

Hipofiz Gelişimi

DEVELOPMENT OF HYPOPHYSIS

Dr. Ayşenur ÖKTEN,^a Dr. Fazıl ORHAN,^a Dr. Ercan DEMİR,^a Dr. Murat ÇAKIR^a

^aPedatri AD, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, TRABZON

Özet

Hipofiz küçük boyutlarına karşın nöroendokrin sistemin en önemli bölümlerinden biridir. Bu derlemede hipofizin embriyonal gelişimi, hipofiz oluşumunda rol alan dış ve iç sinyal molekülleri, hücre tiplerinin tespitinde LIM homeodomain, paired-like homeodomain, bicoid-like homeodomain ve sine oculus-related faktörler gibi çeşitli sınıflara ait transkripsiyon faktörlerinin rolü ve özgün hücre tiplerinin olgunlaşma süreci özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz, embriyonal gelişim, sinyal molekülleri, transkripsiyon faktörleri

Abstract

Instead of its small dimensions hypophysis is one of the most important parts of the neuroendocrine system. In this paper the embryonal development of hypophysis, the role of internal and external signaling molecules in the formation of hypophysis, the role of transcription factors such as LIM homeodomain, paired-like homeodomain, bicoid-like homeodomain and sine oculus-related factors in determining the cell types, and the developmental process of specific cell types were summarized.

Key Words: Hypophysis, embriyonal development, signaling molecules, transcription factors

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:101-109

Hipofiz orta hatta, beyin bazalinde yer alan, fasulyeye benzer şekilde, 0.6 x 0.9 x 1.3 cm boyutlarında, ağırlığı 0.6 gr olan bir nöroendokrin organdır. Kadınlarda hafifçe büyük olmaya meyilli olup gebelik ve emzirme döneminde 1.2 gr'a kadar büyür. Alttan ve yanlardan sella tursika denilen kemik yapı ile sarılıdır. Üstten ise dura materin uzantısı olan diafragma sella ile kapatılır. Yanlarında kavernoöz sinüsler, ön altta sfenoid sinüs, ön üstte optik kiazma, üstte ise hipotalamus ile komşudur.^{1,2}

Hipofiz küçük boyutlarına karşın nöroendokrin sistemin en önemli bölümlerinden biridir ve bütün vertebralılarda bulunmaktadır. Büyüme, üreme, laktasyon, metabolik dengeyi sağlamak ve

bu işlevleri devam ettirmek için gereklidir. Sentezleyip salgıladığı çeşitli trofik hormonların kontrolü hem santral sinir sistemi tarafından hem de pozitif ve negatif geribildirim yolları sayesinde periferik organlar tarafından yapılmaktadır.²

Ön hipofizde 6 değişik cins hücre mevcuttur. Proopi melanokortin (POMC) hücre serisi: POMC geni ürünü proteolize uğrayarak ön hipofizde bulunan kortikotroplarda adrenokortikotropik hormon (ACTH), orta hipofizde bulunan melanotroplarda ise melanin stimule eden hormon (MSH α) şeklinde salgılanır. Somatotroplardan büyüme hormonu (Growth hormone= GH), laktotroplardan prolaktin (PrL), tirotroplardan tiroid stimule eden hormon (TSH), gonadotroplardan luteinize eden hormon (LH) ve follikül stimule eden hormon (FSH) salgılanır. Ön hipofiz %50 somatotrop, %20 laktotrop, %20 kortikotrop, %5 tirotrop, %5 gonadotrop hücrelerden meydana gelmiştir. Somatotroplar ön hipofizin yan kanatlarında, laktotroplar tek tek hücreler halinde arka-yan kısımlarda, tirotroplar ön-

Geliş Tarihi/Received: 17.11.2003 Kabul Tarihi/Accepted: 19.02.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayşenur ÖKTEN
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pedatri AD, TRABZON
aysenurokten@meds.ktu.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

ön-orta kısımda, kortikotroplar arka kısımda, gonadotroplar ise pars distalis ve tuberaliste dağılık hücreler şeklinde bulunurlar.²⁻⁶

Hipofizin Embriyonal Gelişimi

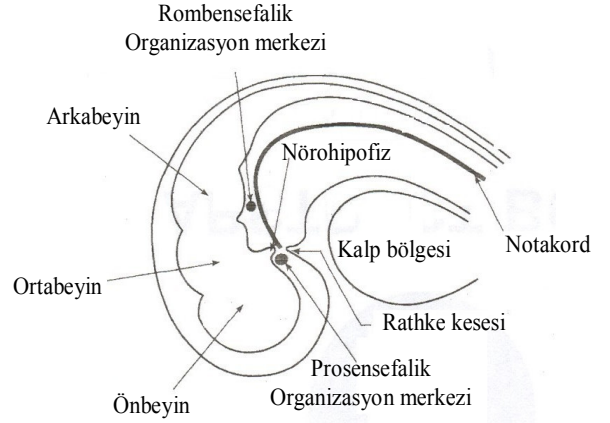
Ağız gelişimi insan embriyosunda 14. günde başlar. Orofasial bölgede yüzün gelişiminde merkezi bir rol oynayan ve stomadeum denilen bir çukurluk oluşur. Primitif stomadeumun tavanında notakordun bittiği yerin komşuluğunda Rathke kesesi adlı bir girinti oluşur (Şekil 1, 2). Rathke kesesindeki stomadeal ektoderm hücrelerinin endokrin hücrelere dönüşümü ile adenohipofiz (ön hipofiz) meydana gelir ve 2. ayın sonunda ağız boşluğu ile olan ilişkisi kaybolur (Bundan sonra metinde verilecek olan embriyonel gelişim günleri fare embriyonuna aittir).³⁻¹¹

Ön-beyinde meydana gelen ikincil çıkıntılardan birinden hipotalamus gelişir. Hipotalamustaki nöro sekretuar hücrelerin aksonları aşağı doğru uzanarak nöro hipofizi (arka hipofiz) meydana getirir. Arka hipofizin diensefalonla anatomik ilişkisi kesilmez ve fonksiyonel bir bütünlük oluştururlar.³⁻¹¹

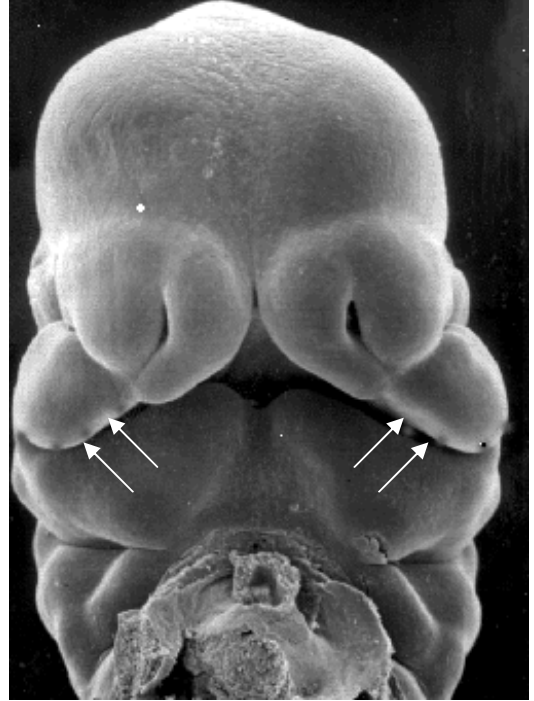
Organların oluşumu öncelikle multipotansiyel hücrelerin ön şekillenmesi ve çoğalması, daha sonra buldukları yerde hangi hücreye dönüşeceğinin belirlenmesi ve son olarak da hücrelerin uygun hallerini almaları sırasıyla gerçekleşir. Hücre gelişiminde birbirini tamamlayan 2 temel mekanizma mevcuttur. Bunlardan biri çeşitli sinyal faktörleri ile ya da direk temas sonucu hücreler arası etkileşme, ikincisi ise gen transkripsiyonunun düzenlenmesidir. Bu transkripsiyon faktörlerinin görevleri, belirli genleri etkileyerek hücrede bir takım olaylar zincirini başlatmaktır. Bu olaylar sonunda hücrede çoğalma, apoptosise uğrama ya da bazı genlerin uzun süreli aktivasyonu/baskılanması gibi faaliyetler yapılır ve böylece hücreler özgün şeklini almış olur.⁴⁻¹³

Hipofiz Oluşumunda Rol Alan Sinyal Molekülleri

Başlangıçta bölgedeki multipotansiyel ilkel hücreler içeriden ve dışarıdan gelen bir takım sinyallerin ortaklaşa etkisiyle çoğalıp değişerek hipofiz hücrelerine dönüşür. Daha sonra sinyaller azalarak

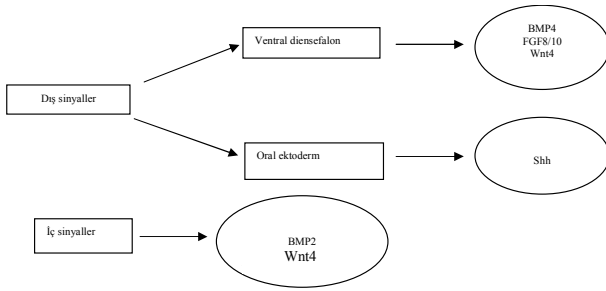


Şekil 1. Notakord santral sinir sisteminin gelişimini yönlendiren bir oluşumdur. Rathke kesesi notakordun sefalik ucunun sonlandığı yerde invajine olur.



Şekil 2. Stomadeum denilen girinti yüz gelişiminde santral bir rol oynar.

yerlerini başka faktörlere bırakır ve bu alanlardaki hücrelerin en son özgün şekillerine dönüşmesini sağlarlar. Sinyallere göre hipofiz gelişimi üç basamakta incelenebilir. İlk fazda BMP4, Wnt, FGF8 ve Sonic Hedgehog (Shh) gibi sinyallerin ortaklaşa etkisi organın ilk gelişimi için önemlidir (Şekil 3).



Şekil 3. Hipofiz gelişimini etkileyen çeşitli sinyal faktörleri.

İkinci fazda Rathke kesesinin meydana geleceği alanda BMP2 ortaya çıkar. Bu fazda BMP2 ile FGF8 sinyallerinin ventral ve dorsal bölgedeki miktar farklılıkları özgün hipofiz hücrelerinin yerlerinin belirlenmesini sağlar. Üçüncü fazda ise BMP2 sinyalinin kaybı başka transkripsiyon moleküllerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlayarak hücrelerin son şeklini almasını sağlar (Şekil 4, 5).^{4-6,14-17}

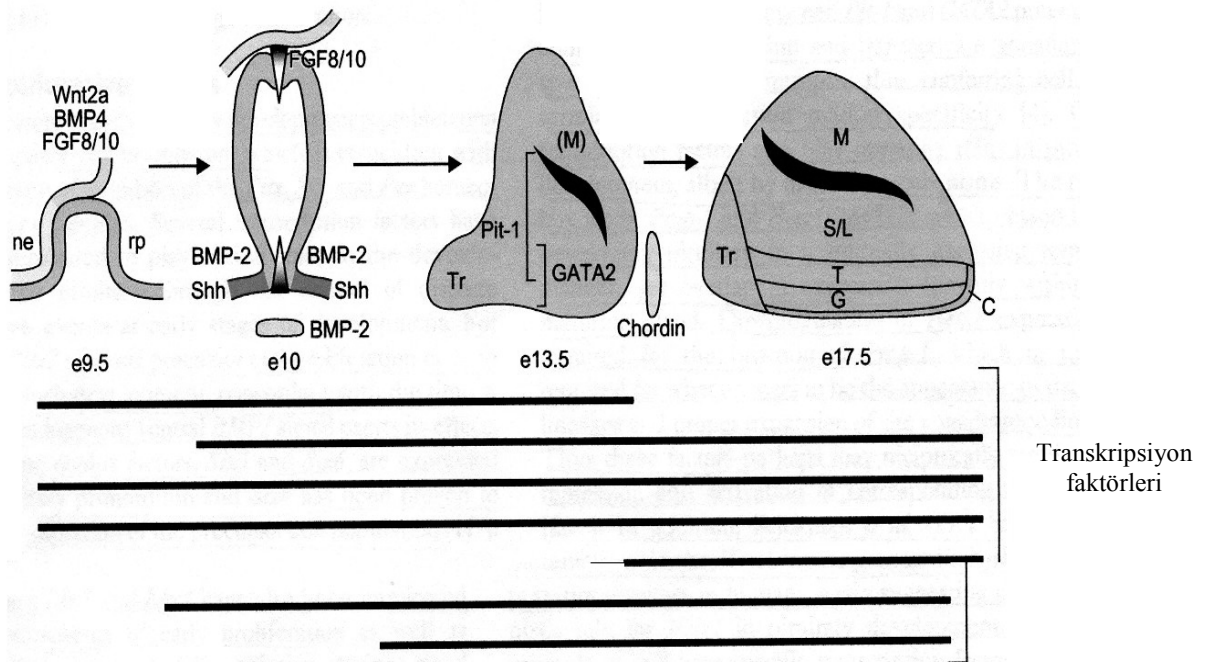
Dışardan Gelen Sinyaller

Hipofiz gelişiminde rol alan dış sinyaller hem ventral diensefalondan hem de oral ektodermden ortaya çıkar. Ventral diensefalondan ‘kemik şekil-

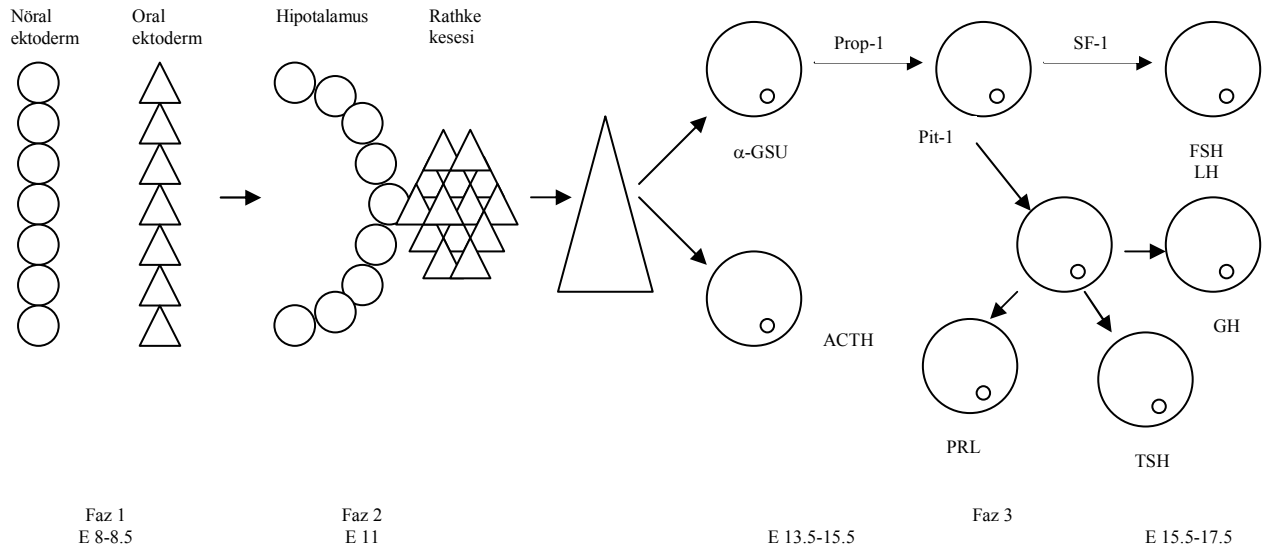
lendirici protein’ (bone morfojenik protein= BMP), ‘fibroblastları büyüten faktör’ (fibroblast growth faktör= FGF) ve Wnt gen ailesi’ne bağlı sinyaller salgılanır. Bütün bu faktörlerin salgılanma zamanı ile Rathke kesesinin meydana gelmesi eş zamanlıdır. Ağız ektoderminden ise Shh sinyalleri salgılanır.^{4-6,14,15}

FGF sinyalleri, Rathke kesesinin invajinasyonundan sonraki gelişimi için gereklidir. FGF 10 genindeki veya FGF10 reseptör genindeki delesyonlar, Rathke kesesinin oluşuktan hemen sonra hızla apoptosise uğraması ile sonuçlanır.¹⁸ FGF2 veya FGF8’in yüksek seviyeleri ise POMC gibi olgun hücre belirteçlerinin normalden az salgılanmasına sebep olur. FGF8’in artması halinde ise hipofiz büyük olduğu halde olgun hücreler bulunmaz.^{19,20}

BMP4 ise kese oluşuktan sonraki organ gelişiminde gereklidir. Eğer BMP2/4 antagonistleri kullanılırsa kese oluşuktan sonra embriyonel 10. günde hipofiz bezinin gelişimi durur ve birkaç POMC hücresinden başka hiçbir olgun hücre meydana gelmez. BMP4 delesyonu da aynı günde hipofiz gelişiminin durması ile sonuçlanır. Ventral diensefalondan meydana çıkan FGF’ler ve BMP4



Şekil 4. Rathke kesesinin gelişimini etkileyen sinyal ve transkripsiyon faktörleri.



Şekil 5. Hipofiz gelişiminin basamakları.

hipofizin başlangıç bağlantısı, çoğalması ve gelişimi için gereklidir.²¹

Embriyonal 8. günde ağız boşluğunun her yerinden Shh sinyalleri ortaya çıkmaya başlar. Bu sinyaller, sadece Rathke kesesinin invajinasyona uğrayacağı ve sınırları kesin olarak çizilmiş bir alanda bulunmaz. Çeşitli hayvan deneyleri, Shh'nin embriyonal 10. günden sonra hipofiz büyümesi ve şekillenmesi gerekli olduğunu gösterir. Shh'lerin aşırı salınması gonadotrop ve tirotropların aşırı çoğalmasına sebep olur. Ön hipofiz hücrelerinin çoğalmasında Wnt4 gibi Wnt faktörleri de rol alır.²²⁻²⁴

İç Sinyaller

BMP2 ve Wnt4 gibi bazı sinyaller gelişmekte olan Rathke kesesinin kendi içinde ortaya çıkar ve spesifik hücre tiplerinin yerlerinin belirlenmesi ve çoğalmasını sağlarlar. Embriyonal 10.5'uncu gün civarında ortaya çıkan ve 12.5'uncu günde bütün keseye yayılan BMP2 sinyalinin ventral ve dorsal tarafta farklı miktarda olması, hücrelerin yerlerinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Büyümekte olan bezin hemen altındaki mezenkimde, BMP2'nin antagonisti olan chordin salgılanır. BMP2/4 fonksiyonlarının inhibisyonu Pit-1 serisi ve gonadotropoların kaybı ile sonuçlanır fakat POMC'lar kaybolmaz.¹⁷

Hücre Tiplerinin Tespitinde Transkripsiyon Faktörlerinin Rolü

Çeşitli sinyal moleküllerinin ortaya çıkma-kayıbolma zamanları ve buldukları alanlar birbirinden farklıdır. Bu durumda gelişmekte olan bezin çeşitli noktalarında bulunan hücreler farklı zamanlarda farklı sinyal moleküllerin farklı miktarlarına maruz kalırlar. Bu sayede değişik yerlerde bulunan hücreler birbirinden farklı sinyaller algılar ve farklı transkripsiyon faktörleri ortaya çıkarır. Böylece, özgün hücrelerin yerleri belirlenmiş olur. Hipofiz gelişiminde rol alan transkripsiyon faktörleri yapısal olarak LIM homeodomain, paired-like homeodomain, bicoid-like homeodomain ve sine oculus-related faktörler gibi çeşitli sınıflara aittir.⁴⁻⁶

LIM Homeodomain Motifi Taşıyan Faktörler

Hipofiz gelişiminin çeşitli basamakları sırasında bu sınıftan birçok faktör rol alır. Bunlar Lhx3 (P-Lim/mLim3), Lhx4(Gsh4), Lhx2, ve Isl-1 gibi faktörlerdir. Lhx3, FGF sinyalleri etkisi ile ortaya çıkar ve Lhx mutant deney hayvanlarında hipofizde birkaç kortikotrop dışında herhangi bir hücre gelişemez. Bu durum kortikotropoların özelleşmesinin Lhx3/4'ten bağımsız olduğunu düşündürür. Isl-1 ise BMP sinyalinin etkisi altında ve BMP2 sinyalleri ventral bölge ile sınırlı olduğundan, daha sonraları

Isl-1 miktarında da ventral-dorsal farklılık meydana gelir. Isl-1 mutasyonu varsa, Rathke kesesi invajine olur ancak hücreler çoğalamaz.^{25,26}

Paired-Like Homeodomain Faktörler

Organogenesis basamaklarında önemli bir strateji de aynı DNA sırasına bağlanma kapasitesine sahip baskılayıcı ve aktive edici faktörlerin görev yapmasıdır. Hipofiz gelişimde Hesx1/Rpx ve Prophet of Pit-1 (Prop-1) diye isimlendirilen iki 'paired-like homeodomain' proteini görev yapar. Baskılayıcı görevi olan Rpx/Hesx 1 hipofizin başlangıç gelişim ve çoğalmasında önemlidir. Bundan sonra azalarak 13.5'üncü gün civarında Prop-1 serisinin ortaya çıkmasına izin verir. Buda, Pit-1 serisinin gelişimi ve gonadotropların uygun artışı için gereklidir. İnsan Prop-1 gen mutasyonlarında Pit-1 hücre serisinin ve gonadotropların gelişmediği gösterilmiştir.²⁷⁻³²

Diğer Homeodomain Düzenleyiciler

Ventral ve dorsal bölgelerin farklılaşmasında ek transkripsiyon faktörleri de rol oynar. Örneğin Pax 6 dorsal-ventral alanlarda farklı miktarda bulunur ve Pax 6 mutasyonunda ventralde tirotrop ve gonadotroplarda sayısal artış, dorsalde ise somatotrop ve laktotroplarda azalma meydana gelir. Ayrıca sine okulus ve optix-related genlerin delesyonu da hipofizer anomalilerle sonlandığı için bu genetik bölgelerde hipofiz gelişimini etkileyen ek transkripsiyonel faktörlerin bulunduğu düşünülür.³³⁻³⁶

Bicoid-related Pitx homeodomain faktörlerinden Pitx 1 ve Pitx 2'de hipofizin gelişiminde önemli rol oynarlar. Pitx 1 geninin hasar görmesi halinde gonadotrop ve tirotroplar azalır, buna karşılık POMC serisi artar. Ayrıca, yüz ve ekstremitelerde şekil bozuklukları olur. Pitx 2 genindeki bozukluklarda ise, 10.5'inci gün civarında hipofiz gelişimi durur. Yani erken değişim ve şekillenme fazında bozukluk olur. Pitx 2 mutasyonları ayrıca dişlerde gelişim bozukluğu, vücut duvarında kapanma defektleri ve sağ akciğer izomerizmi ile sonuçlanır.³⁷⁻⁴¹

Özgün Hücre Tiplerinin Olgunlaşma Süreci

Organogenesisin daha önceki basamaklarında bulunacakları yerler belirlenen ön hipofiz hücrele-

ri, bundan sonra son olgunlaşma sürecine girerler. Somatotrop ve laktotrop hücreler kaudovertral, kortikotroplar ventral ve melanotroplar dorsal bölgelerde gelişirler. Her bir hücre tipi önceki basamaklarda geçici sinyal moleküllerinin miktarına göre şekillenirken, bu son basamakta ek spesifik transkripsiyon faktörleri de işe karışır. Bu faktörler: Somatotrop, laktotrop ve tirotroplar için Pit-1; gonadotroplar için orphan nükleer reseptör SF1 ve Egr 1; POMC hücre serisi için ise Pit-1 ve muhtemelen STAT3'tür.⁴⁻⁶

Pit-1 serisi: Hipofize özgü bir transkripsiyon faktörü olan Pit-1, POU spesifik domain (POU-s) ve POU homeodomain (POU-h) denilen kısımlardan oluşmuş bir proteindir. Pit-1 direkt olarak büyüme ile ilgili reseptörler ve hemostatik kontrol de dahil olmak üzere düzenleyici genleri kontrol eder. Pit-1 serisi hücreleri 17.5'üncü günden önce değişik hücrelere dönüşebilecek iken, bugünden itibaren artık hangi hücre olduğu kalıcı olarak belirlenmiştir. Çünkü, Pit-1 geninin fonksiyonları daha önce Pit-1'e bağımlı değilken bugünden sonra kendi kendini düzenler hale gelmiştir.⁴²

Pit-1 somatotrop, laktotrop, gonadotrop ve tirotrop serilerinin olgunlaşmasında önemlidir. Pit-1 çoğu zaman diğer bazı moleküllerle sinerjik etki yaparak hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Örneğin, prolaktin gen aktivasyonunu östrojen reseptörleri ile birlikte gerçekleştirir. FH'un β subunitinin genini, SF1 ile sinerjik etki yaparak aktive eder.^{43,44}

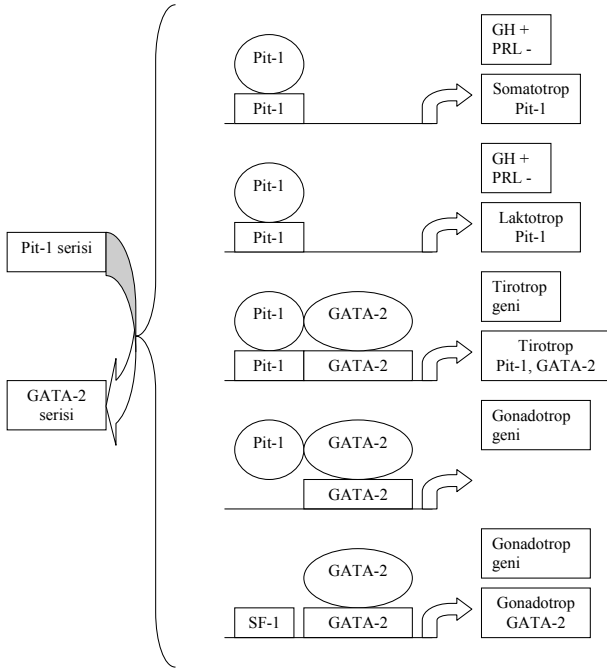
Tirotrop ile gonadotropların farklılaşmasında ise Pit-1 ile GATA2 resiprokal görev yapar. Pit-1 serisinden olan tirotroplarla Pit-1'den bağımsız gonadotropların α glukoprotein subunit (α GSU) gibi bazı belirteçleri ortaktır. BMP2 sinyali Rathke kesesinin kapandığı yerde GATA-2 molekülünün ortaya çıkmasına sebep olur. Burada ayrıca P-Frk, Isl 1 ve Brn 4 gibi diğer transkripsiyon faktörleri de ortaya çıkar. BMP2 ventral tarafta salgılandığı için, ventral taraf ile dorsal tarafta BMP2'nin miktarları farklıdır. Dolayısıyla, GATA-2'nin de ventralde ve dorsalde miktarları farklıdır.^{43,45-48}

Dorsal bölgelerde yüksek miktarda GATA-2 bulunması Pit-1 geninin başlangıçtaki aktivasyonunu baskılar, ancak otoregülasyon kazandıktan

sonra baskılayamaz. GATA-2, bu bölgede SF1 ile epistatik etki yaparak hücrelerin gonadotrop yönünde gelişmesini sağlar.^{43,45}

GATA-2'nin düşük düzeylerde bulunduğu yerlerde ise tirotroplar gelişir. Tirotroplarda hem Pit-1 ve hem de GATA-2 mevcuttur. Tirotroplarda bulunan yüksek miktardaki Pit-1, GATA-2'nin fonksiyonlarını engeller. Pit-1, GATA-2'yi DNA'daki GATA-2 bağlanma bölgelerine bağlanarak baskılayabildiği gibi, direkt GATA-2'nin kendisine bağlanarak da baskılayabilir. Oysa, TSHβ promotor bölgesinde olduğu gibi Pit-1'i ve GATA-2'yi bağlayan DNA sıraları birbirine yakın ise bu iki molekül birbirine sinerjik etki gösterir. Böylece, Pit-1 DNA'dan bağımsız fonksiyon olarak GATA-2'yi baskılayıcı rol oynarken, DNA'ya bağlanarak aktive edici rol oynar (Şekil 6).^{46,47}

Somatotrop ve laktotroplarda Prl ve GH genlerinin hücreye özgü aktivasyonları da Pit-1 tarafından belirlenir. Evrimsel süreç içinde her iki genin de promotor bölgesinde 2 adet Pit-1 bağlayan bölgesi ve 1 adet tiroid hormon bağlayan bölge muhafaza edil-

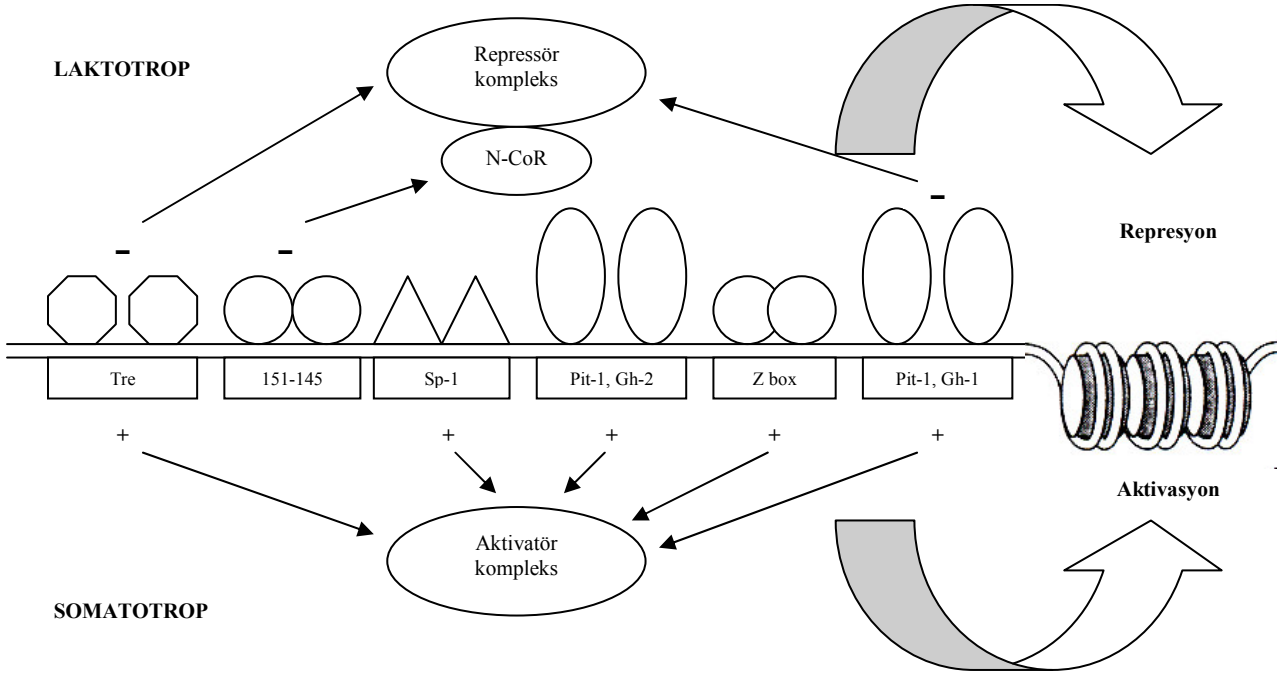


Şekil 6. Somatotrop, laktotrop, tirotrop ve gonadotrop hücre serisi ile gonadotropların birbirinden farklılaşmasında Pit-1 ve GATA-2'nin rolü.

miştir. Bu bölgelerin allosterik etkileri olduğuna dair deliller vardır. GH ve Prl genlerinin Pit-1 bağlayan bölgelerindeki baz dizilimleri birbirinden farklı değildir. Pit-1'in her iki hücrede birbirinden farklı etki yapma sebebi, her iki gen promotorunda bulunan POU-s ile POU-h domainleri ile etkileşen DNA bölgeleri arasındaki uzaklığın birbirinden farklı olmasıdır.⁴⁹ Prl promotor bölgesinde bu aralık 4 baz çiftinden oluşurken, GH promotor bölgesinde arada fazladan 2 tane TT mevcuttur. Bu iki baz çifti, hücrelerin somatotrop ya da laktotrop hücreye farklılaşması aşamasında kritik rol oynar. Çünkü, bu fark sayesinde GH geninin POU bağlayan kısımları DNA sarmalının büyük girintisinde bulunurken, Prl geninde küçük girinti içinde bulunur. Böylece POU bağlayan kısımlar Prl promotorunda GH'da olduğu gibi paralel değil antiparalel bulunurlar, hem de bağlanma GH promotoruna göre karşıt tarafta olur (Şekil 7).⁵⁰⁻⁵³

Hücrelerde bir görevin uzun süreli susturulması spesifik anti nükleer reseptör korepressörler tarafından başlanır (α N-CoR). GH geninin susturulması için laktotroplarda GH geninin promotor bölgesinde bir korepressör meydana gelir. Repressozomun meydana gelmesinde POU kısımları arasındaki fark etkilidir ancak repressozomun yapısına başka DNA elemanları da karışır. GH geninin uzun süreli susturulması aktif bir süreçtir ve bunun için N-CoR yanı sıra en az iki farklı faktörün daha repressozom denilen kompleks içine katılması gerekir.⁵⁴ Örneğin, tiroid hormon bağlayıcı element ve başka elemanlar da repressozomun yapısına dahil olur. Pit-1 dolaysız ya da dolaylı olarak hem koaktivatörlerle hem de korepressörlerle etkileşebilir. Z box denilen zinc finger proteinlerin bağlanma bölgesi, Sp 1 element gibi bölgeler ise GH genini aktive eden protein kompleksinin yapısına katılır. Bu komplekslerin ortaya çıkması ve fonksiyonlarının düzenlenmesi, hücre özelleşmesinin altında yatan mekanizmadır. Bu mekanizma muhtemelen birçok organın oluşmasında geçerlidir.^{4-6,55}

Hücreye özgü transkripsiyon faktörleri hücrede koaktivatör ya da korepressör protein komplekslerini oluşturan yolları başlatarak hücrenin özelleşmesini sağlar. Koaktivatör kompleksler, DNA'ları paketleyen proteinler olan histon proteinlerini asetile ederek genlerin aktive edilmesini



Şekil 7. GH geninin laktotroplarda baskılanması (üstte) ve somatotroplarda aktive edilmesi (altta).

sağlar. Oysa repressozomlar, histon proteinlerini deasetile ederek belirli genin uzun süreli uyutulmasını sağlarlar. Bu etkiler genellikle DNA'nın allosterik etkiye uğrayabilen bölgelerine yapılırlar.^{50,51}

POMC Serisi

LIF gibi bazı sitokinler STAT3 üzerinden etki ederek POMC geninin ortaya çıkmasına ve çoğalmasına yol açarak POMC serisinin meydana gelmesini sağlarken, diğer taraftan da Lhx3'ün salınmasını azaltarak Pit-1 serisini azaltır.⁵⁶ POMC geninin gelişmekte olan hipofiz bezinin en periferinde ventral olarak aktive olması muhtemelen çevredeki mezencefal dokusundan bazı sitokinlerin ve benzer moleküllerin bu bölgeye ulaşması ile olur. T-box faktörlerden T-pit (insanda Tbx 19)'in POMC üreten hücrelerde meydana geldiği ve POMC genini aktive ettiği anlaşılmıştır. Tbx 19 α GSU aktivasyonunda sinerjistik rol oynayan Pitx 1 ve Lhx3'in etkilerini antagonize eder. İnsanlarda defektif ACTH yapımının Tbx19/T-pit geni mutasyonları ile ilişkili olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Bu da kortikotropların gelişim programında T-pit faktörlerin önemli olduğunu gösterir. Pitx1/Pitx2, Nurr77 ve Neuro D1 gibi birçok diğer

faktör de POMC gen ekspresyonu üzerine etkilidir fakat bu konuda çalışmalar devam etmelidir.⁵⁷⁻⁵⁹

Ön hipofizde ilk olarak 12.5'üncü günde kortikotroplar ortaya çıkar. Tirotroplar 14.5, somatotroplar ve laktotroplar 15.5, gonadotroplar ise 16.5'üncü günde ortaya çıkarlar.⁴⁻⁶

Bu yazıda, multipotansiyel primitif hücrelerden spesifik olgun hipofiz hücrelerinin meydana gelmesi sırasında rol alan sinyaller, bu sinyallerin ortaya çıkardığı transkripsiyon faktörleri ve bu transkripsiyon faktörlerinin çeşitli genleri hayat boyu supresyonu ve/veya aktivasyonu özetlenmiştir. Hipofiz gelişimi, memeli organogenezisini anlayabilmek için mükemmel bir örnek oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Swanson LW. Brain architecture: Understanding the basic plan. New York: Oxford University Press, Inc; 2003:126-30.
2. Schwartz ID, Bercu BB. Anterior and posterior pituitary gland and pineal gland. In: Hung W, ed. Clinical Pediatric Endocrinology. St. Louis: Mosby-Year Book, inc; 1992. p.42-88.
3. Sperber GH. Early craniofacial development. Craniofacial Development. Hamilton: BC Decker; 2001. p.31-50.

4. Burgess R, Lunyak V, Rosenfeld MG. Signaling and transcriptional control of pituitary development. *Curr Opin Genet Dev* 2002;12:534-9.
5. Scully KM, Rosenfeld MG. Pituitary development: Regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science* 2002;295:2231-5.
6. Michelson AM, Kopan R. Differentiation and gene regulation toward a holistic understanding of animal development: Intercellular and transcriptional regulation are two sides of the same coin. *Curr Opin Genet Dev* 2002;12:499-502.
7. Sheng HZ, Westphal H. Early steps in pituitary organogenesis. *Trends Genet* 1999;15:236-40.
8. Couly G, Le Douarin NM. The fate map of the cephalic neural primordium at the presomitic to the 3-somite stage in the avian embryo. *Development* 1988;103 Suppl:101-13.
9. Eagleson GW, Harris WA. Mapping of the presumptive brain regions in the neural plate of *Xenopus laevis*. *J Neurobiol* 1990;21:427-40.
10. Gleiberman AS, Fedtsova NG, Rosenfeld MG. Tissue interactions in the induction of anterior pituitary: Role of the ventral diencephalon, mesenchyme, and notochord. *Dev Biol* 1999;213:340-53.
11. Rubenstein JL, Shimamura K, Martinez S, Puelles L. Regionalization of the prosencephalic neural plate. *Annu Rev Neurosci* 1998;21:445-77.
12. Lawrence PA, Struhl G. Morphogens, compartments, and pattern: Lessons from *Drosophila*? *Cell* 1996;85:951-61.
13. Treier M. Mammalian organogenesis and endocrinology. <http://www.embl-heidelberg.de/emblGroup/researchReport>.
14. Dasen JS, Rosenfeld MG. Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:327-55.
15. Treier M, Gleiberman AS, O'Connell SM, et al. Multistep signaling requirements for pituitary organogenesis in vivo. *Genes Dev* 1998;12:1691-704.
16. Sheng HZ, Moriyama K, Yamashita T, et al. Multistep control of pituitary organogenesis. *Science* 1997;278:1809-12.
17. Edlund T, Jessell TM. Progression from extrinsic to intrinsic signaling in cell fate specification: A view from the nervous system. *Cell* 1999;96:211-24.
18. de Moerlooze L, Spencer-Dene B, Revest J, Hajihosseini M, Rosewell I, Dickson C. An important role for the IIIb isoform of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in mesenchymal-epithelial signalling during mouse organogenesis. *Development* 2000;127:483-92.
19. Watkins-Chow DE, Camper SA. How many homeobox genes does it take to make a pituitary gland? *Trends Genet* 1998;14:284-90.
20. Ericson J, Norlin S, Jessell TM, Edlund T. Integrated FGF and BMP signaling controls the progression of progenitor cell differentiation and the emergence of pattern in the embryonic anterior pituitary. *Development* 1998;125:1005-15.
21. Takuma N, Sheng HZ, Furuta Y, et al. Formation of Rathke's pouch requires dual induction from the diencephalon. *Development* 1998;125:4835-40.
22. Treier M, O'Connell S, Gleiberman A, et al. Hedgehog signaling is required for pituitary gland development. *Development* 2001;128:377-86.
23. Ruiz i Altaba A. Gli proteins and Hedgehog signaling: Development and cancer. *Trends Genet* 1999;15:418-25.
24. Douglas KR, Brinkmeier ML, Kennell JA, et al. Identification of members of the Wnt signaling pathway in the embryonic pituitary gland. *Mamm Genome* 2001;12:843-51.
25. Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B Jr, et al. Specification of pituitary cell lineages by the LIM homeobox gene *Lhx3*. *Science* 1996;272:1004-7.
26. Pfaff SL, Mendelsohn M, Stewart CL, Edlund T, Jessell TM. Requirement for LIM homeobox gene *Isl1* in motor neuron generation reveals a motor neuron-dependent step in interneuron differentiation. *Cell* 1996;84:309-20.
27. Brickman JM, Clements M, Tyrell R, et al. Molecular effects of novel mutations in *Hesx1/HESX1* associated with human pituitary disorders. *Development* 2001;128:5189-99.
28. Hermesz E, Mackem S, Mahon KA. *Rpx*: A novel anterior-restricted homeobox gene progressively activated in the prechordal plate, anterior neural plate and Rathke's pouch of the mouse embryo. *Development* 1996;122:41-52.
29. 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.
30. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, et al. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature* 1996;384:327-33.
31. Gage PJ, Brinkmeier ML, Scarlett LM, Knapp LT, Camper SA, Mahon KA. The Ames dwarf gene, *df*, is required early in pituitary ontogeny for the extinction of *Rpx* transcription and initiation of lineage-specific cell proliferation. *Mol Endocrinol* 1996;10:1570-81.
32. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, et al. Phillips JA 3rd, Rosenfeld MG. Mutations in *PROP1* cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147-9.
33. Bentley CA, Zidehsarai MP, Grindley JC, Parlow AF, Barth-Hall S, Roberts VJ. *Pax6* is implicated in murine pituitary endocrine function. *Endocrine* 1999;10:171-7.
34. Kioussi C, O'Connell S, St-Onge L, et al. *Pax6* is essential for establishing ventral-dorsal cell boundaries in pituitary gland development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14378-82.
35. Ericson J, Rashbass P, Schedl A, et al. *Pax6* controls progenitor cell identity and neuronal fate in response to graded *Shh* signaling. *Cell* 1997;90:169-80.
36. Gallardo ME, Lopez-Rios J, Feraud-Espinosa I, et al. Genomic cloning and characterization of the human homeobox gene *SIX6* reveals a cluster of *SIX* genes in chromosome 14 and associates *SIX6* hemizygoty with bilateral anophthalmia and pituitary anomalies. *Genomics* 1999;61:82-91.
37. Szeto DP, Ryan AK, O'Connell SM, Rosenfeld MG. *P-OTX*: A PIT-1-interacting homeodomain factor expressed during anterior pituitary gland development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7706-10.

38. Lanctot C, Moreau A, Chamberland M, Tremblay ML, Drouin J. Hindlimb patterning and mandible development require the Ptx1 gene. *Development* 1999;126:1805-10.
39. Lin CR, Kioussi C, O'Connell S, et al. Pitx2 regulates lung asymmetry, cardiac positioning and pituitary and tooth morphogenesis. *Nature* 1999;401:279-82.
40. Gage PJ, Suh H, Camper SA. Dosage requirement of Pitx2 for development of multiple organs. *Development* 1999;126:4643-51.
41. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet* 1996;14:392-9.
42. Li S, Crenshaw EB 3rd, Rawson EJ, Simmons DM, Swanson LW, Rosenfeld MG. Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1. *Nature* 1990;347:528-33.
43. Tremblay JJ, Marcil A, Gauthier Y, Drouin J. Ptx1 regulates SF-1 activity by an interaction that mimics the role of the ligand-binding domain. *EMBO J* 1999;18:3431-41.
44. Lee SL, Sadovsky Y, Swirnoff AH, et al. Luteinizing hormone deficiency and female infertility in mice lacking the transcription factor NGFI-A (Egr-1). *Science* 1996;273:1219-21.
45. Zhao L, Bakke M, Krimkevich Y, et al. Steroidogenic factor 1 (SF1) is essential for pituitary gonadotrope function. *Development* 2001;128:147-54.
46. Dasen JS, O'Connell SM, Flynn SE, et al. Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell* 1999;97:587-98.
47. Gordon DF, Lewis SR, Haugen BR, et al. Pit-1 and GATA-2 interact and functionally cooperate to activate the thyrotropin beta-subunit promoter. *J Biol Chem* 1997;272:24339-47.
48. Poulin G, Lebel M, Chamberland M, Paradis FW, Drouin J. Specific protein-protein interaction between basic helix-loop-helix transcription factors and homeoproteins of the Pitx family. *Mol Cell Biol* 2000;20:4826-37.
49. Andersen B, Rosenfeld MG. POU domain factors in the neuroendocrine system: Lessons from developmental biology provide insights into human disease. *Endocr Rev* 2001;22:2-35.
50. Scully KM, Jacobson EM, Jepsen K, et al. Allosteric effects of Pit-1 DNA sites on long-term repression in cell type specification. *Science* 2000;290:1127-31.
51. Xu L, Lavinsky RM, Dasen JS, et al. Signal-specific co-activator domain requirements for Pit-1 activation. *Nature* 1998;395:301-6.
52. Bradford AP, Wasylyk C, Wasylyk B, Gutierrez-Hartmann A. Interaction of Ets-1 and the POU-homeodomain protein GHF-1/Pit-1 reconstitutes pituitary-specific gene expression. *Mol Cell Biol* 1997;17:1065-74.
53. Howard PW, Maurer RA. A composite Ets/Pit-1 binding site in the prolactin gene can mediate transcriptional responses to multiple signal transduction pathways. *J Biol Chem* 1995;270:20930-6.
54. Dasen JS, Barbera JP, Herman TS, et al. Temporal regulation of a paired-like homeodomain repressor/TLE corepressor complex and a related activator is required for pituitary organogenesis. *Genes Dev* 2001; 15:3193-207.
55. Maira M, Martens C, Philips A, Drouin J. Heterodimerization between members of the Nur subfamily of orphan nuclear receptors as a novel mechanism for gene activation. *Mol Cell Biol* 1999;19:7549-57.
56. Bousquet C, Zatelli MC, Melmed S. Direct regulation of pituitary proopiomelanocortin by STAT3 provides a novel mechanism for immuno-neuroendocrine interfacing. *J Clin Invest* 2000;106:1417-25.
57. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell* 2001;104:849-59.
58. Bousquet C, Melmed S. Critical role for STAT3 in murine pituitary adrenocorticotropic hormone leukemia inhibitory factor signaling. *J Biol Chem* 1999;274:10723-30.
59. Liu J, Lin C, Gleiberman A, et al. Tbx19, a tissue-selective regulator of POMC gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:8674-9.