

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.04.010

· 综述 ·

非综合征型先天缺牙致病基因和分子机制的研究进展

谢伟鸿, 余东升, 赵玮

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院 广东省口腔医学重点实验室, 广东 广州(510055)

【摘要】 先天缺牙是牙齿发育过程中常见的牙数目发育异常, 对患者的颌面部发育及美观和咀嚼功能产生严重的影响。根据有无伴发全身症状, 先天缺牙可分为综合征型先天缺牙与非综合征型先天缺牙。近几年发现新的相关基因和新的突变位点及分子机制已成为目前非综合征型先天缺牙基因研究的主要方向。本文通过对近年来文献的回顾, 对与非综合征型先天缺牙主要相关的 Wnt/ β -catenin 信号通路、TGF- β /BMP 信号通路、PAX9 基因和 MSX1 基因、EDA/EDAR/NF- κ B 信号通路的分子机制以及相互调节的紧密联系进行综述, 为未来先天缺牙的防治提供了新的理论基础。非综合征型先天缺牙致病基因的分子机制的研究目前甚少, 对于其机制的精准探索将成为先天缺牙未来主要的研究方向之一。

【关键词】 非综合征型先天缺牙; 牙齿发育; 基因调控; 信号通路; 致病基因; 分子机制; Wnt/ β -连环蛋白; 转化生长因子- β /骨形成蛋白; 配对盒基因 9; 肌节同源异型盒基因 1

【中图分类号】 R78; R783.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)04-0257-05 开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 谢伟鸿, 余东升, 赵玮. 非综合征型先天缺牙致病基因和分子机制的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(4): 257-261.

Research progress on pathogenic genes and molecular mechanisms of nonsyndromic tooth agenesis XIE Weihong, YU Dongsheng, ZHAO Wei. Guanghua School and Hospital of Stomatology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: ZHAO Wei, Email: zhaowei3@mail.sysu.edu.cn, Tel: 86-20-83822803

【Abstract】 Tooth agenesis is a common tooth number deficiency that occurs in the tooth-forming process or earlier period of tooth germ development and has a serious impact on the maxillofacial development, aesthetics and masticatory function of patients. According to the presence or absence of systemic symptoms, tooth agenesis can be divided into syndromic tooth agenesis and nonsyndromic tooth agenesis. In recent years, the discovery of new related genes, new mutation sites and related molecular mechanisms has become a major direction of gene research. This article will review the current research progress of the signaling pathways related to nonsyndromic tooth agenesis, such as the WNT/ β -catenin pathway, TGF- β /BMP pathway, PAX9, MSX1, and the EDA/EDAR/NF- κ B pathway, and their molecular mechanisms. The interaction between Pax9 activating the Wnt/ β -catenin and TGF- β /BMP pathways, MSX1 activating the TGF- β /BMP pathway, and Wnt activating the EDA/EDAR/NF- κ B pathway was also found, which provides a new theoretical basis for the prevention and treatment of tooth agenesis. The molecular mechanism of nonsyndromic tooth agenesis is rarely studied; thus, the exploration of its mechanism will become one of the main research directions in the future.

【Key words】 nonsyndromic tooth agenesis; tooth-forming; gene regulation; signal pathway; pathogenic genes; molecular mechanisms; Wnt/ β -catenin; TGF- β /BMP; paired box 9; muscle segment homeobox gene 1 **J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(4): 257-261.**

【收稿日期】 2018-12-04; **【修回日期】** 2019-04-26

【基金项目】 国家自然科学基金(81472526、81873711); 广东省科技计划项目(2016A020215094、2016A020216007)

【作者简介】 谢伟鸿, 在读本科生, Email: xiewh5@mail2.sysu.edu.cn

【通信作者】 赵玮, 主任医师, 博士, Email: zhaowei3@mail.sysu.edu.cn, Tel: 86-20-83822803

牙齿发育异常(tooth agenesis)是口腔临床上最常见的遗传发育性疾病,指不同程度的先天性牙齿缺失和/或形态改变以及萌出异常^[1]。基于不同的人口和地理分布,牙齿发育异常的患病率为 $(6.53 \pm 3.33)\%$ ^[2],先天缺牙对患者的颌面部发育及美观和咀嚼功能产生严重的影响。根据有无伴发全身症状,先天缺牙可分为综合征型先天缺牙与非综合征型先天缺牙。非综合征型先天缺牙中,该疾病仅影响牙列,而综合征型先天缺牙影响着其他器官或组织^[3]。

在牙胚发育的每个阶段,上皮细胞和间充质细胞二者之间存在复杂的分子网络,其中的信号分子互相作用,形成反馈信息调节环路,传递信息,负责牙齿各个性状的发育,调控牙胚发育有序精确地进行。与此同时,各种信号分子的表达又受到上皮-间充质相互作用的反馈和影响。这一过程严密而精确,若出现丝毫干扰或者误差,都会使先天缺牙或其他疾病的发生。先天缺牙主要分为散发病例和家族遗传病例2种,相较而言,家族遗传病例为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传或X染色体连锁遗传。根据遗传学和分子生物学研究后发现,已有多个致病基因被证实与非综合征型先天缺牙相关,包括配对盒基因9(paired box gene 9, PAX9)、肌节同源盒基因1(muscle segment homeobox 1, MSX1)、轴抑制蛋白基因2(axis inhibition protein 2, AXIN2)等。其相关信号通路主要为Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路、TGF- β /BMP(transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein)信号通路和EDA/EDAR/NF- κ B(ectodysplasin/ectodysplasin A receptor/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)信号通路。下面将以非综合征型先天缺牙相关的基因为基础对其通路及其分子机制进行阐述。

1 非综合征型先天缺牙相关的信号通路

1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

在牙齿发育过程中,Wnt/ β -catenin信号通路作用显著,该通路组分表达广泛,活跃于整个牙胚发育过程中, β -catenin的退化和AXIN2、WNT10B等基因的抑制均可引起缺牙、过小牙等牙胚发育中的各种异常^[4]。Wnt/ β -catenin信号通路的机制包括胞外分泌糖蛋白,如Frizzled家族蛋白、低密度脂蛋白相关蛋白5/6(low-density lipoprotein receptor-

related protein 5/6, LRP-5/6);七次跨膜蛋白受体(dishevelled, Dsh/Dvl);腺瘤息肉病大肠杆菌(adenomatosis polyposis coli protein, APC);中轴抑制蛋白(axis inhibition protein, AXIN);糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β); β -catenin;核转录因子,如T细胞因子(T-cell factor, TCF)、淋巴增强因子(lymphoid enhancer-binding factor, LEF)和几种Wnt相关分子。牙胚发育初期阶段时,LEF1和 β -catenin等信号分子敲除或受到抑制,将会阻碍牙胚发育,导致其长期处在蕾状期或^[5-6]。自首次报道了在先天缺牙家系中发现AXIN2基因的移码突变后,Bergendal等^[7]、Yue等^[8]先后报道了AXIN2基因突变可导致在综合征和非综合征型先天缺牙。在牙齿形成过程中,AXIN2在牙釉质结和间充质成牙本质细胞中高度表达,其编码蛋白为Wnt/ β -catenin信号通路的细胞内抑制剂。AXIN2的错义突变可促进 β -catenin的降解和降低Wnt的活化,而其截短突变则可增强Wnt/ β -catenin的活化^[8]。

有报道发现在牙-甲-皮肤发育不良综合征患者存在WNT10A基因突变,Zeng等^[9]、Song等^[1]也先后报道WNT10A的突变可引起综合征型和非综合征型先天缺牙。WNT10A定位于染色体2q35上,在牙齿发育过程中在牙本质和釉质结节中优先表达。另外,WNT10B也被证实是先天缺牙相关的致病基因。Yu等^[10]报道了在中国人群中发现的4个WNT10B基因突变可以导致非综合征型先天缺牙的发生,在小鼠牙齿发育过程中,WNT10B于蕾状期和帽状期在牙上皮中表达。

LRP6编码Wnt/ β -catenin信号转导级联的共受体复合物的关键成分,用于细胞分化和增殖。在哺乳动物细胞中转染的LRP6突变体由于糖基化异常和内质网中未成熟的高甘露糖形式而未能激活 β -catenin,从而导致Wnt信号通路激活失败^[11]。LRP6也被认为是人类牙髓干细胞血管生成分化的必需成分。

在发育过程中, β -catenin不仅关系到Wnt信号,也关乎细胞间的附着。在细胞质内部, β -catenin与由APC、AXIN、GSK3 β 和酪蛋白激酶I组成的蛋白复合体在无Wnt受体影响下有着一定程度的相互作用。由于受到GSK3 β 和酪蛋白激酶I连续的磷酸化双重作用影响, β -catenin泛素化,并且伴随着退化出现,影响着Wnt靶基因转录,甚至直接导致转录失败。但是,如果在配体中搭载一

个Wnt受体时,其将和LRP-5/6共同受体,并对细胞内散乱蛋白质激活,达到干扰或破坏细胞质中 β -catenin稳定性作用。在此情况下, β -catenin处于不断积累的过程并逐渐进入细胞核中,最终对Wnt靶基因的转录起到激活作用^[4]。

1.2 TGF- β /BMP信号通路

TGF- β /BMP信号通路在胚胎发育中起着重要的作用。在颅面发育中,骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)以一种阶段依赖的反复的方式诱发上皮和间充质之间的交互作用,并在釉结中表达。BMP2、BMP4和BMP7在牙源性上皮中均有表达,BMP2和BMP4的重组体可被用作诱导间充质分化的牙源性上皮的替代品。BMP4信号在牙齿发育中所起的作用最为突出,是传导上皮-间充质之间信号的候选分子。GREM2(Gremlin2)基因编码BMP4的拮抗蛋白,参与TGF- β 信号转导在牙齿发育中的调控。迄今为止发现的GREM2中的三个突变(OMIM:608832)与先天缺牙、过小牙、短根牙和长冠牙有关^[12]。转化生长因子 β 结合蛋白3(latent-transforming growth factor beta-binding protein 3, LTBP3)基因编码与TGF- β 形成复合物的配体,参与TGF- β 分子的组装、分泌和靶向。LTBP3的突变可导致遗传性牙齿异常和形态过小。在10个不同突变的报导中,有2例发现可导致孤立的少牙。实验中,Ltbp^{3-/-}小鼠表现出异常的牙釉质和牙根形态^[13]。

1.3 PAX9基因和MSX1基因

研究表明牙先天缺失和PAX9、MSX1基因密切相关,两者是最早发现的单纯型先天缺牙的相关基因。PAX9作为PAX家族新发现的重要组成部分,主要在上下颌神经嵴来源间质表达,直接影响着牙齿和上颌发育,此外,PAX9也被认为是脊椎动物中牙齿发育不可或缺的转录因子,在牙齿发育最初阶段,被认为是早期分子标志。人类PAX9所处位置位于14q12-q13,主要构成元素有4个外显子,编码341个氨基酸和2、3、4为编码区。其中,DNA结合域(第4-131位氨基酸)核苷酸是PAX9重要的功能域,也是此基因的突变热点。自发现以来,共计有三十个左右的PAX9突变位点和先天缺牙有密切关联,包括多种突变类型,且多集中在DNA结合域。

MSX1属于同源异形盒中的MSH家族,是重要的转录因子,位于4号染色体短臂4p16.3-p16.1,包含着一个高度保守的编码60个氨基酸长度,并且还拥有DNA结合能力的同源异型结构域的同源异

型框序列。MSX1包含2个外显子,其编码的蛋白质为在胚胎发育过程多种组织中均有表达的转录因子。有报道在先天缺牙的散发病例和家系中发现MSX1基因的大片段缺失、外显子1插入一个碱基导致的移码突变和剪切突变等^[14-16],在已确认的20余种MSX1致病突变中,杂合错义突变占大部分,且主要集中在2号外显子编码区^[17]。与PAX9受累牙位不同,MSX1突变主要影响上颌第二前磨牙,而后为下颌第二前磨牙、第三磨牙、上颌第一前磨牙和下颌第一磨牙。且MSX1基因突变所致先天缺牙易伴发唇腭裂/口面裂、牙-甲-皮肤发育不良综合征和Wolf-Hirschhorn综合征^[18]。

PAX9基因和MSX1基因导致先天牙缺失主要通过通过对上皮细胞和间充质细胞相互作用和牙胚相关蛋白质产生影响。在牙齿发育中,MSX1和PAX9编码的转录因子紧密联系在一起,它们通过上皮细胞和间充质细胞相互作用而相互影响,保证BMP4在间充质中的表达,与此同时,BMP4主要起作用阶段是牙胚变化阶段,尤其是从蕾状期过渡到帽状期阶段。Gerits等^[19]研究表明,在人体中,PAX9和MSX1突变出现以后,可以让自身编码蛋白空间结构发生变化,在影响其热稳定性、三维折叠基础上,对编码蛋白功能进行影响,还阻碍其DNA结合能力且影响各个部分转录因子之间所发生作用,最终影响到牙齿发生发展。

1.4 EDA/EDAR/NF- κ B信号通路

EDA/EDAR/NF- κ B信号通路在牙齿发育过程中起到了重要的作用,其中的外异蛋白(ectodysplasin, EDA)基因、少汗型外胚层发育不良相关蛋白(ectodysplasin A receptor associated adapter protein, EDARADD)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factors 6, TRAF6)和IKBKG(inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma, IKBKG)基因的突变在牙齿发育相关研究中都已有报道。

EDA基因集中分布在染色体Xq12~13.1上,突变发生可能性很高,因此一般都会发生来至于外胚层发育器官,主要体现为皮肤、牙齿等的发育异常^[20]。Srivastava等^[21]通过定位克隆的方法发现EDA基因的第1和第2外显子,并在少汗性外胚叶发育不全(hypohidrotic ectodermal dysplasia, HED)患者中发现该基因的突变。Bergendal等^[5]、Cluzeau等^[22]则报道了在先天缺牙患者中发现EDARADD、TRAF6、IKBKG的突变。目前,EDA基

因其突变检出率约占 HED 患者的 63%-95%, 是 HED 的主要致病基因^[23-30]。Wang 等^[31]报道, EDA 基因突变导致 HED 可能与其启动子的甲基化状态有关。特定胚胎发育基因表达和细胞分化受到 DNA 甲基化影响很大。组蛋白脱甲基酶出现以后, 可以对牙干细胞分化起到控制作用。牙矿化的整个反应过程中, 牙本质涎磷蛋白和牙本质基质蛋白 1 基因在牙囊细胞中的表达有时候会受到组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸上的三甲基化影响, 甚至是直接被抑制。此外, 赖氨酸脱甲基酶 6B (lysine demethylase 6B, KDM6B) 一个重要作用就是可以加快牙间充质干细胞的牙源性分化。

2 非综合征型先天缺牙相关信号通路网络之间的联系

牙齿形态发生是一个复杂的发育信号网络, 主要包括 Wnt、TGF β /BMP 和 EDA/EDAR/NF κ B 途径。大量研究揭示了这些途径之间的交联循环, 它们相互关联, 共同调控牙齿发育过程。研究表明, PAX9 能诱导激活 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β /BMP 信号通路对器官形成的影响^[33]。反之, PAX9 的缺乏将导致 Wnt/ β -catenin 在体内的活化降低, 而小分子 Wnt 激动剂能减轻 PAX9 基因敲除小鼠的颌面缺损^[34]。不仅如此, 在 Pax9^{-/-}的小鼠中, EdAR 的表达水平也显著降低, 提示 PAX9 与 EDA/EDAR/NF- κ B 信号通路潜在的相互作用。作为 Wnt/ β -catenin 的直接靶点, MSX1 的表达增加将上调 BMP4 的表达, 并激活 TGF- β /BMP 信号转导促进牙发生^[34]。此外, MSX1 可以与 PAX9 相互作用, 以协同增强其自身和 BMP4 表达。Wnt/ β -catenin 和 TGF- β /BMP 信号通路在牙齿发育过程中的共表达也表明了它们存在相互调控的关系。Wnt/ β -catenin 能够通过诱导 EDA 的表达从而激活 EDA/EDAR/NF- κ B 信号通路, 而这一过程又使 Wnt/ β -catenin 活性得以维持。

研究非综合征型先天缺牙的致病基因和分子机制, 一方面有助于了解人类研究牙齿发育等课题, 另一方面有助于从源头上减少口腔常见病的发生和发展。非综合征型先天缺牙致病基因和分子机制深入、精准的探索甚少, 研究透彻仍需口腔基础医学、遗传学、分子生物学、基因组学、循证医学等多领域共同协作完成。

参考文献

[1] Song S, Zhao R, He H, et al. WNT10A variants are associated

- with non-syndromic tooth agenesis in the general population[J]. Hum Genet, 2014, 133(1): 117-124.
- [2] Rakhshan V, Rakhshan H. Meta-analysis of congenitally missing teeth in the permanent dentition: prevalence, variations across ethnicities, regions and time[J]. Int Orthod, 2015, 13(3): 261-273.
- [3] Yu M, Wong SW, Han D, et al. Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis[J]. Oral Dis, 2019, 25(3): 646-651.
- [4] HaddajiMastouri M, De Coster P, Zaghabani A, et al. Genetic study of non-syndromic tooth agenesis through the screening of paired box 9, msh homeobox 1, axin 2, and Wnt family member 10A genes: a case-series[J]. Eur J Oral Sci, 2018, 126(1): 24-32.
- [5] Balic A, Thesleff I. Tissue interactions regulating tooth development and renewal[J]. Curr Top Dev Biol, 2015, 115: 157-186.
- [6] Hunter DJ, Bardet C, Mouraret S, et al. Wnt acts as a pro-survival signal to enhance dentin regeneration[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(7): 1150-1159.
- [7] Bergendal B, Klar J, Stecksen-Blicks C, et al. Isolated oligodontia associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1, and PAX9 genes[J]. Am J Med Genet A, 2011, 155A(7): 1616-1622.
- [8] Yue H, Liang J, Yang K, et al. Functional analysis of a novel missense mutation in AXIN2 associated with non-syndromic tooth agenesis[J]. Eur J Oral Sci, 2016, 124(3): 228-233.
- [9] Zeng B, Zhao Q, Li S, et al. Novel EDA or EDAR mutations identified in patients with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia or non-syndromic tooth agenesis[J]. Genes (Basel), 2017, 8(10): 259.
- [10] Yu P, Yang W, Han D, et al. Mutations in WNT10B are identified in individuals with oligodontia[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(1): 195-201.
- [11] Massink MP, Creton MA, Spanevello F, et al. Loss-of-function mutations in the WNT co-receptor LRP6 cause autosomal-dominant oligodontia[J]. Am J Hum Genet, 2015, 97(4): 621-626.
- [12] Kantaputra PN, Hutsadaloi A, Kaewgahya M, et al. WNT10B mutations associated with isolated dental anomalies[J]. Clin Genet, 2018, 93(5): 992-999.
- [13] Huckert M, Stoetzel C, Morkmued S, et al. Mutations in the latent TGF-beta binding protein 3 (LTBP3) gene cause brachyolmia with amelogenesis imperfecta[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(11): 3038-3049.
- [14] Lee KE, Ko J, Shin TJ, et al. Oligodontia and curly hair occur with ectodysplasin-a mutations[J]. J Dent Res, 2014, 93(4): 371-375.
- [15] Tallon-Walton V, Manzanares-Cespedes MC, Carvalho-Lobato P, et al. Exclusion of PAX9 and MSX1 mutation in six families affected by tooth agenesis. A genetic study and literature review[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2014, 19(3): e248-254.
- [16] Wong SW, Han D, Zhang H, et al. Nine novel PAX9 mutations and a distinct tooth agenesis genotype-phenotype[J]. J Dent Res, 2018, 97(2): 155-162.
- [17] Gaczowska A, Abdalla EM, Dowidar KM, et al. De novo EDA mutations: variable expression in two Egyptian families[J]. Arch Oral Biol, 2016, 68: 21-28.

- [18] Paradowska-Stolarz A. MSX1 gene in the etiology orofacial deformities[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015, 69: 1499-1504.
- [19] Gerits A, Nieminen P, De Mynck S, et al. Exclusion of coding region mutations in MSX1, PAX9 and AXIN2 in eight patients with severe oligodontia phenotype[J]. Orthod Craniofac Res, 2006, 9(3): 129-136.
- [20] 秦哈, 徐宏志, 龚永庆. 单纯性多数牙缺失家系的AXIN2基因突变分析[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(12): 706-710.
- Qin H, Xu HZ, Gong YQ. Analysis of AXIN2 gene mutations in a family with isolated oligodontia[J]. J Prev Treat Stomat Dis, 2016, 24(12): 706-710.
- [21] Srivastava AK, Montonen O, Saarialho-Kere U, et al. Fine mapping of the EDA gene: a translocation breakpoint is associated with a CpG island that is transcribed[J]. Am J Hum Genet, 1996, 58(1): 126-132.
- [22] Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, et al. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases[J]. Hum Mutat, 2011, 32(1): 70-72.
- [23] He F, Wang H, Zhang X, et al. Conservation analysis and pathogenicity prediction of mutant genes of ectodysplasin a[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 209.
- [24] Pina-Aguilar RE, Gonzalez-Ortega C, Calull-Bago A, et al. Combined preimplantation genetic testing for aneuploidy and monogenic disease in a Mexican family affected by X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. Rev Invest Clin, 2018, 70(4): 164-168.
- [25] Shimomura Y, Wajid M, Weiser J, et al. Identification of mutations in the EDA and EDAR genes in Pakistani families with hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. Clin Genet, 2009, 75(6): 582-584.
- [26] Wang H, Xie LS. Novel nonsense mutation of the EDA gene in a Chinese family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia [J]. J Dermatol, 2014, 41(11): 1014-1016.
- [27] Kurihara Y, Hayashi R, Watanabe E, et al. Novel EDA hemizygous frame-shift mutation c. 731delG (p.R244Qfs*36) underlies hypohidrotic ectodermal dysplasia in a Japanese family[J]. J Dermatol, 2014, 41(12): 1110-1112.
- [28] Li D, Xu R, Huang F, et al. A novel missense mutation in collagenous domain of EDA gene in a Chinese family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia[J]. J Genet, 2015, 94(1): 115-119.
- [29] Huang SX, Liang JL, Sui WG, et al. EDA mutation as a cause of hypohidrotic ectodermal dysplasia: a case report and review of the literature[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 10344-10351.
- [30] Zeng B, Xiao X, Li S, et al. Eight mutations of three genes (EDA, EDAR, and WNT10A) identified in seven hypohidrotic ectodermal dysplasia patients[J]. Genes (Basel), 2016, 7(9): 65.
- [31] Wang J, Sun K, Shen Y, et al. DNA methylation is critical for tooth agenesis: implications for sporadic non-syndromic anodontia and hypodontia[J]. Sci Rep, 2016, 6: 19162.
- [32] Jia S, Zhou J, Fanelli C, et al. Small-molecule Wnt agonists correct cleft palates in Pax9 mutant mice in utero[J]. Development, 2017, 144(20): 3819-3828.
- [33] 程忠委, 宋庆高. Sp基因与Wnt基因对胚胎发育异常及唇腭裂的影响[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(6): 396-399.
- Cheng ZW, Song QG. The effects of the Sp and Wnt genes on abnormalities in embryonic developmental and cleft lip and palate [J]. J Prev Treat Stomat Dis, 2019, 27(6): 396-399.
- [34] Yin W, Bian Z. The gene network underlying hypodontia[J]. J Dent Res, 2015, 94(7): 878-885.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网



公众号