

DİŞ GELİŞİMİNE MOLEKÜLER, GENETİK VE HİSTOLOJİK YAKLAŞIM

Molecular, Genetic and Histological Approach to Dental Development

Pelin Barlak¹, Figen Seymen¹

Makale Gönderilme Tarihi:03/08/2012

Makale Kabul Tarihi:08/02/2013

ÖZ

Memeli dişlenme dönemi, farklı bir yapıda gelişmektedir. Ön bölgeden arka bölgeye doğru diş dizisinde, kesici, kanin, küçük azı ve büyük azı diş çeşitleri yer almaktadır. Bu derleme, diş gelişimi ile birlikte, dişe şeklini veren diğer dokuların oluşumunu histolojik olarak ele almaktadır. Bunun yanında, morfogenezisi daha iyi anlayabilmek için, hücre gelişimi ve hücresel migrasyon da dahil, hücrelerin diferansiyasyon mekanizmaları da ele alınmalıdır. Ekstremiteler, böbrek veya diş gibi gelişmekte olan neredeyse her yapıda, birçok gen ekspresyonu, ardarda gelmekte ve bu mekanizma hücrelerin doğru zamanda doğru yerde olmasını, hücresel diferansiyasyonun doğru bir biçimde meydana gelmesini sağlamaktadır. Diş gelişiminde yüzlerce gen ekspresyonu görülmekte ancak bu derleme şimdiye kadar açıklanabilen en önemli sinyal moleküllerini kapsamaktadır.

Anahtar kelimeler: *Diş germi, odontogenezis*

ABSTRACT

Mammalian dentition consist of teeth that develop as discrete organs. From anterior to posterior, the dentition is divided into regions of incisor, canine, premolar and molar tooth types. This review discusses the histologic aspect of tooth development and the coming together of the different tissues that give rise to the form and give shape to the tooth. However, to better understand 'morphogenesis', the molecular signals that control cell growth, migration, and ultimately cell fate and differentiation also must be considered. For every developmental event, whether of limb, kidney, or tooth, a complex and intricate cascade of gene expression takes place to direct the cells to the right place and onto the proper differentiation pathway. Hundreds of genes likely are expressed for each developmental pathway, but this review covers the most important signaling molecules and pathways so far described.

Keywords: *Tooth germ, odontogenesis*

¹ İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D.

Giriş

İnsanlarda diş gelişimi, diş morfogenezisi veya odontogenezis adı da verilen kompleks bir süreçtir. Bu süreç, embriyo henüz 6 haftalıkken başlamaktadır (1). Dişler tüm diğer epitelyal yapılarda olduğu gibi, epitel ile nöral krest kaynaklı mezenkim arasında ardarda gerçekleşen resiprokal sinyaller sonucu oluşmaktadır (2,3).

Nöral Krestin Rolü

Amfibi embriyolarında yapılan ilk çalışmalar, dental mezenkimin kranial nöral krest kaynaklı olduğunu göstermektedir (4). Yapılan çalışmalarda embriyonun 11.gününden (E11) daha erken bir zamanda bile, nöral krest hücrelerinin transplante edildiği her yerde erken epitelyal-mezenkimal sinyallerin var olduğu zamanlarda, diş oluşumunu başlatabildiği gösterilmiştir (4,5).

Epitelyal-Mezenkimal Etkileşimlerin Rolü

Embriyodaki organ gelişmeleri epitel ile mezenkim arasında gerçekleşen indükleyici doku etkileşimleriyle düzenlenmekte, gelişen dişte de, hem morfogenezis hem de hücre farklılaşması bu tür etkileşimlerle yönetilmektedir (6). Başlangıçta dental epitelin odontojenik potansiyele sahip olduğu belirtilmektedir. Epitel ve mezenkim arasındaki sinyaller, morfogenezisi ve hücre farklılaşmasını diş gelişimini çok erken evrelerinde yönetmeye başlamaktadırlar (4).

Ektodermal Sinyallerin Rolü

Diş gelişimi sırasında özellikle Transforming Growth Factor (TGF β), Bone Morphogenic Protein (BMP), Fibroblast Growth

Factor (FGF), Hedgehog ve Wnt ailelerine ait büyüme faktörleri doku etkileşimleriyle ilişkilendirilmiştir (4,6). Gelişen iskelet sisteminde, FGF-4 ve BMP'lerin epitelyal-mezenkimal sinyallere katıldıkları gösterilmiştir (6).

BMP4'ün gelişmekte olan diş germinde ortaya çıkan ilk sinyal molekülü olduğu bildirilmektedir. BMP4 ekspresyonu ilk olarak molar epitelde E11'de, sonra E12'de hem epitelde hem mezenkimde görülmektedir. E13'te ise dental mezenkime geçiş yapmaktadır. Bu geçişin indüksiyon mekanizmasına ve MSX ile BMP gen ekspresyonu arasındaki potansiyel ilişkiye önemli bir etkisi bulunmaktadır (4).

Bir diğer gen kodlayan sinyal molekülü olan Sonic Hedgehog (shh) gelişmekte olan kesici diş germinin taslağında eksprese olmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucu, Shh'nin kesici dişlerin dental laminasında E11-E12.5 arasında eksprese olduğu ortaya çıkmıştır (4). Dental mezenkimde BMP4 ekspresyonunun, Shh'nin epitelyal ekspresyonu için gerekli olduğu belirtilmiştir. Shh ekspresyonu durdurulduğu zaman BMP2 ortamda görülememektedir. BMP4 ekspresyonunun, BMP2 ve Shh ekspresyonu için ortamda bulunması gerektiği belirtilmektedir (5).

MSX Genlerinin Rolü

MSX gen familyası, Drosofiladaki Muscle Segmente Homeobox gen (MSX) ile eşdeğer görülmüş ve bu şekilde tanımlanmıştır. MSX genleri memeli genomunda 3 grupta incelenmektedir. MSX1 ve MSX2 organogenezis ve diş gelişiminde rol alırken, MSX3'ün bu konuda herhangi bir katkısı görülmemektedir. MSX1 ve MSX2 vücutta, kesici, küçük azı ve büyük azı diş germeleri-

nin gelişimlerdeki dahil neredeyse tüm epitelyal-mezenkimal doku etkileşimlerinde yer almaktadır (4).

Farelerde MSX1 veya MSX2 eksikliği sonucu, epitelyal-mezenkimal etkileşimlerde görülen aksaklıklar nedeniyle dişler dahil bazı organlarda hatalı fenotipler ortaya çıkmaktadır. Nieminen yaptığı çalışmada, Fin populasyonunda MSX1 ve MSX2 yokluğunun, ailesel diş eksikliğinin en büyük nedeni olduğunu belirtmiştir. MSX1 mutant fareler doğum sırasında ölmekte ve damak yarıkları, iskelet anomalileri, premaxiller sütür eksikliği gözlenmektedir (4).

Diş Gelişimi

Anatomistler ve histologlar, diş gelişimini kolay anlaşılması amacı ile değişik evrelere ayırarak incelemişlerdir. Bununla birlikte, birbiri ile ilişkili olan bu evreleri kesin sınırlar ile ayırmak oldukça güçtür ve çok sayıda kaynakta değişik sınıflamalar bulunmaktadır. Diş gelişimi genel olarak şu evrelere ayrılmaktadır: Başlangıç Evresi (Tomurcuk), Proliferasyon Evresi (Takke), Çan Evresi, Kalsifikasyon, Sürme (1).

1. Başlangıç Evresi (Tomurcuk Evresi)

Diş Şablonunun Belirlenmesi

Başlangıç evresinin, dişlerin çene kemiklerindeki yerleşimlerinin belirlendiği bir dönem olduğu söylenmektedir (7). Farelerde diş gelişimi ilk olarak gelişimin 11.gününde, birincil brankial arkın oral yüzeyinde dişlerin geleceği bölgedeki epitelyal kalınlaşma ile başlamaktadır. Birincil brankial arkta diş primordialarının oluşacağı bölgelerde Lim-homeobox geni, LHX6 ve LHX7, MSX1, DLX2 ve BARX1 genleri eksprese olmakta ve bu ekspresyon sonucu oral-aboral eksen

meydana gelmektedir (7).

Oral-aboral eksenin birincil brankial arkta meydana gelişinden sonra, oral yüzeyde, doğru sayıda dişin doğru pozisyonlarında yerleşmeleri amacıyla, oral epitelin hangi bölgelerde kalınlaşacağı belirlenmektedir. Erken diş gelişiminde rol oynadığı bilinen birçok gen bulunmakta ancak epitelyal kalınlaşma mekanizması tam olarak bilinmemektedir (7).

Yapılan çalışmalarda, MSX1 ve MSX2 genlerinin tomurcuk oluşmadan önceki ekspresyonunun distalde kısıtlanmakta olduğu ve ektomezenkimin orta hat bölgesinde yani kesicilerin (ve insanlarda kanin dişlerinin) oluştuğu bölgelerde olduğu, ancak çok köklü dişler bölgesinde olmadığı; DLX1 ve DLX2'nin de çok köklü dişler bölgesinde eksprese olurken, kesici ve kanin dişleri bölgesinde eksprese olmadığı gözlenmiştir (5).

Başka bir çalışmada, MSX1 geniyle birlikte, LEF1, Activin β A ve Paired Box 9 (PAX9) genlerinin azı diş gelişiminde etkisi olduğu belirtilmiştir (4). Mezenkimal PAX9 ekspresyonu FGF8 tarafından indüklenmekte ve BMP4 tarafından inhibe edilmektedir. Bu karşılıklı etkileşim sonucunda, PAX9'un azı dişleri bölgesinde sınırlandırıldığı ve bunun sonucu PAX9'un azı dişlerinin gelişeceği bölgeyi belirlediği ileri sürülmüştür (7).

Bir diğer homeobox geni olan BARX1, azı diş formasyonundan sorumlu tutulmaktadır (5). Kesici dişlerin gelişeceği bölgelerde ise BARX1 ekspresyonuna rastlanmamıştır (8).

Başlangıç Evresine Moleküler ve Genetik Yaklaşım

PAX9 ve MSX1 ile başta olmak üzere dental mezenkimde diş tomurcuğunun şekillenmesi için eksprese olan moleküller ve genler AXIN1, GLI1, GLI2, Shh, p21,

Activin β A, DLX1 ve DLX2, Lef1, syndecan-1, tenascin ve RUNX2'dir (9,10,11). Lef-1 ve MSX1 mutantlar diş gelişiminin aynı evrelerinde duraklama göstermektedir (4). Yapılan çalışmalarda MSX1 mutant farelerde Lef1 eksikliği görülmüştür ve bunun sonucu MSX1'in mezenkimal Lef1 ekspresyonunu indüklediği bildirilmiştir (12). MSX1 mutant embriyolarda, tomurcuk evresinde duraklama nedeni, mezenkimal BMP4 sinyali için MSX1'e gereksinim duyulması olduğu belirtilmiştir. Eksojen BMP4 ortama eklendiği zaman, takke evresine ulaşabildiği görülmüştür. Lef1 mutantlarda ise duraklama mekanizması, BMP4'ün mezenkimal ekspresyonunun azalması ile ilgili olmaktadır. Eksikliklerinde, Lef1 ve MSX1 farklı mekanizmalarla diş gelişimini aynı evrede duraklatmaktadır (4,13). Bir başka kaynakta, Lef1'in, FGF3 ve FGF4 büyüme faktörlerinin ekspresyonu için gerekli olduğu belirtilmektedir (13). MSX1'in, FGF3 ekspresyonu için gerekli olduğu da bildirilmiştir (14).

PAX9 ve MSX1 etkileşiminin diş gelişimi üzerindeki rolü

Başlangıç evresinde farelerde yapılan çalışmalarda, MSX1'in ve PAX9'un diş morfogenezinde ilerlemeyi sağlayan genler olduğu görülmektedir. Her iki gen de dental mezenkimde eksprese olmakta ve herhangi biri ortamda bulunmadığı zaman, diş gelişimi, gelişimin erken dönemlerinde duraklamaya uğramaktadır. Heterozigot PAX9 veya MSX1 bulunan fareler normal dişlere sahip olmaktadır, çift heterozigot PAX9/MSX1 farelerde diş gelişimi durmaktadır. Bu farelerde alt kesiciler ve üçüncü büyük azı dişlerinin eksikliği görülmektedir. Bu duraklama, BMP4 ekspresyonu ile kurtarılabilir (9,14).

PAX9'un mezenkimal ekspresyonu BMP4 ve FGF8 arasındaki antagonistik sinyallerle düzenlenmektedir. BMP4 ekspresyonu inhibe olduğu zaman, FGF8'in aktivitesinde artış görülmekte ve bu sayede PAX9 eksprese olmaktadır (9). PAX9'un MSX1'in düzenlenmesine etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, PAX9 eksikliği bulunan farelerde MSX1 ekspresyonunun analizi yapılmıştır. E12.5'te, MSX1 ekspresyonunda hiçbir değişim gözlenmemiştir. E13.5'te, PAX9 mutant büyük azı dişlerinde, MSX1 seviyesinin giderek azaldığı görülmüştür. Normal diş germelerinde E14.5'te MSX1 ekspresyonu görülürken, PAX9 mutant farelerde bu evrede MSX1 gözlenmemiştir. Bu da PAX9'un MSX1 ekspresyonu üzerine olan etkisini göstermektedir (9,14).

Sonic Hedgehog' un erken diş primordiasında ekspresyonu

Shh Hedgehog familyasının bir üyesidir (4,15). Shh embriyonik gelişim 11.5 gününde epitelyal kalınlaşmanın tomurcuk haline gelmesini başlatmak amacıyla ortamda bulunmaktadır (15,16). Shh sinyalinin başlangıç evresinde (E11.5-E12) durdurulması sonucu, diş gelişimi gözlenmemektedir. Başlangıç evresinde Shh'nin inhibisyonun etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, diş tomurcuklarının oluşmadığı görülmüştür. Shh sinyalinin, diş tomurcuğunun oluşumu için gerekli olduğu belirtilmiştir (5,15).

RUNX2 ve dental gelişim

RUNX2'nin, mezenkimden eksprese olan, epitelyal-mezenkimal etkileşimleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olduğu belirtilmektedir. RUNX2 eksikliği görülen farelerde yapılan çalışmalarda, diş gelişiminin tomurcuk evresinde durakladığı görülmüştür. Gelişimin MSX1, Lef1 ve Ektodisplasin

(Eda) eksikliğinden dolayı bu evrede duraklamış olabileceği ileri sürülmüştür. RUNX2 mutantlarda diş gelişimin duraklaması, LEF1 mutantlardakine benzemektedir. Mezenkim, diş tomurcuğu etrafını sarabilmekte, yani tomurcuk evresi görülmekte fakat takke evresine ulaşamamaktadır. LEF1 mutantlarda, RUNX2 ekspresyonunun normal olduğu gözlenmiştir. MSX1'in ise, RUNX2 için gerekli olduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde, Activin β A ekspresyonunun RUNX2 eksikliği görülen embriyolarda azaldığı görülmüştür. FGF sinyallerinin, dental mezenkimde RUNX2 mutantlarda etkilendiği görülmüştür. RUNX2, özellikle FGF3 sinyallerini etkilemektedir (17). Shh'nin epitelyal ekspresyonu için de RUNX2'ye gereksinim duyulmaktadır (13).

2.Proliferasyon Evresi (Takke Evresi)

Proliferasyon (Takke) Evresine Moleküler ve Genetik Yaklaşım

Bu evrede; **Epitel ve Mezenkimde:** Activin β A, AXIN1, Catenin b, DLX2, Eda, EGR1, FGF1, GLI1 ve GLI3, LEF1, MSX2, PITX2, Syndecan1, Wnt 4-6-7, TGF β , Amelogenin, Fibronektin, **Mine düğümünde:** BMP2, BMP4, BMP7, FGF4, FGF9, Wnt10b, Slit-1, Shh, RUNX2, Fisp12/CTGF görülür. Mine düğümü ayrı bir başlık altında incelenmektedir (11,18).

Birincil Mine Düğümü

E13'ün geç döneminde veya takke evresinin erken döneminde, diş tomurcuğunun tepesindeki alanda epitel, mine düğümünü meydana getirmek üzere yoğunlaşmaktadır (4,5,16,19). Mine düğümü, geçici ve kompleks bir sinyal merkezi olarak tanımlanmaktadır (4,7,17,18). Bu merkezden, BMP fa-

milyasına ait neredeyse 10 sinyal molekülü ile, FGF, Hh ve Wnt ailelerine ait sinyaller gönderilmektedir (16). Buradan eksprese olan sinyaller sonucu, tüberkül formasyonu oluşmaktadır (19).

Mine Düğümü Oluşumu

LEF1, MSX1 ve PAX9 mutant fare embriyolarında, gelişim tomurcuk evresinde durakladığı için mine düğümü oluşumu görülmemiştir. Her üç mutantta da BMP4 ekspresyonu mezenkimde bulunmamaktadır. Bunun da BMP4'ün tomurcuk evresinden takke evresine geçişte, gerekli olan bir mezenkimal sinyal olduğunu gösterdiği belirtilmektedir. Yine BMP4'ün etkisini kanıtlamak amacıyla, MSX1 mutant farelerde, BMP4 sinyali oluşturulduğu zaman mine düğümünün oluştuğu ve gelişimin devam ettiği görülmüştür. BMP4 tanecikleri, in vitro çalışmalarda dental epitele implante edildiği zaman p21 ve MSX2 indüksiyonu gözlenmiştir (16). p21 ve MSX2'in, mine düğümünün erken bir belirteci olduğu görülmüştür (7). p21, cyclin-dependent kinase inhibitörü, mine düğümünde ortaya çıkan ilk gen olarak belirtilmektedir (4,7,16).

RUNX2, FGF3 ve Shh'nin tomurcuktan takke evresine geçişte ve mine düğümü oluşumunda önemli bir rol oynadıkları belirtilmektedir (7,20). Epitelyal FGF sinyalleri dental mezenkimdeki MSX1 ekspresyonunu artırmakta, MSX1, RUNX2 ekspresyonunu indüklemekte ve RUNX2 de mezenkimal FGF3'ü indükleyip bunun sonucu epitelde Shh ekspresyonu ve mine düğümü oluşumu görülmektedir (17). Shh, tomurcuk evresinde, tomurcuk tepesindeki epitelin devamlılığını sağlamakta ve bu epitelyal alanın mine düğümüne dönüşmesini gerçekleştirmektedir (15). Yine RUNX2 çift mutant farelerde,

mine düğümü markır genleri olan p21, FGF4 ve BMP4'ün azalmış olduğu görülmüştür. Bu deneylerin sonucu RUNX2'nin mine düğümü oluşumu için önemli olduğu gösterilmiştir (20).

Mine Düğümünün Sonlanması

Mine düğümünün geçici bir bölge olduğu ve takke evresinin sonlarına doğru, yaklaşık E15'te ortamdan kaybolduğu gözlenmiştir. Birincil mine düğümü, apoptozis yolu ile ortamdan uzaklaşmaktadır. Apoptozis, programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır. Apoptozis, dental epitelde ilk olarak E12-13 civarında ve mine düğümünün iç tarafında bulunan hücrelerde başlamaktadır. Mine düğümünde apoptozisin, p21 geni ile sağlandığı belirtilmektedir. p21, hücrenin mitoz bölünme fazlarından, G1 fazını inhibe etmektedir ve hücreler böylelikle çoğalmamaktadırlar (7).

Mine düğümünün ekspresyonunu sağladığı FGF4, apoptozisi durduran bir molekül olarak belirtilmektedir. FGF4, apoptozisi belirli alanlarda sınırlamakta ve bu sayede dış germi şekillenmektedir. FGF moleküllerinin aksine, BMP molekülleri apoptozisi indüklemektedir. FGF ve BMP molekülleri antagonistik reaksiyon göstererek eklemlerin gelişiminde rol oynadığı ve belki dış gelişiminde de aynı şekilde rol alabilecek olduğu söylenmektedir (7).

3.Çan Evresi

Dış germi büyümeye devam etmekte ve bir sonraki evre olan "çan evresi"ne E14'te ulaşmaktadır. Mine organının, altındaki epitelyal takkenin derinleşmesi sonucu çan şekline benzemesi, bu evreye adını vermektedir (5).

Çan Evresine Moleküler ve Genetik Yaklaşım

Bu evrede; BMP4, FGF3, FGF4, MSX1, MSX2, p21, LEF1, LHX6, Shh, Syndecan1, Wnt4, Wnt10b, Tenascin, RUNX2 genleri ağırlıklı olarak görülmektedir (11,18).

İkincil Mine Düğümü (SMK)

Birincil mine düğümü, apoptozis ile ortadan kaybolan geçici bir oluşumdur. Apoptozisten sonra, yeni mine düğümleri, ileride gelişecek olan tüberkül tepelerinde oluşmaya başlamaktadırlar. İkincil mine düğümünün de birincil mine düğümü gibi geçici bir yapı olduğu, FGF4 eksprese ettiği ve apoptozis ile ortadan kaldırıldığı belirtilmiştir. İkincil mine düğümleri spesifik tüberkül şablonlarının ilk işaretleri olarak bildirilmektedir (16). İkincil mine düğümleri tüberküllerin gelişeceği bölgelerin tepesinde ortaya çıkmaktadırlar (19).

İkincil mine düğümünün belirli alanlarda oluşurken diğer bölgelerde sınırlanmasının, doğru tüberkül şekillerinin oluşumu için önemli olduğu belirtilmiştir. FGF4 ekspresyonu, BMP4 ve Shh ekspresyonları ikincil mine düğümünde görülmektedir. BMP'lerin, FGF sinyallerini inhibe ettiği belirtilmiştir. FGF4 tüberkül aktivatörü olarak rol alırken, BMP'ler ve Shh, tüberküller arası mesafeyi ayarlamakta ve FGF4'ün aktive ettiği tüberkül oluşumunu inhibe etmektedir. Bu mekanizma ile doğru dış morfolojisinin oluştuğu belirtilmiştir. İkincil mine düğümünün sonlanmasının, BMP4 aktivasyonu sonucu ve burada bulunan hücrelerin apoptozisi ile olduğu bildirilmiştir (16).

Odontoblast Oluşumu ve Dentinogenezis

İç mine epitelinin çan evresinde mezokimal alanda organize olması, bitişikte

bulunan dental papilla hücrelerini odontoblastlara dönüşmesi için indüklemektedir (21,22). Bu farklılaşma, özellikle MSX genlerinin ekspresyonu ile gerçekleşmektedir. Odontoblast farklılaşmasında da, diş gelişiminin erken evrelerindeki gibi bir genetik yol izlenmekte olduğu görülmüştür (4).

Odontogenezis, pluripotent nöral krest hücre popülasyonlarıyla başlamaktadır. Pre-odontoblastlar, iç mine epitelı civarlarında bulunmaktadır. Odontoblastların termal diferansiyasyonlarında, tip I,III,IV ve V kollajenler, kollajen olmayan proteinler etki göstermektedir. Kollajen olmayan proteinler içerisinde, kemik sialoproteini, dentin sialoproteini, osteokalsin, osteopontin ve osteonektin örnek gösterilmektedir. Bunların yanında, iki önemli dentin fosfoproteini olan dentin sialofosfoproteini (DSPP) ve dentin matriks proteini (DMP) sentezlenmektedir (4). RUNX2 geninin, DSPP ve DMP'nin sentezini düzenlediği belirtilmektedir. RUNX2, her iki proteini de bağlamaktadır. Ayrıca, RUNX2'nin odontoblast oluşumu sırasında ortamda fazla olması, yine RUNX2'nin odontogenezis için gerekli olduğunu göstermektedir. RUNX2'nin, dental papilla mezenkiminden odontoblastların termal farklılaşmalarını da sağladıkları belirtilmiştir (20).

Amelogenezis

Dentin formasyonu ile birlikte, iç mine epitel hücreleri ameloblastlara farklılaşmakta ve mine matriksi sentezlenmektedir (22). Ameloblast hücrelerinin spesifik geni olan Tuftelin, mine proteini üretmekte ve tomurcuk evresinde E13'te eksprese olmaktadır. Bu evrede, iç mine epitelı henüz polarize olmamıştır. Takke evresine gelindiğinde, iç

mine epitelinden Tuftelin ile birlikte bir diğer ameloblast-spesifik geni olan Amelogenin ekspresyonu başlamaktadır. Bir başka gen olan Ameloblastin ise, Tuftelinden sonra fakat Amelogeninden önce sentezlenmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu, dental papilla mezenkiminin, iç mine epitelı hücrelerinin ameloblastlara farklılaşmasını düzenlediği belirtilmiştir (4).

İç mine epitelı hücreleri öncelikle odontoblast farklılaşmasını indüklemekte ve dentin oluşumu gerçekleşmektedir. Dentin oluşumu gerçekleştikten sonra ameloblastlar farklılaşmakta ve mine oluşumu gerçekleşmektedir (23).

Sonuç

Gelişen dişin morfolojisinin belirlenmesi ve diş paterninin oluşumu, omurgalılarda gelişim basamaklarının incelenmesini sağlamıştır. Her sistemde multipl sinyal molekülleri (MSX1, MSX2, FGF8, FGF10, BMP4, Shh, DLX3, DLX5 vb.) gelişimsel aktivitede yer almaktadır. Bu sinyal molekülleri sonucu, epitel ve mezenkim arasında etkileşimler oluşmakta ve bu etkileşimler sonucu dokular, organlar gelişebilmektedir. Odontogenezis, aynı organogeneziste olduğu gibi doku etkileşimlerinin yanı sıra hücre proliferasyonları, hücre farklılaşmalarını içermektedir. Diş gelişiminin histolojik olarak incelenmesi konusunda bugüne kadar yapılmış birçok çalışma bulunmakla birlikte, moleküler mekanizması ile ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Davis WL. Oral histology: cell structure and function. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986, p.37-54.
2. Bei M. Molecular genetics of tooth development. *Curr Opin Genet Dev*, 2009; 19(5): 504-10.
3. Thesleff I. Genetic basis of tooth development and dental defects. *Acta Odontol Scand*, 2000; 58(5): 191-94.
4. Maas R, Bei M. The genetic control of early tooth development. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1997; 8(1): 4-39.
5. Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure and function. 6th ed., Saint Louis: Mosby Year Book, 2003, p.79-110.
6. Thesleff I, Vaahtokari A, Kettunen P, Aberg T. Epithelial-mesenchymal signaling during tooth development. *Connect Tissue Res*, 1995; 32(1-4): 9-15.
7. Tucker A, Sharpe P. Molecular genetics of tooth morphogenesis and patterning: the right shape in the right place. *J Dent Res*, 1999; 78(4): 826-34.
8. Thomas BL, Tucker AS, Qui M, Ferguson CA, Hardcastle Z, Rubenstein JL, Sharpe PT. Role of *Dlx-1* and *Dlx-2* genes in patterning of the murine dentition. *Development*, 1997; 124(23): 4811-18.
9. Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofac Res*, 2007; 10(4): 237-44.
10. Thesleff I, Vaahtokari A, Vainio S, Jowett A. Molecular mechanisms of cell and tissue interactions during early tooth development. *Anat Rec*, 1996; 245(2): 151-61.
11. Nieminan P. Gene expression in tooth. (Çevrimiçi) <http://bite-it.helsinki.fi/> Erişim Tarihi: 20 Şubat 2007.
12. Chen Y, Bei M, Woo I, Satokata I, Maas R. *Msx1* controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis. *Development*, 1996; 122(10): 3035-44.
13. Chen J, Lan Y, Baek J, Gao Y, Jiang R. Wnt/beta-catenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development. *Dev Biol*, 2009; 334(1): 174-85.
14. Ogawa T, Kapadia H, Feng JQ, Raghoebar R, Peters H, D'Souza RN. Functional consequences of interactions between *Pax9* and *Msx1* genes in normal and abnormal tooth development. *J Biol Chem*, 2006; 281(27): 18363-69.
15. Cobourne MT, Hardcastle Z, Sharpe PT. Sonic hedgehog regulates epithelial proliferation and cell survival in developing tooth germ. *J Dent Res*, 2001; 80(11): 1974-79.
16. Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev*, 2000; 92(1): 19-29.
17. Aberg T, Wang XP, Kim JH, Yamashiro T, Bei M, Rice R, Ryoo HM, Thesleff I. *Runx2* mediates FGF signaling from epithelium to mesenchyme during tooth morphogenesis. *Dev Biol*, 2004; 270(1): 76-93.
18. Shimo T, Wu C, Billings PC, Piddington R, Rosenbloom J, Pacifici M, Koyama E. Expression, gene regulation, and roles of *Fisp12/CTGF* in developing tooth germs. *Dev Dyn*, 2002; 224(3): 267-78.
19. Lesot H, Brook AH. Epithelial histogenesis during tooth development. *Arch Oral Biol*, 2009; 54 Suppl 1: S25-33.
20. Camilleri S, McDonald F. *Runx2* and dental development. *Eur J Oral Sci Biol*, 2006; 114(5): 361-73.
21. Provenza D.V. Fundamentals of oral histology and embryology. Philadelphia:

Lippincott Company, 1972, p.65-106.

22. Sicher H, Bhaskar S.N. Orban's oral histology and embryology. 7th ed., Saint Louis: Mosby Company, 1972, p.17-37.

23. Avery J. K. Essentials of oral histology and embryology. Saint Louis: Mosby Year Book, 1992, p.51-69.

Yazışma Adresi

Pelin Barlak

İstanbul Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Pedodonti A.D.

34093 Çapa-Fatih/İstanbul

Tel: 0212 4142020 -30400

e-posta: barlakpelin@gmail.com