*Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*
**Archives Medical Review Journal**

**DERLEME/REVIEW**

# Ovaryumda Folikülogenez Sürecinin Moleküler Regülasyonu ve Hippo Sinyal Yolağının Bu Sürece Etkileri

## Molecular Regulation of Folliculogenesis in the Ovary and the Effects of the Hippo Signaling Pathway on This Process

Sema Sapan[1], Yurdun Kuyucu[1], Özgül Tap[1]

[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana Türkiye

**ABSTRACT**
Follicles located in the ovarian cortex are the functional units of the ovaries, and the development of the ovaries is largely associated with follicular development. The activation, growth, and further maturation of ovarian follicles are regulated by various factors, including the reproductive system, the endocrine system, and multiple intracellular signaling pathways. Follicular development is governed by the complex interaction of many signaling pathways. Each of these pathways plays a distinct role in the growth, differentiation, and maturation of follicles. Among them, the Hippo signaling pathway plays a central role in cellular proliferation, regulation of organ size, and embryonic development. In addition, the Hippo pathway supports the survival of granulosa cells and oocytes in the ovaries, ensures the timely activation of follicles, and contributes to the maintenance of the ovarian reserve. By regulating cell death mechanisms, it supports the maintenance of ovarian function and guides the advanced development of oocytes and follicles. The interactions of the Hippo pathway with other cellular signaling pathways and its effects on gene transcription have been the subject of various studies. Working in coordination with other pathways, it regulates cellular growth, differentiation, and gene expression. The balance among these pathways plays a decisive role in cell fate, proliferation, and tissue organization. Disruptions in the Hippo pathway have been associated with various pathological conditions, including cancer, organ development and growth disorders, and cellular dysfunction.
**Keywords:** Folliculogenesis, ovarian development, ovulation, hippo signaling pathway, YAP, TAZ.

**ÖZET**
Ovaryum korteksinde yer alan foliküller ovaryumların işlevsel birimi olup, ovaryumların gelişimi ile foliküllerin gelişimi büyük ölçüde ilişkilidir. Ovaryumda foliküllerin aktivasyonu, büyümesi ve ileri gelişimi üreme sistemi ile birlikte endokrin sistem ve çoklu sinyal yolları dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından düzenlenir. Folikül gelişiminde birçok sinyal yolağının karmaşık etkileşimi rol oynamaktadır. Her bir sinyal yolağı, foliküllerin büyümesi, farklılaşması ve olgunlaşmasında değişik roller üstlenmektedir. Hippo sinyal yolağı, hücresel çoğalmada, organ boyutunun kontrolünde ve embriyonik gelişimi düzenlemedeki temel rolüyle tanınır. Ayrıca ovaryumda granüloza hücrelerinin ve oositlerin sağlıklı kalmasını desteklerken, foliküllerin doğru zamanda aktifleşmesini ve ovaryan rezervin korunmasını sağlar. Hücre ölüm mekanizmalarını düzenleyerek ovaryumun fonksiyonlarını sürdürmesini desteklerken oositlerin ve foliküllerin ileri gelişim sürecini de yönlendirir. Hippo sinyal yolağının diğer hücresel sinyal yolları ile olan etkileşimleri ve hücresel gen transkripsiyonu üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalara araştırma konusu olmuştur. Çeşitli sinyal yolları ile etkileşim içinde çalışarak hücresel büyüme, farklılaşma ve gen ekspresyonlarını düzenler. Bu yollar arasındaki denge, hücre kaderi, proliferasyonu ve doku organizasyonu üzerinde belirleyici bir rol oynar. Hippo sinyal yolağındaki bozukluklar, kanser, organ gelişim ve büyüme bozuklukları ile hücresel disfonksiyon gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilebilir.
**Anahtar kelimeler:** Folikülogenez, ovaryan gelişim, ovulasyon, hippo sinyal yolağı, YAP, TAZ.

## Giriş

Ovaryumun başlıca iki fizyolojik görevi vardır. Bunlardan birincisi oogenez süreci ile birlikte gerçekleşen folikülogenez; yani düzenli biçimde oosit olgunlaştırma ve olgunlaşan oositleri ovaryumdan salgılama

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**
Sema Sapan, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana Türkiye
e-mail: semasapan1998@gmail.com

2025;34(4):331-339
doi:10.17827/aktd.1769151
**Geliş tarihi/ Received:** 29.08.2025
**Kabul tarihi/Accepted**: 14.10.2025

işlemidir. İkinci görevi ise oositlerin gelişme basamakları sırasında steroid yapıda hormonların sentezlenmesi ve salgılanmasıdır. Hipotalamo-hipofizer sistemin foliküler gelişim ve atrezi üzerinde kritik bir etkisi olsa da güncel çalışmalar daha fazla molekül ve yolağın folikülogenezin düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir[1]. Primordial foliküllerin ileri gelişim sürecinin folikül stimüle edici hormondan (FSH) bağımsız olarak ovaryan otokrin ve parakrin faktörlerce düzenlendiği kabul edilmektedir. Folikülogenez sürecinde FSH'nin ise geç primer folikülden sonra folikülün ileri gelişiminde etkili olduğu rapor edilmektedir. Bununla birlikte folikülogenezde etkili olan lokal ovaryan faktörlerin folikül gelişimi üzerindeki etkileri hala yeterince açık değildir. Sunulan çalışmada lokal ovaryan faktörlerden birisi olan Hippo sinyal yolağının folikül gelişimi üzerine olan etkilerinin araştırılmasını konu edinen makalelerin derlenmesi amaçlanmıştır.

Makale Web of Science ve PubMed (National Library of Medicine) arama motorlarında folikülogenez, ovaryum gelişimi, ovulasyon, Hippo sinyal yolağı, YAP ve TAZ anahtar kelimeleri aratılarak elde edilen makaleler değerlendirilerek hazırlanmıştır.

## Folikülogenez

Ovaryumların gelişimi embriyonik dönemde başlar ve primordiyal germ hücrelerinin (PGC'ler) üretimi, genital çıkıntıya göçü; gonadların PGC'leri tarafından kolonizasyonu, gonadal cinsiyetin farklanması ve germ hücresi mitozu ve apoptozu ile gerçekleşir. PGC'lerinin farklılaşmasından sonra, oositler gelişmeye başlar. İntrauterin hayatta gonadal kabarıntılara göç eden PGH normal ovaryum gelişimi sırasında mitoz ile çoğalmaya başlar ve oogonyumlara dönüşür. Embriyonik gelişimin 11-12. haftalarında oogonyumlar mayoz bölünmeye başlar ancak birinci mayozun profaz evresinde duraklar ve primer oositlerin oluşumu başlamış olur. Oositler genital çıkıntılardaki foliküler hücrelerce çevrelenerek primordiyal folikülleri oluşturur. Primordiyal foliküllerdeki primer oositler puberte dönemine kadar profaz I'in diploten evresinde bekler. Ovulasyondan yaklaşık 24 saat önce adenohipofizden gonadotropin hormon salınmasında ani bir artış ile folikül ileri gelişimi indüklenir. Primer oositin birinci mayoz bölünmesi LH'ın ani artışı tarafından tetiklenerek kaldığı yerden devam eder. LH'ın ani artışından 12- 24 saat sonra birinci mayoz bölünme tamamlanır ve sekonder oosit ile birinci polar cismin (kutup cismi) oluşumu ile sonuçlanır. İkinci mayoz bölünmeye başlayan, ancak fertilizasyona kadar metafaz 2'de bekleyen sekonder oosit, spermatozoon başının oosit içerisine penetrasyonu ile bölünmesini tamamlar. Sitoplazmik dağılım yine eşit değildir. Sitoplazmanın çoğunluğu olgun ovum tarafından alınır. Diğer yavru hücre ise ikinci polar cisimdir. Dolayısı ile primer oositin yalnızca bir yavru hücresi fonksiyoneldir[1-4]. Ovaryan foliküler, gelişmekte olan oositler için uygun mikro çevreyi sağlamaktadır. Her biri tek bir oosit içeren değişik gelişim evrelerindeki ovaryan foliküller, ovaryum korteksinin stromasına dağılmış halde bulunur. Foliküler gelişim sürecinde oositte, foliküler hücrelerde ve çevre stromada aşamalı bir şekilde gelişme gözlenir. Gelişim evresine göre histolojik olarak 3 temel tip ovaryan folikül tanımlanabilir; primordiyal foliküller, gelişmekte olan primer ve sekonder foliküller ve olgun graaf folikülleri. Gelişiminin ilk aşaması primordiyal folikülün primer foliküle dönüşümü ile başlar. Primer oositi çevreleyen yassı foliküler (pregranüloza) hücreler kübik hal alarak granüloza hücrelerine dönüşür. Tek tabakalı granüloza hücrelerini içeren primer folikül, tek tabakalı primer folikül olarak adlandırılır. Primer folikülün hacmi artınca folikülü çevreleyen stroma kapsül şeklinde düzenlenerek teka foliküli tabakasını oluşturmak üzere farklanır. Teka foliküli ile granüloza hücre tabakası arasında bazal lamina yer alırken, oosit ile granüloza hücreleri arasında zona pellusida tabakası gelişmeye başlar. Teka foliküli 2 tabakaya farklılaşarak; içte teka interna, dışta teka eksterna tabakasını oluşturur. Teka interna stromal hücre, fibroblast, kollajen demetleri ve kapiller damar ağı açısından zengindir. Teka internanın stromal hücreleri steroid üreten hücre karakterini kazanır ve endokrin hücre özelliği sergiler. Bu hücreler LH reseptörüne sahip olup, LH uyarımına yanıt olarak östrojen prekürsörleri olan androjenleri sentezleyip salgılarlar. Primer folikülün granüloza hücrelerinde mitotik bölünmelerin artması ile granüloza hücre tabakası 10-12 hücre kalınlığına ulaşır. Granüloza hücreleri arasında hiyalüronik asitten zengin foliküler sıvı ile dolu boşluklar belirir. "Likör foliküli" olarak da adlandırılan foliküler sıvı; büyüme faktörleri, progesteron, östrojen, androstenedion, steroid bağlayıcı proteinler, fibrinojen, plazminojen, heparan sülfat ve glikozaminoglikanları içerir. Foliküler sıvı ile dolu olan kaviteler birleşerek tek bir kavite olan antrumu oluşturur. Antrum oluşumunu tamamlamış folikül sekonder ya da antral folikül olarak

adlandırılır. Sekonder foliküllerde granüloza hücrelerinin proliferasyonun oositin bir tarafında daha hızlı meydana gelmesi sonucunda folikül ovoid şekil alır ve oosit eksantrik pozisyona sahip olur. Granüloza hücre grubu ile çevrilmiş olan oositin baskıya uğraması sonucunda antrum kavitesinin içerisine doğru büyüme gösterir. Folikül en büyük çapa ulaştığında granüloza hücrelerinin proliferasyonu azalır, buna karşın antrum genişliği artar. Antrum genişliği arttıkça granüloza hücre tabakası incelir ve granüloza hücreleri arasındaki boşluğun artışı ile oosit ve kümülüs hücreleri gevşekçe düzenlenir. Kümülüs hücreleri oositi çevreleyerek korona radiata tabakasını oluşturur. Ovulasyonda bu hücreler ve gevşekçe birbirine tutunan kümülüs hücreleri oosit ile birlikte atılır. Ovulasyon, sekonder oositin Graaf folikülünden serbest kalarak ovaryumdan dışarı atılmasını içeren süreç olarak tanımlanır[1,5].

## Folikülogenezin Moleküler Regülasyonu

Folikül gelişiminde birçok sinyal yolağının karmaşık etkileşimi rol oynamaktadır. Her bir sinyal yolağı foliküllerin büyümesi, farklılaşması ve olgunlaşmasında farklı roller üstlenmektedir. Bu yollardan birisi olan Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Protein Kinase B (Akt)/Forkhead box O3 (FOXO3) yolağında PI3K/Akt, foliküllerin aktivasyonunda kritik rol oynar. Bu yol, hücre büyümesini ve hayatta kalmasını destekler. FOXO3 ise aktifken folikülogenezisi baskılar; PI3K/Akt, FOXO3'ü inaktive ederek folikül aktivasyonunu tetikler[3,6]. Diğer bir yol olan Notch sinyal yolağı ise, granüloza hücreleri ve teka hücreleri arasındaki iletişimi düzenler, ayrıca folikül hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşması için de önemlidir7. Wingless / Integrated (WNT) sinyali, hücre kaderi ve doku farklılaşmasını düzenleyerek ovaryumda folikül olgunlaşması ve oosit gelişimi için kritik bir rol oynar6,8. Oosit tarafından salgılanan Transforming Growth Factor-Beta (TGF-β), Bone Morphogenetic Proteinler (BMP) ve Growth Differentiation Factor 9 (GDF9) gibi faktörleri içeren bu sinyaller, granüloza hücrelerinin gelişimini ve folikül büyümesini düzenler[9]. Nüklear reseptörler östrojen ve progesteron gibi steroid yapıda hormonların etkilerini düzenleyerek, folikül olgunlaşmasında ve ovaryan siklusta kritik rol oynar[10]. Bu süreçlerde etkili başka bir yol olan Hippo yolağı ise folikül büyümesini ve aktivasyonunu düzenler. Hippo yolağının bozulması, folikül kaybına veya foliküllerde anormal büyümeye yol açabilir.

Tüm bu sinyal yolakları birlikte çalışarak foliküllerin büyümesi, oositin olgunlaşması ve ovulasyon süreçlerini düzenler. Her yolak folikül gelişiminin farklı aşamalarında kritik rol oynar ve bu süreçlerin herhangi birindeki bozulma infertilite veya ovaryumda fonksiyon bozukluklarına neden olabilir[11].

Folikül gelişim süreci aktivatör ve inhibitör faktörler tarafından kontrol edilir. Süreç, oosit çevresindeki foliküler hücrelerle birlikte primordiyal folikülden başlayıp, olgunlaşarak ovulasyona kadar devam eder. Primordial foliküllerde merkezi yerleşimli primer oosit, ince ve yassı şekilli, tek tabakalı foliküler hücreler ile çevrilidir. Mechanistic Target of Rapamycin Complex (mTORC), Stem Cell Factor (SCF), BMP4/7, Leukemia Inhibitory Factor (LIF) ve Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) gibi aktivasyon sinyalleri primordial foliküllerin büyümesini tetikler[12]. Primordiyal folikülün aktive olmasıyla birlikte tek katlı yassı foliküler hücreler, prolifere olarak kübik hale gelir ve granüloza hücreleri adını alır. Bu aşamadan sonra gelişen folikül primer folikül olarak isimlendirilir. Anti Müllerian Hormon (AMH) bu aşamada olgunlaşma hızını kontrol eder, foliküllerin gereksiz tükenmesini engeller. Sekonder folikül yapısında granüloza hücrelerinin sayısı artar; granüloza tabakası içerisinde antral boşluklar oluşur ve granüloza tabakasını çevreleyen bazal lamina dışında, çevre stromaya komşu teka hücreleri yer alır[13]. Aktivin, granüloza hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder ve folikülün büyümesini destekler. Antral folikülde folikülde sıvı dolu bir boşluk (antrum) oluşur. Bu aşamada folikülün GnRH'ye bağımlılığı artar. Hipofizden gelen gonadotropinler (FSH ve LH), folikül büyümesi ve olgunlaşması için kritik hale gelir. Dominant folikül tamamen olgunlaştıktan sonra ovulasyon süreci gerçekleşir. FSH ve LH'ın artışı, sekonder oositin folikülden salınmasını tetikler[1,14]. Folikül gelişimi sırasında çeşitli sinyal yolları (BMP, AMH vb.) devreye girerek doğru sayıda folikülün büyümesini sağlar ve hormonların dengeli bir şekilde çalışmasını düzenler. Bu süreç, üreme döngüsü ve fertilitenin temel taşlarından biridir. Her aşamada farklı hormonlar ve hücreler rol alır. Folikül gelişiminin farklı aşamalarına ve bu süreçteki biyokimyasal sinyal yollarına detaylı olarak bakıldığında; her bir aşama, oositin çevresindeki granüloza hücrelerinin ve teka hücrelerinin katmanlarına göre şekillenir[13,15].

## Primordial Folikül Aktivasyonundaki Moleküler Süreçler

Primordial foliküller belirli sinyaller ile aktifleşir; bunlardan biri olan Kit/Kit-ligand, folikül aktivasyonunda kritik rol oynarken, BMP4/SMAD hücre farklılaşmasını ve büyümeyi desteklemektedir. PI3K/mTOR yolağı ise hücresel büyüme ve metabolizma üzerinde etkili bir yolaktır. Primer folikül gelişiminde etkili sinyal yollarından biri olan BMP4 ve mTOR yolağı hücre büyümesini teşvik ederken, Notch yolağı granüloza hücrelerinin çoğalmasını ve folikül gelişimini düzenlemektedir[3,7,22]. Primordial folikül aktivasyonu sırasında yer alan sinyal yolları ve moleküler süreçler primordial foliküllerin büyüyüp primer foliküle dönüşmesini başlatır[4,16]. Stromadan gelen sinyaller olan Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), LIF, bFGF granüloza hücrelerini etkileyerek folikül aktivasyonunu tetiklemektedir. BMP4 ve Keratinocyte Growth Factor (KGF) pregranüloza hücrelerini destekleyerek folikül gelişimine katkı sağlar. KIT (hücre yüzeyi reseptörü) ve onun ligandı KIT-L, folikül aktivasyonunun önemli başlatıcılarından biridir. KIT, PI3K yolağını aktive eder ve folikül aktivasyonunu uyarır. Burada etkili anahtar sinyal yolağı PI3K/Akt yolağıdır. PI3K hücresel büyümeyi ve metabolizmayı destekler. Akt ise PI3K tarafından aktive edilir ve çeşitli süreçlere aracılık eder; mTORC1 ve mTORC2 proteinleri de bu süreçlere yardımcıdır. mTORC1 protein sentezi ve hücresel büyümeyi desteklerken mTORC2 hücresel metabolizmayı düzenlemektedir. Negatif düzenleyici olarak görev alan Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) molekülü, PI3K/Akt yolağını baskılayarak foliküllerin aşırı aktivasyonunu engeller. FOXO3a da folikül inaktivasyonundan sorumludur. Aktifken folikülleri uyur halde tutar. Daha önce de bahsedildiği gibi, PI3K/Akt aktivasyonu, FOXO3a'nın inaktivasyonuna yol açar ve folikül aktivasyonu başlar. Janus Kinase (JAK)/Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) yolağı da hücresel büyüme ve farklılaşmayı destekleyen ek bir sinyal yolağıdır[17]. Hippo sinyali hücre proliferasyonunu baskılayarak gereksiz folikül aktivasyonunu önler. Granüloza hücrelerinin fiziksel teması ile bu yolağın inhibisyonu, büyümeyi sınırlayıcı bir mekanizma olarak çalışır. Sinyal yolları dengeli bir şekilde çalışarak primordial folikülün aktivasyonunu başlatır. Aktivasyon sonrasında folikül büyüyerek primer folikül haline gelir. Bu mekanizma, ovaryan rezervin doğru şekilde korunması ve foliküllerin gereksiz yere tükenmemesi için kritik öneme sahiptir[11].

## Sekonder (Antral) Folikül Gelişiminde Etkili Olan Moleküller

Folikül gelişiminin geç primer folikülden antral foliküle kadar olan aşamalarında çeşitli hormonlar ile büyüme faktörleri görev almaktadır. AMH bu aşamada folikül olgunlaşmasını kontrol eder ve primordial foliküllerin aşırı tükenmesini engeller. Preantral folikülde FSH granüloza hücrelerini uyarır iken aktivin ve inhibin granüloza hücrelerinin çoğalmasını ve fonksiyonlarını düzenler. Androjenler ve östrojenler ise teka ve granüloza hücrelerinden salgılanır ve folikül gelişimini destekler. GDF9 ve BMP15 gibi faktörler ise oosit tarafından salgılanır ve folikül büyümesini düzenler. Antral folikül yapısında FSH ve insülin benzeri büyüme faktörleri granüloza hücrelerinin ve folikülün büyümesini desteklerken androjenler ve östrojenler ise folikül gelişiminin devamı için gereklidir. İnhibin FSH üretimini negatif geri bildirim yoluyla düzenler. Bu aşamalar sonucunda, folikül olgunlaşır ve baskın bir folikül seçilerek ovulasyona hazırlanır. Her aşamada hormonlar, büyüme faktörleri ve hücreler arası etkileşim, folikülün sağlıklı bir şekilde gelişmesini sağlar[15,16].

## Ovulasyon Sürecinde Etkili Olan Moleküller

Antral folikülden ovulasyona kadar olan süreçte LH, folikül olgunlaşmasını ve ovulasyona hazırlığı başlatır. Östrojenler granüloza hücrelerinden salgılanarak, folikül büyümesini destekler. İnhibin FSH salınımını baskılar ve dominant folikül seçimini kolaylaştırır. Epidermal Growth Factor (EGF) ve EGF-benzeri büyüme faktörleri ise granüloza hücreleri üzerinde etkilidir. Preovulatuvar folikül yapısında LH, granüloza ve teka hücrelerini etkileyerek ovulasyonu tetikler. EGFR/EGF-benzeri faktörler, oosit ve folikül arasındaki etkileşimi düzenler. Follicular Fluid Meiosis-Activating Sterol (FF-MAS), oositin mayoz bölünmesini başlatır. Daha sonra folikül duvarında metalloproteinazlar ve diğer enzimler devreye girerek folikülün çatlamasını sağlar. Kümülüs-oosit kompleksi dışarı atılarak oosit, granüloza hücreleriyle birlikte serbest bırakılır. LH, folikül çatlamasını tetikleyen temel hormondur. Metalloproteinazlar, folikül duvarının parçalanmasına yardımcı olur. Ovulasyon ile oosit ovaryumdan atılır ve fallop tüpünün fimbrial

bölümü tarafından yakalanır. Bu süreç, oositin fertilizasyona hazır hale gelmesini sağlar ve üreme döngüsünün önemli bir aşamasını temsil eder[15].

## Ovaryumda Hippo Sinyal Yolağı

Hippo sinyal yolağı genelde hücre büyümesini, proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenleyen kritik bir mekanizmadır. Hippo sinyal yolağı ovaryumda granüloza hücrelerinin ve oositlerin sağlıklı kalmasını desteklerken, foliküllerin doğru zamanda aktifleşmesini ve ovaryan rezervin korunmasını sağlamaktadır. Hücre ölüm mekanizmalarını düzenleyerek ovaryumun fonksiyonlarını sürdürmesi için oositlerin ve foliküllerin gelişim sürecini yönlendirir. Hücrelerin hangi yönde farklılaşacağını (granüloza, teka hücresi gibi) belirler. Folikül olgunlaşması sırasında ve dominant folikül seçilmesinde de rol oynar. Hücresel enerji metabolizmasını düzenler, folikül büyümesi sırasında granüloza ve teka hücrelerinde enerji üretimini destekler, ovaryumun genel metabolik sağlığını kontrol eder. Hippo yolağındaki bozukluklar, folikül aktivasyonunu ve oosit kalitesini olumsuz etkileyebilir. Aşırı folikül aktivasyonu veya yanlış zamanda aktivasyon ovaryumda folikül rezervinin erken tükenmesine yol açabilir. Ayrıca Hippo sinyal yolağındaki bozukluklar granüloza hücrelerinin anormal büyümesine ve folikül gelişiminde sorunlara neden olabilir. Polikistik over sendromunda (PCOS) görülen anovulasyon ve folikül kistlerinin oluşumuna da katkıda bulunabilir. Hippo sinyal yolağının kontrolsüz aktivasyonu veya baskılanması, hücrelerin aşırı çoğalmasına ve tümör oluşumuna yol açabilir. Ovaryum kanserinde Hippo yolağının rolü hücre proliferasyonu ve metastaz mekanizmalarıyla ilişkilidir. Hippo sinyal yolağı, ovaryumda hücre döngüsü, büyüme ve metabolizmayı dengeleyerek üreme sağlığını sürdürmede merkezi bir rol oynar. Bu yolağın disfonksiyonu, hem üreme bozukluklarına (infertilite, PCOS) hem de kanserler gibi patolojik durumlara yol açabilir[18].

Gen ekspresyon analizleri ve immünohistokimyasal tekniklere dayalı araştırmalar Hippo sinyal yolağının temel bileşenleri olan Mammalian Sterile 20-like kinase 1/2 (MST1/2), Large Tumor Suppressor Kinase 1/2 (LATS1/2), Yes Associated Protein (YAP1) ve fosforile YAP1'in primordial folikülden antral foliküle kadar tüm folikül aşamalarında oosit, granüloza hücreleri ve teka hücrelerinde tespit edildiğini göstermektedir. Ayrıca bu proteinlerin yalnızca gelişim sürecindeki foliküllerde değil, aynı zamanda atretik foliküllerde ve korpus luteumda da varlığı bildirilmiştir[19-21]. Kanatlı türlerinde yapılan çalışmalarda ise LATS2 proteininin tüm folikül aşamalarındaki granüloza hücrelerinde ve oositlerde, ayrıca ovaryum stromasında bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum, Hippo yolağının türler arasında korunum gösteren bir düzenleyici mekanizma olduğunu düşündürmektedir. İnsanlarda, MST1 proteini primordial ve primer foliküllerde oosit sitoplazmasında belirgin şekilde yer alırken, sekonder folikül aşamasında ise çekirdek çevresinde kümelenmiş vaziyettedir. İnsan granüloza hücrelerinde YAP1 proteini büyüyen foliküllerdeki granüloza hücrelerinin çekirdeğinde, luteinizasyona uğramış granüloza hücrelerinde ise sitoplazmada lokalizedir[22-27].

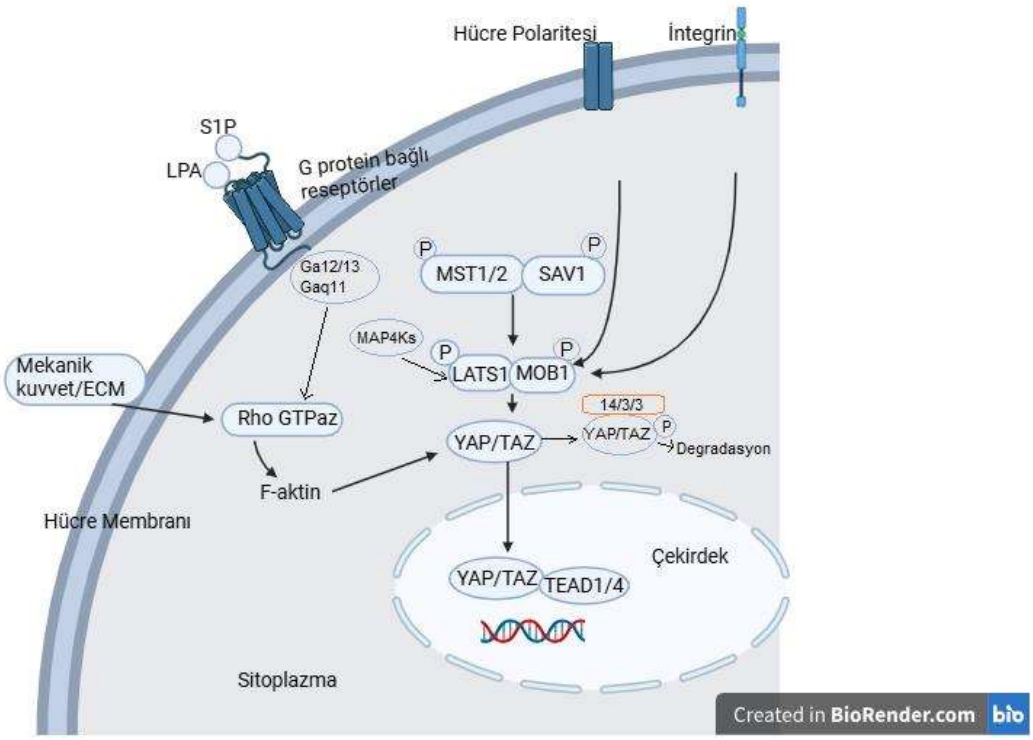
Hippo sinyal yolağının negatif düzenleyicileri olan MST1/2, Salvador homolog 1 (SAV1) ve LATS1/2, memeli ovaryumunun büyümesi, gelişimi ve fizyolojik işlevlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. LATS2 ovaryum gelişiminde düzenleyici bir etkiye sahiptir ve özellikle oositlerde ve farklılaşmamış granüloza hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Küçük foliküllerde LATS2 mRNA düzeylerinin büyük foliküllere kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir. LATS2'nin bu yüksek ekspresyonu, granüloza hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını, folikül seçilimini ve ayrıca FSH reseptörü (FSHR), steroidojenik akut düzenleyici protein (STAR) ve östrojen reseptörü (ESR) gibi steroidogeneze katılan genlerin ekspresyonunu baskılamaktadır. Buna karşılık, LATS geninin siRNA aracılığıyla susturulması granüloza hücre proliferasyonunu arttırmakta ve FSHR, STAR ve ESR ekspresyonlarını yükseltmektedir. Hippo yolağı bileşenlerinin ekspresyonu, memeli ovaryumunda yaşa ve folikül gelişim evresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yaş ilerledikçe MST1 ve LATS2 ekspresyonu azalırken, YAP1 ve fosforile YAP düzeyleri artmaktadır. Embriyonik gelişim sürecinde, ovaryum germ hücrelerinde YAP ekspresyonu, erken gebelik dönemlerinde (yaklaşık 13,5 günlük) oldukça düşük düzeydedir. Geç gebelik evrelerinde ve doğum sonrası dönemde kademeli olarak yükselmektedir[11,19,23,28].

Hippo sinyal yolağının bozulması, ovaryan fonksiyonlarda ve hormonal denge üzerinde belirgin etkiler oluşturmakta, özellikle gonadotropin ve steroid hormonların anormal düzeyde salgılanmasına yol açmaktadır. LATS1 geninin delesyonu memelilerde ovaryum ağırlığında artışa, granüloza hücrelerinde fonksiyon kaybına ve serum LH, prolaktin (PRL) ve progesteron düzeylerinde azalmaya yol açar. Ancak bu durum FSH seviyesini etkilememektedir. Östrojen (E2) üretimi, granüloza hücre fonksiyonunun sürdürülmesi ve normal ovaryan siklusun düzenlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. İn vitro koşullarda sığır granüloza hücrelerinde YAP1 geninin siRNA aracılığıyla susturulması, FSH uyarımıyla indüklenen E2 sentezinde belirgin bir azalma oluşturmuş ve kontrol grubuna kıyasla yaklaşık %80 oranında düşüş gözlenmiştir. Buna karşılık, testosteron ve östrojenle yapılan hormonal uyarım, YAP ekspresyonunu ve fonksiyonel aktivitesini arttırmıştır[20]. Bu veriler, YAP1'in hormon bağımlı steroidogenezde pozitif bir düzenleyici olarak işlev gördüğünü desteklemektedir.

LH ve FSH, ortak α-alt birime ve farklı β-alt birimlerine sahip heterodimerik glikoproteinlerdir. FSH β-alt birim geninin transkripsiyonu, başta aktivin olmak üzere TGF-β süper ailesi ligandları tarafından düzenlenir. Aktivin uyarımı, SMAD2/3/4 kompleksi oluşumunu tetikleyerek FSH β-alt birim ekspresyonunu artırır. Hippo yolağı, TGF-β/SMAD sinyallemesiyle etkileşime girerek bu süreci düzenler. Hücre yoğunluğu arttığında YAP/Transcriptional co-Activator with PDZ-binding motif (TAZ) fosforilasyonu, SMAD kompleksinin sitoplazmik tutulmasına yol açar ve böylece TGF-β aracılı gonadotropin transkripsiyonu baskılanır. YAP/TAZ, FSH β-alt birim ve LH β-alt birim genlerinin bazal ekspresyonunu inhibe eden önemli düzenleyici faktörlerdir[11,20,29-31].

Hippo sinyal yolağı hücre polaritesi, mekanik kuvvetler ve diğer hücresel süreçler ile düzenlenmektedir. Hücre dışı mekanik kuvvetler ve ekstrasellüler matriks (ECM), hücre yüzeyindeki mekanosensör proteinler aracılığıyla Hippo yolağını etkiler. Lipid sinyal molekülleri olan Lysophosphatidic Acid (LPA) ve Sphingosine-1-Phosphate (S1P), G-protein bağlı reseptörler (GPCRs) üzerinden sinyali iletir. G protein alt birimleri olan Gq12/13 ve Gq11 proteinleri aktive olur ve Hippo yolağını düzenler. Hücre içi sinyal yolakları, GPCR aktivasyonu ile Rho GTPaz enzimi ile hücre iskeletinin (F-aktin) yeniden düzenlenmesini sağlar. Aktif F-aktin Hippo sinyal yolağını baskılayabilir. Hücre polaritesi de Hippo yolağını düzenlemektedir. MST1/2 ve SAV1 kompleksleri, Hippo yolağının çekirdek düzenleyicileridir. LATS1/2 kinazlarını fosforile ederek YAP/TAZ'ı düzenlerler. İntegrinler ECM ile hücre arasındaki bağlantıları algılar ve Hippo yolağını mekanik olarak etkiler. YAP/TAZ aktivasyonu veya inaktivasyonu da bu sürecin önemli düzenleyicileridir. YAP/TAZ, LATS1/2 tarafından fosforile edilirse, 14-3-3 proteini aracılığıyla sitoplazmada tutulur. Fosforile YAP/TAZ, proteozomlar tarafından parçalanarak hücrede inaktive edilir. YAP/TAZ defosforilasyonunda, aktif YAP/TAZ çekirdeğe taşınır ve TEA Domain Transcription Factor 1–4 (TEAD1-4) etkileşime girerek gen ekspresyonunu düzenler (Şekil 1). YAP/TAZ ve TEAD1-4 kompleksi, farklı biyolojik süreçleri düzenleyen genlerin ekspresyonunu başlatır, hücre proliferasyonu için gerekli genlerin aktivasyonu sağlanır. Organ gelişimi sırasında hücre büyümesi ve bölünmesinin düzenlenmesiyle organ boyutu kontrol altında tutulur. Hücresel kader ve doku organizasyonu ile ilgili genlerin düzenlenmesiyle embriyonik gelişim etkilenir. Hippo sinyal yolağı, hücresel büyüme, polarite, mekanik gerilim ve ECM'den gelen sinyallere duyarlıdır. Bu yol, hücrede YAP/TAZ aktivasyonu aracılığıyla gen ekspresyonunu düzenleyerek hücresel proliferasyonu, organ boyutunu ve embriyonik gelişimi kontrol eder. Yolda herhangi bir aksama, kanser, organ büyüme bozuklukları veya diğer patolojik durumlara yol açabilir. Hippo sinyal yolağında mekanik sinyallerle gerçekleştirilen bozulmanın folikül büyümesi üzerinde çeşitli etkileri bulunmaktadır[11]. Drilling (delme), parçalama ve insizyon gibi fiziksel işlemler, hücre iskeleti üzerindeki mekanik sinyalleri değiştirir. G-aktin ve F-aktin dengesini etkileyerek Hippo sinyal yolağını düzenler. Normal koşullarda, Hippo sinyal yolağı MST1/2 ve SAV1 proteinlerini aktive ederek LATS1/2 kinazlarını fosforile eder. Bu, YAP'ın fosforile olmasına yol açar ve YAP sitoplazmada inaktif durumda tutulur. Mekanik sinyaller F-aktin seviyelerini artırır ve bu, Hippo yolağının normal düzenini bozar. Bu bozulma, YAP'ın fosforilasyonunu engeller ve YAP'ın aktif hale gelmesine izin verir. Hippo yolağının baskılanması, YAP'ın çekirdeğe taşınmasına neden olur. Çekirdekte YAP, transkripsiyon faktörü TEAD1-4 ile bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. YAP/TEAD kompleksi, folikül büyümesiyle ilişkili olan CCN/CTGF ve BIRC genlerinin ekspresyonunu artırır. Bu genler, folikül büyümesini ve hayatta kalmasını destekleyen

proteinlerin üretimini sağlar. Sonuç olarak mekanik sinyaller ve hücresel girişimler Hippo sinyal yolağını bozar[11,32].




**Şekil 1. Hippo sinyal yolağının düzenlenmesi. Mekanik kuvvet, küçük moleküllerde çözünen maddeler (LPA, S1P), hücre polaritesi, integrinler gibi birçok faktör Hippo sinyal yolağını doğrudan veya dolaylı olarak düzenler.**

## Hippo Sinyal Yolağının Çeşitli Sinyal Yollarıyla Etkileşimi

Hippo sinyal yolağının diğer hücresel sinyal yolakları ile olan etkileşimleri ve hücresel gen transkripsiyonu üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalara araştırma konusu olmuştur. WNT Sinyal Yolağı ve β-Katenin yolağında WNT, hücre yüzeyindeki WNT reseptörleri aracılığıyla sinyali iletir. β-Katenin, WNT sinyal yolağı aktive edildiğinde, β-katenin sitoplazmada birikir ve çekirdeğe taşınır. Çekirdekte T-Cell Factor (TCF)/Lymphoid Enhancer-Binding Factor (LEF) transkripsiyon faktörleriyle etkileşerek gen ekspresyonunu düzenler. Hippo yolağı, YAP/TAZ aracılığıyla WNT sinyalleşmesini düzenler ve β-katenin aktivitesini kontrol edebilir. Hippo sinyal yolağı, hücre büyümesini ve gen ekspresyonunu kontrol eden merkezi bir düzenleyicidir. Hippo yolağı aktif olduğunda, YAP/TAZ fosforile olur ve sitoplazmada inaktif halde tutulur. Hippo yolağı baskılandığında, YAP/TAZ çekirdeğe taşınır ve TEAD transkripsiyon faktörü ile etkileşime girerek gen ekspresyonunu aktive eder. TGF-β ve BMP sinyal yolaklarında, TGF-β, SMAD proteinlerini aktive ederek gen ekspresyonunu düzenler. SMAD4, çekirdekte diğer SMAD proteinleriyle bir kompleks oluşturur. BMP hücresel farklılaşma ve büyümeyi düzenler. BMP sinyali de SMAD proteinlerini fosforile ederek Hippo yolağıyla etkileşim halindedir. Çekirdekte, YAP/TAZ TEAD transkripsiyon faktörü ile birleşir ve hücresel büyümeyi, organ boyutunu ve hücre çoğalmasını düzenleyen genleri aktive eder. SMAD4 ve SMAD Proteinleri, TGF-β ve BMP sinyal yolaklarından gelen sinyaller, SMAD proteinleri aracılığıyla gen transkripsiyonunu başlatır. Bu etkileşimler, hücre farklılaşması ve homeostazın korunmasında önemlidir. Hippo sinyal yolağı, WNT, TGF-β ve BMP sinyal yolaklarıyla etkileşim içinde çalışarak hücresel büyüme, farklılaşma ve gen ekspresyonunu düzenler. Bu yollar arasındaki denge, hücre kaderi, proliferasyonu ve doku organizasyonu üzerinde belirleyici bir rol oynar. Hippo yolağındaki bozukluklar, kanser, organ büyüme bozuklukları ve hücresel disfonksiyon gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilebilir[13].

Demir yüklenmesi, Hippo sinyal yolağı, TGF-β ve BMP6 sinyal yolaklarının etkileşimlerini ve bunların folikül kaybı ve ferroptozis üzerindeki etkilerini açıklamaktadır. Hücre dışı matriksten ve integrin αβ aracılığıyla hücre içerisine demir taşınır. Demir taşınmasında transferrin (TF) aracılık eder ve hücre yüzeyindeki transferrin reseptörü (TFRC) tarafından alınır. Bu süreç, hücrelerde demir birikimine ve oksidatif strese yol açabilir. Demir yüklenmesi Hippo sinyal yolağını bozarak YAP ve TAZ proteinlerinin aktivasyonuna neden olur. Hippo sinyal yolağı düzgün çalışmadığında, YAP/TAZ çekirdeğe taşınır. Çekirdekte SMAD4 ve TEAD transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer ve gen ekspresyonunu düzenler. Foliküllerin demir yüklenmesine karşı hassasiyeti artar ve uzun süreli sağkalımı olumsuz etkilenir. TGF-β ligandları, SMAD2/3 proteinlerini aktive eder. SMAD4 ile birleşerek çekirdeğe taşınır ve gen ekspresyonunu düzenler. BMP6 ligandları, SMAD1/5/8 proteinlerini aktive eder. Bu yol hepsidin üretimini artırır. Hepsidin; hücresel demir dengesini düzenleyen bir proteindir, ancak aşırı üretimi ferroptozise (demirle tetiklenen hücresel ölüm) katkıda bulunabilir. YAP/TAZ ve SMAD4 aracılığıyla aktive edilen genler, ferroptozis ile ilişkili gen ekspresyonunu artırır. Ferroptozis, demir birikimi ve oksidatif stres nedeniyle ortaya çıkan programlanmış hücre ölümüdür. Bu süreç, foliküllerin gelişim potansiyelini azaltır. Demir yüklenmesi, TGF-β ve BMP6 yolları üzerinden Hippo sinyalini bozar, YAP/TAZ aktivasyonunu artırır ve ferroptozise yol açar. Bu durum, foliküllerin demir yüklenmesine duyarlılığını artırır ve ovaryum rezervi kaybına neden olur. Ferroptozis foliküllerin sağkalımını ve üreme potansiyelini ciddi şekilde tehdit eden bir süreçtir[33].

## Sonuç

Sunulan çalışmada ovaryan folikül gelişiminde etkili olan çeşitli sinyal yolaklarının işlevi ve moleküler mekanizmaları kısaca belirtilmiştir. Bu yolaklardan Hippo sinyal yolağı ovaryumda granüloza hücrelerinin ve oositlerin sağlıklı kalmasını, foliküllerin doğru zamanda aktive olmasını ve ovaryan rezervin korunmasını sağlarken, hücre ölüm mekanizmalarını da düzenleyerek ovaryum fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde sürdürülmesinde görev görmektedir. Bu nedenle üreme sağlığında oldukça önemli olan folikülogenez sürecindeki Hippo sinyal yolağının efektör moleküllerinin lokalizasyonu ve düzenleyici mekanizmasının tam olarak açıklığa kavuşması için ileri araştırmaların yapılması klinik yaklaşımlar için büyük önem taşımaktadır.

## Kaynaklar


1. Gershon E, Dekel N. Newly Identified Regulators of Ovarian Folliculogenesis and Ovulation. Int J Mol Sci 2020;21:4565.
2. Solovova OA, Chernykh VB. Genetics of Oocyte Maturation Defects and Early Embryo Development Arrest. Genes (Basel) 2022;13:1920.
3. Burton JJN, Luke AJ, Pepling ME. Regulation of mouse primordial follicle formation by signaling through the PI3K pathway†. Biol Reprod. 2022;106:515-25.
4. Wu GMJ, Chen ACH, Yeung WSB et al. Current progress on in vitro differentiation of ovarian follicles from pluripotent stem cells. Front Cell Dev Biol. 2023;11:1166351.
5. Zhang Y, Zhang H. [Research advances in regulating mechanisms of mammalian ovarian folliculogenesis]. Sheng Li Xue Bao 2020;72:63-74.
6. Zhao H, Dinh TH, Wang Y et al. The roles of MAPK signaling pathway in ovarian folliculogenesis. J Ovarian Res. 2025;18:152.
7. Vanorny DA, Mayo KE. The role of Notch signaling in the mammalian ovary. Reproduction. 2017;153:R187-R204.
8. Hernandez Gifford JA. The role of WNT signaling in adult ovarian folliculogenesis. Reproduction. 2015;150: R137-148.
9. Monsivais D, Matzuk MM, Pangas SA. The TGF-β Family in the Reproductive Tract. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9:a022251.
10. Hughes CHK, Murphy BD. Nuclear receptors: Key regulators of somatic cell functions in the ovulatory process. Mol Aspects Med. 2021;78:100937.
11. Zhu M, Xu M, Zhang J et al. The role of Hippo pathway in ovarian development. Front Physiol. 2023;14:1198873.
12. McLaughlin M, Patrizio P, Kayisli U et al. mTOR kinase inhibition results in oocyte loss characterized by empty follicles in human ovarian cortical strips cultured in vitro. Fertil Steril. 2011;96:1154-1159.e1151.
13. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW etal. Whichfollicles make the mostanti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. Mol Hum Reprod. 2013;19:519-527.
14. Knight PG, Satchell L, Glister C. Intra-ovarian roles of activins and inhibins. Mol Cell Endocrinol. 2012;359:53-65.
15. Zhongwei Huang DW. Chapter 10 - Molecular aspects of follicular development. 2011.
16. Belli M, Shimasaki S. Molecular Aspects and Clinical Relevance of GDF9 and BMP15 in Ovarian Function. Vitam Horm. 2018;107:317-48.
17. Vallet N, Boissel N, Elefant E et al. Can Some Anticancer Treatments Preserve the Ovarian Reserve? Oncologist. 2021;26:492-503.

18. Clark KL, George JW, Przygrodzka E et al. Hippo Signaling in the Ovary: Emerging Roles in Development, Fertility, and Disease. Endocr Rev. 2022;43:1074-96.
19. Lv X, He C, Huang C et al. Timely expression and activation of YAP1 in granulosa cells is essential for ovarian follicle development. Faseb j. 2019;33:10049-64.
20. Plewes MR, Hou X, Zhang P et al. Yes-associated protein 1 is required for proliferation and function of bovine granulosa cells in vitro†. Biol Reprod. 2019;101:1001-17.
21. Xiang C, Li J, Hu L et al. Hippo signaling pathway reveals a spatio-temporal correlation with the size of primordial follicle pool in mice. Cell Physiol Biochem. 2015;35:957-68.
22. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:17474-479.
23. Hu LL, Su T, Luo RC et al. Hippo pathway functions as a downstream effector of AKT signalingtoregulate the activationof primordial follicles inmice. JCell Physiol. 2019;234:1578-87.
24. Sun X, Niu X, Qin N et al. Novel insights into the regulation of LATS2 kinase in prehierarchical follicle development via the Hippo pathway in hen ovary. Poult Sci. 2021;100:101454.
25. De Roo C, Lierman S, Tilleman K et al. In-vitro fragmentation of ovarian tissue activates primordial follicles through the Hippo pathway. Hum Reprod Open. 2020;2020:hoaa048.
26. Lv X, He C, Huang C et al. Reprogramming of Ovarian Granulosa Cells by YAP1 Leads to Developmentof High-Grade Cancer with Mesenchymal Lineage and Serous Features. Sci Bull (Beijing). 2020;65:1281-96.
27. Sun T, Diaz FJ. Ovulatory signals alter granulosa cell behavior through YAP1 signaling. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17:113.
28. Abbassi L, Malki S, Cockburn K et al. Multiple Mechanisms Cooperate to Constitutively Exclude the Transcriptional Co-Activator YAP from the Nucleus During Murine Oogenesis. Biol Reprod. 2016;94:102.
29. Tsoi M, Morin M, Rico C et al. Lats1 and Lats2 are required for ovarian granulosa cell fate maintenance. Faseb j. 2019;33:10819-832.
30. Grannas K, Arngården L, Lönn P et al. Crosstalk between Hippo and TGFβ: Subcellular Localization of YAP/TAZ/Smad Complexes. J Mol Biol. 2015;427:3407-15.
31. Lalonde-Larue A,Boyer A, Dos Santos EC et al. The Hippo Pathway Effectors YAP and TAZ Regulate LH Release by Pituitary Gonadotrope Cells in Mice. Endocrinology. 2022;163: bqab238.
32. Hsueh AJW, Kawamura K. Hippo signaling disruption and ovarian follicle activation in infertile patients. Fertil Steril. 2020;114:458-64.
33. Xia L, Shen Y, Liu S et al. Iron overload triggering ECM-mediated Hippo/YAP pathway in follicle development: a hypothetical model endowed with therapeutic implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1174817.