





Embriyonik Gelişim Sırasında Vücut Eksenlerinin Oluşumu

Formation of Body Axes During Embryonic Development

Gizem Kaya¹ , Leman Sencar¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim, Adana, Turkey

ABSTRACT

Different dynamic processes and numerous molecular mechanisms play a role in the body development process. Gastrulation, which occurs in the 3rd week of embryonic development, is the process of formation of the trilaminar germ disc from the bilaminar germ disc. Gastrulation is also a process that determines the formation of body axes. The formation of body axes is very important for embryonic development. Before and throughout gastrulation, the anteroposterior (AP), dorsoventral (DV) and left-right (LR) body axes are formed. There are two signaling centers in the mammalian embryo, one in the primitive node and the other in the anterior visceral endoderm (AVE). The primitive node expresses *Nodal*, *Chordin*, and *Noggin*, while the AVE expresses several genes (*OTX2*, *LIM1*, and *HESX1*) required for head formation. *Nodal*, a member of the *TGF-β* family, is the main regulator of primitive line and mesoderm formation and is very important for axis formation in embryonic development. The primitive streak expresses transcription factors and many specific genes. *BMP*, expressed by the primitive node, has an important role in the formation of the dorsal part of the body. Right-left asymmetry begins with cell-cell interactions that occur in the primitive node during gastrulation. *Pitx 2*, the transcription factor that is a major determinant of the left side, is strongly expressed on the left side. Another important genes on the left side are *Lefty 1* and *Lefty 2*, which are members of the *TGF-β* family. In research to date, the genes that control the development of the right side of the embryo are not as well defined as those on the left side. In this review, how the body axes (anterior-posterior, dorsal-ventral and left-right) are formed during embryonic development and the signaling molecules involved in this development are explained.

Keywords: Gastrulation, axis formation, primitive streak, laterality.

ÖZET

Farklı dinamik süreçler ve çok sayıda moleküler mekanizma vücut gelişim sürecinde rol oynamaktadır. Embriyonik gelişimin 3. haftasında gerçekleşen gastrulasyon bilaminar germ diskinden trilaminar germ diskin oluşma sürecidir. Gastrulasyon aynı zamanda vücut eksenlerinin oluşumunu belirleyen bir süreçtir. Vücut eksenlerinin oluşumu embriyonik gelişim için oldukça önemlidir. Gastrulasyon öncesinde ve gastrulasyon boyunca anteroposterior (AP), dorsoventral (DV) ve sol-sağ (LR) vücut eksenleri oluşur. Memeli embriyosunda biri primitif düğümde, diğeri anterior visseral endoderimde (AVE) olmak üzere iki sinyal merkezi bulunmaktadır. Primitif düğüm *Nodal*, *Chordin* ve *Noggin*'i eksprese ederken, AVE ise baş oluşumu için gerekli olan çeşitli genleri (*OTX2*, *LIM1* ve *HESX1*) eksprese eder. *TGF-β* ailesinin bir üyesi olan *Nodal* ise primitif çizgi ile mezoderm oluşumunun ana düzenleyicisidir ve embriyonik gelişimde eksen oluşumu için oldukça önemlidir. Primitif çizgi transkripsiyon faktörlerini ve çok sayıda spesifik geni ifade eder. Primitif düğüm tarafından eksprese olan *BMP* vücudun dorsal kısmının oluşumunda önemli role sahiptir. Sağ-sol asimetrisi gastrulasyon sırasında primitif düğümde gerçekleşen hücre-hücre etkileşimleri ile başlar. Sol tarafın ana belirleyicisi olan transkripsiyon faktörü olan *Pitx 2*, sol tarafta güçlü bir şekilde eksprese edilir. Sol taraftaki bir diğer önemli genler ise *TGF-β* ailesinin üyeleri olan *Lefty 1* ve *Lefty 2*'dir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda embriyonun sağ tarafının gelişimini kontrol eden genler sol tarafta olduğu kadar iyi tanımlanmamıştır. Bu derlemede, embriyonik gelişim sırasında vücut eksenlerinin (anterior-posterior, dorsal-ventral ve sol-sağ) nasıl oluştuğu ve bu gelişimde yer alan sinyal molekülleri anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Gastrulasyon, eksen oluşumu, primitif çizgi, lateralite.

Giriş

Memelilerde gelişim fertilizasyonla başlar, zigotun blastomerleri oluşturmak üzere meydana gelen mitotik hücre bölünmeleri ile devam eder¹. Gelişim sürecinde, zigot karmaşık bir süreçten geçerek, olgun bir vücut



planına ve işlevsel organ sistemlerine sahip bir embriyoya dönüşür². Farklı eksenlerin nasıl ortaya çıktığını anlamak için, embriyonik gelişimi anlamak esastır. Embriyo, gelişimine yaklaşık 100 µ çapında bir diploid hücre olarak başlar³. Erken gelişim sırasında her 12 saatte bir bölünme meydana gelmektedir⁴. İlk üç yarıklanmanın ardından morfolojik olarak benzerlik gösteren toplam sekiz blastomer oluşur ve bu hücreler sıkıca biraraya gelerek kompaksiyon sürecine girerler⁵. Kompaksiyonla birlikte blastomerlerde apikal-bazal kutuplaşma meydana gelir ve bu blastomerlerin çeşitli membran ve sitoplazmik elemanları embriyonun apikal-yüzey ekseninden merkezi-bazal eksenini boyunca kutuplaşma gösterirler. Zigotun bölünmesi, daha sonra kaviteye uğrayan, morula olarak bilinen kompakt bir 16 hücreli yapının oluşumuyla sonuçlanır. Erken blastokist aşamasına kadar tüm memeli embriyoları morfoloji olarak oldukça benzerdir⁶. 16 hücreli aşamada embriyonun merkezinden dışarıya doğru ilk asimetri ekseninin ortaya çıktığı söylenebilir. Bu aşamada ilk kez birbirinden konum ve özellik olarak farklı iki tip hücre ortaya çıkar⁷.

Gelişimin erken evresinde olan blastokistin dış polar tek hücreli tabakası, blastoseli çevreleyen trofoektoderm (TE) ve iç hücre kümesi (ICM) adı verilen küçük bir polar olmayan hücre kümesi olarak bilinir. Daha sonra, ICM, geç blastokist aşamasında epiblast ve hipoblast olmak üzere iki hücre soyuna gelişir⁸. İki taraflı vücut planı, genel olarak gastrulasyon olarak adlandırılan bir sürecin parçası olarak erken embriyogenez sırasında oluşturulur⁹. Embriyolojide gastrulasyon, bir embriyonun erken gelişim sırasında bilaminar germinal diskinden (hipoblast ve epiblast) trilaminar germinal diskinde (endoderm, mezoderm ve ektoderm) dönüştüğü bir süreçtir. Bu dönüşüm embriyonik gelişimin üçüncü haftasında gerçekleşir. Gastrulasyonun başlangıcında epiblast tabakasının kaudal ucunda primitif çizgi meydana gelir. Embriyonik diskin kaudalinde, dorsal yüzde primitif çizgi gittikçe uzar. Embriyonun kranial ucunun gastrulasyon sürecinin başlangıcında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Primitif çizgi boyunca hareket eden hücreler hipoblastı iteleyerek onun yerini alır ve endoderme dönüşür. İnvagine olan diğer hücre grubu, ikinci katman olan mezoderme dönüşmek üzere epiblast ve endoderm arasındaki boşluğa girecektir. Son olarak, epiblast tabakasında kalan hücreler en dış tabaka olan ektoderme dönüşecektir¹⁰.

Çeşitli sinyal yolları, gastrulasyon sırasında bireysel hücre hareketlerini sıkı bir şekilde kontrol eder. Bu yollar hücrelerin çoğalmasını, şekillenmesini, kaderini ve göçünü doğru yerlere yönlendirir. Gastrulasyon öncesinde ve sırasında anterior-posterior (A-P), dorsoventral (D-V) ve sol-sağ (L-R) vücut eksenleri oluşmaktadır¹⁰. Epiblast hücreleri, gelecekteki vücudun tüm hücrelerini oluştururken, ekstraembriyonik dokuların her ikisi de uterusdaki embriyo gelişimine destek sağlamak ve A-P eksenini oluşturmak için kritik öneme sahiptir⁹. Bu vücut eksenlerinin kurulması, moleküler bir sinyal düzenlemesi ile meydana gelir. Gastrulasyon sürecinde oluşan anomaliler, belirli moleküler yollardaki bozukluklardan kaynaklanmakta ve belli klinik durumlara neden olmaktadır.

Embriyo blastokist aşamasına kadar kültür ortamında yaşatılıp görüntülenebildiğinden, eksenlerin nasıl kurulduğu nispeten iyi öğrenilmiştir. Bununla birlikte, blastokist uterusu implante olduktan sonra erişilemez hale gelir ve bu nedenle A-P eksenini oluşumuna yol açan olayları takip etmek zorlaşır¹¹. Günümüzde vücut eksenlerinin oluşumu üzerine en çok araştırma Drosophila ve omurgalılarda yapılmıştır. Eksen oluşumu, bir dizi genin ve sinyal yollarının kontrollü düzenlemesi altında gerçekleştirilir. Bu sinyal yollarının aktivasyonu veya inaktivasyonu, sonuçta hücre kaderini, doku organizasyonunu ve morfolojisini belirleyen konumsal bilgi sağlar.

Anterior-Posterior Eksen Oluşumu

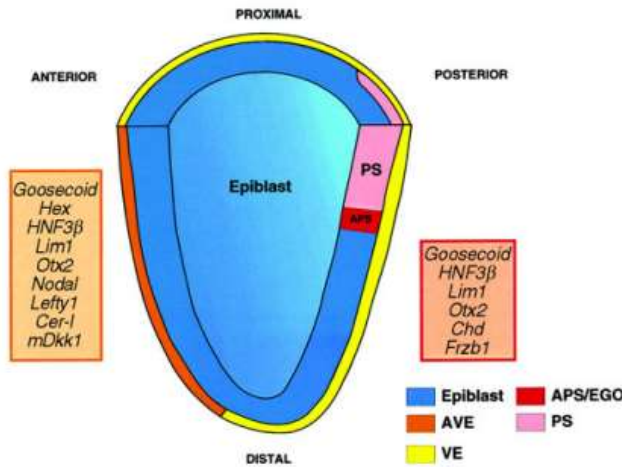
Gelişim sırasında hücreler, A-P, D-V ve sol-sağ olmak üzere üç vücut eksenini boyunca konumlanır. Memelilerin ana vücut eksenini olan A-P eksenini, vücudun başı, gövdesi ve kuyruğu boyunca tanımlanır. A-P eksenini, hayvanların tek yönlü hareket etmesine izin verdiği için evrimde ortaya çıkan ilk embriyonik eksenidir. Primitif çizgi ve düğümün kontrolü altında, belirli bir A-P pozisyonunun oluşması sağlanır. Bu süreç gastrulasyon sırasında başlatılır¹².

Memelilerde, A-P eksenini fertilizasyondan 5-6 gün sonra belirgin hale gelir. Gelişim sırasında önce embriyonun hayatta kalması ve modellenmesi için gerekli olan ekstraembriyonik dokular belirlenir. Pluripotent yapıda tüm fetal organların öncülerini içeren epiblasttan ayrılırlar. Uterusta implantasyon sırasında, embriyonik gelişimin 4-5.günleri arasında önemli morfolojik değişiklikler meydana gelir ve bu da epiblast ve ekstraembriyonik dokuların özel bir şekilde düzenlemesine yol açar¹³. Memeli embriyosunda biri

düğümde ve diğeri AVE'de olmak üzere iki sinyal merkezi bulunmaktadır. Primitif düğüm *Nodal*, *Chordin* ve *Noggin*'i eksprese ederken, AVE ise kafa oluşumu için gerekli olan çeşitli genleri eksprese eder. Bunlar arasında *Hesx-1*, *Lim-1* ve *Otx-2* transkripsiyon faktörlerinin yanı sıra parakrin faktör olan *Cerberus* da yer almaktadır¹⁴. AVE, düğümden önce oluşur ve primitif çizgi epiblastın anterior bölgesinin karşı tarafında oluşur. Gastrulasyon başladığında, tüm omurgalılarda anterior-posterior polarite *Hox* genlerinin ekspresyonuyla belirlenir. Transkripsiyon faktörlerini içeren homeo-alanı kodlayan *Hox* genleri, embriyoların arka beyinden kaudal uca kadar ön-arka eksenleri boyunca gelişimini kontrol eder¹⁵.

Primitif çizginin oluştuğu yer, hem A-P hem de D-V eksenlerin konumlanması için kritik öneme sahiptir. Primitif çizginin karşısında AVE'de ifade edilen moleküler belirteçlerin, konseptusun bir tarafında en az bir gün önce ifade edilmiş olduğu 1995 yılında Rosenquist ve Martin tarafından yapılan çalışmalarla bulunmuştur¹⁶. Bu gözlemler, A-P asimetrisinin ilk olarak gastrulasyonun başlamasından önce visseral endodermden kurulduğuna dair moleküler kanıtlar sağlamıştır ve ilk kez ekstraembriyonik dokuların modelleme etkilerinin bir kaynağı olabileceği öne sürülmüştür¹³.

A-P eksenin yönünü ve polaritesini belirleyen AVE adı verilen visseral endodermdeki özel bir hücre alt kümesidir. Bir sinyal merkezi olarak AVE; *Nodal*, *Brachyury* ve *Criptodahil* olmak üzere anahtar primitif çizgi belirteçlerinin ekspresyonunu karşı taraftaki epiblast bölgesine sınırlayarak primitif çizgiyi doğru bir şekilde konumlandırmak için önemli bir rol oynadığından, gelişimin başlarında işlevsel olarak da aktiftir¹⁷. AVE hücreleri, *Goosecoid*, *Otx2* ve *Hex* proteinlerini içeren homeodomain, LIM-homeodomain transkripsiyon faktörü *Lim1* ve *HNF3β* gibi transkripsiyon faktörlerini eksprese eder¹⁸. AVE hücrelerinin fonksiyonel olarak epiblastın modellenmesi, epiblast hücre hareketinin kontrolü, A-P eksen oluşumu ve ayrıca embriyonik katlanmada da rolü vardır¹⁹. AVE'nin bir diğer rolü ise, anterior ekstraembriyonik ektodermden *BMP4* ekspresyonunu azaltarak veya *BMP* ile *Wnt* aktivitesini inhibe ederek, posterior veya ventral gelişimin uyarılmasını lokal olarak inhibe etmektedir²⁰.



Şekil 1. Erken fare gastrulasındaki organizasyon merkezleri ve eksprese edilen genler¹⁸.

Yapılan çalışmalarda AVE'nin, yalnızca *Hex*'i ifade eden 5.5 günlük konseptusun distal ucunda bulunan endoderm hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu özel hücreler silindirik şekilleri ve *Hex*, *Lefty1* ve *Cer1* gibi karakteristik belirteçlerin ifadesiyle ayırt edilirler²¹. Visseral endodermin geri kalanından farklı olarak, DVE hücreleri sütun şeklindedir ve *Hbex* gibi transkripsiyon faktörlerini veya *Nodal* antagonisti *Lefty1* ve *Bmp*, *Nodal* ve *Wnt* antagonisti *Cer1* gibi salgılanan proteinleri kodlayan genlerin spesifik bir bölümünü eksprese eder (Şekil 1)¹³. Diil labeling yöntemini kullanan Beddington ve arkadaşları embriyonik gelişimin 5.5-6.günleri arasında, DVE hücrelerinin asimetric olarak embriyonun bir tarafına doğru hareket ettiğini ve bunun daha sonra anterior kutup haline dönüştüğünü bulmuşlardır²².

Yapılan birçok çalışmada *TGF β* ailesi üyelerinin gelişimsel sürece dahil olduğu gösterilmiştir. Bu ailenin bir üyesi olan *Nodal*'ın erken embriyonik gelişimde önemli rol oynadığı gösterilmiştir². Büyüme faktörü *Nodal*, primitif çizgi ve mezoderm oluşumunun ana düzenleyicisidir. Gastrulasyondan önce epiblasttaki *Nodal* sinyalleme genel ön-arka eksen şekillenmesinden sorumludur. *Nodal*, hem posterior epiblast genlerinin ekspresyonunu indükleyerek, hem de ekstraembriyonik ektodermin şeklini koruyarak epiblast ve ekstraembriyonik ektoderm arasındaki *Smad2* bağımsız karşılıklı etkileşimlere aracılık eder, böylece embriyoda posterior eksenin kaderini oluşturur. Ayrıca, epiblasttaki *Nodal* sinyalleme, visseral endodermin modellenmesinden sorumludur. Özellikle, visseral endodermdaki *Smad2*, epiblasttan gelen *Nodal* sinyallere aracılık ederek, anterior visseral endodermi indükler; bu altta yatan anterior epiblasttaki posterior gen ekspresyonunu baskılayarak embriyoda anterior kaderi belirler². Embriyonik gelişimin 5.gününde *Nodal*, epiblastın tamamında ifade edilir ve bu ifade, 6.5 günde primitif çizginin oluşacağı proksimal posterior epiblast ile aşamalı olarak sınırlandırılır²³. DVE ve AVE hücrelerinin etkisine esas olarak *Nodal* antagonistler *Cer1* ve *Lefty1* aracılık eder²⁴. *Nodal*'a ek olarak, *Wnt* sinyali (özellikle *Wnt3*) de primitif çizgi ve mezoderm oluşumunda yer alır. *Wnt* yolu, omurgalı embriyolarında hücre proliferasyonunu, hücre kaderini ve vücut eksenini kontrol eden majör bir embriyonik sinyal yoludur. Yapılan birçok çalışma *Wnt* sinyallemesinin veya β -*katenin* aktivitesinin birincil eksen polaritesinin birçok yönü üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. *Wnt* sinyali, fare birincil ekseninin gelişiminde birçok role sahiptir²⁵.

AVE'den hücre göçünü kontrol eden diğer bir gen, *Wnt* antagonisti *Dickkopf 1*'dir (*dkk1*). *Dkk1*, *Wnt* LRP5 reseptörlerine antagonistik olarak bağlanabilir ve böylece *Wnt* sinyal aktivitesini azaltabilir¹⁹. *Wnt* sinyali ve bu sinyalin inhibisyonu, A-P eksenin oryantasyonu için oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda, *Wnt3* ve β -*katenin* baskılanmış farelerde primitif çizginin oluşmadığı görülmüştür²⁵. β -*katenin* embriyoların dorsal bölgesinde yer alan maternal bir faktör olduğundan 'organizatör' oluşumunda ana rol oynar. β -*katenin*, omurgalılarda çoğu organizatör genin ekspresyonunu indükler²⁶. Ayrıca β -*katenin*; *Gooseoid*, *Chordin* ve *Noggin* gibi başlangıçtaki düzenleyici genlerin aktivasyonu için gereklidir²⁷. Memeli gelişiminde A-P eksenin uzamasını düzenleyen *Wnt* ligandlarından *Wnt1* ve *Wnt5a*, alt omurgalılarda eksenin uzamasını düzenler. *Wnt5a* kaybı, A-P eksenin ciddi şekilde kısalmasına ve ekstremitte kayıplarına neden olabilmektedir²⁸. *Xenopus*'taki çalışmalar, β -*katenin*'in, düzenleyici genlerin histon metilasyon durumunu değiştirmek için çok erken bölünme aşamalarında hareket ettiğini göstermektedir²⁹. Yapılan bir çalışmada, β -*katenin* baskılanmış fare embriyoları üretilmiş, *Hex* ve *Hex1*'in inaktive olduğu ve *Cerberus-like* ve *Lim1* ekspresyonlarının yanlış yerleşim gösterdiği ve embriyonik gelişimin 5.5 gününde ön-arka eksen oluşumunda anormallikler olduğu gözlenmiştir³⁰. *Otx2*, *Lim1*, *Gooseoid*, *Cerberus* ve *Hex* genlerinin ekspresyonu, primitif çizgi oluşmadan 12 saat önce epiblastın yaklaşık 1/3 ön kısmının altında yatan AVE' nin medial bir şeridi ile sınırlıdır. Primitif çizgi oluştuğunda, kalbin gelişeceği bölgedeki AVE' nin anterior ucu *Mrg1*'i ifade etmeye başlar ve biraz daha posteriora, oral ektoderm ve ön beyini oluşturacak epiblastın bulunduğu yerde, *Hex1* ifade edilir¹¹. Homeobox geni *Hex1*, erken embriyogenez sırasında AVE, anterior aksiyal mezoderm (AME) ve anterior nöral ektodermda (ANE) eksprese edilir. Yapılan fonksiyonel analizler, normal omurgalı kafa oluşumunda *Hex1*'in gerekliliğini göstermiştir. *Hex1*'den yoksun fareler, hipofiz displazisinin yanı sıra, ön beyindeki dorsal orta hat yapılarında, yani septum, korpus kallozum, anterior ve hipokampal komissürlerde anomaliler göstermiştir³¹.

1924 yılında, Spemann ve Mangold, gelişim biyolojisinde yer alan süreçleri anlamak için yaptıkları bir çalışmada amfibilerin dorsal blastopore dudagındaki organizasyon merkezini keşfettiler. Bu merkezin, gelişmekte olan embriyoda, gastrulasyon sırasında çevredeki hücrelerde morfogenezle etkileşime girme ve talimat verme yeteneğine sahip bir hücre kümesinden oluştuğunu bildirdiler. Embriyonun ventral tarafına nakledildiğinde ise merkez ikincil bir eksenin oluşumunu indüklediğini, merkezi sinir sisteminin, organların ve dokuların gelişimini ve ayrıca ana vücut ekseninin oluşumunu teşvik ettiğini gösterdiler. Spemann ve Mangold, daha sonra "Spemann organizatörü" olarak adlandırılan organizasyon merkezinin ilk kanıtlarını ve omurgalılarda gelişimindeki önemli rolünü buldular²⁷. Organizatör, transkripsiyon faktörlerini ve salgılanan molekülleri kodlayan, karmaşık düzenleyici yollarında yer alan çok sayıda spesifik geni ifade etmektedir. İfade edilen transkripsiyon faktörlerinden bazıları, homeodomain proteinleri olan *Gooseoid* (organizatörde keşfedilen ifade edilen ilk molekül), *Siamois*, *Xtwn*, *Pintallavis*, *Xotx2*, *Xlim1*, *Xbra*, *Xanf1/HNF3- β* , *Lim1* ve *Xnot*'tur. Tüm bu bileşenler salgılanan faktörlerin ekspresyonunu düzenleyecek ve bu da daha sonra yakındaki hücreleri modelleyecektir. Diğer faktörler arasında embriyonik hücre farklılaşmasını

indükleyebilen kemik morfogenetik proteinleri (BMP) antagonistleri, *Chordin*, *Noggin*, *Follistatin*, *ADMP*, *Xnr-1*, *-2*, *-3*, *-4*, *Cer*, *Antivin/Lefty*, *Frzb1*, *sFRP2*, *Crescent* ve *Dkk1* sayılabilir. Bu moleküller, büyüme faktörleriyle veya hücre dışı alandaki reseptörleriyle doğrudan etkileşime girerek üç büyüme faktörü sınıfı (BMP'ler, Wnt'ler ve Nodal) için antagonist olarak davranmaktadır²⁷. Primitif düğümde eksprese olan *Gooseoid* transkripsiyon faktörü tarafından aktive edilen *Chordin*, *Noggin* ve *Follistatin* ile birlikte *Bmp4* aktivitesini antagonize eder ve kranial mezoderm notokorda, somitlere ve somitomerlere dorsalize olmasını sağlar³².

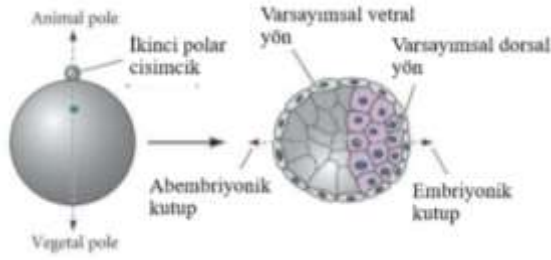
BMP, vücudun dorsal kısmının oluşumunda önemli role sahiptir. *BMP* sinyalinin yokluğunda, sadece anterior yapılar embriyonun daha büyük bölümüne dorsalize olur, bunun yerine kuyruğu oluşturacak hücreler gövde dokusu olarak gelişir. Tersine, *BMP* inhibitörlerinin inhibe edildiği modellerde posterior yapıların anterior yapılarla ventralize olduğu görülmüştür²⁹. Yapılan çalışmalarda *BMP* antagonistleri *Chordin* ve *Noggin*'in erken embriyogenez sırasında birbirlerini telafi ettiği gösterilmiştir. Her iki gen ürünü de çıkarıldığında, antero-posterior (ön beyin kusurları), dorso-ventral (daha hafif fenotiplerde holoprosensefali, notokord ve sklerotom kusurları) ve sol-sağ eksenlerin (kalp situsunun randomizasyonu) oluşumu etkilenmiştir. Bu nedenle primitif düğüm yani organizatör tarafından eksprese olan *BMP* antagonistleri *Chordin* ve *Noggin*, embriyodaki üç vücut ekseninin uygun şekilde özelleşmesi için gereklidir³³.

HNF3β ve *Lim1*, sırasıyla *winged helix* ve *Lim* homeodomain aileleri olmak üzere iki transkripsiyon faktörünü kodlar. Bu iki gen, gastrulasyondan önce epiblastı çevreleyen visseral endoderimde birlikte eksprese edilir. Embriyonik gelişimin 6.5 gününde *HNF3β* ve *Lim1*, anterior primitif çizgide ve AVE'de birlikte eksprese edilir. Her iki gen de düğümde embriyonik gelişimin 7.5 gününde eksprese edilir. Ancak aksiyel mezoderm türevlerinin yanı sıra bağırsakta ve ventral bölgede yalnızca *HNF3β* ekspresyonu korunur¹⁸. *Nodal*, primitif çizginin oluşmasını ve varlığını sürdürmesini sağlamaktadır. *HNF3β* da aynı zamanda düğümün varlığını sürdürmesinde katkıda bulunur, ön beyin ve ortabeyin gelişimini başlatır³². Kafa gelişimi sırasında *HNF3β* ile etkileşime giren *Nodal* geni için ekstraembriyonik bir gereklilik de gösterilmiştir¹¹. *HNF3β* genindeki hedeflenmiş bir mutasyon, kesin bir düğüm ve notokordun olmamasıyla sonuçlanır. Ayrıca, *HNF3β* eksikliği, uygun primitif çizgi uzamasının engellenmesine neden olur ve embriyonun gastrulasyonu tamamlanamaz³⁴.

Brachyury (*T*) geni omurgalılarda gastrulasyon ve soy spesifikasyonunun ilk belirteçlerinden biridir³⁵. *Brachyury* geninin varlığı hücrelerin primitif çizgiden göç edebilmeleri için şarttır. *Brachyury* transkripsiyon faktörü olarak işlev gören bir sekans spesifik DNA bağlayan bölgeye *T-box* denir ve *T-box* ailesi içerisinde 20'den fazla gen bulunmaktadır³². Embriyonun orta ve kaudal bölgelerinde dorsal mezodermin oluşması, düğüm, notokord prekürsör hücrelerinde ve notokordda eksprese olan *Brachyury* (*T*) geni tarafından kontrol edilir. Mezoderm spesifikasyonunun, en azından bir kısmının DNA bağlama transkripsiyon faktörlerinin *T-box* gen ailesinin üyeleri tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. Bunlardan ikisi, *T* ve *Tbx6*, gastrulasyon sırasında ilkel çizgide *Wnt3a* ile birlikte eksprese edilir. *Wnt3a*, gastrulasyon sırasında fare embriyosunun ilkel çizgisinde ifade edilen ve paraksiyel mezoderm gelişimi için gerekli olan bir sinyal kodlarıdır. Her iki gendeki mutasyonlar gövde ve kuyruk mezoderminin kaybına neden olur. *Tbx6* mutantlarında paraksiyel mezodermin yerine ektopik nöral tüpler oluşur. *T-box* içeren transkripsiyon faktörleri *Brachyury* veya *Tbx6*'dan yoksun embriyolar paraksiyel mezodermden de yoksundur³⁶. Yapılan çalışmalarda *T* geninde meydana gelen mutasyonların nadir görülen bir konjenital hastalık olan Kaudal Regresyon Sendromuna yol açtığı gösterilmiştir^{37,38}.

Dorsal-Ventral Eksen Oluşumu

Memelilerde dorsal-ventral eksen oluşum mekanizmaları hakkında bilinenler oldukça azdır. Farelerde ve insanlarda hipoblast, iç hücre kütesinin blastosist sıvısına maruz kalan tarafında oluşurken, dorsal eksen, trofoblastla temas halinde olan ICM hücrelerinden oluşur. Dolayısıyla embriyonun dorsal-ventral eksenini kısmen blastosistin embriyonik-abembriyonik eksenini tarafından tanımlanır. Embriyonik bölge ICM'yi içerirken abembriyonik bölge blastosistin ICM'nin karşısındaki kısmını oluşturur¹⁴(Şekil 2).



Şekil 2. Oositin hayvan-bitki eksenini ile blastokistin embriyonik-aembriyonik eksenini arasındaki ilişki¹⁴.

Embriyonun D-V eksenini, embriyonun daha dorsal dokularının ventral olanların aksine konseptusun şekli tarafından değil, primitif çizginin nerede oluştuğı ile belirlenir¹¹. *TGF β* ailesinin bir alt grubu olan kemik morfojenetik protein 4 (*BMP4*), embriyonik diskin her yerinde üretilir. *BMP* sinyallemesinin *Nodal* ve *Wnt3* ifadesini etkilediğı yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Ventral tarafta *BMP* ve *Wnt3* ligandları ektodermin epidermise kaderlenmesini artırır. D-V eksenini, ventral kaderi indükleyen *BMP* sinyaliyle belirlenirken, fibroblast büyüme faktörü (*FGF*) ve *Wnt3* sinyal yolları da işbirliğı ile A-P eksenini şekillenmesini kontrol eder. *FGF* ifadesi dorsalde sınırlıdır ve dorsal düzenleyiciyi uyarak D-V ekseninin gelişimine yardımcı olur. Dorsal hücre belirleyicileri, dorsal bölgede *Noggin*, *Follistatin* ve *Chordin*'i aktive ederek ve dorsal genler *nox/vent/ved*'in transkripsiyonel baskılayıcılarının sürecini baskılayarak organizatör tarafından korunur. Bu proteinler daha sonra mezodermin ventralize olmasına neden olur ve sonuçta böbrek, kan ve vücut duvarı mezodermi oluşacaktır³⁹.

Sağ ve Sol Eksen Oluşumu (Lateralite)

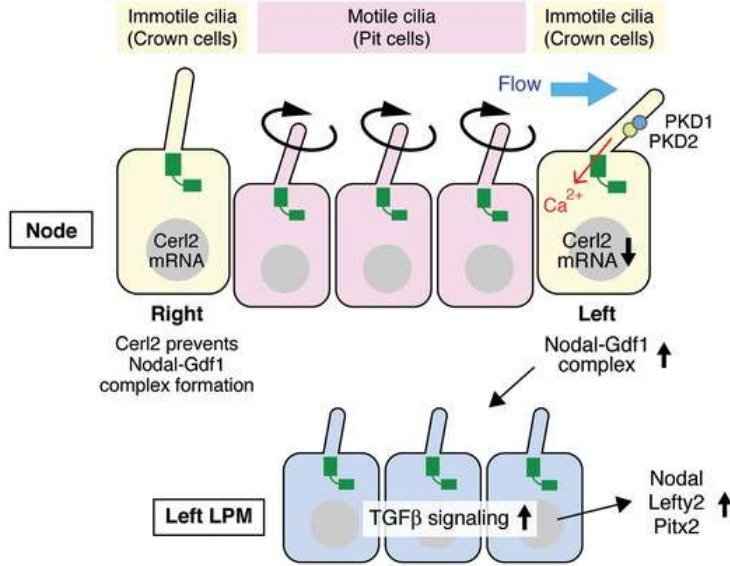
Omurgalılarda gastrulasyon zamanına kadar embriyo simetrik bir vücut planına sahiptir. Ancak bu simetri kalp, karaciğer, dalak ve bağırsak gibi çeşitli iç organların asimetrik yerleşimi veya eşleştirilmiş organların (beyin yarımküreleri ve akciğerler gibi) asimetrik gelişimi ile bozulur⁴⁰. Memeli vücudu simetrik değildir. Kalp, embriyonun orta hattında oluşmaya başlasa da göğüs boşluğunun sol tarafına doğru hareket eder ve sağa doğru kıvrılır. Dalak yalnızca karnın sol tarafında bulunur, karaciğerin ana lobu karnın sağ tarafında oluşur, kalın bağırsak karnın boşluğunu geçerken sağdan sola doğru kıvrılır ve sol akciğere göre sağ akciğerde bir lob daha bulunur¹⁴. Organogenez sırasında, göğüs ve karındaki eşleşmemiş organlar orta hatta gelişir ve sonra lateralize olur. Sol-sağ asimetrisinin ilk morfolojik belirtici, kalbin sağ taraflı döngüsüdür.

Anatomik olarak, L-R asimetrisi ilk olarak kalp tüpü oluşumu sırasında meydana gelen oryantasyon ile belirgin hale gelir ancak L-R asimetrisi somitogenez aşamasında *Lefty-1*, *Lefty-2*, *Nodal*, ve *Pitx2* gibi birkaç genin asimetrik ekspresyonu ile tespit edilebilir⁴¹. Primitif kalp tüpü her zaman ventral orta hattın sağına doğru kıvrılır. 6-8 somit aşamasında, embriyo A-P eksenini etrafında dönmeye başladıkça daha kapsamlı L-R asimetrisi ortaya çıkmaya başlar¹¹. Primitif çizginin ortaya çıkmasıyla primitif düğüm ve primitif çizgideki hücreler tarafından *FGF8* salgılanır. *FGF8*, L-R asimetrisinin primitif düğümünden lateral plak mezodermine transferinde rol oynamaktadır. *FGF8*, *TGF- β* süper ailesinin bir üyesi olan *Nodal*'in ekspresyonunu aktive eder³².

Sağ-sol eksen gelişiminde moleküler düzenlemeler

Memelilerde sol ve sağ taraflar arasındaki ayırım, primitif düğümün silyer hücrelerinde başlar. Silyumlar, yolk kesesi kavitesindeki sıvının sağdan sola akışına neden olur¹⁴. Civciv üzerine yapılan araştırmalar, düğümün dışındaki bölgelerin L-R eksenini oluşturmak için önemli olduğunu öne sürse de, farede primitif düğümün önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür⁴². Farede, primitif düğüm; dorsal ektodermal katman ve mezodermal hücrelerin ventral bileşeni olmak üzere iki hücre katmanını içerir. Ventral bileşen içinde, hücrelerin posterior uçlarında yer alan primer silyumlara sahip 200-300 hücre bulunur. Düğümün ortasındaki primer silyumlar hareketlidir⁴³. Daha önceleri, primer silyumların genellikle hareketsiz olduğu bilinirken, yapılan son çalışmaların sonuçları bu silyumların hareketli olduğunu göstermiştir. Düğüm akışı hipotezi, sol

determinantın düğümdeki primer silyumlar tarafından sol tarafa asimetric olarak dağıtıldığını ve gelişen embriyoda asimetric gen ekspresyonuna yol açtığını öne sürmektedir⁴². İmmotil (crown cells) silyumlar hareketsizdir. Motil silyalar, yukarıdan bakıldığında saat yönünün tersine yaklaşık 600 rpm'de döner ve immotil silya tarafından algılanan sola doğru bir sıvı akışı oluşturur⁴³.

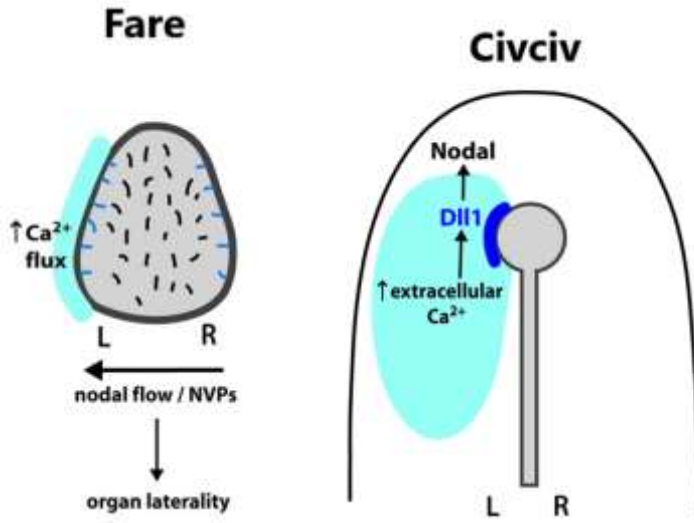


Şekil 3. Silyum hareketlerinin moleküler mekanizmaları⁴⁴.

TGFβ sinyali, birincil silyumlar tarafından düzenlenen sol-sağ asimetride rol oynar. *Cerl2*, *Nodal* ve *Gdf1* proteinleri immotil silyumlarda eksprese edilir. Taç hücrelerinin (perinodal) immotil silyaları, pit hücrelerinin hareketli silyalarının dönme hareketi tarafından oluşturulan sola doğru akışı algıladığında, sol taraftaki taç hücrelerinde *Cerl2* mRNA'sı degradasyona uğrar ve bu da *Nodal-Gdf1* heterodimerlerinin oluşumuna neden olur. *Nodal-Gdf1* heterodimerleri lateral plak mezoderminin sol tarafına gider ve *TGFβ* reseptörlerine bağlanarak *Lefty2* ve *Pitx2* dahil olmak üzere hedef genlerin ekspresyonu yoluyla sol taraf şekillenir (Şekil 3)⁴⁴. Primitif düğümde üretilen *Nodal* sinyali, embriyonun sol tarafındaki lateral plak mezodermi boyunca *Nodal* ekspresyonunun aktivasyonuyla sonuçlanırken, *Nodal* sağ taraftaki mezodermde eksprese edilmez. *Nodal*'ın yüksek seviyelerinin yanı sıra, sol tarafın ana belirleyicisi olan bir transkripsiyon faktörü olan *Pitx 2*, sol tarafta güçlü bir şekilde eksprese edilir. Sol taraftaki bir diğer önemli bir gen ise *TGF* ailesinin bir üyesi olan *Lefty 2*'dir. *Lefty 2*, *Nodal*'ın bir antagonistidir ve *Nodal*'ın aktivitesini embriyonun sol tarafıyla sınırladığı varsayılır⁴³. *Lefty1*'in L-R asimetric ifadesi, iki taraflı güçlendiricilerin ve sağ tarafa özgü bir susturucunun bir kombinasyonu ile düzenlenir. Buna karşılık, *Lefty2* ve *Nodal*'ın L-R asimetric ifadesi, sol tarafa özgü bir geliştirici (ASE) tarafından kontrol edilir. Yapılan bir çalışmada, *Nodal*'ın ASE'yi içeren 0.6 kb'lik hedeflenen bir bölgesinin silinmesi, bu genin lateral plak mezodermde sol tarafa özgü ifadesini bozduğu bildirilmiştir⁴⁵.

L-R asimetrisinin kurulması sırasında *Nodal* sinyal kaskadı aktivasyonunun yanı sıra, *Cerl2*'nin de *Nodal* sinyalleme üzerinde aracılık ettiği ve eşit derecede önemli olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Ayrıca *Cerl2*, kalbin doğru konumlandırılması ve anatomik gelişimi için önemlidir⁴⁶. Hem *BMP2*, hem de *BMP4* sol ve sağ lateral plak mezodermde (LPM) simetric olarak ifade edilir. *BMP4* ekspresyonunun kaybı, yüksek oranda azalmış *Nodal* ve LPM *Nodal* ekspresyonu ile anormal L-R eksen şekillenmesine neden olur. L-R asimetrisi için önemli olan diğer bir molekül ise insanda otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD)'nin fiziksel olarak patogenezinde rol oynayan Ca^{2+} geçirgen bir iyon kanalı olan *Pkd2*'nin, ADPKD'de de mutasyona uğrayan başka bir protein olan *Pkd1* ile fiziksel olarak etkileşime girmesidir. *Pkd1* ve *Pkd2* birlikte sıvı akışının neden olduğu mekanik stresi algıladıkları böbrek tübül hücrelerinin immotil primer silyumlarında lokalize olurlar⁴⁷. *Pkd2*, fare embriyolarında erken somit aşamasında birçok alanda eksprese edilir. *Pkd2* mutant farenin lateral plak mezodermde *Nodal* ifadesini kaybettiği ve tipik L-R eksen desen kusurları sergilediği gösterilmiştir. *Pkd2*, böbrek hücrelerinin primer silyumlarında lokalize olduğu

gösterilen Ca^{2+} geçirgen bir kanaldır. Böbrek hücrelerinde *Pkd2*, sıvı akışını algılar ve hücre içi kalsiyum seviyelerinde artışa neden olur. Düğümün sol çevresindeki duysal silyumlar sıvı akışına tepki vererek düğümün sol tarafında hücre içi kalsiyumun artmasına neden olmaktadır. Kalsiyum, çeşitli biyolojik süreçleri düzenleyen önemli bir sinyal molekülüdür. Yapılan araştırmalara bakıldığında, kalsiyumun tüm büyük omurgalı model organizmalarında (fare, civciv, *Xenopus* ve zebra balığı) L-R eksen modellemesinde rol oynadığı gösterilmiştir⁴⁸. Şekil 4'de kalsiyumun rollerinin düzenlenmesine ilişkin modeller verilmiştir. Farelerdeki modelde silyumların yönlendirdiği sıvı akışının, Pkd-2 eksprese eden mekanosensör silyumları tetikleyerek veya morfojen yüklü NVP'leri sola doğru taşıyarak düğümünün sol kenarında asimetrik kalsiyum akışını meydana getirdiği gösterilmiştir. Civcivde ise Hensen düğümünün sol tarafında *Dll1* ekspresyonunu ve lateral plak mezoderminde *Nodal* asimetrik sinyallemeyi indüklemek için hücre dışı kalsiyum gereklidir^{25,48}.



Şekil 4. L-R eksen düzenlenmesinde kalsiyumun rollerine ilişkin modeller⁴⁸

Tablo 1. Gastrulasyon sırasında vücut eksenini oluşumunda temel moleküler düzenleme.

A-P vücut eksenini	D-V vücut eksenini	L-R vücut eksenini
HNF3 β	BMP4	FGF8
SMAD2	Nodal	Nodal
LIM1	WNT3	TGF β
OTX2	FGF	Lefty-2
ctR1B	Noggin	Lefty-1
Cer-1	Follistatin	Brachyury
Letty1	Chordin	PTX 2
LIM1	Vox/vent/ved	Sonic hedgehog
OTX2	Brachyury	SNAIL
TGF β	Xnot-2	
Nodal		

Bir nörotransmitter olan serotoninin (5-HT), nöronların ortaya çıkmasından önce morfogeneze rolü olduğu ileri sürülmüştür⁴⁹. Serotonin, L-R asimetrisinde tanımlanan ilk endojen nörotransmitterdir. Yapılan bir araştırmada iki omurgalı türünün, kurbağa ve civcivin embriyolarında döllenmeden sonraki erken aşamalarda serotonin sinyal yolunun çeşitli ilaç inhibitörleri taranmıştır. Serotonin reseptörünün R3 ve R4 alt tiplerinin inhibitörlerinin yanı sıra, serotoninini parçalayan bir enzim olan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörünün asimetrik sol-sağ gelişimi bloke ettiği rapor edilmiştir⁴⁹. Serotonin nörotransmitteri lateralitenin oluşmasını sağlayan sinyaller için önemi bir işleve sahiptir. Deney hayvanları üzerine yapılan çalışmalarda 5-HT sinyalinin değiştirilmesi lateraliteyle ilgili doğum defektleriyle sonuçlanmıştır³².

Embriyonun sağ tarafının gelişimini kontrol eden genler sol tarafta olduğu kadar iyi tanımlanmamıştır. Bugüne kadar sağda birden fazla omurgalıda asimetric olarak ifade edildiği bildirilen tek bir gen vardır. Transkripsiyon faktörü *SNAIL*, hem civcivde hem de farede sağ LPM'de daha yoğun bir şekilde eksprese edilir. *SNAIL* transkripsiyonu, Nodal sinyalleme tarafından bastırılır ve bu nedenle sağ eksen oluşumu için önemlidir⁴². Ayrıca notokordun çevresinde de bulunan Sonic hedgehog (*Sbb*), merkezi bir sınır görevi görerek sağ taraftaki alanda sol taraftaki genlerin aşırı ekspresyonunu engeller³⁹. Yapılan çalışmalarda faredeki *Sbb* mutantının L-R eksen gelişinde kusurlar meydana geldiği görülmüş, çalışmada meydana gelen pulmoner sol izomerizm *Sbb*'nin farede sağ tarafta etki ettiği fikrine yol açmıştır⁵⁰.

Sonuç

Embriyonik dönemde vücut eksenlerinin oluşumu oldukça karmaşık ve araştırılmaya devam eden bir konudur. Gastrulasyon öncesinde ve sonrasında memeli embriyosunda vücut eksenleri moleküler düzenlemeler ile meydana gelir. Gastrulasyon sırasında erken posterior sinyalleşme primitif çizginin oluşumu ve mezodermin uyarılmasına sonuçlanır. Primitif çizgi oluştuğunda primitif düğüm vücut eksenlerini düzenleyen merkez halini alır. A-P eksenin yönünü ve polaritesini belirleyen anterior visseral endodermdir. Anterior visseral endodermden yayılan sinyaller posterior embriyonik yapıların oluşumunu engeller. Primitif düğüm homeodomain transkripsiyon faktörü olan Goosecoid'i ifade eder. Goosecoid de *Nodal*, *Chordin*, *Noggin* ve diğer genleri eksprese eder. AVE ise *Hesx-1*, *Lim-1* ve *Otx-2* transkripsiyon faktörlerini ve parakrin faktör olan *Cerberus* eksprese eder. Embriyolar blastokist aşamasına kadar manipüle edilebildiğinden eksenlerin nasıl kurulduğu daha iyi araştırılırken, blastosist uterusu implante olduktan sonra erişilemez hale gelir ve bu nedenle A-P eksen oluşumuna yol açan olayların araştırılması zorlaşır. Memelilerde dorsal-ventral eksen oluşum mekanizmaları hakkında bilinenler sınırlıdır. *FGF* ifadesi dorsal düzenleyiciyi uyarak D-V ekseninin gelişimine yardımcı olur. Dorsal hücre belirleyicileri, dorsal bölgede *Noggin*, *Follistatin* ve *Chordin*'i aktive eder. Embriyonik gelişim sırasında sağ-sol asimetrisinin oluşmasında birçok mekanizma yer alır. Bu olay primitif düğümden başlar ve *FGF8* salgılanır. *FGF8*, L-R asimetrisinin primitif düğümden lateral plak mezodermine transferinde rol oynar ve *Nodal*'ın ekspresyonunu aktive eder. Düğümden bulunan hareketli silyumların sola doğru sıvı akışı ile eksprese edilen *Cerl2*'nin de *Nodal* sinyalleme üzerinde aracılık ettiği ve eşit derecede önemli olduğu bilinmektedir. Önemli sol taraf belirleyici faktör *Pitx 2*, sol tarafta güçlü bir şekilde eksprese edilir. Sol taraftaki bir diğer önemli bir gen ise TGF ailesinin bir üyesi olan *Lefty 2*'dir. Embriyonun sağ tarafının gelişimini kontrol eden henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda vücut eksenlerinin sağ taraftaki gelişimiyle ilgili farklı omurgalı canlılar üzerinde sağ eksen gelişimi üzerine *SNAIL* transkripsiyonu ve bunu inhibe eden *Nodal* sinyallerinden bahsedilmiştir. Bununla birlikte bu transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonların birçok anomaliye yol açtığı da bildirilmektedir. Bu sebeple hem sağ eksen hem de diğer vücut eksen gelişimini kontrol eden moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yapılacak çalışmalar, eksen gelişimine bağlı anomalilerin engellenmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Marikawa Y, Alarcon VB. Creation of trophectoderm, the first epithelium, in mouse preimplantation development. *Results Probl Cell Differ*. 2012;55:165-184.
2. Lu CC-w. The role of nodal signaling in anterior -posterior axis formation in the mouse embryo. Harvard University ProQuest Dissertations Publishing, Harvard University; 2004.
3. Brinster RL. Embryo development. *J Anim Sci*. May 1974;38:1003-12.
4. Handyside AH, Hunter S. Cell division and death in the mouse blastocyst before implantation. *Roux Arch Dev Biol*. Oct 1986;195:519-526.
5. Marikawa Y, Alarcón VB. Establishment of trophectoderm and inner cell mass lineages in the mouse embryo. *Mol Reprod Dev*. Nov 2009;76:1019-32.
6. Dean J. Oocyte-specific genes regulate follicle formation, fertility and early mouse development. *J Reprod Immunol*. Jan 2002;53:171-80.
7. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Vol 13: Wolters Kluwer Health. 2015.
8. Yamanaka Y, Ralston A, Stephenson RO, Rossant J. Cell and molecular regulation of the mouse blastocyst. *Dev Dyn*. Sep 2006;235:2301-14.
9. Morris SA, Grewal S, Barrios F et al. Dynamics of anterior-posterior axis formation in the developing mouse embryo. *Nat Commun*. Feb 14 2012;3:673.

10. Muhr J, Arbor TC, Ackerman KM. Embryology, Gastrulation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC. 2023.
11. Beddington RS, Robertson EJ. Axis development and early asymmetry in mammals. *Cell*. 1999;96:195-209.
12. Beddington RS. Induction of a second neural axis by the mouse node. *Development*. 1994;120:613-20.
13. Aitana Perea-Gomez SMM. Chapter 10 - Formation of the Anterior-Posterior Axis in Mammals. Vol Second Edition 2015.
14. SF G. Early Mammalian Development. *Developmental Biology*. 6 ed. Sunderland (MA) 2000.
15. Montavon T, Soshnikova N. Hox gene regulation and timing in embryogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. Oct 2014;34:76-84.
16. Rosenquist TA, Martin GR. Visceral endoderm-1 (VE-1): an antigen marker that distinguishes anterior from posterior embryonic visceral endoderm in the early post-implantation mouse embryo. *Mech Dev*. Jan 1995;49:117-21.
17. Stower MJ, Srinivas S. The Head's Tale: Anterior-Posterior Axis Formation in the Mouse Embryo. *Curr Top Dev Biol*. 2018;128:365-90.
18. Perea-Gomez A, Rhinn M, Ang SL. Role of the anterior visceral endoderm in restricting posterior signals in the mouse embryo. *Int J Dev Biol*. 2001;45:311-20.
19. Stower MJ, Srinivas S. Heading forwards: anterior visceral endoderm migration in patterning the mouse embryo. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369:(1657).
20. Srinivas S. *Mammalian Embryo: Establishment of the Embryonic Axes*. John Wiley & Sons. 2015.
21. Yamamoto M, Saijoh Y, Perea-Gomez A et al. Nodal antagonists regulate formation of the anteroposterior axis of the mouse embryo. *Nature*. 2004;428:387-92.
22. Thomas PQ, Brown A, Beddington RS. Hex: a homeobox gene revealing peri-implantation asymmetry in the mouse embryo and an early transient marker of endothelial cell precursors. *Development*. 1998;125:85-94.
23. Varlet I, Collignon J, Robertson EJ. nodal expression in the primitive endoderm is required for specification of the anterior axis during mouse gastrulation. *Development*. 1997;124:1033-44.
24. Mesnard D, Donnison M, Fuerer C, Pfeffer PL, Constam DB. The microenvironment patterns the pluripotent mouse epiblast through paracrine Furin and Pace4 proteolytic activities. *Genes Dev*. 2011;25:1871-80.
25. Petersen CP, Reddien PW. Wnt signaling and the polarity of the primary body axis. *Cell*. 2009;139:1056-68.
26. Kozmikova I, Kozmik Z. Wnt/ β -catenin signaling is an evolutionarily conserved determinant of chordate dorsal organizer. *Elife*. 2020;9.
27. Kumar V, Park S, Lee U, Kim J. The Organizer and Its Signaling in Embryonic Development. *J Dev Biol*. 2021;9(4).
28. Andre P, Song H, Kim W, Kispert A, Yang Y. Wnt5a and Wnt11 regulate mammalian anterior-posterior axis elongation. *Development*. 2015;142:1516-27.
29. Kimelman D, Martin BL. Anterior-posterior patterning in early development: three strategies. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2012;1:253-66.
30. Huelsken J, Vogel R, Brinkmann V, Erdmann B, Birchmeier C, Birchmeier W. Requirement for beta-catenin in anterior-posterior axis formation in mice. *J Cell Biol*. 2000;148:567-78.
31. Martinez-Barbera JP, Rodriguez TA, Beddington RS. The homeobox gene *Hesx1* is required in the anterior neural ectoderm for normal forebrain formation. *Dev Biol*. 2000;223:422-30.
32. T.W.Sadler. *Laganman's Medical Embryology*. 13th ed. USA: Wolters Kluwer Health; 2020.
33. Bachiller D, Klingensmith J, Kemp C et al. The organizer factors *Chordin* and *Noggin* are required for mouse forebrain development. *Nature*. 2000;403:658-661.
34. Dufort D, Schwartz L, Harpal K, Rossant J. The transcription factor *HNF3beta* is required in visceral endoderm for normal primitive streak morphogenesis. *Development*. 1998;125:3015-25.
35. Faial T, Bernardo AS, Mendjan S, et al. Brachyury and SMAD signalling collaboratively orchestrate distinct mesoderm and endoderm gene regulatory networks in differentiating human embryonic stem cells. *Development*. 2015;142:2121-35.
36. Yamaguchi TP, Takada S, Yoshikawa Y, Wu N, McMahon AP. T (Brachyury) is a direct target of Wnt3a during paraxial mesoderm specification. *Genes Dev*. 1999;13:3185-90.
37. Fontanella F, van Maarle MC, Robles de Medina P et al. Prenatal Evidence of Persistent Notochord and Absent Sacrum Caused by a Mutation in the T (Brachyury) Gene. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;2016:7625341.
38. Postma AV, Alders M, Sylva M, et al. Mutations in the T (brachyury) gene cause a novel syndrome consisting of sacral agenesis, abnormal ossification of the vertebral bodies and a persistent notochordal canal. *J Med Genet*. 2014;51:90-7.
39. Abas R, Masrudin SS, Harun AM, Omar NS. Gastrulation and Body Axes Formation: A Molecular Concept and Its Clinical Correlates. *Malays J Med Sci*. 2022;29:6-14.
40. Levin M. Left-right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review. *Mech Dev*. 2005;122:3-25.
41. Hirokawa N, Tanaka Y, Okada Y, Takeda S. Nodal flow and the generation of left-right asymmetry. *Cell*. 2006;125:33-45.
42. Burdine RD, Schier AF. Conserved and divergent mechanisms in left-right axis formation. *Genes Dev*. 2000;14:763-76.
43. CARLSON BM. *Human Embryology and Developmental Biology*. 6 ed. USA: Elsevier. 2019.
44. Nishimura Y, Kasahara K, Shiromizu T, Watanabe M, Inagaki M. Primary Cilia as Signaling Hubs in Health and Disease. *Adv Sci (Weinh)*. 2019;6:1801138.
45. Norris DP, Robertson EJ. Asymmetric and node-specific nodal expression patterns are controlled by two distinct cis-acting regulatory elements. *Genes Dev*. 1999;13:1575-88.
46. Belo JA, Marques S, Inácio JM. The Role of *Cerl2* in the Establishment of Left-Right Asymmetries during Axis Formation and Heart Development. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2017;4(4).
47. Bataille S, Demoulin N, Devuyst O et al. Association of *PKD2* (polycystin 2) mutations with left-right laterality defects. *Am J Kidney Dis*. Sep 2011;58:456-60.
48. Langenbacher A, Chen JN. Calcium signaling: a common thread in vertebrate left-right axis development. *Dev Dyn*. Dec 2008;237:3491-96.

49. Fukumoto T, Kema IP, Levin M. Serotonin signaling is a very early step in patterning of the left-right axis in chick and frog embryos. *Curr Biol.* 2005;15:794-803.
50. Meyers EN, Martin GR. Differences in left-right axis pathways in mouse and chick: functions of FGF8 and SHH. *Science.* 1999;285:403-6.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Gizem Kaya
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: gizem.kaya4446@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 24.11.2023

Kabul tarihi/Accepted: 20.12.2023