

牙齿发育不全的分子遗传学研究进展

吴容思 郑志泉

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

摘要 牙齿发育不全是一类十分常见的人类颅面部发育异常。目前的研究表明,其病因与遗传因素、环境因素及后天因素都有关联。加之,牙齿发育的分子遗传学机制已然成为现代分子生物学的研究热点。本文就牙齿发育的简要过程、分子机制和牙齿发育不全的最新分子遗传学研究进展方面作一综述。

关键词 牙齿发育;分子机制;遗传学

中图分类号 R78,Q81,R318.08 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)21-4190-03

Advances of Molecular Genetics in Tooth Malformation

WU Rong-si, ZHENG Zhi-quan

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

ABSTRACT: Tooth malformation is very common in human cranial facial malformation. Current research shows that its pathological mechanism is associated with genetic factors, environmental factors and acquired disposition. Moreover, molecular genetic mechanism in tooth development has become the focus of modern molecular biology. This text provides a summary on the latest advances of molecular genetics, brief progress of tooth development, molecular mechanism and tooth malformation.

Key words: Tooth development; Molecular mechanism; Genetics

Chinese Library Classification: R78, Q81, R318.08 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)21-4190-03

前言

牙齿的形成始于口腔上皮和颅面神经脊来源的间充质之间的一系列连续的相互作用。它们的形成包含了一系列精确协调的分子和形态发生事件。研究发现在许多生物例如果蝇、斑马鱼、非洲爪蟾和小鼠中大量调节基因和牙齿形成的全部过程都有关联(模式发育、形态形成、细胞分化和矿化)。这些基因的大多数属于进化上保守的信号通路,在胚胎发育期间调节上皮和间充质的信号交流。这些信号分子与特异性转录因子共同组成了牙齿发生的分子印迹,并促成了多样的、功能特异的牙齿外貌形状。

参与牙齿形成过程的许多基因的突变可以导致小鼠牙齿发育缺失或者牙齿缺陷。人类的牙齿发育机制仍未像小鼠那样明确,但是,从小鼠众多调节基因的突变中洞悉导致人类牙齿缺失或缺陷的遗传学机制。

1 牙齿发育的简要过程

不同遗传通路精确的相互协作引导着人类面部特征的形成,牙齿发生就是这一过程的典型范例。动物实验显示牙齿发育需要一系列来自上皮和间充质的信号分子的相互作用,其中包括生长因子及其受体、转录因子和修饰分子等等。早期科学家在大鼠中脑及侧后脑注射 Dil,第一次直接地证明了神经脊细胞参与了牙齿形成。应用遗传学标记证明了小鼠牙间充质来

源于神经脊细胞^[1,2]。口腔上皮和神经脊源性的间充质相互作用最终促成牙胚的发生和发育。和其他表皮附属结构类似(头发、指甲、胡须等等),在口腔将来预成牙的位置,首先有上皮增厚的现象发生,伴随着上皮的萌出间充质也开始聚缩。上皮继续内陷并包裹间充质(此时发育成为牙乳头),成釉器便形成了。随后牙上皮和间充质相互诱导调节,在经历蕾状期、帽状期及钟状期的同时分别分化出能生成牙本质的成牙本质细胞和能生成牙釉质的成釉质细胞^[3]。

2 牙齿发育的分子机制

一系列连续的、相互的信号作用在牙上皮与间充质之间发挥着重要的作用^[4]。这些信号分子被反复地利用,通过协调细胞增殖、分化、凋亡、胞外基质分泌和矿化形成等操作牙齿发育过程中每一个细小的步骤,最后建立起一个精密的调节牙齿发育的时空机制。这些信号分子主要有 BMPs、TGF β 、FGFs 等,其中包含了大量的细胞表面受体和转录调节因子^[5]。各种信号分子的相互作用、诱导及互补表达,决定了各式各样的牙齿在特定的位置萌发。

FGFs、WNT(牙板形成的激活因子)和 BMPs(牙板形成的抑制因子)被认为是开启牙胚发育的内源性信号^[6-8]。在诸多信号分子中, BMP4 和 FGF8 组成了早期重要的口腔上皮信号,随后激活下方间充质的成牙信号。小鼠在胚胎发育的早期就已经确定了牙齿发育并萌出的位置。近年来的研究发现,转录因子 PITX2 在牙胚发育过程中持续表达,而它的基因的敲除直接导致牙胚发育无法进入牙板期,因此推测 PITX2 的表达与牙齿萌出位置的确定关系密切^[9]。

作者简介 吴容思(1988-),男,硕士研究生,主要研究方向:干细胞,电话:13799946742, E-mail:wrs2005221101@163.com

(收稿日期:2011-11-24 接受日期:2011-12-20)

上皮源性的 FGF8 诱导间充质中 PAX9、PITX1、PITX2、BARX1、DLX1、DLX2、LHX6 和 LHX7 的表达,对磨牙的形态发生起重要作用^[9]。BMP4 通过拮抗 FGF8 对 PAX9、PITX1、PITX2 等的诱导,确定了牙胚发生的位置。BMP4 还诱导 MSX1 和 MSX2 在颌弓远端间充质中表达,在切牙发育过程中起作用^[11]。BMP4 早期在上皮中表达,E13 左右迁移至间充质,这一迁移过程正与牙胚组织成牙信号由上皮迁移至间充质相吻合。

3 牙齿发育不全的定义

牙齿发育不全指牙齿的萌出、数目、结构或形态存在异常,在人类发育异常的病例中十分常见。世界上将近五分之一的人口受到牙齿发育不全的影响^[12]。先天性牙齿缺失属于牙齿数量的发育不全,可以表现为独特的个别现象(非综合征型),也可以是综合征的一部分。即使忽略智齿的缺失,非综合征型缺牙仍然十分常见,在大多数临床病例中表现为常染色体显性遗传,少数病例中表现为 X 染色体连锁遗传。综合征型缺牙则是伴随有其他组织器官发育异常如 Rieger 综合征、单纯性唇腭裂等的牙齿发育不全。牙齿的缺失给人们带来了许多美学、发音、咀嚼方面的烦恼,影响着人们的正常生活。釉质发育缺陷也在牙齿发育不全的病例中常见,并且在不同的性别中表现明显不同的症状(男性患者通常表现为光滑、较薄的釉质结构,而女性患者的牙釉质较厚实并伴有横向或纵向的沟纹)。

4 先天缺牙相关基因的研究

从 1913 年 Bridges 发现基因在染色体上的定位到上世纪 90 年代口腔生物学家由人类基因组解码中所获得的牙齿发育方面的启示,关于牙齿发育不全的机制的研究已经获得了一定进步。近年来,分子遗传学研究在鉴定导致牙齿发育不全的特定基因和跟踪造成牙齿发育不全的突变方面更是取得了显著的成果,同源盒基因逐步成为了牙齿发育遗传学研究的前沿。同源盒基因可大致分为 HOX 同源盒基因和 non-HOX 基因两大类。MSX1、MSX2、PAX9、DLX 等都属于 non-HOX 基因成员,而 HOX 基因家族的作用在牙齿发育中尚未发现。早期牙齿发育的遗传学研究构成了人们深入了解牙齿发育不全的基础,这一基础与现代小鼠基因突变(包括基因的敲除与敲入)的推广和应用密切相关。

小鼠分子遗传学研究表明配对盒基因 PAX9 和同源盒基因 MSX1 是两个在间充质中表达的、在早期牙蕾中选择性激活的转录因子。小鼠 PAX9 或 MSX1 的完全缺失可以导致牙齿发育停滞在蕾状期。在过去的几十年研究中,研究者分析了由基因变异引起的家族性牙齿发育不全现象,发现 MSX1 基因与前磨牙缺失关系密切,而有 PAX9 基因的变异的病例表现为较多的磨牙缺失^[13]。PAX9 能够显著地激活放大 MSX1 和 BMP4。在含有 PAX9 突变的小鼠体内 BMP4 和 MSX1 的表达不能被激活。研究者认为其原因是 PAX9 基因的突变导致 PAX9 原本结合 BMP4、MSX1 两个基因启动子序列的配对结构域的功能缺失。另外,MSX1 基因的突变也可能导致 Witkop 综合征。该综合征不仅表现出先天牙齿缺失,而且伴有手趾、脚趾指甲的缺陷。

现已证实 WNT 信号通路中重要的抑制调节因子 AXIN2

不但与结肠直肠癌有关,它还参与了牙齿发育不全的形成^[14]。小鼠牙齿形成过程中,AXIN2 在牙间充质、釉结节、牙乳头及间充质成牙本质细胞中有表达。对芬兰家族性先天缺牙的研究中发现,这一发病群体中 PAX9 与 MSX1 均未发生突变,而 AXIN2 基因上却存在突变。AXIN2 突变的表型似乎综合了 PAX9 和 MSX1 突变的表型,这三个基因特异地影响恒牙的发育而不影响上颌中间位置的切牙。但是,大多数用于牙齿发育研究的模式生物,例如小鼠,只拥有一个世代和两种类型的牙齿,所以 AXIN2 在恒牙发育方面的研究在一定程度上受到了限制。并且,由于 AXIN2 随许多其他基因一同表达于牙间充质中,在个体其他部位的表达也十分平凡,它未被定性为诱发牙齿发育不全的主要基因。

EDA 是先天性遗传病无汗性外胚叶发育不全的致病基因之一,该信号异常导致的外胚层发育缺陷,最终能对皮肤及其附属结构包括牙齿的发育产生很大的影响。EDA 属于肿瘤坏死因子样的蛋白类型,由细胞分泌后结合特定的目标受体或受体细胞,激活包含各种复杂的胞间蛋白的 NF κ B 信号通路。越来越多的 X 染色体连锁的非综合征先天缺牙家族中发现有 EDA 基因的突变,它能显著地影响切牙的发育。小鼠实验中,EDA 信号的突变可导致鼠牙的发育异常^[15]。

同源盒基因 PITX2 选择性地在下肢、下颌、脑垂体和牙齿中表达。Pitx2 敲除小鼠表现为显著的形态发生和下肢下颌发育异常,说明了它在这些部位的重要作用。PITX2 的表达决定了口腔上皮将来牙齿形成的位置^[16]。Pitx2 基因敲除小鼠形成小的畸形的下颌磨牙。PITX2 突变引起的 Rieger 综合征,表现出极其罕见的上颌中间切牙的缺失^[17]。间充质另一基因 Activin β A 敲除的小鼠,选择性地缺失切牙和下颌磨牙,但是上颌磨牙发育正常。

TGF α 是人们所熟知的哺乳动物转化生长因子。它的基因(TGFA)定位于 2p13,由 80Kb 基因组 DNA 组成。TGF α 在颅面部发育中有表达,它的突变也可以导致非综合征型先天缺牙。早期研究已证实 TGF α 与 MAX1 均与唇裂或腭裂、颅面部缺陷有关^[18]。Jugessur 等人在唇腭裂的研究中确证了 TGF α 和 MSX1 的相互作用^[19]。之后,Vieira 等人发现 TGFA 基因与牙齿的发育不全有关,而且它有可能特定地对切牙的发育起作用,但是他们未能证明 TGF α 和 MSX1 在牙齿发育过程中存在相互作用^[20]。

5 釉质发育不全相关研究

牙釉质发育不全指遗传性的牙釉质发育畸形。牙上皮分化成为成釉质细胞后,分泌形成人类身体最坚硬的矿化组织。成釉细胞的特化与 Notch 信号通路^[21]和 Tbx1 转录调节因子相关^[22]。Notch 基因编码与临近细胞间通讯有关的跨膜受体蛋白,并由 Delta 或 Jagged 家族配体激活。Notch、Delta、Jagged 基因在牙齿发育过程中表达于牙上皮细胞层。Notch 基因对牙齿形态发生和细胞分化起着关键性的作用,其突变型小鼠与 Jagged 突变型小鼠类似,形态异常、釉质基质缺失^[23]。

临床和遗传学研究发现 Tbx1 在牙上皮向成釉质细胞分化的命运中起重要的作用。依赖 TBX1 的 DiGeorge 综合征表现出牙齿缺失和釉质缺陷。小鼠 Tbx1 的敲除导致了无釉质的切

牙形成^[22]。FGF 信号分子能够调节和影响 TBX1 表达和成釉质细胞的分化。

牙釉质的形成分两个阶段:牙釉质基质的分泌阶段和牙釉质基质蛋白的降解和重吸收阶段(矿化阶段)。这两个阶段在受到干扰后所引起的症状有所不同。分泌阶段的干扰可导致釉质质量的减少,症状轻至光滑型的釉质缺陷(釉质表面光滑但较薄并呈现半透明),重至粗糙型的釉质缺陷(表面粗糙,有横向或纵向的沟槽或小坑洞)。矿化阶段受到干扰时,其釉质的厚度与正常釉质比较差别不大,但是矿化程度降低,蛋白质所占的比例增大。研究发现,釉质发育不全的遗传学缺陷,主要存在于与分泌釉质基质蛋白和釉质基质蛋白降解相关的酶的基因上^[24]。

釉原蛋白(amelogenin, AMELX)、成釉蛋白(ameloblastin, AMBN)和釉蛋白(enamelin, ENAM)是釉质形成、成熟过程中发挥作用的重要成分。AMELX 信号肽的突变导致光滑型的釉质缺陷,氨基端的突变导致蛋白酶裂解位点的改变和矿化成熟的异常。釉质发育不全的缺陷中尚未发现与 AMBN 有关的突变。ENAM 上有多个位点的突变经鉴定,与釉质发育不全有联系。釉质发育不全的多种症状类型与其诱因的异质性关系密切。AMELX、ENAM 基因的突变既可以导致光滑型的釉质缺陷,也可以导致粗糙型的釉质缺陷^[25]。釉质成熟的失常可以由 AMELX, MMP20, KLK4, WDR72 任意一个基因的缺失诱发^[26-28]。FAM83H 对釉质钙化的影响也随表达量的变化有所不同^[29]。总之,大多数牙釉质发育不全的病理尚不能用目前我们所熟知的牙齿发育的关键基因来解释。

6 结束语

综上所述,研究人员已经在控制牙齿发育的分子和细胞机制上做了大量的工作,付出了许多努力。小鼠基因突变的利用对人类牙齿发育的研究起到了重要的作用。人类牙齿发育不全的复杂的遗传学相互作用,目前仍然只能通过转基因老鼠进行细致的研究。尽管众多基因的表达异常与牙齿发育不全密切相关,但是仍然无法找到一个对其起主导作用的靶位点。牙齿发育不全的家族性特征以及双胞胎中牙齿发育的协调性,揭示了遗传学在这一领域的研究中扮演的重要角色。少数牙缺失是由基因剂量的明显减少引起的,症状较轻的牙齿发育不全应该是由基因序列的改变导致的,因为基因序列的改变往往产生更少的严重基因功能缺陷。至此,关于牙齿发育的关键基因尚待进一步深入的研究。更多有关牙齿发育分子遗传学机制、组织工程和干细胞的新知识,将能帮助我们改进现有的牙科临床诊断方法和临床医疗条件。

参考文献(References)

- [1] Imai H, Osumi-Yamashita N, Ninomiya Y, Eto, et al. K Contribution of early-emigrating midbrain crest cells to the dental mesenchyme of mandibular molar teeth in rat embryos [J]. *Dev Biol*, 1996,15,176(2): 151-165
- [2] Chai Y, Jiang X, Ito Y, et al. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis [J]. *Development*, 2000,127(8):1671-1679
- [3] Mitsiadis TA, Graf D. Cell fate determination during tooth development and regeneration [J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2009, 87(3):199-211
- [4] Jernvall J, Thesleff. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis[J]. *Mech Dev*, 2000,15,92(1):19-29
- [5] Mitsiadis TA, Muramatsu T, Muramatsu H, Thesleff I, et al. Midkine (MK), a heparin-binding growth/differentiation factor, is regulated by retinoic acid and epithelial-mesenchymal interactions in the developing mouse tooth, and affects cell proliferation and morphogenesis[J]. *J Cell Biol*, 1995,129(1):267-281
- [6] Kong H, Wang Y, Patel M, et al. Regulation of bmp4 expression in odontogenic mesenchyme: from simple to complex[J]. *Cells Tissues Organs*, 2011,194(2-4):156-160
- [7] Li L, Yuan G, Liu C, et al. Exogenous fibroblast growth factor 8 rescues development of mouse distal vestigial tooth ex vivo[J]. *Dev Dyn*, 2011,240(6):1344-1353
- [8] Fujimori S, Novak H, Weissenböck M, et al. Wnt/ β -catenin signaling in the dental mesenchyme regulates incisor development by regulating Bmp4[J]. *Dev Biol*, 2010,348(1):97-106
- [9] Lin CR, Kiousi C, O'Connell S, et al. Pitx2 regulates lung asymmetry, cardiac positioning and pituitary and tooth morphogenesis[J]. *Nature*, 1999 Sep 16,401(6750):279-282
- [10] Tucker AS, Yamada G, Grigoriou M, et al. Fgf-8 determines rostral-caudal polarity in the first branchial arch [J]. *Development*, 1999 Jan, 126(1):51-61
- [11] Mitsiadis TA, Mucchielli ML, Raffo S, et al. Expression of the transcription factors Otx2, Barx1 and Sox9 during mouse odontogenesis. *Eur J Oral Sci*, 1998, 106 Suppl 1:112-116
- [12] Malatova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, et al. Tooth agenesis: From molecular genetics to molecular dentistry [J]. *J Dent Res*, 2008,87:617-623
- [13] Gabriele Mues, MD. Genetics and Human Malformations. *J Craniofac Surg*, 2009, 20 Suppl 2:1652-1664
- [14] Callahan N, Modesto A, Meira R, et al. Axis Inhibition Protein 2 (AXIN2) Polymorphisms and tooth agenesis [J]. *Arch Oral Biol*, 2009,54(1):45-49
- [15] Tao R, Jin B, Guo SZ, et al. A novel missense mutation of the EDA gene in a Mongolian family with congenital hypodontia [J]. *Hum Genet*, 2006,51:498-502
- [16] Mitsiadis TA, Mucchielli ML, Raffo S, et al. Expression of the transcription factors Otx2, Barx1 and Sox9 during mouse odontogenesis [J]. *Eur J Oral Sci*, 1998 Jan,106 Suppl 1:112-116
- [17] Lin CR, Kiousi C, O'Connell S, et al. Pitx2 regulates lung asymmetry cardiac positioning and pituitary and tooth morphogenesis[J]. *Nature*, 1999,401(6750):279-282
- [18] Wang Y, Zhao H, Zhang X, et al. Novel identification of a four-base-pair deletion mutation in PITX2 in a Rieger syndrome family[J]. *Dent Res* 2003; 82 (12): 1008-1012
- [19] Vieira AR, Orioli IM. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate[J]. *ASDC J Dent Child*, 2001, 68(4):272-279, 229
- [20] Jugessur A, Lie RT, Wilcox AJ, et al. Cleft palate, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal exposures: assessing gene-environment interactions in case-parent triads [J]. *Genet Epidemiol*, 2003, 25(4):367-374
- [21] Mitsiadis TA, Graf D, Luder H, et al. BMPs and FGFs target Notch signalling via jagged 2 to regulate tooth morphogenesis and cytodifferentiation[J]. *Development*, 2010, 137(18):3025-3035

(下转第 4185 页)

参考文献(References)

- [1] Pitaru S, Naraynan SA, Kotev-Emeth S, Liu HW, Savion N. The effect of age on the expression of mineralized tissue progenitors in the periodontium--the effect of bFGF [J]. Journal of Periodontal Research, 1997,32:179-182
- [2] Piche JE, Carnes DL Jr, Graves DT. Initial characterization of cells derived from human periodontia [J]. Journal of Dental Research, 1989, 68(5):761-767
- [3] Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations[J]. Endocr Rev, 1989, 10(1): 68-91
- [4] O'Mahoney, J.V., and T.E. Adams. Nucleotide sequence of an ovine insulin-like growth factor II cDNA. [J]. Nucl. Acids Res, 1989, 17: 5392
- [5] Pearsall AE, Kahn RC. Differential roles of the insulin and insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptors in response to insulin and IGF-I [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (36) : 38016-38024
- [6] J.K. Heath, AG Smith. Growth factors in embryogenesis [J]. Br Med Bull, 1989,45(2):319-336
- [7] Hulleman E, Boonsa J. Regulation of G1 phase progression by growth factors and the extracellular matrix [J]. Cell Mol Life Sci, 2001,58(1):80-93
- [8] Lovschall H, Fejerskov O, Flyvbjerg A. Pulp-capping with recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I) in rat molars [J]. Adv Dent Res, 2001,(15):108-112
- [9] Zhang Shao-kun, Tan Yan. Effects of human insulin-like growth factor I gene transfection on proliferation of NIH3T3 fibroblasts Journal of Jilin University [J]. Medicine Edition, 2006 Vol. 32:210-213
- [10] Zhang Jincai, Zamir M Hussain. Insulin-like growth factor I regulates collagen synthesis of periodontal ligament cells by a mechanism involving inhibition of poly(ADP-ribose) synthesis[J]. Chin Stomatol, 1998, 33(1): 10-12
- [11] Li Lin, Yang Lu. Experimental study of the effects of rhIGF-I-GMs on human periodontal ligament cells[J]. China Medical Herald, 2009, 6(29):14-16
- [12] Mathonnet M, Comte I, Lalloue F. Insulin-like growth factor-I induce survival of axotomized olfactory neurons in the chick[J]. Neuroscience Letters, 2001,308(2):67-70
- [13] Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication[J]. Endocrinology, 1988, 122(1): 254-260
- [14] Wang Min. Experimental Study of Effect Insulin-like Growth Factor I on the Growth of Osteoblasts [J]. Orthop J Chin, 2004,12 (3,4): 236-238
- [15] 李彦. 三维培养模型中胰岛素样生长因子 - 对人牙周膜细胞增殖及碱性磷酸酶活性的影响. [J] 华西口腔医学杂志 2011, 29(3): 229-230
- Li Yan. The effect of insulin-like growth factor- on the proliferation and alkaline phosphatase activity of human periodontal ligament cells under three-dimensional culture system [J]. West China Journal of Stomatology, 2011, 29(3): 229-230
- [16] Nakao K, Aoyama M, Fukuoka H, et al. IGF2 modulates the microenvironment for osteoclastogenesis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 378(3): 462-466
- [17] Obara N, Suzuki Y, Takeda M. Gene expression of beta-catenin is up-regulated in inner dental epithelium and enamel knots during molar tooth morphogenesis in the mouse [J]. Cell Tissue Res, 2006, 325 (1):197-201
- [18] Zhang Dong-guang, Jin Yan. Differentiation of rat ectomesenchymal cells to odontoblast-like cells by insulin-like growth factor I [J]. Chin J Conserv Dent, 2003, 13(2): 66-69
- [19] Min Jiaxie, Wei Dongtian. Induced differentiation of human dental papilla mesenchymal cells into odontoblasts [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2007,12(27):5261-5265
- [20] Qiao M, Shapiro P, Kumar R, et al. Insulin like growth factor I regulates endogenous RUNX2 activity in endothelial cells through a phosphatidylinositol 3 kinase/ERK dependent and Akt independent signaling pathway[J]. J Biol Chem, 2004, 279(41):42709-42718
- (上接第 4192 页)
- [22] Catón J, Luder HU, Zoupa M, et al. Enamel-free teeth: Tbx1 deletion affects amelogenesis in rodent incisors [J]. Dev Biol, 2009, 15,328(2):493-505
- [23] Mitsiadis TA, Regaudiat L, Gridley T, et al. Role of the Notch signalling pathway in tooth morphogenesis [J]. Arch Oral Biol, 2005, 50 (2):137-140
- [24] Stephanopoulos G, Garefalaki ME, Lyroutdia K, et al. Genes and related proteins involved in amelogenesis imperfecta [J]. Dent Res, 2005, 84(12):1117-1126
- [25] Wright JT. The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfecta. Am J Med Genet A, 2006, 140 (23): 2547-2555
- [26] Papagerakis P, Lin HK, Lee KY, et al. Premature stop codon in MMP20 causing amelogenesis imperfecta[J]. Dent Res, 2008,87(1): 56-59
- [27] Lee SK, Seymen F, Kang HY, et al. MMP20 hemopexin domain mutation in amelogenesis imperfecta[J]. Dent Res, 2010,89(1):46-50
- [28] Lee SK, Seymen F, Lee KE, et al. Novel WDR72 mutation and cytoplasmic localization[J]. Dent Res, 2010,89(12):1378-1382
- [29] El-Sayed W, Parry DA, Shore RC, et al. Mutations in the beta propeller WDR72 cause autosomal-recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. Am J Hum Genet, 2009,85(5):699-705