

# Diş morfolojisini etkileyen genetik, epigenetik ve çevresel faktörler

Fatma Nur Erbil\*

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr. | Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Antropoloji Bölümü

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Fatma Nur Erbil

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen- Edebiyat  
Fakültesi, Antropoloji Bölümü, Burdur/TÜRKİYE

E-posta/ E-mail: [fnertil@mehmetakif.edu.tr](mailto:fnertil@mehmetakif.edu.tr)

Alındı/Received: 15 Nisan / April 2024

Düzeltildi/Revised: 21 Mayıs / May 2024

Kabul/Accepted: 13 Haziran / June 2024

Yayımlandı/Published: 30 Haziran / June 2024

## Öz

Diş morfolojisi ağırlıklı olarak genetik faktörler tarafından belirlenir. Bu sebeple dişler, bireylerin ve popülasyonların ait olduğu coğrafi bölge, akrabalık ilişkileri, popülasyonlar arası benzerlik ve farklılıklar gibi önemli konularda bilgiler vermesi bakımından antropolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu makalede, diş varyasyonlarına sebep olan genetik, epigenetik ve çevresel faktörlere değinilmiştir. Ayrıca, dişlerin embriyolojik gelişimi, ikiz çalışmaları, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından bahsedilmiştir. Bu çalışmalar diş varyasyonlarının büyük ölçüde genetik kökenli olduğunu, ancak, embriyolojik gelişim döneminde maruz kalınan çevresel ve epigenetik faktörlerin de diş morfolojisine etki ettiğine dikkat çekmiştir. Diş morfolojisine katkı sağlayan faktörlerin belirlenmesine yönelik daha çok genetik çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Diş varyasyonları, diş gelişimi genetiği, ikiz çalışmaları, EDAR.

## Giriş

Dayanıklı yapılarından dolayı dişler arkeolojik ve antropolojik kazılarda en sık karşımıza çıkan kalıntılardan biridir. Dental antropologlar dişler üzerinde yaptıkları analizler neticesinde incelenen bireyle ilgili ölüm yaşı, sağlık durumu, sosyoekonomik statüsü, yaşadığı coğrafi bölge, akrabalık ilişkileri, beslenme alışkanlıkları gibi çok çeşitli bilgilere ulaşabilir. Ayrıca dişler kullanılarak sadece bireyle ilgili değil bireyin içinde yaşadığı toplumla ilgili de bilgiler edinmek mümkündür. Bu sebeple dişin metrik ve non-metrik karakterleri antropolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılmışlardır. Kürek biçimli dişler, Carabelli tüberkülü, “diş ucu” veya “cusp” şeklinde ifade edilen dişin okluzal yüzeyinde bulunan çıkıntıların sayısı ve dişin metrik ölçümleri bu tür çalışmalarda en çok kullanılan diş özelliklerinden bazılarıdır.

Diş gelişiminde rol oynayan genler, doğrudan belirli morfolojik özellikler üretmezler; belirli odontogenetik süreçlerin hızlarını, zamanlamasını ve yönelimini kontrol ederek ancak yalnızca dolaylı olarak üretirler (Scott vd., 2018b). Morfolojik

## Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Affecting Tooth Morphology

### Abstract

*Tooth morphology is determined predominantly by genetic factors. For this reason, teeth are frequently used in anthropological studies as they provide information on important issues including the geographical region to which individuals and populations belong, kinship relations, similarities and differences between populations. In this article, genetic, epigenetic and environmental factors that cause dental variations are discussed. Additionally, embryological development of teeth, twin studies, and genome-wide association studies were mentioned. These studies point out that tooth variations are largely genetic in origin, but environmental and epigenetic factors exposed during embryological development also affect tooth morphology. More genetic studies are needed to determine the factors contributing to tooth morphology.*

**Key Words:** Dental variation, genetics of dental development, twin studies, EDAR.

diş özelliklerinin kalıtımının geleneksel Mendel kurallarına uymadığı ancak, boy ve zeka gibi diğer poligenik özellikleri ortaya çıkaran genetik mekanizmalar kadar da karmaşık olmadığı düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome-Wide Association Studies - GWAS), morfolojik diş özelliklerinin kalıtımının daha çok deri ve göz rengi gibi özelliklerle benzerlik gösterdiğini ve diş gelişiminde rol oynayan gen sayısının nispeten az sayıda olduğunu ortaya çıkarmıştır (Pillas vd., 2010). Karşılaştırma yapmak gerekirse, bir GWAS çalışması insan boy uzunluğu ile ilişkilendirilen ve bu özelliğin kalıtsallığının yalnızca beşte birini açıklayan 697 genetik varyant tespit etti (Wood vd., 2014). Buna karşılık, diğer bir GWAS çalışması göz rengi ile ilişkilendirilen ve gözlemlenen varyasyonun yaklaşık %50'sini açıklayan 10 tek nükleotid polimorfizmi tespit etti (Liu vd., 2010).

Diş varyasyonları bireyde yalnızca “var” ya da “yok” şeklinde kendini göstermez. Bir karakterin bireyde ekspresyonu değişkenlik göstermektedir. Burada ekspresyon terimi, genler tarafından kontrol

Atf için/ Cite as:

Erbil, F. N. (2024), Diş morfolojisini etkileyen genetik, epigenetik ve çevresel faktörler, *Antropoloji*, (48), 36-43

<https://doi.org/10.33613/antropolojidergisi.1468265>

edilen fenotipik bir özelliğin kendini gösterme veya diğer bir deyişle dışavurum derecesi anlamında kullanılmıştır. Örneğin Arizona State University Dental Anthropology System (ASUDAS)'inde Carabelli tüberkülü için 0-7 arası ve kürek biçimli dişler için 0-6 arası farklı ekspresyon dereceleri tanımlanmıştır (Resim 1) (Turner vd., 1991). ASUDAS bünyesinde 40'tan fazla diş özelliği için plaklar geliştirilmiş olup bu plaklar dental antropoloji çalışmalarında standart olarak kullanılmaktadır. ASUDAS plakları sayesinde gerçeğe daha yaklaşan skorlamalar yapılabilmektedir.



**Resim 1.** Carabelli tüberkülü ve kürek biçimli diş (shoveling) için Arizona State University Dental Anthropology System (ASUDAS) plakları.

Diş gelişiminde aktif rol oynayan faktörlerin tespitine yönelik çalışmalar son yıllarda teknolojik gelişmelerin de yardımıyla hız kazanmıştır. Bu faktörlerin aydınlatılması antropoloji alanında uzun yıllardır cevapsız kalmış bazı soruların cevaplanmasında yardımcı olması bakımından önem taşımaktadır. Özellikle insan evrimi ve fenotipik özelliklerin orijini ve evrimi konularında bize verdikleri değerli bilgiler sebebiyle daha çok genetik çalışmalara ihtiyacımız vardır. Bu makalede dişlerin embriyolojik gelişim aşamaları, ikiz çalışmaları, diş morfolojisini etkileyen genetik, epigenetik ve çevresel faktörlere değinilmiştir.

### **Dişlerin embriyolojik gelişimi**

Odontogenez veya diş gelişimi, süt dişlerinin ve kalıcı dişlerin gelişimini içeren bir süreçtir. Süt dişleri intrauterin yaşamın 6-7. haftasında gelişmeye başlarken, kalıcı dişlerin gelişimi intrauterin yaşamın 14. haftasında başlar. Embriyolojik diş gelişimine dair

bilgilerimizin büyük bir çoğunluğunu fareler üzerinde yapılmış çalışmalardan edinmiş bulunmaktayız (Thesleff, 2014).

Dişlerin gelişimi iki temel doku arasındaki etkileşimler aracılığıyla gerçekleşir: ektoderm kökenli oral epitel ve altında yer alan dental mezenkim (Jernvall ve Thesleff, 2012). Her bir diş başlangıç, morfogenez, farklılaşma ve biyomineralizasyon olmak üzere dört ana aşamayı takip eder (Scott vd., 2018b). Gelişmekte olan her bir diş epitel kalınlaşma, dental lamina, tomurcuk, şapka ve çan evreleri olmak üzere histolojik kesit şekillerine göre adlandırılan bir dizi morfolojik evreden geçer. Memelilerde diş gelişiminin ilk işareti oral epitel hücrelerin kalınlaşmasıdır (Tucker ve Sharpe, 2004). Kalınlaşmış epitel hücreleri daha sonra bant şeklindeki dental laminayı oluşturur. Farelerde bu evre embriyolojik gelişimin yaklaşık 11. gününe (E11), insanlarda ise yaklaşık 6-7. haftasına karşılık gelir. Kalınlaşmış epitel hücreleri, altında bulunan mezenkimin içine doğru kıvrılarak evreye adını veren tomurcuk şeklini alır. Fare embriyosu E13'e geldiğinde tomurcuk şeklini alan epitel hücrelerinin alt ve etrafında bulunan mezenkim hücreleri çoğalarak yoğunlaşır. Şapka evresine geçişin başlangıcında tomurcuk şeklin ucunda mine düğümü (enamel knot) oluşur. Mine düğümleri bölünmeyen epitel hücrelerden oluşur ve dişin morfolojik gelişimi sırasında sinyal merkezi olarak görev alır. Gelişen dişte oluşan mine düğümü sayısı dişte oluşacak olan uç (cusp) sayısına eşittir. Diğer bir deyişle, çok-uçlu dişlerde dişte bulunan her bir ucun oluşumu farklı bir mine düğümü tarafından kontrol edilir. Çan evresinde, dişler türe özgü uç (cusp) şeklini ve büyüklüğünü alır. Bu evrede, epitel hücreler enamel üreten ameloblastlara, mezenkim hücreleri ise dentin üreten odontoblastlara dönüşür (Jernvall ve Thesleff, 2012).

Dişte morfolojik değişimlerin meydana geldiği şapka ve çan evrelerindeki aksamalar, dişlerin boyutu ve şeklinde anormalliklere neden olabilir. Diş sayısının, boyutunun ve şeklinin belirlenmesi SHH, BMP, FGF ve WNT gibi sinyal faktörleri tarafından kontrol edilir (Tucker ve Sharpe, 2004). Embriyolojik fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, bahsi geçen sinyal moleküllerinden herhangi birinin inaktivasyonuna neden olan mutasyonların, fenotipte anormal değişikliklere ve hatta diş agenezine yol açtığını göstermiştir (Lan vd., 2014). Bu sinyal molekülleri arasında tekrarlanan inhibisyon/aktivasyon geri bildirimleri sonucunda diş boyutu, şekli ve sayısı belirlenir. Ayrıca, herhangi bir genin aşırı ekspresyonu, diğer bir deyişle bir genin RNA ve protein sentezlemek üzere aktive olarak aşırı ifade

edilmesi, fazla sayıda diş oluşumuna neden olabilir (Klein vd., 2013).

### **İkiz çalışmaları**

İkiz çalışmaları yirminci yüzyılda popülerlik kazanmıştır ve günümüzde de yaygın bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir (Townsend vd., 2015). Bu alanda yapılmış çalışmalar genetik, çevresel ve epigenetik faktörlerin insan diş morfolojisine görece etkilerini anlamamız açısından önem arz etmektedir (Hughes vd., 2015).

İkiz yönteminin temel varsayımı, tek yumurta ikizlerinin (monozigotik ikiz) genetik materyalinin %100'ünü paylaşırken, bu oranın çift yumurta ikizlerinde (dizigotik ikiz) yaklaşık %50 olması bilgisine dayanmaktadır (Scott vd., 2018b). İkiz çalışmalarında çok sayıda monozigotik (MZ) ikiz ile dizigotik (DZ) ikiz belirli özelliklerine göre karşılaştırılır. Genetik bilgilerinin tamamını paylaşmaları nedeniyle MZ ikizlerde gözlemlenen herhangi bir fenotipik uyumsuzluğun sebebi epigenetik veya çevresel sebeplere dayandırılır (Scott vd., 2018b). Ancak MZ ikizlerin benzerliklerinin nedeninin tamamen genetik kökenli olmayabileceği, intrauterin ve doğum sonrası süreçlerde aynı çevresel koşullara maruz kaldıkları (ayrılmadıkları sürece) dikkate alınırsa bu benzerliğin kısmen çevresel faktörlere de atfedilebileceği önerilmiştir (Scott vd., 2018b). Bu sebeple, ikiz çalışmalarında genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve epigenetik faktörlerin fenotipe olan katkısı da hesaba katılır.

Bir diş karakterine ikizlerin her iki bireyinin de sahip olması durumunda ikizler bu özellik bakımından "uyumludur" sonucuna varılabilir. Bazı araştırmacılar bir karakterin varlığı kadar yokluğunun da uyumluluk kriterine uyduğunu savunmuşlardır ancak bu konuda tartışmalar mevcuttur (Scott vd., 2018b). Ancak bir diş karakterini var ya da yok şeklinde skorlamak sanıldandan daha karmaşık bir hal alabilir. Örneğin, bir ikiz çiftinin bireylerinde fenotipik bir karakter farklı derecelerde kendini gösterebilir veya aynı dişin sağ ve sol taraflarında asimetri söz konusu olabilir.

İkiz modeli antropologlar tarafından sıkça kullanılmasına rağmen bu modele bazı eleştiriler de getirilmiştir (Townsend vd., 2009). Eleştirilerin sebeplerinden bir tanesi, modelin sıklıkla gözden kaçırılan ve test edilmemiş çeşitli varsayımlar kullanmasıdır. Örneğin, modelde kalıtsallık (heritability) değerleri kullanılır ve bu değerler bireylere uygulanır. Ancak kalıtsallık, bir popülasyondaki varyasyonun ne kadarının genlere atfedilebileceğini ifade eden bir popülasyon

genetiği kavramıdır. Bu nedenle grup yerine bireylere uygulanması problemlidir (Townsend vd., 2009). Buna ek olarak, kalıtsallık bir bireyde karakter gelişimi sırasında genlerin rolü hakkında bilgi vermez. Kalıtsallık değeri, bir özelliğin genetiğinde hiçbir değişiklik olmasa da değişebilir. Bu değer ancak ve ancak popülasyon içi fenotipik varyasyona çevresel faktörlerin göreceli katkısı değiştiğinde değişir (Hughes ve Townsend, 2013).

Antropologlar fenotipik bir özelliğin kalıtsallık (heritability) değerini kullanarak o özelliğin popülasyonda görülme sıklığının ne ölçüde genetik faktörlere dayandığını anlarlar (Scott vd., 2018b). Kalıtsallık ve kalıtım terimleri sıklıkla karıştırılmakla birlikte temelde farklı terimlerdir. Scott vd. (2018b:153) kalıtsallığı şöyle açıklıyor: Bir X özelliğinin A, B ve C lokuslarındaki genler tarafından kontrol edildiğini varsayalım. Bir popülasyondaki tüm bireylerin bu üç lokusta homozigot olduklarını düşünelim (AAbbCC). Böyle bir popülasyonda, X özelliği fenotipinde gözlemlenen herhangi bir varyasyon tamamen çevresel kökenlidir çünkü genetik varyans ve kalıtsallık sıfırdır. Kalıtsallık değerinin sıfır olması o özelliğin genler tarafından kontrol edildiği gerçeğini değiştirmez, yalnızca o popülasyon içi özellik fenotipinde gözlemlenen varyasyonun tamamen çevresel faktörler tarafından belirlendiği anlamına gelir. Diğer bir deyişle, kalıtsallık bir popülasyondaki bireyler arası gözlemlenen varyasyona genetik faktörlerin yaptığı katkının derecesidir.

İkiz modelinin diğer bir sorunu da genel olarak genlerin ve çevrenin fenotipi etkileyen iki ayrı faktör olduğunu varsaymasıdır. Ancak iki faktörün birbirinden tamamen bağımsız olmadığı ve sıklıkla etkileşime girdiği bilinen bir gerçektir (Townsend vd., 2009). Bu sorunu çözmek için daha karmaşık yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler diş fenotiplerine, eklemeli genetik faktörlerin, eklemeli olmayan genetik faktörlerin, ortak veya paylaşılan çevresel faktörlerin ve ölçüm hatası dahil olmak üzere bireye özgü çevresel faktörlerin göreceli etkilerini dikkate alır (Townsend vd., 2009:47).

### **Çevresel ve epigenetik faktörler**

Genetik koddaki epigenetik değişiklikler çevresel uyarılardan kaynaklanır ve dolayısıyla farklı çevrelere uyum sağlama yeteneğimizi güçlendirirler (Hughes vd., 2015). Son yıllarda, çevre ile fenotip arasındaki ilişkiyi çözmek için epigenetik çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu nedenle yapılan araştırmalar MZ ikizler arasında gözlemlenen fenotipik farklılıkları açıklamanın bir yolu olarak epigenetiğe odaklanmış durumdadır (Townsend vd., 2005; 2012).

Genler, çevre ve epigenetik faktörler arasındaki etkileşimlerin diş morfolojisini nasıl etkilediği ve teknolojiye ilerlemenin diş gelişimi çalışmalarına olan katkısı araştırmaların odağını oluşturmaktadır. Bu çalışmalar sayesinde diş gelişimi sürecini daha büyük bir çerçeveden görebiliyoruz. İkiz çalışmaları, bir fenotipin oluşumunda genetiğin ve çevrenin katkısını ayırt etmemizi sağlaması açısından özellikle önemlidir. Dişlerin 2D ve 3D görselleştirilmesi, genellikle birbirinden bağımsız olarak kabul edilen diş boyutu ve şekli arasındaki boşluğu doldurmamıza yardımcı olmaktadır. Örneğin, geometrik morfometrik yöntemlerin yardımıyla diş şeklindeki değişkenlerin birbiriyle olan ilişkilerini ve altta yatan biyolojik süreçleri nasıl yansıttığını görebiliyoruz. Embriyolojik diş gelişimi sırasında meydana gelebilecek küçük aksamlar, önemli ve bazen zararlı fenotiplerle sonuçlanabilir (Townsend vd., 2012).

Epigenetik mekanizmalar DNA dizisinde herhangi bir değişikliğe neden olmaz ancak genlerin ifadesini başka şekillerde değiştirir. Epigenetik düzenleme, DNA metilasyonunu, histon modifikasyonunu ve kodlamayan RNA'ları içerir. İlk iki epigenetik mekanizma kromatini değiştirir ve son mekanizma protein üretimini olumsuz yönde etkiler (Lin vd., 2018). Epigenetik olaylar hücre çekirdeğinde gerçekleşip gen ifadesini değiştirebileceği gibi hücreler arasındaki iletişimi ve dolayısıyla doku gelişimini de etkileyebilir. Hücreler arası gelişimsel ve alansal ilişkilerin zamanlamasındaki en ufak farklılıklar bile MZ ikizleri arasında belirgin fenotip farklılıklarına sebep olabilir (Townsend vd., 2012).

MZ ikizlerin genetik ve fenotipik olarak birbirleriyle uyumlu oldukları varsayılmasına rağmen, birçok özellik bakımından uyumsuz oldukları vakalar da gözlenmiştir. Örneğin, Townsend vd. (2005)'nin ikizler arasındaki benzerliklerden ziyade farklılıklara odaklandıkları çalışmalarında 278 MZ ikiz çiftinde doğuştan diş eksikliği ve artı (süpernumerer) diş varyasyonlarını incelediler. 278 ikiz çiftinden 24'ünde eksik diş gözlemlendi. 24 ikiz çiftinin 21'inde ise eksik diş özelliğinde uyumsuzluk gözlemlendi. Benzer şekilde, 278 ikiz çiftinin 9'unda artı diş gözlemlendi. 9 ikiz çiftinin 8'inin artı diş özelliği bakımından uyumsuz olduğu görüldü. Bu çalışma, MZ ikizlerin diş sayısı bakımından uyumlu olduğunu bildiren daha önceki yapılmış çalışmalarla çelişmektedir. Araştırmacılar MZ ikizlerindeki bu uyumsuzluğu, diş gelişimi üzerindeki epigenetik ve çevresel etkilerin bir sonucu olarak açıklamışlardır. Buna ek olarak, lateral kesici dişler, premolarlar ve üçüncü molar dişleri gibi gelişimi daha uzun sürede tamamlanan dişlerin epigenetik etkilere daha açık olduğu ve bu nedenle bu dişlerin agenezinin daha

yaygın olduğu görülmektedir.

Araştırmaların çoğunluğu diş gelişimi üzerindeki genetik etkilere odaklanmış olup çevrenin dişleri nasıl etkilediği çoğunlukla göz ardı edilmektedir. Literatürde bu ihtiyacı karşılamak için Riga vd. (2013) yaptıkları bir çalışmada çevrenin diş morfolojisini nasıl ve ne ölçüde etkilediğini test etmeye çalışmıştır. Araştırmacılar örneklem olarak iki grup modern insan dişleri kullanmışlardır. İlk grup, çevresel stres belirteci olarak diş minesinin hipoplazisine sahip "stresli grup" (SG) idi ve ikinci grup, bu diş patolojisinin bulunmadığı "stresiz grup" (NSG) idi. ASUDAS puanlama sistemini kullanarak dişleri metakon, hipokon, metakonül, Carabelli özelliği ve parastil özelliklerine göre puanladılar ve iki grup arasındaki frekansları karşılaştırdılar. Elde ettikleri sonuçlara göre, stres etkenlerinin diş morfolojisi üzerinde önemli etkilerinin olduğu, dişlerin gelişim sırasında strese tepki vererek morfolojik değişkenliğin artmasına neden olduğu ve mine hipoplazisi olan bireylerde diş tüberkül boyutu ve sayısında artış eğilimi gösterdiği gözlemlenmiştir. Maternal obezite, annenin sigara ve alkol kullanımı, yetersiz beslenme veya hastalıklar gibi çevresel stres faktörlerinin diş morfolojisini değiştirebileceği sonucuna varmışlardır (Riga vd. 2013).

### ***Dental karakterlerin gelişiminde rol oynayan genlerin tespiti***

Bugüne kadar diş gelişiminde rol oynayan 300'den fazla gen tespit edilmiştir (Thesleff, 2006). Fibroblast büyüme faktörleri (FGF), kemik morfogenetik proteinleri (BMP), Wingless-related integration site (Wnt), tümör nekroz faktörleri (TNF), sonic hedgehog (Shh), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) gibi sinyal ailelerinin üyeleri diş gelişiminde aktif rol oynamaktadır (Jernvall ve Thesleff, 2000; 2012). Gelişmekte olan moleküler biyoloji ve üç boyutlu görüntüleme teknikleri sayesinde diş gelişimiyle alakalı sinyal molekülleri, büyüme faktörleri, reseptörler ve transkripsiyon faktörleri hakkında daha net bilgiler edinmekteyiz (Peterkova vd., 2014; Scott vd., 2018b).

Diş gelişimi, diş epiteli ve mezenkim arasında gerçekleşen evrimsel olarak oldukça korunmuş ve karmaşık bir etkileşimler ağını içerir. Diş gelişiminin başlıca evreleri olan başlangıç, morfogenez, farklılaşma ve biyomineralizasyon sırasında kullanılan sinyal ağlarının aynısı, embriyodaki diğer organların gelişmesi sırasında da aktif rol oynar. Bu nedenle sadece diş gelişiminde rol oynayan spesifik bir gen veya sinyal yolu bulunmamaktadır (Jussila ve Thesleff, 2012).

Genetik ilişkilendirme analizleri, çeşitli fenotipik özelliklerle ilişkili genleri tanımlamak için yaygın bir şekilde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem dahilinde gerek tüm genom gerekse genomda belirli bölgeler dizilenecek seçili fenotipler ile olan ilişki tespit edilebilir. Bu çalışmalar neticesinde EDA, HOXB2, IGF2BP1 gibi diş gelişiminde rol oynayan birçok gen tespit edilmiştir (Pillas vd., 2010). Fareler üzerinde yapılan deneyler de normal ve anormal diş gelişimi hakkında değerli bilgiler vermektedir (Miletich ve Sharpe, 2003). Gen nakavtı (gene knockout) yöntemi genlere mutasyon verilerek genin inaktivasyonuna sebep olma ve bu sayede genin fenotipik etkilerini anlamak için kullanılan bir diğer yöntemdir. Bu yöntemle MSX1, PAX9, RUNX2, BMP2 gibi diş gelişiminde elzem bazı genlerin inaktivasyonunun dişte anormal fenotiplere ve patolojilere yol açtığı tespit edilmiştir (Malik vd., 2018; Miletich ve Sharpe, 2003; Thesleff, 2006).

Uluslararası HapMap Projesi'ni de içeren projeler, insan sağlığını ve fenotipini etkileyen genetik varyantları tespit etmeyi amaçlamaktadır. Ancak bazı varyantların pleiotropik etkileri nedeniyle, hangi genetik varyant ile fenotipin doğrudan ilişki içinde olduğunu belirlemek her zaman kolay bir iş değildir (Vohr ve Green, 2013). Birden çok fenotipe etkisi olduğu bilinen EDAR (ectodysplasin A receptor) geni bunun en güzel örneklerinden biridir. EDAR, diş, saç, ter ve meme bezleri gibi ektodermal organların oluşumundaki rolüyle biliniyor (Miletich ve Sharpe, 2003). Bu gendeki mutasyonların, dişlerin, saçların ve ter bezlerinin anormal gelişimine neden olan hipohidrotik ektodermal displaziye de neden olduğu kanıtlanmıştır (Mikkola, 2009). Kimura vd. (2009)'nin Japon bireyler üzerinde yaptıkları bir çalışmada EDAR geninde bulunan (nükleotitlere göre T1540C ve amino asitlere göre V370A olarak adlandırılan) bir varyasyonun anlamlı bir şekilde kürek biçimli dişlerle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır. EDAR V370A'nın eklemeli bir etkisinin olduğu, diğer bir deyişle bu genin bireydeki kopya sayısı ile (bir ya da iki kopya) kürek biçimli diş ekspresyonunun derecesi arasında doğru orantı olduğu gözlemlenmiştir (Kimura vd., 2009; Park vd., 2012; Tan vd., 2014). Kimura vd. (2009), bu alelin, incelenen popülasyonda bu özellik için olan varyansın %18.9'unu açıklar nitelikte olduğunu bulmuşlardır.

Benzer şekilde, Koreli ve Japon bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada Park vd. (2012) EDAR V370A varyantının kürek biçimli dişlerle ve çift taraflı kürek biçimli dişler (double-shoveling) ile ilişkili olduğunu buldular. Buna ek olarak, araştırmacılar

bu varyantın kesici ve kanin dişlerin mesio-distal çapı ve alt ikinci molarlarda bulunan hipoconüid ile de bağlantılı olduğunu gözlemlədiler. Bulgular doğrultusunda EDAR V370A varyantının Asyalı popülasyonlarda birden fazla diş özelliğine sebep olduğu sonucuna vardılar.

EDAR V370A'nın, Asya popülasyonlarında güçlü bir pozitif seçim altında olduğu tespit edilmiştir (Vohr ve Green, 2013). Bu varyantın yaklaşık 30.000 yıl önce Çin'de köken aldığı ortaya çıkmıştır (Kamberov vd., 2013). V370A varyantının yol açacağı fenotipik değişiklikleri test etmek amacıyla bu varyantın farelere enjekte edildiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada araştırmacılar, V370A varyantına sahip farelerin daha kalın saçlara sahip olduğunu tespit etmiş ve -daha önce insanlarda yapılan çalışmalarda olduğu gibi- meme bezi morfolojisinde de değişimler gözlemlenmiştir (Kamberov vd., 2013). Araştırmacılar için asıl şaşırtıcı olan ise farelerde aynı zamanda ter bezlerinin sayısında da bir artış görülmesiydi ki bu, daha önce Han Çinli grupları tarafından yapılan bir ankette bildirilen bir fenotipti. Araştırmacılar çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak saç kalınlığı, diş şekli, meme ve ekrin bezleri üzerindeki pleiotropik etkileriyle V370A varyantının evrimsel olarak avantaj sağladığı için bu popülasyonlarda yayılmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

EDAR V370A varyantının kuzey ve doğu Asya ve Yerli Amerikalı popülasyonlarında görülme sıklığı oldukça yüksektir. Bu popülasyonlarda kürek biçimli dişlerin görülme sıklığı ise neredeyse %100'e ulaşmaktadır. Hlusko vd. (2018)'ne göre EDAR V370A varyantı pleiotropik etkisiyle bu popülasyonlarda evrimsel bazı avantajlar sağladı. Siberya'dan göç edip Bering Boğazı aracılığıyla Amerika kıtasına ulaşan ilk yerli popülasyonlar son buzul çağı sırasında (28 bin-18 bin yıl önce) Bering bölgesinde bir süre izole şekilde yaşamışlardır (Scott vd., 2018a). İzole yaşadıkları süre boyunca gen akışının olmaması ve yüksek enlemlerde düşük UV ışını gibi ekstrem çevre şartlarına maruz kalmaları sebebiyle bu popülasyonlar birtakım genetik değişimler yaşadılar. Düşük ultraviyole radyasyonu sebebiyle insan vücudunda D vitamini sentezlenmesinin tehlikeli bir biçimde azaldığı bilinen bir gerçektir. D vitamini eksikliği kalsiyum ve fosfor gibi vücut için elzem bazı bileşenlerin emilimini azalttığı için ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Hlusko vd. (2018)'nin hipotezine göre, EDAR V370A'nın meme süt kanalı sayısını artırması ve bu sayede D vitamini eksikliği durumunda kritik bazı besinlerin anne sütünden bebeğe transferini artırması sebebiyle bu varyant

Bering bölgesinde pozitif seçilime uğramıştır.

Saç, diş, tırnak, ter bezleri gibi yapılar ektoderm kaynaklı olduklarından benzer genetik network tarafından yönetilirler (Pantalacci vd., 2017). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) THADA, FRAS1, WNT10A, NAF1 ve FGFR2 genlerindeki bazı tek nükleotit polimorfizmlerinin saç morfolojisiyle ilişkili olduğunu ortaya çıkardı (Eriksson vd., 2010; Medland vd., 2009). Tespit edilen genlerin aynı zamanda diş morfolojisiyle de ilişkili olup olmadığını araştıran bir çalışma WNT10A genindeki rs7349332 SNP'nin diş tacı büyüklüğüyle, rs10177996 SNP'nin ise maksillar uzunluk, kürek biçimli dişler, alt premolar distolingual cusp, üst molar 5. cusp ve alt molar hipoconülid ile ilişkisini ortaya çıkardı (Kimura vd., 2015). İki SNP'in dünya popülasyonları üzerindeki dağılımına bakıldığında rs7349332'nin dağılımında popülasyonlar arası belirgin bir farklılık görülmezken rs10177996'nın Avrupa'da Afrika'ya göre daha yaygın olduğu görüldü. Araştırmacılar iki popülasyon arasındaki dental morfolojik farklılıkların kaynağının kısmen bu SNP'e bağlı olabileceğini iddia ettiler. Benzer şekilde, kuzey ve doğu Asya ve Yerli Amerikalı popülasyonlarının karakteristik diş yapısına verilen isim olan "sinodont" ile güneydoğu Asya ve Pasifik popülasyonlarında tanımlanan "sundadont" dental kompleksleri arasındaki morfolojik farklılıkların sebeplerinden bir tanesinin yukarıda bahsi geçen EDAR varyantının olma ihtimali dile getirilmiştir (Kimura vd., 2009; Park vd., 2012).

## Sonuç

Dişler insan vücudunun en çok incelenen kısımlarından biridir. Diş gelişim çalışmaları çoğunlukla diş morfolojisinin hem genetik hem de çevresel mekanizmalardan etkilendiği konusunda hemfikirdir. Bu alanda yapılmış ilk çalışmalar morfolojik karakterlerin basit dominant ya da resesif kalıtım yoluyla aktarılmadığını, genomun birçok bölgesindeki çeşitli genin harmoni içerisinde çalışıp diş fenotipine eklemeli katkılarının olduğunu farketmişlerdir (Scott vd., 2018b). Son yıllarda ikiz çalışmalarının da katkılarıyla diş şekli, boyutu ve sayısını etkileyen genetik, epigenetik ve çevresel faktörler hakkında bilgi sahibi olmaktayız (Townsend vd., 2012).

Diş morfolojisine katkı sağlayan faktörlerin aydınlatılması birçok açıdan önem teşkil eder. İlk olarak, uzun yıllardır sadece varsayımlara dayanılarak genetik kökenli olduğu iddia edilen ve biyolojik uzaklık ve filogeni gibi çalışmalarda kullanılan diş özellikleri, genetik çalışmalarla kanıtlara

dayandırılabilir. Popülasyonlar arasındaki benzerlik/farklılıklar, morfolojik özelliklerin evrimi ve insan evrimi gibi antropolojinin bazı kilit konularındaki bilinmeyenlerin de genetik çalışmalar sayesinde aydınlanabileceği bilinen bir gerçektir. Teknolojinin gelişmesiyle antropolojik çalışmaların kapsamı ve yöntemi de sürekli evrilmektedir. Multidisipliner bir bilim dalı olarak antropoloji artık sadece morfolojik bilgiye muhtaç olmaktan çıkıp genetik biliminden de faydalanmaktadır. Gelecekteki çalışmalar, bütünsel bir yaklaşım kullanarak dişin metrik ve metrik olmayan özelliklerinin genetik, epigenetik ve çevresel değişkenlerden nasıl etkilendiğine ve hangi spesifik genlerin diş özelliklerine sebep olduğuna ışık tutacaktır.

## Kaynakça

- Eriksson, N., Macpherson, J. M., Tung, J. Y., Hon, L. S., Naughton, B., Saxonov, S., Avey, L., Wojcicki, A., Pe'er, I., ve Mountain, J. (2010) Web-based, Participant-Driven Studies Yield Novel Genetic Associations for Common Traits. *PLoS Genetics*, 6, e1000993. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000993>.
- Hughes, T. E., ve Townsend, G. C. (2013). Twin and family studies of human dental crown morphology: genetic, epigenetic, and environmental determinants of the modern human dentition. G. R. Scott ve J. D. Irish (Ed.) içinde, *Anthropological Perspectives on Tooth Morphology: Genetics, Evolution, Variation* (s. 31–68). Cambridge University Press.
- Hughes, T., Townsend, G., ve Bockmann, M. (2015). An overview of Dental Genetics. J. D. Irish ve G. R. Scott (Ed.) içinde, *A companion to Dental Anthropology* (s. 123-141). Wiley Blackwell.
- Hlusko, L.J., Carlson, J.P., Chaplin, G., Elias, S.A., Hoffecker, J.F., Huffman, M., Jablonski, N.G., Monson, T.A., O'Rourke, D.H., Pilloud, M.A., ve Scott, G.R. (2018). Environmental selection during the last ice age on the mother-to-infant transmission of vitamin D and fatty acids through breast milk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(19), E4426-E4432. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711788115>
- Jernvall, J., ve Thesleff, I. (2000). Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mechanisms of Development*, 92(1), s.19–29. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(99\)00322-6](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(99)00322-6)
- Jernvall, J. ve Thesleff, I. (2012). Tooth shape formation and tooth renewal: evolving with the same signals. *Development*, 139(19), s.3487-3497. <https://doi.org/10.1242/dev.085084>
- Jussila, M. and Thesleff, I. (2012). Signaling Networks Regulating Tooth Organogenesis and Regeneration, and the Specification of Dental Mesenchymal and Epithelial Cell Lineages. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4:a008425. doi: 10.1101/cshperspect.a008425

- Kamberov, Y.G., Wang, S., Tan, J., Gerbault, P., Wark, A., Tan, L., Yang, Y., Li, S., Tang, K., Chen, H., ve Powell, A. (2013). Modeling recent human evolution in mice by expression of a selected EDAR variant. *Cell*, 152(4), 691-702. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.016>
- Kimura, R., Yamaguchi, T., Takeda, M., Kondo, O., Toma, T., Haneji, K., Hanihara, T., Matsukusa, H., Kawamura, S., Maki, K. and Osawa, M., Ishida, H., ve Oota, H. (2009). A Common Variation in EDAR Is a Genetic Determinant of Shovel-Shaped Incisors. *The American Journal of Human Genetics*, 85:528–535. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.006>
- Kimura, R., Watanabe, C., Kawaguchi, A., Kim, Y.I., Park, S.B., Maki, K., Ishida, H., ve Yamaguchi, T. (2015). Common polymorphisms in WNT10A affect tooth morphology as well as hair shape. *Human Molecular Genetics*, 24(9), 2673-2680. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv014>
- Klein, O.D., Oberoi, S., Huysseune, A., Hovorakova, M., Peterka, M., ve Peterkova, R. (2013). Developmental disorders of the dentition: An update. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 163C, 318–332. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31382>
- Lan, Y., Jia, S., ve Jiang, R. (2014). Molecular patterning of the mammalian dentition. *Seminars in Cell & Developmental Biology (Vol. 25, s. 61-70)*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.12.003>
- Lin, Y., Zheng, L., Fan, L., Kuang, W., Guo, R., Lin, J., Wu, J., ve Tan, J. (2018). The Epigenetic Regulation in Tooth Development and Regeneration. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 13, 4-15. <https://doi.org/10.2174/1574888X11666161129142525>
- Liu, F., Wollstein, A., Hysi, P. G., Ankra-Badu, G. A., Spector, T. D., Park, D., Zhu, G., Larsson, M., Duffy, D. L., Montgomery, G. W., Mackey, D.A., Walsh, S., Lao, O., Hofman, A., Rivadeneira, F., Vingerling, J. R., Uitterlinden, A. G., Martin, N. G., Hammond, C. J., ve Kayser, M. (2010). Digital quantification of human eye color highlights genetic association of three new loci. *PLoS genetics*, 6(5), e1000934. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000934>
- Malik, Z., Alexiou, M., Hallgrímsson, B., Economides, A.N., Luder, H.U., ve Graf, D. (2018). Bone Morphogenetic Protein 2 Coordinates Early Tooth Mineralization. *Journal of Dental Research*, Vol. 97(7), 835-843. <https://doi.org/10.1177/0022034518758044>
- Medland, S. E., Nyholt, D. R., Painter, J.N., McEvoy, B.P., McRae, A.F., Zhu, G., Gordon, S.D., Ferreira, M.A., Wright, M.J., Henders, A.K. et al. (2009) Common variants in the trichohyalin gene are associated with straight hair in Europeans. *Am. J. Hum. Genet.*, 85, 750–755. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.10.009>
- Mikkola, M. L. (2009). Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet Part A* 149A:2031–2036. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32855>
- Miletich, I. and Sharpe, P.T., 2003. Normal and abnormal dental development. *Human molecular genetics*, 12(suppl\_1), R69-R73. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg085>
- Pantalacci, S., Guéguen, L., Petit, C., Lambert, A., Peterkova, R., ve Sémon, M. (2017). Transcriptomic signatures shaped by cell proportions shed light on comparative developmental biology. *Genome Biology*, 18:29. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1157-7>
- Park, J. H., Yamaguchi, T., Watanabe, C., Kawaguchi, A., Haneji, K., Takeda, M., Kim, Y. I., Tomoyasu, Y., Watanabe, M., Oota, H., Hanihara, T., Ishida, H., Maki, K., Park, S. B., ve Kimura, R. (2012). Effects of an Asian-specific nonsynonymous EDAR variant on multiple dental traits. *Journal of Human Genetics*, 57, s.508-514. <https://doi.org/10.1038/jhg.2012.60>
- Peterkova, R., Hovorakova, M., Peterka, M. and Lesot, H. (2014). Three dimensional analysis of the early development of the dentition. *Australian Dental Journal*, 59 (1 Suppl), 55-80. <https://doi.org/10.1111/adj.12130>
- Pillas, D., Hoggart, C.J., Evans, D.M., O'Reilly, P.F., Sipilä, K., Lähdesmäki, R., Millwood, I.Y., Kaakinen, M., Netuveli, G., Blane, D., ve Charoen, P. (2010). Genome-wide association study reveals multiple loci associated with primary tooth development during infancy. *PLoS genetics*, 6(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000856>
- Riga, A., Belcastro, M.G., ve Moggi-Cecchi, J. (2013). Environmental influence on dental morphology. *arXiv preprint arXiv:1301.7334*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1301.7334>
- Scott, G. R., Schmitz, K., Heim, K. N., Paul, K. S., Schomberg, R., & Pilloud, M. A. (2018a). Sinodonty, Sundadonty, and the Beringian Standstill model: Issues of timing and migrations into the New World. *Quaternary International*, 466, 233–246. <https://doi.org/10.1016/j.quaint.2016.04.027>
- Scott, G. R., Turner II, C. G., Townsend, G. C., ve Martínón-Torres, M. (2018b). *The Anthropology of Modern Human Teeth: Dental Morphology and its Variation in Recent and Fossil Homo sapiens* (2nd ed.). Cambridge University Press.
- Tan, J., Peng, Q., Li, J., Guan, Y., Zhang, L., Jiao, Y., Yang, Y., Wang, S., ve Jin, L. (2014). Characteristics of dental morphology in the Xinjiang Uyghurs and correlation with the EDARV370A variant. *Science China Life Sciences*, 57(5), s.510-518. <https://doi.org/10.1007/s11427-014-4654-x>
- Thesleff, I. (2006). The genetic basis of tooth development and dental defects. *American Journal of Medical Genetics*, 140(23), 2530–2535. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31360>
- Thesleff, I. (2014). Current understanding of the process of tooth formation: transfer from the laboratory to the clinic. *Australian Dental Journal*, 59:(1 Suppl): 48–54. <https://doi.org/10.1111/adj.12102>

- Townsend, G. C., Richards, L., Hughes, T., Pinkerton, S., ve Schwerdt, W. (2005). Epigenetic influences may explain dental differences in monozygotic twin pairs. *Australian Dental Journal*, 50(2), s.95-100. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2005.tb00347.x>
- Townsend, G., Hughes, T., Luciano, M., Bockmann, M., ve Brook, A. (2009). Genetic and environmental influences on human dental variation: a critical evaluation of studies involving twins. *Archives of Oral Biology*, 54, s.S45-S51. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.06.009>
- Townsend, G. C., Pinkerton, S. K., Rogers, J. R., Bockmann, M. R., ve Hughes, T. E. (2015). *Twin studies: research in genes, teeth and faces*. University of Adelaide Press.
- Townsend, G., Bockmann, M., Hughes, T., ve Brook, A. (2012). Genetic, environmental and epigenetic influences on variation in human tooth number, size and shape. *Odontology*, 100(1), s.1-9. <https://doi.org/10.1007/s10266-011-0052-z>
- Tucker, A. ve Sharpe, P. (2004). The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nature Reviews Genetics*, 5(7), 499-508. <https://doi.org/10.1038/nrg1380>
- Turner II, C. G., Nichol, C. R., ve Scott, G. R. (1991). Scoring procedures for key morphological traits of the permanent dentition: The Arizona State University dental Anthropology system. *Advances in Dental Anthropology*, 13-31.
- Vohr, S.H., ve Green, R.E. (2013). A Mouse Following in the Footsteps of Human Prehistory. *Cell*, 152(4), s.667-668. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.039>
- Wood, A. R., Esko, T., Yang, J., Vedantam, S., Pers, T. H., Gustafsson, S., Audrey, Y. C., Estrada, K., Luan, J., Kutalik, Z., Amin, N., Buchkovich, M. L., Croteau-Chonka, D. C., Day, F. R., Duan, Y., Fall, T., Fehrmann, R., Ferreira, T., Jackson, A. U., ve Frayling, T. M. (2014). Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nature genetics*, 46(11), 1173-1186. <https://doi.org/10.1038/ng.3097v>



2024. Telif hakları yazar(lar)a aittir.

Bu makale Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansının hüküm ve şartları altında yayımlanan açık erişimli bir makaledir.