscle segment homeobox 1 (Msx1)* ve *muscle segment homeobox 2 (Msx2)* gibi transkripsiyon faktörleri dişlerin gelişmesi ve farklılaşmasında çok önemli role sahiptirler.²

Diş gelişiminde birbirini takip eden birkaç evre olmakla birlikte, bunların içinde tomurcuk, şapka (takke veya kep evresi) ve çan evreleri 3 ana evredir:^{1,3}

1. Başlangıç evresi (6.-7. haftalar)
2. Tomurcuk evresi (8. hafta)
3. Şapka evresi (9.-10. haftalar)
4. Çan evresi (11.-12. haftalar)
5. Apozisyon evresi (her dişte değişir)
6. Olgunlaşma evresi (her dişte değişir)⁷

Birinci brankiyal (faringeal) arkustan köken alan diş oluşumunun ortaya çıkacağı yerde ilk olarak bir epitelyal kalınlaşma görülür. Bu epitelyal kalınlaşma ile diş gelişiminin başlatılması için gerekli olan uyarı kaynağının oral epitel olduğu heterotipik rekombinasyon deneyleri ile kanıtlanmıştır.^{4,8} Ayrıca bu deneylerde epitelde yaklaşık olarak embriyonik 10. günde başlayan indükleyici potansiyelin 2 gün sonra mezenkime geçtiği de görülmüştür.³ Ektoderm kökenli oral epitelin bu şekilde uyarılmasını sağlayan da altta gelişmekte olan nöral krest kaynaklı mezenkim olmakla beraber mekanizma çok açık değildir.⁷ Dental epitel, altındaki mezenkimi FGF, BMP, Wnt ve Shh gibi jenerik moleküller aracılığıyla uyarır. Bu ilk moleküler bulgulara, gelecekteki dişlerin gelişeceği yer olan oral epitel içindeki kalınlaşmalar eşlik etmektedir.³ Henüz diş primordiumu ortaya çıkmadan önce 1. brankial arkusta oral-aboral eksenin oluşumunun *Lhx6* ve *Lhx7* homeobox genlerinin çoğalmasıyla kontrol edildiği gösterilmiştir. Mandibula kültürlerine *Fgf-8* damlatılması ile bu iki Lhx geninin ekspresyonunun çok hızlı bir şekilde başladığının tespiti de *Fgf-8'in* diş gelişiminin tüm genetik basamaklarının başlatıcısı olduğu fikrini ortaya koymuştur.⁴

Gelişimin 6. haftasında, gebeliğin 37. gününde her iki çenede at nalı şeklinde primer epitelyal bantlar ortaya çıkar. Oral epitel, alttaki mezenkimden bazal membran ile ayrılmıştır.⁷ Fare embriyosunda diş gelişiminin başlangıç dönemi, embriyonik 8. günden başlar ve oral epitelin lokal kalınlaşmalarının görüldüğü embriyonik 11. güne kadar devam eder.⁵ Primer epitelyal bantların, vestibüler lamina ve dental lamina olmak üzere iki alt bölümü vardır. Vestibüler laminanın hücreleri hızla şişip

büyüyerek dejenere olur ve bunun yerinde, oral kavitenin vestibülü halini alacak bir yarık oluşur. Dental lamina ise, gelecekteki her bir desidüöz dişin (süt dişi) gelişeceği yeri gösteren dental arkusları oluşturmak üzere alttaki mezenkim içine doğru derin girintiler yapar.⁷

TOMURCUK EVRESİ

Fare embriyosunda 12,5-13. günlerde dental lamina, diş tomurcuğunu oluşturmak üzere alttaki mezenkim içine doğru invajine olur.⁵ Bu diş tomurcuğu, etraftan mezenkimal bağ dokusu ile sarıldıktan sonra ikisi birlikte diş germi şeklinde gelişmeye devam eder.^{3,7} Tomurcuk aşamasından önce diş gelişimini dental epitel yönetirken, tomurcuk aşamasında diş morfogenezinin yönetimi dental mezenkime geçer.⁶ FGF ve BMP'ler diş gelişiminin sürdürülebilmesi için gerekli olan birkaç mezenkimal transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu da uyarırlar.^{3,6,8} İlk epitelyal sinyaller mezenkim içinde *Bmp-4*ü, FGF'leri ve TGF β süper ailesinin üyesi olan aktivini de kapsayan resiprokal (karşılıklı yer değiştiren) sinyal moleküllerinin ekspresyonunu indüklerler. Mezenkim içinde eksprese edilen bu moleküller dental lamina oluşumunu düzenledikten sonra epitelin üzerine geri hareket ederler.^{6,8} Aktivin β A gibi diğer sinyallerle birlikte artan bir şekilde BMP ve FGF'nin yeniden kullanımı, mezenkimal hücrelerin diş tomurcuğunun etrafında yoğunlaşmasını sağlayarak diş germinin oluşmasını düzenlerler. Her bir primitif çenede on tane olan diş germlerinden desidüöz dişler gelişir.³ Erken diş gelişiminden itibaren ilerleyen morfogenez boyunca *Bmp-2*, *Bmp-4* ve *Bmp-7* ekspresyonunun epitelyal-mezenkimal sinyalleşmede karşılıklı yön değiştirmesi gözlenir. *Fgf-8* tomurcuk evresinden önce sadece olası dental epitel içinde mevcuttur. *Msx1'in* FGF iletişim yoluna eşlik ettiği ve *Fgf-2*, *Fgf-4*, *Fgf-8* ve *Fgf-9* gibi birkaç FGF'nin *Msx1* ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir.⁶ *Msx1* mutasyonları, 2. premolar ve 3. molar (akıl dişi) dişlerin agenezi ile ilişkilidir^{3,9} ve dişlerin sayısında da eksiklik söz konusudur.¹⁰ *Msx1* mutasyonlarında, hipoplastik tırnaklar ve hipodonti ile karakterize *Witkop* Sendromu görülür.¹¹ Sadece *Msx2'nin* eksik olduğu farelerde ameloblast dejenerasyonuna bağlı olarak diş mineralizasyonunda bozukluk görülürken, yalnızca *Msx1* eksikliği olan farelerde diş gelişiminin tomurcuk aşamasında kaldığı görülür. Eğer *Msx1* ve *Msx2'nin* her



ikisi de eksik ise bu durumda diş gelişimi dental kalınlaşma evresinde durur.³

TGF β büyüme faktörü ailesinin bir üyesi olan aktivin proteinler, aktivin βA ve aktivin βB genleriyle kodlanmış βA ve βB alt birimlerinden oluşan dimerler olarak hareket ederler. Aktivin βA ekspresyonu tüm dişlerin olası mezenkiminde lokalizedir. Yenidoğan aktivin βA mutant farelerde maksiller molarlar normal gelişim gösterirken diğer dişler eksiktir. *Dlx1* ve *Dlx2* genlerindeki mutasyonlar ise aktivin βA mutantlarındakine ters bir fenotiple sonuçlanır. Yani, maksiller molarlar gelişmezken diğer dişlerin gelişimi normaldir. *Dlx* genleri fiziksel olarak birbirine bağlı çiftler halinde olan (*Dlx2/1*, *Dlx5/6*, *Dlx3/7*) homeobox genlerdir ve benzer ekspresyon örneği sergilerler. Farelerde *Dlx1-6* mandibular primordiumla örtüşen alanlarda eksprese olurken, *Dlx 1* ve *2* sadece maksiller yayda eksprese olur.³

Muhtemelen dental epitelde eksprese edilen *Wnt-4*, *Wnt-6*, *Wnt-10a* ve *Wnt-10b* genleri, dental laminadan tomurcuk evresine geçişte dental lamina içinde bulunan Wnt sinyalleri için olası adaylardır. Kanonikal Wnt sinyalleri diş gelişimi esnasında esansiyel rol oynar. Wnt sinyalinin nükleer bir mediatörü olan *Lef1*'in yıkılması ya da Wnt ko-reseptörlerinin (co-receptors) her birinin bloke olması bütün dişlerin yokluğuna yol açar. *Lef1*'in olmadığı fareler tomurcuk evresinde durmuş diş gelişimine sahiptirler. Ayrıca *Msx1* ve *Lef1* in eksik olduğu embriyolarda tomurcuk evresinden şapka evresine geçişte de duraklama görülür.³

Dickkopf1 (*Dkk1*), etkili ve spesifik olarak salgılanan bir Wnt inhibitörüdür. Kanonikal Wnt sinyal yolunun aktivasyonu için gerekli olan *Lipoprotein receptor-related protein* (LRP) ko-reseptörlerini inhibe eder ve bağlar. Böylece diş gelişimini epitelyal kalınlaşma döneminde durdurur.³

Wnt sinyal proteinleri ve ektodermal hücreler tarafından salgılanan Tümör Nekroz Faktör (TNF) ailesine ait bir sinyal molekülü olan ektodisplasin, dental lamina gelişimini düzenler. Daha sonra dental lamina sinyalleri de epitelin tomurcuklanmasını ve mezenkimal hücrelerin diş tomurcuğu etrafında yoğunlaşmasını düzenler. Bu sinyaller daha önce mezenkim içinde indüklenen transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunun sürdürülmesini ve tomurcuk evresinden şapka evresine geçişte epitel morfogenezini düzenleyen transkripsiyon faktör *Runx2*

ve sinyal *Fgf3* gibi yeni genlerin ekspresyonunun uyarılmasını sağlar.⁸

Pitx2 başlangıçta fare oral epitelinde boyunca eksprese edilen bir homeobox genidir ve progressif olarak dental epitel içine sınırlı kalmaya başlar.^{3,5} *Pitx2*^{-/-} farelerde diş gelişimi tomurcuk evresinde duraklar.³

Midkine (*MK*), fare embriyonik gelişiminin erken evreleri esnasında bütün nöral krest hücrelerinde eksprese edilen bir heparin bağlayan büyüme-farklılaşma faktörüdür. Daha sonra *MK* ekspresyonu organ ve dokuların çoğunda azalma yapar, fakat gelişen fare dişlerinde embriyonik 18. güne kadar devam eder.⁵

Pax9 geni, transkripsiyon faktörlerinin *paired-box* ailesinin bir üyesidir. *Pax9* ekspresyonu sonraki diş oluşumunun yerlerini belirleyerek tomurcuk evresinde prospektif diş mezenkiminde bulunur ve diş gelişimi boyunca anahtar düzenleyici rol oynar.³ Ayrıca bu evrede *Bmp4*, *Msx1* ve *Lef1*'in mezenkimal ekspresyonu için gereklidir. *Pax9* geni eksik embriyolarda diş gelişimi tomurcuk evresinde durur.^{3,12} *Pax9* geni mutasyonu, çoğu kalıcı molar dişin agenezine neden olur. Tam delesyonu ise bütün primer ve kalıcı dişlerin agenezi ile ilişkilidir.³

Axin2 (axis inhibition protein 2), Wnt sinyal yolunun negatif düzenleyicisi¹³ ve *Wnt/ β -catenin* yolunun esansiyel bir komponentidir.¹¹ *Axin2*, fare odontogenezi boyunca dental mezenkimde, mine düğümünde, dental papilla mezenkiminde ve mezenkimal odontoblastlarda eksprese edilir.¹¹ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, *Axin2* genindeki anlamsız (nonsense) mutasyonun, *Msx1* ve *Pax9* mutasyonları için tanımlanandan çok daha şiddetli bir fenotiple ailesel oligodontiye neden olduğu rapor edilmiştir. *Axin2*deki mutasyonlar, çok sayıda kalıcı molar, premolar, alt kesici ve üst yan kesici dişlerin eksikliğine yol açar. Ancak, üst orta kesici dişler her zaman mevcuttur.¹¹

Shh, diş başlangıcı ve morfogenezinde, organogenez esnasında etki gösteren önemli bir sinyal molekülüdür ve mutasyonlarında dental defektler görülür.¹¹ Farelerdeki 3 adet *Gli zinc finger transkripsiyon faktörü* (*Gli1*, *Gli2* ve *Gli3*), *hedghog* yolunun hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive etmektedir. *Gli2*^{-/-} olan embriyolarda anormal orta hat-yüz (midfacial) gelişimine bağlı olarak maksiller kesicilerde kaynaşma görülürken, *Gli3* mutantlarında



diş anomalileri görülmemektedir. Ancak *Gli2*^{-/-} ve *Gli3*^{-/-} mutantlarında rudimenter olarak tomurcuk aşamasında kalmış molar ve kesici dişler gelişmektedir. Böylelikle *Gli2* ve *Gli3* genlerinin diş gelişimi üzerinde gereğinden fazla (redundant) rollerinin olduğu ortaya çıkmıştır.³

p53 tümör supresör ailesinin bir üyesi olan p63 geni,¹⁴ epitelyal kök hücrelerinin kendini yenileme ve çoğalma yeteneğinin sürdürülmesinde önemli rol oynar.³ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda p63 gen mutasyonlarının ADULT sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴ p63 mutant fareler, çok katlı epitelin gelişiminde ya da gelişimin sürdürülmesinde yetersizliğe bağlı olarak pleotrofik defektler sergiler. Böylece diş taslaklarında yokluğa neden olur. Çünkü epitel gelişmeyince tam diş gelişimi olmaz. İnsan p63 gen mutasyonları ise, mine displazisinden primer ve kalıcı dişleri etkileyebilen diş kaybına kadar pek çok diş anomalisini içeren çeşitli sendromlarla ilişkilidir.^{3,15}

Bütün dişler aynı zamanda gelişmeye başlamaz. Önce ön mandibular, daha sonra ön maksillar bölgede diş tomurcukları oluşur ve sonra her iki çenede arkaya doğru ilerler. Diş gelişimi doğumdan sonra da yıllarca devam eden bir süreçtir. Kalıcı diş tomurcukları yaklaşık onuncu haftada dental laminadan diş tarafa lingual yüze doğru büyümeye başlar. İkinci ve üçüncü molar dişlere ait tomurcuklar ise doğumdan sonra gelişir.^{1,3}

ŞAPKA EVRESİ

Dental laminanın diş tomurcuğu, tomurcuğun farklı bölümlerinde birbirine eşit olmayan bir biçimde büyür ve her bir tomurcuğun en derin bölümünde bir çöküntü (depresyon) gelişir. Böylece, dental laminanın geri kalan kısmıyla aslı durumunda şapka (kep) şeklinde bir doku oluşur (histodiferansiyasyon). Bu, ektodermal orijinli gelecekteki mineyi meydana getirecek olan mine organı (enamel organ veya dental organ)'dır. Mine organının epitelyal katlantılarından alttaki iç mine epitelini, üstteki ise diş mine epitelini meydana getirir. Bu iki epitel tabakası arasındaki gevşek doku ise stellat retikulum adını alır. Diş tomurcuğuna kep şeklini veren alttaki epitelyal çöküntünün hemen altında yer alan nöral krest kökenli mezenkim yoğunlaşarak, gelecekte dentin ve diş pulpasını oluşturacak olan dental papillaya dönüşür (morfo-diferansiyasyon). Mine organı ile dental papilla arasındaki bazal membran, gelecekte dentinoenamel bileşkeyi (dentinoenamel junction, DEJ) oluşturur. Mine organı ve dental papillayı dıştan

kuşatan mezenkim ise yoğunlaşarak, dental kese (dental sac) veya dental folikül olarak adlandırılan çanağa benzer bir yapının oluşmasına neden olur. Gelişimin ilerleyen dönemlerinde dişin sementumu ve periodontal ligament buradan gelişir.^{1-3,7,16}

Tomurcukta epitelyal katlanmanın ilk olduğu yerde, diş tomurcuğunun tepesinde mine düğümü (enamel knot) gelişir.³ Dişin erken gelişimini düzenleyen bu mine düğümünü, iç mine epitelindeki hücrelerden oluşan bir küme meydana getirir.² Farelerde mine düğümünü embriyonik 13,5. günde geç tomurcuk aşamasında görmek mümkündür. Mine düğümü *Bromodeoxyuridine (BrdU)* içermemesi, yani proliferasyon içermeyen bir alanı oluşturması yönüyle çevresindeki epitele ve mezenkime göre farklılık gösteren bir bölgedir.⁴ Şapka evresinde meydana gelen mine düğümü diş gelişiminde organizatör görevi gören sinyalizasyon merkezidir. Bu organizatör bölge şapka evresinin sonunda hücrelerin apoptozla ölmesi sonucunda yok olur. Hücrelerin ne zaman apoptoza gireceğini de *Bmp-4* belirler.² Bu düğüm *Shh*, *Fgf-3*, *Fgf-4*, *Fgf-9*, *Fgf-20*, *Bmp-2*, *Bmp-4*, *Bmp-7*, *Wnt-3*, *Wnt-10a* ve *Wnt-10b* ekspresyon eder. *Fgf-4* dişlerin büyümesini düzenler.^{2,6,8} Mine düğümünden çıkan bu sinyaller hem epitelyal hem de mezenkimal hücreleri etkilerler. Mine düğümü oluşurken dental epitel, mezenkime *Bmp-4* ekspresyonu için gereken sinyali verir. Bu noktadan sonra odontojenik potansiyel artık mezenkime geçer.⁴ Epitel ile mezenkim arasındaki bu resiprokal etkileşimler, ileri diş morfogenezinden olduğu kadar mine düğümünün sürdürülmesinden de sorumludurlar. Mine düğümünün oluşması için *Bmp-4* gereklidir. *Bmp-4*, düğüm hücrelerinin hücre siklusundan çıkmasıyla ilişkili olan p21 geninin ekspresyonunu indükler.^{4,8,17}

Mine düğümünün diş şekillenmesini uyaran bir merkez olmasının yanında dişlerin sivri uç kısımlarının morfogenezini de yürüttüğü ile ilgili kanıtlara, *Msx2* mutantlarının incelenmesiyle ulaşılmıştır. Bu farelerde embriyonik 17. günde molar dişlerdeki mine oyuklarının ve sivri uçların gelişeceği yerlerin normal olmadığı görülmüştür. Bu durum *Msx2* eksikliğinin mine düğümü fonksiyonlarını etkilediğini göstermektedir.⁴

Geçici bir yapı olan mine düğümü, farelerde yaklaşık olarak embriyonik 15. günde geç şapka aşamasında kaybolur. Daha sonra embriyonik 18. günde, çan aşamasında molar dişlerde 2. mine



düğümü gelişmeye başlar. Birinci mine düğümünün ortadan kalkmasının apoptozla olduğu düşünülmektedir. Apoptotik süreçte p21 geninin rol oynadığı ancak buna rağmen bu genin eksik olduğu farelerde diş eksikliğinin görülmediği bildirilmiştir. Önce sınırlı bir alanda başlayan hücre ölümü 14,5. günde neredeyse tüm mine düğümünü saracak hale gelir; 15. günde de hiç apoptotik hücre görülmez ve 1. mine düğümü tamamen ortadan kaldırılmış olur.⁴

Daha önce de belirtildiği gibi mine düğümü *Fgf-4*, *Bmp-4* ve *Bmp-7*yi eksprese etmektedir. FGF'lerin mine düğümündeki apoptozun çevredeki dokulara yayılmasını önlemek için uyarı verdikleri bulunmuş ve *Fgf-4*ün dental mezenkimdeki apoptozu engellediği ortaya çıkmıştır.⁴

Edar reseptörü, TNF sinyal ektodisplasine cevap veren hücreleri yapan mine düğümü içinde indüklenir. Ektodisplasin-edar sinyalleşmesi, oluşumu düzenler ve belki de mine düğümünün sinyal aktivitesini ortaya çıkarır.^{8,17}

Shh ekspresyonu, tomurcuk evresinde epitel tomurcuğunun tepesinde lokalize iken şapka evresi boyunca mine düğümünde devam eder.¹⁸

ÇAN EVRESİ

Epitelyal şapka büyür, katlanır ve böylece diş, çan evresine girer. Çan evresinde, diş germlerinin epitelyal-mezenkimal ara yüzü boyunca dişe spesifik 2 hücre tipi ortaya çıkar. Odontoblastlar dental papillanın mezenkiminden farklırlar, ameloblastlar ise diş germinin epitelyal komponentinden gelişirler.³ Mine organının invaginasyonu devam eder ve böylece diş çan şeklini almaya başlar. Dental papillada, iç mine epiteline komşu olan hücreler odontoblastlara dönüşür. Bu hücreler predentini üretir ve iç mine epiteline komşu olacak şekilde biriktirir. Daha sonra, predentinin kalsifiye olmasıyla dentin oluşur. Dentin tabakası giderek kalınlaşırken, odontoblastlar da dental papillanın merkezine doğru geri çekilir. Bu çekilme sırasında odontoblastların ince sitoplazmik uzantıları (Tomes lifleri, odontoblastik uzantı) dentin içine gömülü kalır. Odontoblastlar dişin ömrü boyunca mevcuttur ve sürekli bir şekilde predentin oluştururlar. Dental papilladaki diğer mezenkim hücreleri dental pulpayı oluşturur. İç mine epitelindeki hücreler ise prizma şeklindeki mineyi üreten ameloblastlara dönüşür. Mine tabakası kalınlaştıkça ameloblastlar diş mine epiteline doğru itilir. Mine ve dentin oluşması

dişin tepe kısmından başlar ve kök kısmına doğru ilerler.^{1,2} Karşı karşıya iki hücre sırası oluşturan odontoblastlar ve ameloblastlar, dentin ve mine artışına bağlı olarak birbirlerinden uzaklaşırlar.³

Şapka evresi ve çan evresi, geçici epitelyal sinyalleşme merkezlerinin iki setinin ortaya çıkışıyla karakterizedir.^{3,16} Mine düğümünden gelen sinyaller, sekonder mine düğümlerinin oluşmasını sağlayarak dişlerin taç kısımlarının şekillenmesini düzenler. Bu ikincil düğümler, birinci mine düğümleri gibi çoğu aynı sinyal moleküllerini eksprese ederler.^{8,17} Molar dişlerin taç kısımlarının multiküspit (çok çıkıntılı) şeklini sağlayan, sekonder mine düğümlerinden gelen bu sinyallerdir.³ *Msx2*, diş çıkıntılarının oluşmasını ve ameloblastların terminal farklanmasını düzenler.¹⁹

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bir transkripsiyon faktör olan *Ctip2*'nin iç mine epiteline eksprese edildiği ve diş gelişiminde ve amelogenizde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. *Ctip2*/ farelerde, diş gelişimi şapka evresinde normal iken, çan evresinde çeşitli defektler gelişmektedir.²⁰

Osteoblast farklılaşmasında kritik bir role sahip olan transkripsiyon faktör *Runx2* (*Cbfa1*), diş gelişimini düzenleyen sinyalleşme ağında da yer almaktadır. *Runx2*, epitelyal mine organının histolojik olarak farklılaşmasını ve morfogenezini etkileyen mezenkimal faktörlerin ekspresyonunu düzenler. *Runx2* mutasyonunda, ameloblast ve odontoblast farklılaşması bozulmuştur ve bu da anormal dentin oluşumuna ve mine yokluğuna yol açar. Sonuç olarak da, çan evresinde görülen hipoplastik diş germleri dikkat çeker.^{3,21} İnsanlarda *Runx2*'nin heterozigot kaybı, kalıtsal otozomal dominant geçiş gösteren, yoğun iskelet defektleri ve dişlerin sürmesinin gecikmesi veya gömülü kalması ile karakterize bir sendrom olan Kleidokranial Displazi (KKD)'ye neden olur.^{3,22,23}

Specificity protein 3 (*Sp3*), dört proteinden oluşan *Sp* transkripsiyon ailesinin (*Sp1*, *Sp2*, *Sp3* ve *Sp4*) bir üyesidir.²⁴ *Sp3*, dişte hücre farklılaşmasıyla ilişkili olup, ameloblast-spesifik genlerin bir düzenleyicisi olarak fonksiyon görür.^{3,24} Odontoblastlar ve ameloblastlar, dentin ve mine ekstrasellüler matriksinin oluşması için gerekli genleri eksprese ederler. Bunlar amelogenin ve ameloblastin gibi ameloblast-spesifik genler ve dentin matriks protein 1 (*DMPI*)'dir. *Sp3* eksik farelerde dentinogenez veya



amelogenez bozulduğu için dentin ve mine tabakası tam olarak oluşamaz.²⁴

Mine ve dentin oluşumu iyice ilerledikten sonra iç ve dış mine epiteli birlikte dişin boyun bölgesine gelir ve burada epitelyal kök kılıfını meydana getirir. Dental papillada, epitelyal kök kılıfına komşu olan odontoblastlar dentin tabakası oluştururlar. Dentin artarak dental pulpayı daraltır ve burası içinde dişin sınırları ve kan damarları bulunan bir kanal haline gelir. Kökün dentinine komşu olan mezenkimal hücrelerin farklılaşmasıyla oluşan sementoblastlar, burada biriken sementumu üretirler. Sementum, dişin kök kısmında ince bir tabaka halinde bulunan özelleşmiş bir kemiktir. Taç kısmı (kron) hariç, her bir diş sementum ile çevrelenir. Sementum dışındaki mezenkim de periodontal ligamenti oluşturur. Bu ligament, alveolün kemik duvarına sıkıca tutunarak diş kendi alveolü içinde tutmaya yarar. Diş gelişimi sırasında kök büyüdükçe, diş kronu oral mukozaya doğru kademe kademe itilir. Süren diş kronu etrafındaki oral mukoza, diş etini oluşturur.^{1,2}

Süt dişlerine benzer şekilde gelişen kalıcı diş tomurcukları ise embriyolojik hayatın 10. haftasından itibaren süt dişlerinin dil tarafındaki (lingual) yüzünde oluşmaya başlar ve 6 yaşa kadar burada sessiz kalırlar.^{1,2}

KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TVN, (editors). Before We Are Born, Essentials of Embryology and Birth Defects, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993. p. 320-322.
2. Sadler TW, (editor). Langman's Medical Embryology, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 278-282.
3. Miletich I, Sharpe PT. Normal and abnormal dental development. Hum Mol Genet. 2003; (12): 69-73.
4. Tucker AS, Sharpe PT. Molecular genetics of tooth morphogenesis and patterning: the right shape in the right place. J Dent Res. 1999; (78): 826-834.
5. Mitsiadis TA, Chéraud Y, Sharpe P, Fontaine-Péru J. Development of teeth in chick embryos after mouse neural crest transplantations. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; (100): 6541-6545.
6. Thesleff I, Sharpe P. Signalling networks regulating dental development. Mech Dev. 1997; (67): 111-123.
7. <http://patriciazuk.com/wlachstology/DH156ToothDevelopment.ppt>
8. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. J Cell Sci. 2003; (116): 1647-1648.
9. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, DePalma SR, Seidman CE, Felbor U, Maas R, Seidman JG, Olsen BR. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. Am J Hum Genet. 2001; (69): 67-74.
10. Modesto A, Moreno LM, Krahn K, King S, Lidral AC. MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. J Dent Res. 2006; (85): 542-546.
11. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. J Dent Res. 2008; (87): 617-623.
12. Peters H, Neubüser A, Kratochwil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. Genes Dev. 1998; (12): 2735-2747.
13. Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F, Patir A, Vieira AR. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis. Arch Oral Biol. 2009; (54): 45-9.
14. Wang X, Yang J, Tao AL, Yang WL, Zhang HJ. Mutation analysis of p63 gene in the first Chinese family with ADULT syndrome. Chin Med J (Engl). 2009; (122): 1867-1871.
15. Brunner HG, Hamel BC, Van Bokhoven H. The p63 gene in EEC and other syndromes. J Med Genet. 2002; (39): 377-381.
16. Jernvall J, Kettunen P, Karavanova I, Martin LB and Thesleff I. Evidence for the role of enamel knot as a control center in mammalian tooth cusp formation: non-dividing cells express growth stimulating Fgf-4 gene. Int. J. Dev. Biol. 1994; (38): 463-469.
17. Salazar-Ciudad I, Jernvall J. A gene network model accounting for development and evolution of mammalian teeth. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; (99): 8116-8120.



18. Vaahtokari A, Aberg T, Jernvall J, Keränen S, Thesleff I. The enamel knot as a signaling center in the developing mouse tooth. *Mech Dev.* 1996; (54): 39-43.
19. Bei M, Stowell S, Maas R. Msx2 controls ameloblast terminal differentiation. *Dev Dyn.* 2004; (231): 758-765.
20. Golonzhka O, Metzger D, Bornert JM, Bay BK, Gross MK, Kioussi C, Leid M. Ctip2/Bcl11b controls ameloblast formation during mammalian odontogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; (106): 4278-4283.
21. D'Souza RN, Aberg T, Gaikwad J, Cavender A, Owen M, Karsenty G, Thesleff I. Cbfa1 is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development in mice. *Development.* 1999; (126): 2911-2920.
22. Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JH, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell.* 1997; (89): 773-779.
23. Yılmaz HH, Uçok Ö, Doğan N, Özen T, Karakurumer K. Kleidokraniyal displazi (Olgu Raporu). *Cumhuriyet Univ Dişhekimliği Fak Derg.* 2002; (5): 33-35.
24. Bouwman P, Göllner H, Elsässer HP, Eckhoff G, Karis A, Grosveld F, Philipsen S, Suske G. Transcription factor Sp3 is essential for post-natal survival and late tooth development. *EMBO J.* 2000; (19): 655-661.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Elvan Özbek
Atatürk Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
25240, Erzurum
Tel: 0.442.2316589 (iş)
05426377084 (GSM)
e-posta: elvanozbek@yahoo.com

