

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220331.1741.011.html\(2022-04-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220331.1741.011.html(2022-04-01))

## Dlx 基因调控颌面部发育的研究进展\*

张艺馨<sup>1</sup>综述,温秀杰<sup>1,2△</sup>审校

(1. 西南医科大学附属口腔医院正畸科,四川泸州 646000;2. 重庆瑞泰口腔医院正畸科 401121)

**[摘要]** 远端较小同源盒(Dlx)基因属于同源盒基因家族的一员,在脊椎动物生物学的各个方面发挥着重要的调节作用,包括控制肢体的形成、神经元亚群的分化及与神经嵴相关的各种功能。大量研究表明,Dlx 基因可以通过调控成牙、成骨过程,影响上下颌骨、腭和牙等的发育,在颌面部发育中发挥至关重要的作用。本文就 Dlx 基因家族对颌面部发育的调控作用与机制的最新研究进展进行综述,以期口腔医学领域组织工程再生的研究提供新思路。

**[关键词]** 远端较小同源盒基因;同源盒基因;颌面部发育;成骨发育;成牙发育

**[中图分类号]** R394 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2678-04

## Research progress on Dlx homeobox gene regulating maxillofacial development\*

ZHANG Yixin<sup>1</sup>, WEN Xiujie<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Orthodontics, the Affiliated Stomatology Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Orthodontics, Chongqing Ruitai Stomatological Hospital, Chongqing 401121, China)

**[Abstract]** The distal-homeobox (Dlx) gene belongs to a member of the homogenous box gene family and plays an important regulatory roles in various aspects of vertebrate biology, including the control of limb formation, differentiation of neuronal subgroups and various functions associated with the neural crest. Numerous studies have shown that the Dlx genes can play a crucial role in the development of the mandible and maxilla, palate and teeth by regulating the processes of odontogenesis and osteogenesis. This paper reviews the latest research progress on the regulatory role and mechanism of Dlx gene family on maxillofacial development in order to provide the new ideas for the research on tissue engineering regeneration in stomatological medicine domain.

**[Key words]** distal-homeobox genes; homogenous box gene; maxillofacial development; osteogenesis; odontogenesis

脊椎动物颌面部发育是一个复杂的过程,额鼻突、成对的上下颌突这 5 个不同的突起需要以特定的速度和协调一致的方式生长,然后在中线融合形成正常的面部结构<sup>[1]</sup>。颌面部的发育是上皮和间充质相互作用的结果,在这一复杂过程中涉及一系列信号分子和转录因子。其中同源盒基因家族的成员远端较小同源盒(distal-homeobox, Dlx)基因是参与颌面发育的关键因子。Dlx 基因是编码同源域转录因子的同源盒基因,首次发现于黑腹果蝇,经鉴定与果蝇远端缺失基因(distal-less, Dll)同源。Dlx 基因在脊椎动物中的研究已有多年,研究者对 Dlx 基因的表达、功能及其基因组位置的了解集中在脊椎动物。Dlx 基因在小鼠和人类中包含 6 个成员 Dlx1、Dlx2、Dlx3、Dlx4、

Dlx5、Dlx6,通过 Dlx1/Dlx2、Dlx3/Dlx4、Dlx5/Dlx6 组合成对,形成位置紧密、聚集转录的 3 个基因簇,而成对的 Dlx 基因表达相似,表明其受共同的表达机制控制<sup>[2]</sup>。TAN 等<sup>[3]</sup>研究表明,在哺乳动物中 Dlx 是作为基因转录的抑制因子或激活因子作用于靶基因,并且 6 个成员的基因表达分析已经在神经系统、神经嵴衍生物、鳃弓和发育中的附属物中得到证实,具有多种发育作用,包括控制肢体的形成、神经元亚群的分化及与神经嵴相关的各种功能等,并且这些功能在许多动物中都得到了保留,是一种高度保守的转录因子<sup>[3]</sup>。随着研究的不断深入,学者们发现 Dlx 基因在颌面部发育发挥重要作用,本文就 Dlx 基因调控颌面部发育的最新研究进展进行综述。

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81970906);四川省科技计划项目(2019YJ0689)。 作者简介:张艺馨(1997-),在读硕士研究生,主要从事牙发育与组织再生研究。 △ 通信作者, E-mail: wenxiujie@tom.com。

## 1 Dlx 基因与颌面部发育

Dlx 基因在形成颌面部的突起中重叠、嵌套表达,其 Dlx 基因表达模式和调控机制在组织颌面结构和进化中起关键作用<sup>[4]</sup>。当 Dlx 蛋白编码区的突变常常导致人类颌面部发育不良,如颌骨畸形、唇腭裂、牙发育异常等。

Dlx 基因在胚胎期的颅神经嵴细胞中的表达提供了颌骨形成过程中的模式信息<sup>[5-6]</sup>。上下颌骨人骨膜源性细胞的基因表达存在明显差异,主要表现为同源框基因(Homeobox gene, Hox)和 Dlx 家族基因的高表达,引导骨骼系统和其他结缔组织发育,也共同决定细胞外基质组织、胶原形成和对生长因子等的反应<sup>[7]</sup>。DAI 等<sup>[8]</sup>有研究显示,Dlx1 或 Dlx2 突变的小鼠出现了明显的颌面部畸形,说明 Dlx1 和 Dlx2 决定着颌面骨骼形态的后续发育和表型。有研究发现,Dlx 基因的敲除会改变鳃弓的位置信息,并导致同源性转变,从而改变上颌和下颌的特征<sup>[9-10]</sup>。

由于 Dlx 基因之间功能存在冗余,Dlx 基因单一纯合子突变小鼠显示出不同的腭裂外显率,而某些 Dlx 基因复合杂合子缺失导致腭裂的外显率为 100%<sup>[11-12]</sup>。Dlx1/Dlx2 双纯合子缺失小鼠具有完全的显性的继发性腭裂<sup>[13]</sup>。Dlx4 在小鼠腭架的间质中表达,当小鼠的 Dlx4 基因发生一个特异性突变(c. 546delG)将导致常见的唇腭裂。WU 等<sup>[14]</sup>研究结果显示,在 1 例患有双侧唇腭裂和轻微畸形特征的母亲和患儿中发现了 Dlx4 突变<sup>[14]</sup>。Dlx5 纯合子缺失小鼠通常患有继发性腭裂,腭骨水平板缺失,软腭缩短,鼻和上颌骨较短等<sup>[15]</sup>。林家玮等<sup>[16]</sup>在一项对以腭裂为特征的先天性发育畸形 Pierre-robin 序列征患者的基因分析中发现,Dlx5 的 1 个高度保守的功能区发生了突变,由此提出了 Dlx5 基因的失调导致了腭畸形的假设。

Dlx1 和 Dlx2 是最早被鉴定为有助于牙源性模式形成的基因,其突变仅干扰上颌磨牙的发育,但门牙和下颌磨牙正常,表明不同形状牙齿在颌骨不同位置的发展是由独立的遗传途径而决定<sup>[17]</sup>。Dlx2 的过表达破坏了上颌和下颌磨牙和切牙的牙骨质形成,有可能其他 Dlx 基因的表达,如 Dlx1 和 Dlx5 可能弥补 Dlx2 的缺失,但并不能抑制 Dlx2 过表达的作用<sup>[18]</sup>。Dlx3 定位于 17q21.33,对腺体、牙齿和毛囊等器官的发育有明显影响,有研究报道,在牙-毛-骨性综合征家族中出现了 4 bp 的 Dlx3 基因缺失,其特征是头发、牙釉质和牙本质发育不良,以及骨质密度高<sup>[19]</sup>。

## 2 Dlx 调控颌面部发育的机制研究

Dlx 基因对颌面部发育至关重要,目前 Dlx 基因对颌面部发育调控作用机制的研究已经取得很多成果,特别是针对 Dlx 基因影响颌面部成骨发育和成牙发育这两方面发育机制。

### 2.1 Dlx 基因调控成骨发育的机制

Dlx 基因能够有效地激活成骨过程中相关因子的表达。过表达 Dlx2 通过增加 II 型胶原和聚集蛋白的积累来增强早期软骨细胞分化,也可以通过抑制胶原酶降解聚集蛋白的表达来干扰后期软骨细胞分化<sup>[20]</sup>。原位骨组织的 Dlx3 免疫组织化学检测显示,Dlx3 在前成骨细胞、成骨细胞和骨细胞中表达,促进人 I 型胶原蛋白、碱性磷酸酶、成骨转录因子、锌指蛋白和骨钙素等的表达及钙化基质的形成<sup>[21]</sup>。Dlx3 是成骨转录因子的上游调控因子,也是肌源性分化的负调控因子,Dlx3 通过诱导关键的成骨转录因子部分抑制成肌分化,微 RNA(microRNAs, miRNA)-133a 和 miRNA-133b 对 Dlx3 的负调控则是一种新的促肌性刺激可以阻断 Dlx3 的成骨表达<sup>[22]</sup>。然而,也有研究提供了相反的证据,该研究报道神经嵴 Dlx3 的缺失增加了颌面骨的骨形成和矿化,提示 Dlx3 抑制成骨细胞分化的作用<sup>[23]</sup>。有研究结果显示,Dlx5 是成骨分化的主控调控因子,其直接控制多个成骨相关基因的转录,包括碱性磷酸酶、骨钙素、成骨转录因子、锌指蛋白等,从而影响整个成骨过程<sup>[24-25]</sup>。在胚胎期,内皮素 1 与 G 蛋白偶联受体结合信号会激活下游 Dlx5 和 Dlx6,诱导下颌骨和上颌骨的分化,并调控下颌骨中 Meckels 软骨的形成,从而影响下颌骨的发育<sup>[26]</sup>。

### 2.2 Dlx 基因调控成牙发育的机制

根据同源盒基因在第一鳃弓间质的空间限制表达,提出了一种牙源性同源盒基因编码牙列模式,而 Dlx 基因特异性地参与了牙齿发育的模式<sup>[27]</sup>。有研究发现,Dlx1 和 Dlx2 基因全突变的新生小鼠没有上颌磨牙,而所有其他的牙齿都存在,推测这种表型可能是由于间充质的缺陷,牙源性细胞被重组为软骨细胞,导致上颌磨牙被异位软骨取代<sup>[28]</sup>。LÉZOT 等<sup>[29]</sup>研究报道,在牙根形成初期,Dlx2 在磨牙和切牙根尖上皮细胞中表达明显,可能是上皮细胞起源的成牙骨质细胞亚群参与根形态发生和成牙骨质形成的标志。Dlx2 过表达小鼠出现切牙交叉咬、牙根缩短、牙骨质沉积增加、牙周韧带紊乱、牙槽骨骨质疏松等牙齿异常,说明 Dlx2 过表达可能会改变小鼠的牙槽骨、牙骨质和牙周韧带表型<sup>[18]</sup>。此外,在牙乳头干细胞过表达 Dlx2 还可用于牙本质再生<sup>[30]</sup>。Dlx3 在牙源性谱系中表达,是牙源性分化、矿化的关键转录因子<sup>[31]</sup>。有研究表明,Dlx3 的缺失或突变可能通过改变牙本质涎磷蛋白的表达而导致牙本质缺陷<sup>[32]</sup>。体外研究发现,Dlx 3 可通过 H19/miRNA-675 轴表观遗传学调控人牙髓干细胞成牙分化,并可增加碱性磷酸酶、牙本质涎磷蛋白、牙本质基质蛋白 1 和巢蛋白的表达水平<sup>[33]</sup>。YANG 等<sup>[34]</sup>研究报道,在牙齿发育过程中,Dlx5 可以通过上调牙乳头干细胞中的组蛋白去甲基化酶来促进牙本质分化,而 Dlx5 在牙齿间叶中的表达需要肌节同源基因 1(muscle segment homeobox, Msx1),通过 Msx1 和 Dlx5 协同作用从而调节牙齿和

牙槽骨发育。有研究发现, *Dlx1/2*、*Dlx3* 和 *Dlx6* 的协同表达是通过直接调控成釉细胞分化调控釉质形成的关键<sup>[29]</sup>。

### 3 结语与展望

*Dlx* 基因已被证明在颌面部生长发育中起着至关重要的作用,其作用过程与机制、与其他因子的相互作用已取得很多研究成果,但关于其潜在调控作用与机制仍有待研究发现。*Dlx* 基因家族中存在大量的功能冗余,单个基因的突变分析还无法证明 *Dlx* 蛋白对发育的完全控制。*Dlx* 基因的敲除导致上下颌骨同源性转变是取决于每个 *Dlx* 基因的独特蛋白质特性(定性)还是 *Dlx* 总剂量(定量)还有待确定;*Dlx* 基因在不同细胞谱系中促进分化的作用及细胞增殖和分化之间存在密切联系,需要通过研究与核心细胞周期调控因子相互作用,更全面地了解 *Dlx* 蛋白在发育过程中的功能;*Dlx* 基因家族与其他同源盒基因在骨形成过程中协同工作,未来还需深入探明 *Dlx* 基因家族在上下颌骨中骨形成过程中的具体作用。

综上所述,随着技术的不断发展,研究的深入,*Dlx* 基因家族的对颌面部生长发育调控与分子信号机制将进一步明确,从而对口腔医学领域中骨再生、牙再生组织工程应用等奠定理论基础。

### 参考文献

- [1] YUAN Y, CHAI Y. Regulatory mechanisms of jaw bone and tooth development[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2019, 133: 91-118.
- [2] SUMIYAMA K, TANAVE A. The regulatory landscape of the *Dlx* gene system in branchial arches; shared characteristics among *Dlx* bigene clusters and evolution[J]. *Dev Growth Differ*, 2020, 62(5): 355-362.
- [3] TAN Y, TESTA J R. *DLX* genes: roles in development and cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 3005-3021.
- [4] 毕玉杰, 张春阳. *DLX* 基因家族在颅骨及脑组织中表达的研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2019, 51(6): 662-664.
- [5] PARADA C, CHAI Y. Mandible and tongue development[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2015, 115: 31-58.
- [6] DAI J, KUANG Y, FANG B, et al. The effect of overexpression of *Dlx2* on the migration, proliferation and osteogenic differentiation of cranial neural crest stem cells[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(8): 1898-1910.
- [7] GROENEVELDT L C, HERPELINCK T, MARÉCHAL M, et al. The Bone-Forming properties of Periosteum-Derived cells differ between harvest sites [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 554984-555001.
- [8] DAI J, SI J, ZHU X, et al. Overexpression of *Dlx2* leads to postnatal condyle degradation [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1624-1630.
- [9] DEPEW M J, LUFKIN T, RUBENSTEIN J L. Specification of jaw subdivisions by *Dlx* genes [J]. *Science*, 2002, 298(5592): 381-385.
- [10] SHIMIZU M, NARBOUX-NÈME N, GITTON Y, et al. Probing the origin of matching functional Jaws; roles of *Dlx5/6* in cranial neural crest cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14975-14990.
- [11] DEPEW M J, SIMPSON C A, MORASSO M, et al. Reassessing the *Dlx* code; the genetic regulation of branchial arch skeletal pattern and development [J]. *J Anat*, 2005, 207(5): 501-561.
- [12] HAN J, MAYO J, XU X, et al. Indirect modulation of *Shh* signaling by *Dlx5* affects the oral-nasal patterning of palate and rescues cleft palate in *Msx1*-null mice[J]. *Development*, 2009, 136(24): 4225-4233.
- [13] JEONG J, CESARIO J, ZHAO Y, et al. Cleft palate defect of *Dlx1/2*-/- mutant mice is caused by lack of vertical outgrowth in the posterior palate[J]. *Dev Dyn*, 2012, 241(11): 1757-1769.
- [14] WU D, MANDAL S, CHOI A, et al. *DLX4* is associated with orofacial clefting and abnormal jaw development[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(15): 4340-4352.
- [15] SUGII H, GRIMALDI A, LI J, et al. The *Dlx5*-*FGF10* signaling cascade controls cranial neural crest and myoblast interaction during oropharyngeal patterning and development[J]. *Development*, 2017, 144(21): 4037-4045.
- [16] 林家玮, 沈卫民. 孤立性 Pierre-robin 序列征相关致病基因的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(8): 460-463.
- [17] PANTALACCI S, GUÉGUEN L, PETIT C, et al. Transcriptomic signatures shaped by cell proportions shed light on comparative developmental biology[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 29-54.
- [18] DAI J, SI J, OUYANG N, et al. Dental and periodontal phenotypes of *Dlx2* overexpression in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2443-2450.

- [19] WHITEHOUSE L E, SMITH C L, POULTER J A, et al. Novel DLX3 variants in amelogenesis imperfecta with attenuated tricho-dento-osseous syndrome[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(1): 182-191.
- [20] ZHANG J, ZHANG W, SHI J, et al. Dlx2 over-expression enhanced accumulation of type II collagen and aggrecan by inhibiting MMP13 expression in mice chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 528-535.
- [21] LI J, LIN Q, LIN Y, et al. Effects of DLX3 on the osteogenic differentiation of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 232-240.
- [22] QADIR A S, LEE J, LEE Y S, et al. Distal-less homeobox 3, a negative regulator of myogenesis, is downregulated by microRNA-133[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 2226-2235.
- [23] DUVERGER O, ISAAC J, ZAH A, et al. In vivo impact of Dlx3 conditional inactivation in neural crest-derived craniofacial bones [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(3): 654-664.
- [24] YANG H, CAO Y, ZHANG J, et al. DLX5 and HOXC8 enhance the chondrogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla via LINC01013[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 271-287.
- [25] VU T H, TAKECHI M, SHIMIZU M, et al. Dlx5-augmentation in neural crest cells reveals early development and differentiation potential of mouse apical head mesenchyme[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2092-2107.
- [26] FABIK J, PSUTKOVA V, MACHON O. The mandibular and hyoid Arches-From molecular patterning to shaping bone and cartilage[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7529-7563.
- [27] 王晔, 赵晶晶, 汪饶饶. 小鼠上下颌第一磨牙牙胚的基因表达差异[J]. *现代口腔医学杂志*, 2017, 31(2): 74-78, 73.
- [28] THOMAS B L, TUCKER A S, QUI M, et al. Role of Dlx-1 and Dlx-2 genes in patterning of the murine dentition [J]. *Development*, 1997, 124(23): 4811-4818.
- [29] LÉZOT F, THOMAS B, GREENE S R, et al. Physiological implications of DLX homeoproteins in enamel formation [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 216(3): 688-697.
- [30] YU S, ZHAO Y, MA Y, et al. Profiling the secretome of human stem cells from dental apical papilla [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(6): 499-508.
- [31] LEE S H, OH K N, HAN Y, et al. Estrogen receptor  $\alpha$  regulates Dlx3-Mediated osteoblast differentiation [J]. *Mol Cells*, 2016, 39(2): 156-162.
- [32] DUVERGER O, ZAH A, ISAAC J, et al. Neural crest deletion of Dlx3 leads to major dentin defects through down-regulation of Dspp [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 12230-12240.
- [33] ZENG L, SUN S, DONG L, et al. DLX3 epigenetically regulates odontoblastic differentiation of hDPCs through H19/miR-675 axis [J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 102: 155-163.
- [34] YANG H, FAN J, CAO Y, et al. Distal-less homeobox 5 promotes the osteo-/dentinogenic differentiation potential of stem cells from apical papilla by activating histone demethylase KDM4B through a positive feedback mechanism [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374(1): 221-230.

(收稿日期: 2021-10-31 修回日期: 2022-03-30)

(上接第 2677 页)

- [35] CHEN H, LI H, LIU Z, et al. In vitro and in vivo effects of the Polymyxin-Vorinostat combination therapy against multidrug-resistant gram-negative pathogens [J]. *Microb Drug Resist*, 2020, 26(9): 1108-1119.
- [36] KUTI J L, WANG Q, CHEN H, et al. Defining the potency of amikacin against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* derived from Chinese hospitals using CLSI and inhalation-based breakpoints [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 783-790.
- [37] 汪毓君, 喻莉. 多粘菌素静滴联合雾化吸入对鲍曼不动杆菌感染性 VAP 患者炎症反应进程的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(19): 2645-2648.
- [38] 张伟, 詹明华, 时东彦, 等. 2017—2019 年河北省 CRPA 临床分布特征及耐药性分析 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(8): 1338-1341, 1346.

(收稿日期: 2021-11-05 修回日期: 2022-03-29)