

## OMURGA GELİŞİMİ VE GENETİK KONTROL

H.Alper BAĞRIYANIK\*, Bekir Uğur ERGÜR\*

Günümüzde gelişimsel anomalilerin nedeninin anlaşılmasında, genetik ve embriyolojik çalışmalara daha fazla önem verilmektedir. Embriyolojik gelişim sürecine etkili genetik faktörlerin bilinmesi, ortaya çıkabilecek gelişimsel anomalilerin tedavisinde önemlidir. Bu nedenle omurganın iskelet elemanları ile somitler arasındaki ilişkisi uzun yıllardır araştırmalara konu olmuştur. Son yıllarda sklerotom ve somitlerin şekillenmesi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ancak sklerotomal mezenşimden omurganın gelişimi hakkındaki genetik kontrolün mekanizmaları, tam olarak açıklanamamıştır.

Temel olarak omurga, paraksiyal mesodermin segmental birimlerinden ve somitlerden gelişir. Sklerotom, lateral omurganın farklı kısımlarının oluşmasını sağlayan lateral ve ventral bölümleri içerir. Somitin ventral ön yarısındaki hücreler epitelyo-mezenşimal değişim göstererek perinotokordal alanı işgal eder. Bu arada intervertebral disklerin ve omurga cisimlerinin geliştiği ventral sklerotomları oluşturur. Spinöz çıkıntılar ve nöral arkin dorsal kısmını oluşturan farklı bir sklerotom bölümü tanımlanarak dorsal mezenşim olarak isimlendirilir (10).

Vücut ekseninin yapılanmasını gen kompleksleri kontrol eder. Moleküler düzeydeki analizler sayesinde yukarıda anlatılan olaylarda rol oynayan gen ekspresyon şablonunun tanımlanması ve transgenik farelerde değişik genlerin fonksiyonlarının bilinmesi, aksiyal iskeletin gelişimini anlamamızı oldukça kolaylaştırmıştır (1). Pax gen ailesine ait genlerin analizi, somitlerin bölümlere ayrılmasını ve somitlerin farklılaşmasını önemli derecede aydınlatmıştır. Bu genetik kontrolde Pax gen ailesi içinde yer alan Pax 1 ve Pax 9 genleri önemli rol oynar. Pax proteinleri 128 amino asitten oluşur. Pax 1 ve Pax 9 sklerotom gelişiminde önemlidir. Pax 1 omurga yapımında özellikle aksiyal komponentlerde bulunurken, Pax 9'un

lateral komponentlerde bulunduğu gösterilmiştir. Bu da bize, Pax 1 geninin omur gövdesi ve intervertebral disk, Pax 9 geninin de omur kemeri, kosta ve kemer kökü gelişimini kontrol ettiğini göstermektedir. Pax 1 geni, Pax 9 geninin yokluğunda omurga gelişimini tamamen kompanze edebildiği halde, Pax 1 geni yokluğunda Pax 9 geninin belirli sınırlar içerisinde omurga gelişimini düzenlediği saptanmıştır (4,5,7,11,13). Omurga gelişiminde etkili olan Pax genlerinin dışında birçok gen de bu olayın genetik kontrolünde rol alır. Kesintisiz bir süreç olan omurga gelişimi, anlama kolaylığı açısından 7 gelişimsel basamağa ayrılarak incelenebilir. Bunlar sırasıyla;

- 1- Segmentasyon ve somit oluşumu
- 2- Somitlerin dorsoventral bölümlere ayrılması ve sklerotom oluşumu
- 3- Somitlerin kranio-kaudal bölümlere ayrılması ve resegmentasyonu
- 4- Sklerotom farklılaşması
- 5-Paraksiyal mezodermin regionalizasyonu
- 6- Hücre göçü
- 7- Proliferasyon, apoptozis ve hücre farklılaşması

### 1- Segmentasyon ve somit oluşumu:

Omurga ve kostalar somitlerden köken alır. Paraksiyal mezodermden gelişen ve ilk tanımlanan segmental birimler somitlerdir. Bunlar kranial uçtan başlayıp kaudal olarak uzanan paraksiyal mezodermin epitelizasyonu ile oluşan çift yapılardır. Somitler şekillenmeye başlarken mezenşimal hücreler, gastrulasyonun bir sonucu olarak paraksiyal mezodermin kaudal ucundan girerler. 28 çift somit, birincil gastrulasyon ile primitif çizgiden oluşurken, geriye kalan somitler ise kuyruk tomurcuğunun ikincil gastrulasyonu ile oluşur. İnsanda birincil ve ikincil

gastrulasyon sınırı 5. lumbal omur hizasında bulunur. Bu sınır, spina bifida gibi malformasyonların gözlemlendiği alanlardır (5).

Yapılan deneysel çalışmalarda, somit oluşumundan önceki paraksiyel mezoderm parçasına kuş embriyolarında segmental plak, fare embriyolarında ise presomatik plak denmektedir. Segmental plağın gelişiminde büyüme faktörleri önemli rol oynar. Segmental plağın kaudal kısmında FGF-8 kuvvetli olarak ekspresyon edilirken, segmental plağın kranial kısmında ise FGFR1 ekspresyonu gözlenir. Farelerde FGFR1 yokluğunda somitlerin oluşmadığı gözlenmiştir. FGF uyarımının, segmental plağa kaudal son kısmından giren mezenşimal hücrelerin proliferasyonuna yol açtığı gözlenmiştir (17). Segmentasyon, segmentasyon saati adı verilen moleküler mekanizmalar ile kontrol edilir. Bu saat, mRNA'ların ritmik üretimiyle birlikte olan moleküler düzenleyicileri içerir. Somit oluşumunda başka bir anahtar düzenleyici Notch sinyal döngüsüdür. Notch, Delta ve Serrate isimli iki grup transmembran bağlarını tanıyan bir reseptördür (12,14).

Morfolojik olarak olgunlaşma, segmental plağın kranial bölgesindeki hücrelerin yoğunlaşması, mezenşimal yapıdan epitelyal yapıya değişimidir. Bu epitelyasyon, bHLH geninin ekspresyonuna gereksinim duyar. bHLH gen ekspresyonu ve devamında somit oluşumu, yüzeyel ektodermden yollanan sinyallere ihtiyaç duyar. Segmental plak ektodermi, yüzeyel ektodermden ve aksiyel organlardan ayrıldıktan sonra ektopik BMP-4 ekspresyonu gözlenir. Bu da proliferasyon hızında azalma, apoptozda artış ve somitlerin yokluğuna yol açar. Segmental plağın kranial kısmında epitelyasyon, segmentasyon ve kranio-kaudal kutuplaşmanın düzenlenmesinde başka genler rol alır. Bu genlerin çoğu (Mesp1, 2 ve EphA4), sadece somitlerin kranial veya kaudal yarılarında güçlü olarak ekspresyon edilir. Bu genler somitin kranio-kaudal kutuplaşmasının gelişimiyle ilgilidir (2,15).

## 2- Somitlerin dorsoventral bölümlere ayrılması ve sklerotom oluşumu:

Yeni oluşan somitler, silindirik epitel hücre kümelerini içerir. Bu hücrelerin apikal hücre yüzleri, mezenşimal olarak düzenlenmiş bir santral boşluk olan somitosele bakar. Herbir somit dışından bazal membranla sınırlı ekstrasellüler matriks yoğunlaşması ile çevrilidir.

Segmental plak ve ilk oluşan somitler, Pax 3 geninin ekspresyonuyla oluşur. Pax 3 geni somit oluşumundan sonra somitosele ve somit epitelinin ön yarısındaki hücrelerde azalırken, somitlerin arka yarısındaki hücrelerde ekspresyonu devam eder. Aynı zamanda Pax 1 geni, somitin ön yarısındaki hücrelerde ve somitosele hücrelerinde aktive olur. Hücrelerin epitelyo-mezenşimal değişimi, Pax 1 geninin somitin ön kısmında ekspresyonunu sağlar. Bu da sklerotom oluşumunun morfolojik bulgusudur. Sklerotomal mezenşim tam olarak oluşuncaya kadar, Pax 9 geninin mRNA'sı ekspresyon edilmez (4,13).

Pax gen ekspresyonu somitlerin dorsoventral bölümlere ayrılmaya başladığının göstergesidir. Bu da dorsal olarak yerleşmiş dermomiyotomun ve ventral olarak yerleşmiş sklerotomun oluşumunu sağlar. Sklerotomun oluşumuyla aynı anda notokordda Shh ve Noggin genleri ekspresyon edilir. Bu da sklerotom oluşumunu etkiler. Deneysel olarak Shh geni yokluğunda, omurganın oluşmadığı gösterilmiştir. Yapılan diğer deneysel çalışmalarda, nöral tüp oluşumundan önce notokordun çıkarılmasıyla somitlerin ön kısmında Pax 1 geni pozitifliği kaybolmuştur.

Sklerotomun büyüklüğü, ventral ve dorsal sinyallerin dengesine bağlıdır. Dorsal sinyaller dermomiyotomun gelişimini artırırken, sklerotomun gelişimini inhibe eder. Bu olayda dorsal nöral tüp ve yüzeyel ektodermden kaynaklanan Wnt gen ailesi etkin rol alır. Yapılan deneysel çalışmalarda Wnt genlerinin somitlerin dorsoventral yapılımasını kontrol ettiği gösterilmiştir. Wnt1 ve Wnt-3a, dorsal nöral tüpte, Wnt4 ve Wnt6, ektodermden ekspresyon edilir. Ayrıca BMP-4 geni, lateral mezodermden

eksprese edilir. BMP-2 ve BMP-4 genlerinin sklerotomun indüksiyonunu inhibe ettikleri ve bunu da notokordda eksprese edilen Shh ve Noggin genleri yoluyla yaptıkları gösterilmiştir. Yani sklerotom oluşumunda medial (Shh ve Noggin genleri) ve lateral (BMP genleri) sinyallerin arasındaki denge önemli rol oynamaktadır.

Hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonu, ventral somit hücrelerinin epitelyo-mezenşimal değişimi sırasında farklılık gösterir. N-kadherin sklerotomda yokken dermomiyotomda vardır. Wnt genleri aynı zamanda hücre adhezyonunda da rol alır. Wnt genlerinin etkisiyle  $\beta$ -katenin birikimini ve kadherinlere bağlanmasını stabilize eder.  $\beta$ -katenin ise, kadherinleri hücre iskeletine bağlar (3,5).

### **3- Somitlerin kraniyokaudal bölümlere ayrılması ve resegmentasyonu:**

Herbir segmentin kraniyo-kaudal kutuplaşması segmental plağın kraniyal kısmındaki somitin oluşumunu izler. Bu olay Delta/Notch sinyal döngüsüne bağlıdır. Delta1, Mesp1,2 genleri segmental plağın kaudal bölümündeki somitlerin kaudal yarısında eksprese edilir. Buna karşın da, segmental plağın kraniyal bölümündeki somitlerin kraniyal yarısında ise EphA4 geni eksprese edilir. Ayrıca yeni oluşan somitlerin kaudal yarısında Umcx4.1'in eksprese edildiği gösterilmiştir (15).

Sklerotom iki yarım parçadan oluşmaktadır. Bu iki yarım parça von Ebner yarığıyla birbirine bağlanır. Somitosel hücreleri bu yarığa sınır oluşturan sklerotomun kaudal yarısındaki üçgen şeklindeki alanda bulunur. Bazı sklerotom işaretleyicileri (Pax 9) kaudal yarıda daha güçlü eksprese edilir. Miyotom, kraniyo-kaudal segmentasyondan etkilenmez. Omurga cismi ve prosesusları da içine alan nöral arkus, birbirine komşu iki somitten oluşur. Kosta başı ile aynı seviyede bulunan intervertebral doku, somitoseller tarafından oluşturulur. İntervertebral eklemler somitosel hücrelerinin türevleridir. Bir somit yapısından, bir tane segmental kas ve iskelet elemanlarını içeren yapı oluşur. Bu şekilde, segmentasyon sırasında segmental kas yapıları kendi origo ve insersiyonu

yapılarını birlikte içerir. Buradan da anlaşılacağı gibi resegmentasyon omurganın doğru hareketi için gereklidir. Bütün omurganın parçaları kendilerine ait yerlerde gelişirler. Sonuçta somitlerin omurgaya farklılaşması resegmentasyon olayı olarak tanımlanabilir (9).

### **4- Sklerotom farklılaşması:**

Sklerotom, mezenşiyal somitosel hücrelerinden ve somit epitelinin ventral yarısından gelişir. Somitin ventral yarısı, epitelyo-mezenşimal değişim gösterir. Bu değişim notokord sinyalleri olan Shh ve Noggin genleri tarafından kontrol edilir. Bu iki sinyal sklerotomun belirleyicileri olan Pax 1 ve Pax 9 genlerinin ekspresyonunu indükler. Ancak bütün sklerotom hücreleri Pax 1 ve Pax 9 genlerini eksprese etmezler. Bu hücrelerin daha sonraki evrelerdeki değişimleri tam olarak bilinmemektedir. Mfh1 geni, Pax 1 ve Pax 9 genlerine etki ederek sklerotom hücrelerinde proliferasyona neden olur. Bu da dorsal sklerotomun düzgün gelişimi için önemlidir. Pax 3 geni ise dorsal nöral tüpte eksprese edilir. Pax 3 geni eksikliği, nöral tübün dorsal parçasının gelişimini etkileyerek spina bifida ile sonuçlanır (1,9,13).

Pax genleri dışında sklerotom belirleyicisi olarak ilave iki grup gen daha vardır. Bunlar Twist ve Scleraxis gen grubudur. Twist gen grubu sklerotomun kaudal parçasında, Scleraxis grubu ise başlangıçta lateral sklerotomda, daha sonra ventral mezenşimde eksprese edilir. Zaman içerisinde bu genlerin omurga cismi ve intervertebral disklerdeki ekspresyonu devam eder.

Sklerotomun ventromedial kenarındaki Pax 1 genini eksprese eden hücreler, perinotokordal boşlukta gruplaşır. Bunlar morfolojik segmentasyon göstermeyen ventral sklerotomun gevşek mezenşimini oluşturur. Bu hücreler çoğalarak perinotokordal tüpü oluşturur. Daha sonra buradan omurga cisimleri ve intervertebral diskler gelişir. Bu gelişim süreci notokord kaynaklı Shh geni ile sklerotom hücreleri kaynaklı Pax 1 geninin etkisi altındadır. Perinotokordal tüp notokordun konsantrik olarak çevresini saran hücre tabakalarından oluşmuştur. Ventral sklerotomun segmentasyonu, intervertebral diskleri temsil

eden paranotokordal hücre yoğunlaşmasıyla başlar. Disk taslağının ortaya çıkışı ile omurga cisimlerinin bağlantıları kurulmaya başlar (8).

Lateral sklerotom, tenascin-C genini eksprese eder. Kostaların, nöral arkusun laminasını ve pedikülünün oluşumunu sağlar. Bu arada, bunların gelişimi için miyotomdan sinyallere ihtiyaç duyulur. FGF-4 ve FGF-6'nın, FGF-2 ile birlikte somit hücre kültürlerinde kondrojenik nodülün oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. PDGF-A ve onun reseptörü olan PDGFR $\alpha$ 'nın, miyotom ve sklerotom arasındaki sinyalizasyonunu sağlayarak, Pax 1 genini etkilediği düşünülür. Pax 3 geninin fonksiyonel yokluğu, nöral arkus malformasyonlarına yol açar. Nöral arkusun ana parçaları lateral sklerotomdan oluşur. Miyotom, nöral tüp ve notokord'dan yollanan sinyallere gereksinim duyar. Nöral tüp yokluğunda miyotomlarda gelişme gözlenmez. Spinöz çıkıntılar ve nöral arkusun dorsal kısmı, dorsal sklerotomdan türer. Gelişimleri BMP-4 sinyalinin nöral tüpten salınımına bağlıdır. Eşleşmiş ventral sklerotomlar notokord yanında orta hatta kaynaşır ve omurga cisimleri ile intervertebral diskleri oluşturur. Eşleşmiş nöral arkusun kalıntıları kaynaşarak omurga cisimlerinin kraniyal parçalarını ve pediküllerini oluşturur. Her iki taraftaki dorsal sklerotomlar, nöral tüpün etrafını sararak orta hatta birleşir. Nöral arkusların dorsal kısmının büyük bir bölümünü ve spinöz çıkıntıları oluşturur (5,9,13).

#### 5- Paraksiyal Mezodermin Regionalizasyonu:

Birinci servikal omur (atlas) ile torasik veya lumbal omurların karşılaştırılmasında şekilleri ve boyutları arasında farklılıklar gözlenir. Herbir segment kendi özelliğini taşır. Komşu omur cisimlerinin büyüklük ve şekilleri ile spinöz çıkıntıların özellikleri arasında bazı benzerlikler gözlenir. Sklerotomdan türeyen yapıların kraniyo-kaudal ekseninde regionalizasyonu, segmental plakta daha önceden belirlenmiştir. Kasların bölgeye spesifik gelişimi, lateral plak mezodermi ve sklerotomdan türeyen yapılar tarafından kontrol edilir. Paraksiyal mezodermin bölünmesi ve aksiyal düzlemin

belirlenmesi, Hox genlerinin etkisiyle olur. Hox gen ailesi 38 üyeden oluşur. Hox genleri kraniyo-kaudal yönde yapının gelişimini sağlar. Hox kodu olarak isimlendirilen aktif Hox genleri bulunduğu vücut bölgesine ve omurga segmentinin yapısına özeldir. Hox kodunda meydana gelen değişiklikler, segment özelliklerinde farklılıklara yol açabilir. Hox genleri, proliferasyon, apoptoz, migrasyon ve sklerotom hücrelerinin farklılaşmasını kontrol eder ve düzenler. Aksiyal iskeletin segmente olmuş kalıntılarının füzyonu, (örneğin oksipital kemiğin basis ile aksisin gövdesi ve dens aksis arasında gözlenebilir.) intervertebral disklerdeki Pax 1 geninin regülasyonunun azalmasıyla birliktedir. Baş ile gövde arasındaki bu sınır, beşinci somit hizasındadır (5).

#### 6- Hücre Göçü:

Omurganın ve kostaların gelişimi, sklerotomal hücrelerin karmaşık hareketleriyle ilişkilidir. Bu epitelyo-mezenşimal değişim, hücre bağlantılarının gevşemesi ve bazal membranın ortadan kalkması ile olur. Sklerotomal hücreler, notokorda doğru göç ederek intervertebral diskleri ve omurga cisimlerini oluşturan perinotokordal tüpü yapar. Bu göçün başlayışını ve devamını kontrol eden mekanizmalar, tam olarak bilinmemektedir. Ancak, sklerotom hücreleri ve notokord tarafından yapılan ekstrasellüler matriksin bu göçte önemli olduğu savunulur. Sklerotom hücreleri hiyalüronik asitten zengin ekstrasellüler matriks üretirler. Bu, sklerotom hücrelerinin notokorda doğru hareketini düzenler. Sklerotom hücrelerinin göçü, dorsal sklerotom oluşumuna yol açar. Bu hücreler, sklerotomun dorsomedial kenarından başlayarak yüzeysel ektoderm ile nöral tüp arasındaki boşluğa yerleşirler. Daha sonra bu hücreler Msx1, Msx2 genlerini eksprese ederek spinöz çıkıntıları ve nöral arkusun dorsal kısmının büyük bölümünü oluştururlar. Ancak, günümüzde hücre göçünün mekanizmalarını kontrol eden etkenler tam olarak bilinmemektedir (6).

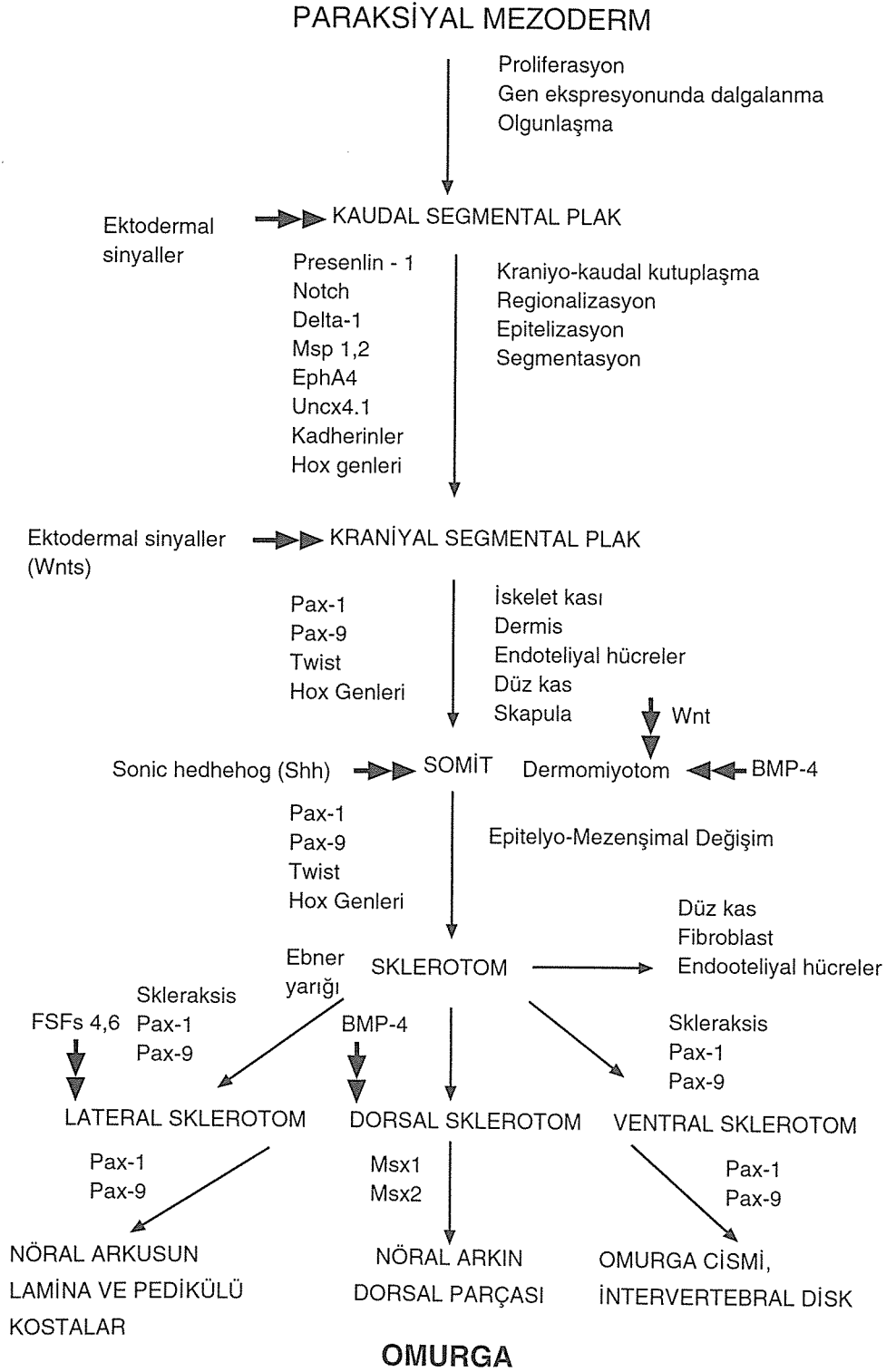
#### 7- Proliferasyon, Apoptoz ve Hücre Farklılaşması:

Mitotik hücreler bütün sklerotom boyunca gözlenirler.

Sklerotomun kaudal kısmında bulunan hücreler, kranial yarısındaki hücrelere göre daha fazla proliferasyon aktivitesine sahiptir. Hücre davranışları arasındaki bu farklılık, omurganın lateral kısmındaki segmental kutuplaşma ve hücre yoğunluğundaki değişikliklerin oluşması gibi önemli mekanizmalardan kaynaklanır. Pax 1 geninin ekspresyonu proliferasyon aktivitesini artırır. Paraksiyal mezodermin, yüzeysel ektodermden ve aksiyal yapılardan deneysel olarak ayrılması, BMP-4'ün ektopik olarak eksprese edilmesine yol açar. Bu ektopik olarak ekspresyon, hücre proliferasyonunda azalmaya neden olur. Bunların yanında, miyotomdan eksprese edilen Pax 3 ve FGFs, sklerotom hücrelerinin proliferasyonunu kontrol edebilir. Bu proliferasyonun sklerotomun kaudal yarısının lateral kısmından başlayarak notokorda doğru olduğu bulunmuştur. Proliferatif aktivite artışı, lateralden aksiyale doğru eğilim gösterir. Ventral sklerotomda proliferasyon, intervertebral disklerin ortaya çıkışıyla başlar. İntervertebral disklerdeki hücrelerin Pax 1 genini eksprese etmesine karşın, omurga cisimlerindeki hücrelerde Pax 1 gen ekspresyonu, kaybolur. Sklerotomun erken ve geç gelişimi, hücre ölümü ile birlikte. Apoptotik hücreler somitoselin mezenşiminde gözlenebilir. Bu hücreler sklerotomun kaudal yarısında intervertebral disklerin ve kosta başlarının oluşumunda görev alır. Sklerotomdaki hücre ölümü çevreden gelen sinyaller ve hücre otonom faktörlerinin kontrolü altındadır. Notokord yokluğunda somitlerin gelişiminde, somitoseldeki hücre ölümünün dikkate değer derecede azaldığı gözlenir. Notokordun sklerotomal hücrelerin ileri gelişimi için trofik faktörler salgıladığı düşünülmektedir. Notokord tarafından salgılanan Noggin, BMP-4'ün ekspresyonunu antagonize ederken, sklerotomdaki hücre ölümünü önleyebilmektedir. Miyotom, nöral tüp ve notokord tarafından salgılanan sinyaller sklerotom farklılaşmasını düzenler. Deneysel olarak nöral tüp ve notokordun çıkarılmasıyla, aksiyal iskeletin ve kostaların oluşmadığı gözlenmiştir. Ventral mezodermin farklılaşması, notokorddan salgılanan sinyallere gereksinim duyar. Shh geninin sadece proliferasyon ve

sklerotomal hücrelerin canlılığını sağlayan bir trofik faktör olmadığı, ayrıca sklerotomal hücre farklılaşmasını indüklediği gözlenmiştir. Sklerotomun kıkırdak farklılaşması, ventral ve dorsal sklerotomda farklı olarak regüle edilir. Nöral arkusun dorsal parçası ile spinöz çıkıntıların farklılaşması, sadece Pax 1 genine bağlı değildir. Msx1 ve Msx2 geninin ekspresyonu, bu hücrelerin erken farklılaşmasını önler. Kıkırdak oluşumunun moleküler kontrol mekanizması hala çalışılmaktadır. Omurga gelişiminin ontogenik basamakları şekil 1'de şematize edilmiştir (6,9,16).

Sonuç olarak aksiyel iskeletin gelişiminde pariyetal mezodermden somitlerin oluşumu ve bölünmesi, önemli basamaklardır. Somit hücrelerinden iskelet sisteminin ve elemanlarının oluşumu, farklı gen aileleri tarafından düzenlenir. Farklı gen ailelerinin bu fonksiyonu komşu yapıların sinyalleri ile kontrol edilir. Omurga gelişimini düzenleyen oldukça karmaşık olan bu sinyalizasyon ağı halen tam olarak açıklanamamıştır. Omurga gelişimi, hücre farklılaşması, apoptoz ve proliferasyon arasındaki dengenin bir sonucudur. Bu dengenin uygun şekilde sağlanabilmesi için, sklerotomal mezenşimden omurganın gelişiminde etkili genetik faktörlerin iyi tanımlanmış olması gerekir. Bu genetik faktörlerin, omurga gelişim üzerindeki kontrolünün tam olarak tanımlanması, daha sonra ortaya çıkabilecek olan gelişimsel anomalilerin tanısının ve tedavisinin erken dönemde yapılmasına olanak sağlayacaktır.



Şekil 1. Omurga Gelişiminin Ontogenik Şeması

### KAYNAKLAR

1. Balling R, Neubüser A, Christ B: Pax genes and sclerotome development. *Semin Cell Dev Biol* 1996; 7: 129-136.
2. Burgess R, Rawls A, Brown D, Bradley A, Olson EN: Requirement of the paraxis gene for somite formation and musculoskeletal patterning. *Nature* 1996; 384: 570-573.
3. Capdevila J, Tabin C, Johnson RL : Control of dorsoventral somite patterning by Wnt-1 and  $\beta$ -catenin. *Dev Biol* 1998; 193: 182-194.
4. Chalepakis G, Stoykova A, Wijnholds J, Tremblay P, Gruss P: Pax: gene regulators in the developing nervous system. *J Neurobiol* 1993; 24 (10): 1367-1384.
5. Christ B, Huang R, Wilting J: The development of the avian vertebral column. *Anat Embryol* 2000; 202: 179-194.
6. Christ B, Wilting J: From somites to vertebral column. *Ann Anat* 1992;174: 23-32.
7. Dahl E, Koseki H, Balling R: Pax genes and organogenesis. *Bioessays* 1997; 19(9): 755-765.
8. Füchtbauer EM: Expression of m-twist during postimplantation development of the mouse. *Dev Dyn* 1995; 204: 316-322.
9. Huang R, Zhi Q, Wilting J, Christ B: The fate of somitocle cells in avian embryos. *Anat Embryol* 1994;190: 243-250.
10. Monsoro-Burq AH, Bontoux M, Teillet MA, Le Douarin NM : Heterogeneity in the development of the vertebra. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10435-10439.
11. Muller F, O'Rahilly R: Somitic-vertebral correlation and vertebral levels in the human embryo. *Am J Anat* 1986;177 (1): 3-19.
12. Palmeirim I, Henrique D, Ish-Horowicz D, Pourquié O: Avian hairy gene expression identifies a molecular clock linked to vertebrate segmentation and somitogenesis. *Cell* 1997; 91: 639-648.
13. Peters H, Wilm B, Sakai N, Imai K, Maas R, Balling R: Pax 1 and Pax 9 synergistically regulate vertebral column development. *Development* 1999; 126: 5399-5408.
14. Pourquoié O: Notch around the clock. *Curr Opin Gen Dev* 1999; 9: 559-565.
15. Saga Y, Hata N, Koseki H, Taketo MM: Mesp2: a novel mouse gene expressed in the presegmented mesoderm and essential for segmentation initiation. *Genes Dev* 1997; 11: 1827-1839.
16. Wilting J, Kurz H, Brand-Saberi B, Steding G, Yang YX, Hasselhorn MM, Epperlein HH, Christ B: Kinetics and differentiation of somite cells forming the vertebral column: Studies on human and chicken embryos. *Anat Embryol* 1994; 190: 573-581.
17. Yamaguchi TP, Harpal K, Henkemeyer M, Rossant J: FGFR-1 is required for embryonic growth and mesodermal patterning during mouse gastrulation. *Genes Dev* 1994; 8: 3032-3044.

### Yazışma adresi:

H.Alper BAĞRIYANIK

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Tel:0 232 412 45 57

e-mail: alper.bagriyanik@deu.edu.tr