

牙齿发育与 FGF 信号通路的关系

陈冬磊 刘智任 陈贵妙 林陈胜

(福建师范大学生命科学学院发育与神经生物学福建省高校重点实验室 福建 福州 350108)

摘要 牙齿发育的过程,是一个连续并且复杂的过程。牙齿发育的分子机制可总结为:通过外胚层来源的上皮和其下方的间充质相互作用,来调节牙齿的形态学发生。成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factor, FGF)是一类肽类分子,它们通过与细胞膜上特异性受体的结合来发挥作用,以此来调节细胞生长。并且具有多种生物活性,是胚胎生长发育和成体组织创伤修复中最具有重要功能的细胞因子。通过众多科学研究,牙齿发育与 FGF 信号通路的关系已经研究的比较透彻,在牙齿的生长发育过程中,FGF 发挥了关键性作用。

关键字 牙齿发育; FGF; FGF 信号通路

中图分类号 R78 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)15-2981-03

Relationship between Tooth Development and FGF Signaling Pathway

CHEN Dong-lei, LIU Zhi-ren, CHEN Gui-miao, LIN Chen-sheng

(Higher Education Laboratory of Developmental Biology and Neurobiology, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian, 350108, China)

ABSTRACT: The development of teeth is a continuous and complex course. The molecular mechanism of the teeth development can be concluded as following: Through the interaction between the epithelium from the ectoderm and the mesenchymal tissue, so as to adjust the morphological changes of teeth. Fibroblast Growth Factor (FGF) is a kind of peptide factor. They integrate with the specific receptor on the cell membrane and then become functional on adjusting the growth of cell. They also have various biological activities, and are regarded as the most significant cell factor among the embryonic development and adult tissue trauma repair. Through numerous scientific researches, the connection of teeth growth and FGF signal channel is incisive. It can be said that the FGF plays a key role in the course of teeth development.

Key words: Teeth development; FGFs; FGF signaling pathway

Chinese Library Classification: R78 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)15-2981-03

牙齿发育与其他器官发育一样,都是一个极其复杂的过程。而牙齿发育的分子机制可以归纳总结为:通过外胚层来源的上皮和其下方的间充质相互作用,来调节牙齿形态学的发生^[1]。同时牙齿也经常用作模式器官,以此来研究利用“上皮-间充质”的相互作用从而诱导器官发育的这一过程。成纤维细胞因子 FGFs 具有广泛的生物学效应,它们在细胞分化、细胞组织的形成与修复,甚至肿瘤的形成与转移等生理病理过程中均发挥了很重要的作用。在牙齿发育过程中,FGFs 亦起到关键性作用。

1 牙齿发育的过程

小鼠牙胚的发育,目前已被研究的比较透彻。当小鼠胚胎发育到约第 8.5 天的时候,胚胎中后脑神经嵴细胞向原口腔方向迁移,形成第一鳃弓。在 E10.5 天时,将来牙齿形成的位置会确定于第一鳃弓之上,同期牙齿类型也会确定。E11.5 天时,细胞形态由立方状变为高柱状,细胞拉长,牙上皮增厚。这个阶段为牙板期。E12.5 天及 E13.5 天时,牙上皮细胞继续增生,下陷至下方的间充质中,结构类似花蕾,而邻近的间充质细胞同时

发生聚集和增殖,这个时期称作牙蕾期。E14.5 天时,上皮细胞继续增殖,因为上皮的外周部位比中心部位增殖得快,因此外周部位细胞便深入间充质,形成帽状结构,此为帽状期。在这个时期中,控制齿尖类型的信号中心--釉结节形成。某些独特的信号如 *Shh*, *Bmp2*, *Bmp4*, *Bmp7*, *Fgf4* 和 *Fgf9* 都会在釉结节中有表达^[2]。从 E16.5 天开始,牙齿发育进入钟状期,上皮分化为前成釉质细胞,间充质细胞则开始分化为前成牙本质细胞。

而人类牙齿的发育过程与小鼠相似,也经历了以上四个时期。在胚胎发育第 6 周开始进入牙板期。第 7 周开始牙上皮陷入间充质中,并且牙间充质在下陷的牙上皮周围凝集,牙齿发育进入蕾状期。第 9 周时为牙齿发育的帽状期,釉结节的结构明显可见。第 14 周以后进入钟状期,未来分化为牙本质和牙釉质的牙本质细胞和牙釉质细胞的形态开始改变。

牙齿发育基本历经三个过程--预定成牙位置的发生,通过细胞增殖形成牙胚,最终细胞分化成为牙齿。

2 FGFs 家族

成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factor, FGF)是一类肽类分子,它们通过与细胞膜上特异性受体的结合来发挥作用,以此来调节细胞生长。通过研究发现,FGF 家族至少包括 23 个因子或癌基因的产物。在脊椎动物中,FGF 家族成员是由

作者简介 陈冬磊(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:发育生物学, Tel: 13859084831, E-mail: emily192@163.com

(收稿日期: 2011-09-26 接受日期: 2011-10-20)

150~200 氨基酸组成的多肽分子,家族成员相互之间存在 20%~50% 相同的氨基酸序列,并且在结构上都有一个由 120 个氨基酸残基构成的保守核心^[3]。

FGF 家族成员对于胚胎的生长发育和组织创伤修复中有极重要的作用,与细胞分化和细胞组织形成也有密切关系^[14,15]。若离开 FGFs 的作用,胚胎及其器官组织发育将受到阻碍,甚至不能形成。目前已经报告 11 种 *Fgfs* 基因敲除小鼠,表形多种多样。而且,例如 *Fgf4*, *Fgf8*, *Fgf9*, *Fgf10* 基因敲除的小鼠都会出现胚胎死亡或出生即刻死亡。

3 FGF 信号通路

在 FGFs 的信号通路中,FGFs 与细胞膜表面的特异性受体 FGFRs 结合,将信号传递到细胞内。FGFRs 有四种基因型 (FGFRs1~4),是典型的膜结合酪氨酸激酶受体。FGFRs 主要由三个部分组成---胞外段(配体结合区)、单次跨膜区、胞内段(细胞质内的酪氨酸激酶区)。与大部分的生长因子受体一样,与配体结合后的 FGFRs 会发生二聚体化,以此激活酪氨酸激酶。在激活 Shc/Frs-Raf/MAPKKK-MAPKK-MAPK 通路的基础上,会释放大量的蛋白激酶 C、磷脂酶 C γ 、磷脂酰基醇 3-激酶系统(IP3K)和 Ca²⁺,由此向细胞内传递信号。同时,FGF 分泌后会和存在于细胞表面或者细胞外基质的肝素或硫酸肝素等酸性多糖结合。这些酸性多糖的作用是:一能浓集和释放 FGFs;二能提高 FGFs 的热稳定性和对蛋白酶解的抵抗力;三能使得 FGFs 通过与它们的结合,提高与 FGFRs 的亲合力与稳定性^[4]。但是,不同的 FGFs 是特异性地作用于硫酸乙酰肝素(HSPG)链的不同部位,并通过选择性的形成“高亲和力”的复合物,FGFRs-FGFs-HS(硫酸乙酰肝素),以此调控生长因子浓度和它的信号传递^[6]。

4 牙齿发育与 FGF 信号通路的关系

分泌性信号分子存在分泌性拮抗剂。通过拮抗剂与信号的相互作用,才能使得信号系统精密地调节。例如 *Dlx5* 对于 *Fgf7* 在小鼠上腭板鼻侧的间充质中的表达是必须的。同时, *Fgf7* 又能强烈抑制 *Shh* 在上腭板鼻侧上皮中的表达。因此,若缺乏 *Dlx5* 的表达将导致上腭板中 *Fgf7* 表达水平的下调以及 *Shh* 的表达从上腭板鼻侧上皮向间充质中的扩散。*Fgf7* 基因突变鼠便不能形成明显的上腭板结构^[6]。在牙齿的发育过程中,也是如此。最早认为的 FGFs 的拮抗剂是 Spry(一种与细胞膜内侧相结合的胞内蛋白质),它能够通过阻碍 Ras 信号的传递来阻断 FGFs 信号^[16]。而早在小鼠发育的 E10.5, *Bmp4* 就先于下颌中表达,对 *Fgf8* 产生拮抗作用,从而确定间充质中 *Pax9*, *Pitx1* 与 *Pitx2* 等基因的表达部位,并预定牙齿发生的位置^[19]。同时在牙齿发育过程中,FGFs 能维持 *Tbx1* 这一基因在牙上皮处的表达^[12],而 *Runx2* 基因则在牙齿形态发育的过程中,又调节 FGFs 在牙上皮及间充质中的表达^[17]。

关于基因的表达与功能的研究显示,牙齿中的 Fgf 信号至少被 5 种不同的 Fgf 配体(*Fgf3*, 4, 8, 9, 10)以及三种 Fgf 受体 (Fgfr1, 2, 3)所调控,它们均在小鼠牙齿发育过程中的牙上皮或间充质中有各自的复杂的表达模式^[7,18]。*Fgf8* 在早期牙胚的发生过程中,有起到定位的作用。在小鼠中,当还没有出现任何牙

齿形态变化之前, *Fgf8* 就已表达于未来的预定牙上皮中,同时 *Fgf8* 在上皮中的这种表达会一直持续到上皮开始内陷时,也就是至牙齿发育的蕾状期。*Fgf4* 在小鼠牙齿发育过程中的表达,是专门局限于釉结节中。同时, *Fgf4* 又能够刺激牙间充质和上皮细胞的增殖。与 *Bmp4* 一样,外源性的 *Fgf4* 能够取代部分上皮的功能,诱导牙间充质中的 *Msx1* 与 *Msx2* 基因的表达并且诱导牙齿形态学上的变化。William R. Jackman 等利用原位杂交技术发现,在小鼠胚胎发育的 E10, *Fgf8* 与 *Fgf9* 的 mRNA 表达于第一鳃弓的口侧上皮中, E11 后二者的表达更局限在牙上皮的区域,此种表达一直持续到出现牙蕾。*Fgf8* 的 mRNA 在随后的小鼠牙齿发育过程中就未被观测到。*Fgf4* 与 *Fgf9* 在原发性釉结节(被认为是信号中心,调节牙尖的形成)中的表达水平上调,接着,二者在继发性釉结节上表达^[9]。且 *Fgf9* 的表达从原发性釉结节扩延到内釉上皮处。在连续不断的切牙的生长过程中, *Fgf9* 表达于牙颈环的上皮处^[13]。牙上皮分泌的 *Bmp4*, *Fgf8* 和 *Shh* 能诱导间充质中 *Msx1* 的表达,并且通过 *Msx1* 的介导,激发了间充质中 *Fgf3*, *Bmp4* 等一些相关基因的表达,并产生形态变化。分析认为, *Fgf4*, *Fgf8*, *Fgf9* 作为上皮信号分子在牙齿发育的各阶段,间接地诱导牙上皮与间充质之间的相互作用。数据也表明, *Fgf8*, *Fgf9* 在小鼠牙齿发育的起始起作用, *Fgf4*, *Fgf9* 在牙齿形态的调节中起作用, *Fgf9* 甚至可能参与到成牙本质细胞的分化过程中去。

Fgf10 在牙齿发育起始的预定牙上皮与间充质均有表达,继而在牙上皮中的表达消失,仅在间充质中有微弱表达,到了 E14~15, *Fgf10* 在牙乳头和牙囊的间充质有强烈表达, E16~18, *Fgf10* 仅在牙乳头中有表达,而在牙囊中的表达消失^[9]。*Fgf10* 基因敲除鼠在牙蕾期、帽状期、钟状期牙齿发育都很正常,虽然在 E16.5 成牙本质细胞与成釉细胞分化都正常,但是牙颈环相比野生型小鼠小,细胞出现程序性死亡,上皮细胞的增殖水平下降。如果添加外源的 *Fgf10*,这种缺陷就会恢复正常。说明 *Fgf10* 能刺激牙上皮细胞增殖^[10],并抑制牙颈环细胞发生程序性死亡。E13, *Fgf3* 在牙组织中首次出现微弱表达。E14~15, *Fgf3* 在牙乳头与原发性釉结节均有表达并逐渐增强,但与 *Fgf8* 相比, *Fgf3* 是到了钟状期才在牙乳头中大量表达,此时继发性釉结节处的表达停止^[9]。*Fgf3* 对于牙间充质细胞的增殖与细胞命运都是重要的,而且在牙齿发育的蕾状期与帽状期的发育过程中, *Fgf3* 作为诱导信号从牙间充质向牙上皮传导。FGF7(Karetinocyte Growth Factor KGF)被认为是表皮细胞的丝裂原。它是由间充质分泌,以上皮细胞为靶细胞,与上皮细胞上的特异性受体相结合的肝素结合性细胞因子。FGF7 与特异性受体结合后,便诱发胞内一系列信号传递和基因表达。FGF7 对上皮细胞的生长、分化、迁徙中有重要作用^[11]。*Fgf7* 基因在小鼠磨牙胚周围发育的骨头中有表达,在第一鳃弓的肌肉组织中也有表达,同时在小鼠门牙的靠近牙颈环处的牙间充质中亦有见表达。

若能明确牙齿发育过程的调控机制,便能对未来牙齿损伤修复及再生提供扎实的理论基础,也为其他器官的再生提供参考依据。综上所述,FGFs 具有多种生物活性,是胚胎生长发育和成体组织创伤修复中最具有重要功能的细胞因子。FGFs 及其相应受体之间已远远超出调节上皮和间充质细胞增殖和分

化的关系。但随着研究的不断深入,对于 FGF 家族的调控机制和功能的认识将不再局限于胚胎的发育。目前,FGF 信号通路的相关研究不仅揭示了其与牙齿发育的密切关系,某些研究也已经初步揭示 FGF 信号通路的异常表达与肿瘤的发生密切相关,深入研究该信号通路可能为肿瘤等相关疾病的临床治疗提供新的理论依据,同时对牙齿、毛发的再生性治疗也具有重要意义。

参 考 文 献(References)

- [1] 郑莉琴,戴银清,张彦定. 牙齿发育与再生[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2007,3(1):1-6
Zheng Li-qin, Dai Yin-qing, Zhang Yan-ding. Tooth development and regeneration [J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2007, 3(1):1-6
- [2] Masato S.Ota, Mitsushiro Nakatomi, Sachiko Iseki, et al. Sonic Hedgehog and fgf signaling are important for tooth root development [J]. European Cells and Materials, 2007,14(2):45
- [3] Ornitz D M, Itoh N. Fibroblast growth factors [J]. Genome Biol, 2001, 2(3):3005. 1-3005,121
- [4] Hacker U, Nybakken K, Perrimon N. Heparan sulphate proteoglycans: the sweet side of development [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005,6(7): 530-541
- [5] Schlessinger J, Plotnikov A N, Ibrahim O A, et al. Crystal structure of a ternary FGF-FGFR-heparin complex reveals a dual role for heparin in FGFR binding and dimerization [J]. Mol Cell, 2000,6(3):743-501
- [6] Jun Han1, Julie Mayo, Xun Xu, et al. Indirect modulation of Shh signaling by Dlx5 affects the oral-nasal patterning of palate and rescues cleft palate in Msx1-null mice [J]. Development, 2009,136: 4225-4233
- [7] William R, Jackmana, Bruce W, Draper b, et al. Stock. Fgf signaling is required for zebrafish tooth development [J]. Developmental Biology, 2004, 274:139-157
- [8] P Kettunen, I Thesleff. Expression and function of FGFs-4,-8, and -9 suggest functional redundancy and repetitive use as epithelial signals during tooth morphogenesis [J]. Dev. Dyn, 2004,211:256-268
- [9] Paivi Kettunen, Johanna Laurikkala. Associations of FGF-3 and FGF-10 with signaling networks regulating tooth morphogenesis [J]. Development Dynamics, 2000,219:322-332
- [10] Harada H, Toyono T, Toyoshima K, et al. FGF10 maintains stem cell compartment in developing mouse incisors [J]. Development, 2002, 129(6): 1533-1541
- [11] Finch PW, Rubin JS. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor7, a homeostatic factor with therapeutic potential for epithelial protection and repair [J]. Adv Cancer Res, 2004, 91: 69-136
- [12] Thimios A. Mitsiadis, Abigail S. Tucker, Cosimo De Bari. A regulatory relationship between Tbx1 and FGF signaling during tooth morphogenesis and ameloblast lineage determination [J]. Developmental Biology,2008,320:39-48
- [13] Porntaveetus T, Otsuka-Tanaka Y, Albert Basson M, et al. Expression of fibroblast growth factors (Fgfs) in murine tooth development [J]. J Anat, 2011, 218(5): 534-543
- [14] Carlton M Bates. Role of fibroblast growth factor receptor signaling in kidney development [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011 Aug ; 301 (2): F245-251
- [15] Björn Behr, Philipp Leucht, Michael T Longaker, et al. Fgf-9 is required for angiogenesis and osteogenesis in long bone repair [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010 Jun 29,107 (26):11853-11858
- [16] Ophir D Klein, George Minowada, Renata Peterkova, et al. Sprouty Genes Control Diastema Tooth Development via Bidirectional Antagonism of Epithelial-Mesenchymal FGF Signaling [J]. Dev Cell, 2006 Aug ,11 (2):181-190
- [17] Thomas Aberg, Xiu-Ping Wang, Jung-Hwan Kim, et al. Runx2 mediates FGF signaling from epithelium to mesenchyme during tooth morphogenesis [J]. Dev Biol, 2004,270 (1):76-93
- [18] M Mandler, A Neubüser. FGF signaling is necessary for the specification of the odontogenic mesenchyme [J]. Dev Biol, 2001,240 (2): 548-559
- [19] A Neubüser, H Peters, R Balling, et al. Antagonistic interactions between FGF and BMP signaling pathways: a mechanism for positioning the sites of tooth formation. Cell [J]. 1997,90 (2):247-255
- [20] X Nie, K Luukko, P Kettunen. FGF signalling in craniofacial development and developmental disorders [J]. Oral Dis, 2006,12 (2): 102-111
- [17] Giladi, N, Treves TA, Paleacu D, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease [J]. Neural Transm, 2000,107(1):59-71
- [18] 陆菁菁,龙洁.帕金森病合并抑郁状态的发生率及相关因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(9):839-841
Lu Jing-jing, Long Jie. Incidence and related factors of depression in Parkinson disease [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2005,25(9):839-841
- [19] Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, et al. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression [J]. Arch Neurol, 1995,52(12):1164-1169
- [20] Brown GL, Wilson WP. Parkinsonism and depression [J]. South Med, 1972,65:540-545

(上接第 2936 页)

- [17] Giladi, N, Treves TA, Paleacu D, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease [J]. Neural Transm, 2000,107(1):59-71
- [18] 陆菁菁,龙洁.帕金森病合并抑郁状态的发生率及相关因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(9):839-841
Lu Jing-jing, Long Jie. Incidence and related factors of depression in
- Parkinson disease [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2005,25(9):839-841
- [19] Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, et al. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression [J]. Arch Neurol, 1995,52(12):1164-1169
- [20] Brown GL, Wilson WP. Parkinsonism and depression [J]. South Med, 1972,65:540-545