

王贝嘉, 刘刘钊, 郭洁, 等. 动物继承牙发育调控机制研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 983-988.  
Wang BJ, Liu YZ, Guo J, et al. Research progress in the regulatory mechanism of animal successional tooth development [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(7): 983-988.  
Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.07.014

# 动物继承牙发育调控机制研究进展

王贝嘉<sup>1</sup>, 刘刘钊<sup>2</sup>, 郭洁<sup>1</sup>, 李建营<sup>1\*</sup>

(1. 浙江省器官发育与再生技术研究重点实验室, 杭州师范大学生命与环境科学学院, 杭州 311121;  
2. 杭州师范大学附属医院口腔科, 杭州 310015)

**【摘要】** 牙齿的发育涉及口腔上皮和间充质之间的相互作用, 并通过复杂的调控网络来实现。牙齿发育调控分子的时空表达异常可能会导致牙齿发育起始和继承牙更替异常, 进而影响牙齿数量, 造成牙缺失和多生牙等。除了利用传统的小鼠模型, 近年来, 小型猪、猴子、雪貂等动物也越来越多的应用于牙齿发育研究。本文主要概述了脊椎动物继承牙发育的模型和分子调控网络, 以期系统地理解人类牙齿数量异常疾病的成因。

**【关键词】** 继承牙; 牙齿更替; 牙齿数量; 机制

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022) 07-0983-06

## Research progress in the regulatory mechanism of animal successional tooth development

WANG Beijia<sup>1</sup>, LIU Yizhao<sup>2</sup>, GUO Jie<sup>1</sup>, LI Jianying<sup>1\*</sup>

(1. Zhejiang Key Laboratory for Organogenesis and Regenerative Technology, College of Life and Environmental Sciences, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China. 2. Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015)

Corresponding author: LI Jianying. E-mail: jianying\_li@hznu.edu.cn

**【Abstract】** Tooth development involves reciprocal interactions between oral epithelium and mesenchyme, and is achieved through complex regulatory networks. Abnormal spatiotemporal expression of the molecules involved in regulating tooth development may lead to abnormalities of tooth development initiation and successional tooth replacement, which in turn affect the number of teeth, resulting in tooth agenesis and hyperplasia. In addition to using traditional mouse models, in recent years, animals such as miniature pigs, monkeys, and ferrets have been increasingly used in tooth development research. Here, we summarize tooth development models and molecular regulatory networks of vertebrate successional teeth to systematically understand the causes of abnormalities of the tooth number in humans.

**【Keywords】** successional tooth; tooth replacement; tooth number; mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

牙齿作为人体最坚硬的器官, 除了担负咀嚼、咀嚼的功能外, 还起到保持面部外形和辅助发音等作用。哺乳动物的牙向上皮 (dental epithelium, DE) 和牙向间充质 (dental mesenchyme, DM) 之间高

度调控的相互作用, 产生了牙齿这一具有特定形状和大小的高度矿化的结构。Wnt、Bmp、Fgf、Shh 等多个信号通路在牙齿发育过程中都发挥着关键作用, 这些通路与其下游靶基因一起组成了复杂的分子

**【基金项目】** 浙江省自然科学基金 (LY21C120002)。

Funded by Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LY21C120002).

**【作者简介】** 王贝嘉 (1995—), 女, 硕士, 研究方向: 颅颌面器官发育与再生。Email: 100950202@qq.com

**【通信作者】** 李建营, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 颅颌面器官发育与再生。Email: jianying\_li@hznu.edu.cn

调控网络,该网络受到干扰会导致牙齿发育异常<sup>[1-2]</sup>。对各类突变小鼠的分析表明,一些单基因突变就可以对牙齿的发育造成很强的影响(如 *Msx1*、*Pax9*、*Lef1*、*Pitx2* 等);而有些是同源基因组合突变的表型明显。比如,*Gli2*<sup>-/-</sup> *Gli3*<sup>+/-</sup> 突变小鼠缺乏上颌切牙,*Gli2*<sup>-/-</sup> *Gli3*<sup>-/-</sup> 小鼠缺失所有牙齿,*Dlx1*<sup>-/-</sup> *Dlx2*<sup>-/-</sup> 小鼠没有上颌磨牙<sup>[3-4]</sup>。

牙齿数量异常是人类最常见的发育缺陷之一,主要包括牙缺失(tooth agenesis, TA)和多生牙(supernumerary teeth, ST)等,根据缺失数量不同,牙缺失又分为缺牙(hypodontia),少牙(oligodontia)和无牙(anodontia)<sup>[5]</sup>。本文将主要论述与脊椎动物牙齿数量控制有关的,继承牙发育的细胞和分子调控机制。

## 1 继承牙(successional teeth)发育的模型

所有脊椎动物第一颗牙齿的发育都是从初级牙板(primary dental lamina, PDL)起始,而其它牙胚(继承牙)都起源于初级牙板的延伸(继发牙板,successional dental lamina, SDL),并与上一颗牙齿相关联<sup>[6]</sup>。人类的继承牙形成有两种模式:(1)牙齿替换;(2)连续增加牙齿,但两者牙板延伸的方向和新牙形成的方向都是不同的<sup>[5,7]</sup>。牙齿替换的启动是从舌侧的表皮性牙柄(dental stalk, DS)的继发牙板萌发开始的,然后继发牙板内陷入间充质<sup>[8]</sup>。Wang 等<sup>[9]</sup>以双牙列(diphyodont)的小型猪为例,研究了牙齿替换的过程。当乳牙第一磨牙(Dm1)处于钟状后期时,第二前磨牙(P2)的继发牙板起始发育。第三(P3)、四(P4)前磨牙的发育与 P2 类似,而连续增加的牙齿起源于连续性牙板(continual lamina, CL)的水平方向和向后部的延伸。此外,在牙齿形态发生过程中,乳牙胚通过齿间板(inter dental lamina, IL)相互连接<sup>[5]</sup>,而在小鼠牙齿发育过程中不存在齿间板,小鼠第二(M2)、三(M3)磨牙在第一磨牙(M1)到达钟状后期后才开始发育。

### 1.1 小鼠连续增加磨牙的发育模型

基于小鼠磨牙的发育过程,Kavanagh 等<sup>[10]</sup>提出了抑制级联(inhibitory cascade, IC)模型,可以解释继承牙发育过程中激活剂和抑制剂的平衡逻辑,以及如何控制牙齿的数量和大小。研究表明,M1 牙胚在发育早期就抑制了 M2 的发育<sup>[10-11]</sup>。M2 的发育延迟是由于缺少了间充质分泌的激活因子,如 *Bmp4* 和 *Activin-A*。磨牙发育的启动始终是依次发

生的,前一磨牙会抑制后一磨牙的发育,这与激活因子和抑制因子之间的动态平衡有关<sup>[10]</sup>。Cho 等<sup>[12]</sup>提出了一种反应扩散(reaction-diffusion, RD)模型,他们证明野生型小鼠的每颗磨牙都有 Wnt-Shh-Ectodin 负反馈调控回路产生的激活区域(表达 *Lef1*)和抑制区域(表达 *Ectodin*),可以将 M1、M2、M3 分隔开。阻断 Shh 活性后体外培养的 M2 发育加速,可能就是间充质中 *Ectodin*(又名 *Sostdc1*, *Wise* 或 *Usag-1*)的表达下调引起的。同时, Wnt、Shh、Wise 之间的负反馈回路在小鼠无牙区 R2 退化过程中也扮演关键角色<sup>[7]</sup>。另外, Sánchez 等<sup>[13]</sup>利用器官体外培养实验发现,糖类物质透明质酸(hyaluronan, HA)可以通过控制小鼠 M1 的增殖和迁移来影响 M2 的发育,达到牙齿大小和数量的平衡。小鼠不会更换牙齿,但已经证明小鼠后磨牙(M2 和 M3)的启动与人类中替换牙齿的启动具有相同的形态学和分子特征<sup>[11]</sup>。因此,小鼠的 M2 和 M3 可以作为研究继承牙形成分子机制的模型。

### 1.2 双牙列动物牙齿替换的发育模型

尽管如此,小鼠缺乏人类和一些哺乳动物的牙齿发育特征,如更换牙齿、齿间板等。近年来,其它一些动物模型,比如小型猪、猴子、雪貂等双牙列动物已在哺乳动物的牙齿替换等生物医药领域被逐渐应用<sup>[14-19]</sup>。Wu 等<sup>[16]</sup>利用与人类牙齿发育相似的小型猪牙齿发育模型,提出了“组织应力调控牙齿替换”学说。尽管人类的恒牙牙板早在胚胎期就已经形成,但恒牙牙胚的发育大约要持续 6 ~ 12 年才会萌出。他们认为这是因为乳牙萌出前内应力通过调控 integrin  $\beta$ 1-ERK1-Runx2 通路在周围间充质中的表达水平和活性来抑制恒牙发育。乳牙萌出后,该通路活性下降,而间充质内的 Wnt 通路信号转位至恒牙上皮,恒牙上皮中的 Wnt 通路活性提高,从而激活恒牙发育。他们指出,与生物力学应力相关的 Wnt 调节是器官更新的关键启动因子。然而,这一机制是否可以解释其它外胚层来源器官的再生? Wnt 是如何实现间充质到表皮信号传导<sup>[20]</sup>? 以及是否存在其它机械力传导通路,比如 FAK(focal adhesion kinase)信号通路<sup>[21]</sup>,来参与牙齿替换过程等还需要深入研究。

## 2 继承牙发育的调控机制

### 2.1 牙缺失和多生牙的成因

牙缺失可能是由于牙齿发育启动失败、牙板的

成牙潜力降低或早期发育停滞等原因造成的。目前,我们已知几十个基因的突变会导致先天性牙缺失,包括 *Wnt10a*、*Msx1*、*Pax9*、*Axin2*、*Eda*、*Edar*、*Edaradd*、*Ltp3*、*Lrp6*、*Wnt10b*、*Grem2* 和 *Smoc* 等<sup>[5-6]</sup>。其中最常见的是 *Wnt10a* 突变在超过一半的非综合征性缺牙病例中被发现<sup>[5]</sup>。此外,*Wnt* 反馈抑制因子 *Axin2* 的功能缺失也会导致严重的牙缺失<sup>[22]</sup>。该表型揭示了 M1 的牙向间充质中 *Wnt/β-catenin* 活性的增强会抑制后侧磨牙 M2 和 M3 的发育<sup>[22]</sup>, Jarvinen 等<sup>[11]</sup> 的研究也证实了这一结论。而且, *Axin2* 和 *Runx2* 的拮抗作用调节了间充质中 *Wnt/β-catenin* 通路的表达水平,在 M2 的起始和形态发生过程中, *Axin2* 在牙向间充质中强烈表达<sup>[11]</sup>。

多生牙也是一种常见的发育性牙齿异常,主要是由于牙齿发育起始和早期阶段受到干扰导致的。然而,确切的病因仍不清楚。有人认为多生的牙齿是由于继发牙板的分裂而形成的,但也有可能是牙板过度增殖或牙板碎片未分解,以及过度诱导的间充质导致的<sup>[5]</sup>。牙板成牙潜力的标志基因 *Sox2* 的突变与人类多生牙的形成有关,表明 *Sox2* 对继承牙的发育具有抑制作用<sup>[5]</sup>。大多数报道的小鼠多生牙都发生在牙间隙 (diastema) 区域,这是对退化的牙胚结构的恢复<sup>[1]</sup>。多个单基因突变,包括 *Eda*、*Gas1*、*Jfi88*、*Lrp4*、*Spry2* 和 *Spry4* 等的突变体小鼠都出现了牙间隙多生牙<sup>[23]</sup>。*Ectodin* 作为 *Bmp* 信号的拮抗因子,其敲除小鼠是一种多生牙模型小鼠,在其中可以观察到增强的 *Bmp* 信号以及减少的细胞凋亡<sup>[24]</sup>。而 *Runx2* 和 *Usag-1* 双敲除小鼠可以挽救 *Runx2* 敲除小鼠中牙缺失的表型<sup>[25]</sup>。这些结果表明,单一分子如 *Usag-1* 的缺失或抑制,有通过挽救退化牙胚再生整个齿列的潜力<sup>[26]</sup>。

## 2.2 牙齿发育的启动机制

脊椎动物中最早形成的牙齿起着“启动牙”的作用,也被称为“牙齿决定因素”,是后续牙齿形成所必需的。例如,斑马鱼中形成的第一个牙齿是作为信号中心,诱导了齿列的形成,这也适用于哺乳动物齿列的形成<sup>[27-28]</sup>。牙板 (dental lamina, DL) 的形成被认为是牙齿发育的第一个信号,特征为口腔上皮的明显增厚<sup>[29-30]</sup>,并表达许多重要基因,包括转录因子 *Pitx2*、*Dlx2*、*Msx1*, 信号分子 *Bmp4*、*Shh*、*Fgf8*、*Wnt10a* 等。其中, *Pitx2* 是牙齿发育的第一个转录标志,小鼠上皮细胞中敲除 *Pitx2* 会延迟牙向上皮内陷,减少成牙祖细胞的增殖和分化。*Pitx2* 的转

录活性是被 *Sox2* 抑制的,这种相互作用控制了 *Sox2* 和 *Pitx2* 共表达的成牙祖细胞区域的基因表达。在蕾状期, *Pitx2* 促进 *Shh* 在下切牙信号中心 (表达 *Lef1* 的细胞) 的表达,而 *Shh* 刺激表达 *Sox2* 的干细胞的增殖和分化<sup>[31]</sup>。另外,牙向上皮的增厚还受早期表达的 *Bmp4* 和 *Fgf8* 的调控<sup>[32]</sup>, *Bmp4* 首先定位于增厚的口腔上皮,调节 *Msx1* 和 *Msx2* 的表达。随后, *Msx1* 与转录因子 *Tbx2* 的拮抗作用导致 *Bmp4* 表达向间充质转移<sup>[33]</sup>。同时,转录因子 *Pitx2* 和 *Pax9* 的表达最初也受 *Bmp4* 和 *Fgf8* 之间拮抗作用的控制<sup>[2,34]</sup>。在 *Pitx2* 基因敲除小鼠中, *Fgf8* 表达减少, *Bmp4* 表达上调,牙齿发育在蕾状期受阻<sup>[34]</sup>。另外, *Shh* 信号从牙齿发育的起始阶段就开始起作用,它可以诱导牙向上皮细胞的增殖,并产生牙蕾。化学抑制 *Shh* 信号可以抑制牙向上皮的生长和内陷,并诱导表达 *Fgf8* 的细胞分布更分散<sup>[34]</sup>。

目前的证据显示, *Wnt* 通路可能是牙齿发育启动的最上游信号通路和诱导因子<sup>[6,11]</sup>。在牙板期的上皮细胞中特异性地激活 *Wnt* 信号通路会导致多生牙<sup>[11]</sup>; 相反地,在早期牙向上皮中抑制 *Wnt/β-catenin* 信号通路会导致早期牙齿发育的停滞。而且,在过表达 *Wnt* 通路抑制因子 *Dkk1* 的转基因小鼠中,牙板的形成受到抑制<sup>[35]</sup>。同样地,在斑马鱼第一牙齿 (V4) 发育起始阶段短暂激活表皮中 *Dkk1* 的表达来抑制 *Wnt/β-catenin* 信号会造成表皮和间充质中 *Wnt* 活性的丧失,导致第二牙齿 (V3) 发育启动被终止<sup>[36]</sup>。最近,有研究发现 *Wnt/β-catenin* 通路通过抑制 *Sema3A* 的表达,负向调控牙源性上皮细胞的增殖,并诱导未成熟牙蕾结构的生成<sup>[37]</sup>。以上研究表明, *Wnt/β-catenin* 信号通路在牙齿发育启动和牙齿数量控制中起着至关重要的作用<sup>[11,38]</sup>。

除了信号分子和转录因子外,其它一些基因也会参与牙齿发育的启动。最近, Wu 等<sup>[39]</sup> 发现,与人类牙髓钙化病 (dental pulp calcification, DPC) 相关的 *Fam20b* 基因突变会导致多生牙形成。*Fam20b* 可以催化牙向上皮中的粘多糖 (glycosaminoglycan, GAG), 而 GAG 以非自主的方式限制表达 *Sox2* 的口腔上皮干细胞/祖细胞的稳态。在 *Fam20b* 缺失的牙向上皮中抑制 *Fgfr2b* 信号, *Fgf* 通路的下游靶基因 *Shh* 扩张的表达范围缩小到正常大小,并可挽救多生牙的表型。表明在牙齿发育的起始阶段通过限制 *Fgfr2b* 信号转导,可以调节牙向上皮干细胞/祖细胞的命运,从而控制小鼠的牙齿数量。

最近研究发现,在小鼠磨牙初级釉结(primary enamel knot, PEK)形成之前,短暂存在的增厚牙向上皮中存在一个起始釉结(initiation knot, IK),是牙齿发育过程中所必需的<sup>[40]</sup>。作者认为,磨牙基板处产生的起始釉结,对应经典牙齿退化假说中提到的暂时存在的、退化的牙蕾,在 M1 之前无牙区的 MS 并不是发生了退化,而是作为完整牙蕾的一部分推动牙胚生长,并成熟为 R2<sup>[40]</sup>。

### 2.3 继承牙发育的细胞和分子机制

小鼠是应用最为广泛的研究动物牙齿发育分子调控机制的模型。在牙向间充质中条件性敲除 *Bmp4* 或过表达 *Noggin* (*Bmp* 的拮抗因子) 会造成小鼠 M2 和/或 M3 缺失<sup>[41]</sup>。在牙向间充质中, *Bmp4* 信号抑制了牙齿发育抑制因子 *Dkk2* 和 *Osr2*, 并与 *Msx1* 协同激活牙向间充质的生牙潜能, 促进牙齿形态发生和继承牙形成<sup>[42]</sup>。小鼠中 *Osr2* 缺失导致在 M1 的舌侧出现多生牙, 在 *Osr2*<sup>-/-</sup> 胚胎中, 牙源性因子 *Pitx2*、*Shh*、*Msx1* 和 *Lef1* 的表达上调, 而在突变小鼠中去除 *Msx1* 可以抑制多生牙的形成, 这表明 *Osr2* 突变胚胎中牙源性区域的扩展需要 *Msx1*, 间充质中的 *Bmp4*-*Msx1*-*Bmp4* 通路驱动牙源性区域的扩展, 形成了第二排磨牙<sup>[43]</sup>。我们在牙向间充质中敲除 *Shh* 通路抑制因子 *Sufu* 来激活该信号, 发现它可以通过 *Gli1*-*Fgf3*-*Shh* 和 *Gli1*-*Bmp4*-*Shh* 的调控回路来抑制磨牙的发育<sup>[44]</sup>, 而 *Shh* 对牙齿数量的控制则是通过与 *Wnt* 通路之间的负反馈回路来实现的<sup>[11-12, 45]</sup>。

另外, 双牙列动物的继发牙板表达干细胞/祖细胞标志基因 *Sox2*, 并且在顶端有激活的 *Wnt*/ $\beta$ -catenin 信号。相比之下, 尽管小鼠磨牙舌侧短暂存在退化的继发牙板, 并且表达 *Sox2*, 但这些细胞没有 *Wnt*/ $\beta$ -catenin 信号, 因而无法启动舌侧继承牙的发育。 *Sox2* 与 *Wnt* 信号之间的负反馈回路及在牙板中的表达模式影响了动物齿列的进化, 在继承牙发育和再生过程中起着至关重要的作用<sup>[46-48]</sup>。最近, Salomies 等<sup>[49]</sup> 利用同时具有单牙列(monophyodont) 和多牙列(polyphyodont) 的松狮蜥来研究牙齿更换机制, 发现了在牙板和口腔上皮中存在两群不同来源的干细胞/祖细胞, 分别表达 *Sox2*/*Lgr5*/*Igf1p5* 和 *Sox2*, 这可能是其独特的牙齿更换策略的细胞和分子基础。在兔子模型中, 研究人员发现 *Sox2* 在继发牙板, 和非替换性磨牙退化的继发牙板中都有表达, 表明 *Sox2* 不足以起始和维持

牙齿替换, 而是与表达 *Lef1* 的细胞以及间充质中的 *Runx2* 和表皮中表达 *Sostdc1* 的细胞有关<sup>[8]</sup>。

### 3 小结与展望

通过研究参与动物牙齿数量调控的信号通路, 已经发现了一些与牙齿替换调控有关的候选基因, 例如 *Runx2*、*Usag-1* 等。更好地理解单个基因在继承牙形成中的作用, 将为人类继承牙形成的分子遗传机理和牙齿缺陷的发病机制提供理论基础。目前, 缺牙的基本治疗方法是依赖合成材料的种植牙或安装假牙<sup>[26, 50]</sup>。近年来, 随着干细胞, 尤其是 iPS 细胞的研究愈发流行<sup>[51]</sup>, 新的干细胞技术已经开始应用于缺牙疾病的治疗研究<sup>[50, 52]</sup>。最近, 有研究报道通过敲除 *Usag-1* 基因或注射 *Usag-1* 的抗体, 成功挽救了由不同遗传缺陷造成的先天性牙缺失的小鼠, 这种靶向分子疗法为治疗先天性牙齿缺陷提供了新的思路<sup>[26, 53]</sup>。因此, 从遗传和分子层面了解牙齿发育的调控机制, 结合干细胞研究新技术, 利用小鼠等模式动物和大型哺乳动物来研究牙齿的替换和再生, 将有力促进牙齿修复和功能性牙齿再生的临床转化。

#### 参 考 文 献 (References)

- [1] Wang XP, Fan J. Molecular genetics of supernumerary tooth formation [J]. *Genesis*, 2011, 49(4): 261-277.
- [2] Tucker A, Sharpe P. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth [J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(7): 499-508.
- [3] Hosoya A, Shalehin N, Takebe H, et al. Sonic hedgehog signaling and tooth development [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1587.
- [4] Ramanathan A, Sriyaya TC, Sukumaran P, et al. Homeobox genes and tooth development: understanding the biological pathways and applications in regenerative dental science [J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 85: 23-39.
- [5] Juuri E, Balic A. The biology underlying abnormalities of tooth number in humans [J]. *J Dent Res*, 2017, 96(11): 1248-1256.
- [6] Thesleff I. Current understanding of the process of tooth formation: transfer from the laboratory to the clinic [J]. *Aust Dent J*, 2014, 59(Suppl 1): 48-54.
- [7] Ahn Y, Sanderson BW, Klein OD, et al. Inhibition of Wnt signaling by Wise (*Sostdc1*) and negative feedback from *Shh* controls tooth number and patterning [J]. *Development*, 2010, 137(19): 3221-3231.
- [8] Bertonnier-Brouty L, Viriot L, Joly T, et al. Gene expression patterns associated with dental replacement in the rabbit, a new model for the mammalian dental replacement mechanisms [J].

- Dev Dyn, 2021, 250(10): 1494–1504.
- [ 9 ] Wang F, Xiao J, Cong W, et al. Morphology and chronology of diphyodont dentition in miniature pigs, *Sus Scrofa* [J]. Oral Dis, 2014, 20(4): 367–379.
- [ 10 ] Kavanagh KD, Evans AR, Jernvall J. Predicting evolutionary patterns of mammalian teeth from development [J]. Nature, 2007, 449(7161): 427–432.
- [ 11 ] Jarvinen E, Shimomura-Kuroki J, Balic A, et al. Mesenchymal Wnt/ $\beta$ -catenin signaling limits tooth number [J]. Development, 2018, 145(4): 158048.
- [ 12 ] Cho SW, Kwak S, Woolley TE, et al. Interactions between Shh, Sostdc1 and Wnt signaling and a new feedback loop for spatial patterning of the teeth [J]. Development, 2011, 138(9): 1807–1816.
- [ 13 ] Sánchez N, González-Ramírez MC, Contreras EG, et al. Balance between tooth size and tooth number is controlled by hyaluronan [J]. Front Physiol, 2020, 11: 996.
- [ 14 ] Wang F, Li G, Wu Z, et al. Tracking diphyodont development in miniature pigs *in vitro* and *in vivo* [J]. Biol Open, 2019, 8(2): bio037036.
- [ 15 ] Jussila M, Crespo Yanez X, Thesleff I. Initiation of teeth from the dental lamina in the ferret [J]. Differentiation, 2014, 87(1–2): 32–43.
- [ 16 ] Wu X, Hu J, Li G, et al. Biomechanical stress regulates mammalian tooth replacement via the integrin  $\beta$ 1-RUNX2-Wnt pathway [J]. EMBO J, 2020, 39(3): e102374.
- [ 17 ] 陈雨荣, 安星兰, 张胜, 等. 中国小型猪在生物医药领域的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(5): 695–706. Chen YR, An XL, Zhang S, et al. Progress in the use of Chinese miniature pigs in biomedical research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(5): 695–706.
- [ 18 ] 吴晓珊, 王福, 李昂, 等. 哺乳动物双牙列替换模式及调控机制 [J]. 中华口腔医学杂志, 2020, 55(6): 367–372. Wu XS, Wang F, Li A, et al. The pattern and regulatory mechanism of mammalian diphyodont tooth replacement [J]. Chin J Stomatol, 2020, 55(6): 367–372.
- [ 19 ] 刘行云, 张刘陶, 韩冬. 双牙列哺乳动物的牙齿发育研究进展 [J]. 中华口腔医学杂志, 2021, 56(5): 497–501. Liu XY, Zhang LT, Han D. Research progress in studies on tooth development based on diphyodont mammals [J]. Chin J Stomatol, 2021, 56(5): 497–501.
- [ 20 ] Wu X, Wang S. Biomechanical stress regulates mammalian tooth replacement [J]. Cell Stress, 2020, 4(3): 64–65.
- [ 21 ] Ransom RC, Carter AC, Salhotra A, et al. Mechanoresponsive stem cells acquire neural crest fate in jaw regeneration [J]. Nature, 2018, 563(7732): 514–521.
- [ 22 ] Yue HT, Liang J, Yang K, et al. Functional analysis of a novel missense mutation in AXIN<sub>2</sub> associated with non-syndromic tooth agenesis [J]. Eur J Oral Sci, 2016, 124(3): 228–233.
- [ 23 ] Kawasaki M, Kawasaki K, Blackburn J, et al. Molecular mechanisms regulating tooth number [M]. Singapore: Springer; 2017.
- [ 24 ] Kassai Y, Munne P, Hotta Y, et al. Regulation of mammalian tooth cusp patterning by ectodin [J]. Science, 2005, 309(5743): 2067–2070.
- [ 25 ] Togo Y, Takahashi K, Saito K, et al. Antagonistic functions of USAG-1 and RUNX2 during tooth development [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161067.
- [ 26 ] Takahashi K, Kiso H, Murashima-Suginami A, et al. Development of tooth regenerative medicine strategies by controlling the number of teeth using targeted molecular therapy [J]. Inflamm Regen, 2020, 40: 21.
- [ 27 ] Gibert Y, Samarut E, Ellis MK, et al. The first formed tooth serves as a signalling centre to induce the formation of the dental row in zebrafish [J]. Proc Biol Sci, 2019, 286(1904): 20190401.
- [ 28 ] Sadier A, Jackman WR, Laudet V, et al. The vertebrate tooth row: is it initiated by a single organizing tooth? [J]. Bioessays, 2020, 42(6): e1900229.
- [ 29 ] Balic A, Thesleff I. Tissue interactions regulating tooth development and renewal [J]. Curr Top Dev Biol, 2015, 115: 157–186.
- [ 30 ] 董宁, 刘岩, 张田田, 等. ICR 小鼠下颌第一磨牙牙胚发育的动态组织学观察 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(4): 63–68. Dong N, Liu Y, Zhang TT, et al. Establishment of first mandibular molar development of the time sequence in ICR mice [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(4): 63–68.
- [ 31 ] Yu W, Sun Z, Sweat Y, et al. Pitx2-Sox2-Lef1 interactions specify progenitor oral/dental epithelial cell signaling centers [J]. Development, 2020, 147(11): dev186023.
- [ 32 ] Yuan Y, Chai Y. Regulatory mechanisms of jaw bone and tooth development [J]. Curr Top Dev Biol, 2019, 133: 91–118.
- [ 33 ] Saadi I, Das P, Zhao M, et al. Msx1 and Tbx2 antagonistically regulate Bmp4 expression during the bud-to-cap stage transition in tooth development [J]. Development, 2013, 140(13): 2697–2702.
- [ 34 ] Yu TS, Klein OD. Molecular and cellular mechanisms of tooth development, homeostasis and repair [J]. Development, 2020, 147(2): dev184754.
- [ 35 ] Jarvinen E, Salazar-Ciudad I, Birchmeier W, et al. Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(49): 18627–18632.
- [ 36 ] Shim JS, Kim B, Park HC, et al. Temporal control of WNT activity regulates tooth number in fish [J]. J Dent Res, 2019, 98(3): 339–346.
- [ 37 ] Fujii S, Nagata K, Matsumoto S, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, which is activated in odontomas, reduces Sema3A expression to regulate odontogenic epithelial cell proliferation and tooth germ development [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4257.
- [ 38 ] Balic A. Concise review: cellular and molecular mechanisms regulation of tooth initiation [J]. Stem Cells, 2019, 37(1): 26–32.

- [39] Wu J, Tian Y, Han L, et al. FAM20B-catalyzed glycosaminoglycans control murine tooth number by restricting FGFR2b signaling [J]. BMC Biol, 2020, 18(1): 87.
- [40] Mogollón I, Moustakas-Verho JE, Niittykoski M, et al. The initiation knot is a signaling center required for molar tooth development [J]. Development, 2021, 148(9): dev194597.
- [41] Plikus MV, Zeichner-David M, Mayer JA, et al. Morphoregulation of teeth: modulating the number, size, shape and differentiation by tuning Bmp activity [J]. Evol Dev, 2005, 7(5): 440-457.
- [42] Jia S, Zhou J, Gao Y, et al. Roles of Bmp4 during tooth morphogenesis and sequential tooth formation [J]. Development, 2013, 140(2): 423-432.
- [43] Zhang ZY, Lan Y, Chai Y, et al. Antagonistic actions of Msx1 and Osr2 pattern mammalian teeth into a single row [J]. Science, 2009, 323(5918): 1232-1234.
- [44] Li J, Xu J, Cui Y, et al. Mesenchymal Sufu regulates development of mandibular molars via Shh signaling [J]. J Dent Res, 2019, 98(12): 1348-1356.
- [45] Lan Y, Jia S, Jiang R. Molecular patterning of the mammalian dentition [J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, 25-26: 61-70.
- [46] Popa EM, Buchtova M, Tucker AS. Revitalising the rudimentary replacement dentition in the mouse [J]. Development, 2019, 146(3): dev171363.
- [47] Kim EJ, Jung SY, Wu Z, et al. Sox2 maintains epithelial cell proliferation in the successional dental lamina [J]. Cell Prolif, 2020, 53(1): e12729.
- [48] Martin KJ, Rasch LJ, Cooper RL, et al. Sox<sup>2+</sup> progenitors in sharks link taste development with the evolution of regenerative teeth from denticles [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(51): 14769-14774.
- [49] Salomies L, Eymann J, Khan I, et al. The alternative regenerative strategy of bearded dragon unveils the key processes underlying vertebrate tooth renewal [J]. Elife, 2019, 8: e47702.
- [50] Zhang W, Yelick PC. Tooth repair and regeneration: potential of dental stem cells [J]. Trends Mol Med, 2021, 27(5): 501-511.
- [51] 才文道力玛, 伊敏娜, 王希生, 等. 大动物多能干细胞建立研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(5): 695-701. Caiwendaolima, Yi MN, Wang XS, et al. Research progress on the establishment of pluripotent stem cells in large animals [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(5): 695-701.
- [52] Gao ZH, Hu L, Liu GL, et al. Bio-root and implant-based restoration as a tooth replacement alternative [J]. J Dent Res, 2016, 95(6): 642-649.
- [53] Murashima-Suginami A, Kiso H, Tokita Y, et al. Anti-USAG-1 therapy for tooth regeneration through enhanced BMP signaling [J]. Sci Adv, 2021, 7(7): eabf1798.

[收稿日期] 2022-03-17