



Büyüme Faktörleri, Reseptörleri ve Sinyal İletim Yolları

Growth Factors, Receptors and Signal Transduction Pathways

Zeliha TUNCER¹ Leyla Didem KOZACI²

ÖZET

Hücreyel faaliyetlerin düzenlenmesinde yalnızca hücreler arası sinyal iletimi değil aynı zamanda reseptör ve ligand ilişkisi üzerinden ilerleyen hücre içi sinyal yolları da önemlidir. Ligand reseptör kompleksinin oluşması ile hücre metabolizması, çoğalması, farklılaşma, sağkalım gibi birçok hücreyel olay başlamış olur. Steroid hormonlar, nitrik oksit ve karbonmonoksit, nörotransmitterler, ökosanoidler, peptid hormonlar ve büyüme faktörleri sinyal iletim molekülleridir. Hücre yüzey reseptörleri peptid yapıda integral zar proteinleri (transmembran) yapıda olup enzime bağlı reseptörler, iyon kanallarına bağlı reseptörler ve G proteine bağlı reseptörler olmak üzere 3 ana grupta incelenir. Sinir büyüme faktörü (NGF) tanımlanmasından sonra epidermal büyüme faktörü (EBF), fibroblast büyüme faktörü (FBF), transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) aileleri tanımlanmıştır. Büyüme faktörleri reseptörleri enzime bağlı, protein kinaz, reseptörlerdir. Büyüme faktörleri tirozin kinaz ve serin-treonin kinaz olmak üzere iki protein kinaz reseptörüne bağlanırlar. Büyüme faktörlerinin uyarımına yanıt olarak aktifleşen MAP kinaz yolağı hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemlidir. PI3 kinaz/Akt ve mTOR yolları büyüme faktörleri ile aktive olmakta ve hücre sağkalımı ile ilgili birçok transkripsiyon faktörünü ve hedef proteinleri fosforilleyebilmektedir. Fosfolipaz C ve Ca²⁺ sinyal iletim yolağında büyüme faktörleri reseptör ilişki ile sitozoldeki Ca²⁺ miktarının regülasyonunu sağlanmaktadır. TGF- β /Smad yolağında ise büyüme faktörü reseptör etkileşimi ile transkripsiyon faktörleri direk bağlantılıdır ve hücre çoğalması, farklılaşma gibi hücreyel olaylarda kilit rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Büyüme faktörleri, büyüme faktörü reseptörleri, serin-treonin kinaz reseptörü, sinyal iletim molekülleri, tirozin kinaz reseptörü.

ABSTRACT

In the regulation of cellular activities, beside intercellular signal transduction, intracellular signaling pathways that progress through the relationship between receptor and ligand are also important. With the formation of ligand receptor complex, many cellular events such as cell metabolism, proliferation, differentiation, survival begin. Steroid hormones, nitric oxide and carbon monoxide, neurotransmitters, eukosanoids, peptide hormones and growth factors are signal transduction molecules. Cell surface receptors are peptide-structure integral membrane proteins (transmembrane) and are studied in 3 main groups: enzyme-bound receptors, ion channel-bound receptors and G protein-bound receptors. Nerve growth factor (NGF) is first identified later, epidermal growth factor (EBF), fibroblast growth factor (FBF), transforming growth factor (TGF- β) and insulin like growth factors (IGF) families were identified. Growth factors receptors are enzyme dependent, protein kinase, receptors. Growth factors bind to two protein kinase receptors including, tyrosine kinase and serine-threonine kinase. The MAP kinase pathway is activated in response to stimulation of growth factors that is important in cell growth and differentiation. PI3 kinase/Akt and mTOR pathways are activated by growth factors and can phosphorylate many cell-related transcription factors and target proteins. The growth factors in the phospholipase C and Ca²⁺ signal transduction pathway provide regulation of the amount of Ca²⁺ in the cytosol with the receptor relationship. In the TGF- β /Smad pathway, growth factor receptor interaction and transcription factors are directly linked and play a key role in cellular events such as cell proliferation and differentiation.

Key words: Growth factors, growth factor receptors, serine-threonine kinase receptor, signaling molecules, tyrosine kinase receptor.

¹ KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Karatay, Konya. ORCID: 0000-0001-8131-1422

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara. ORCID: 0000-0001-5422-1640

Sorumlu Yazar: Zeliha TUNCER, KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Karatay, Konya.
Email: zelihatuncer@gmail.com



Bu eser [Creative Commons Atif 4.0 Uluslararası Lisansı](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Tek ve çok hücreli canlılar hücresele fonksiyonları organize etmek için hücreyi uyaran ligand ve ligandın bağlandığı reseptör molekülü ile sinyalizasyon yaparlar. Hücreler arası endokrin, parakrin, sinaptik ve otokrin uyarı sinyal sisteminde olduğu gibi hücre içi uyarı sisteminde de ligand-reseptör ilişkisi önem taşır (Başaran, 2010). Hücre sinyal iletimi molekülleri hormonlar, büyüme faktörleri, gazlar (nitrik oksit ve karbon monoksit), nörotransmitterler ve eikosanoidler'dir (Cooper ve Hausman, 2019). Büyüme hormonu (GH), ön hipofizdeki somatotrop hücrelerinden epizodik olarak salgılanan bir hormondur. 1960'ların başında çoklu ve karmaşık etkilerinin tanınmasından bu yana, GH fizyolojisi ve düzenlenmesi endokrinoloji alanında önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Yetişkinlerde, GH esas olarak metabolizmayı düzenler. Hipofizden GH sentezi ve sekresyonu, GH salım faktörünün epizodik hipotalamik sekresyonu ile uyarılır ve somatostatin tarafından baskılanır. İnsülin benzeri Büyüme Faktörü I (IGF-I), hem hipotalamik hem de hipofiz düzeylerinde GH salgılanmasını negatif bir döngü ile baskılar. (Olarescu vd., 2019). Büyüme faktörleri hücre içinde mitojenik (hücre proliferasyonu), trofik faktör (büyümeyi hızlandırma) ve sağkalım gibi görevleri olan polipeptidlerdir. Büyüme faktörlerinin çoğunluğunun pleiotropik olduğu bilinmektedir (Goodman, 2011). Büyüme faktör sinyal iletimindeki anormalliklerin kanserleşme sürecinde etkili olduğu bilinmektedir ve terapötik ajanlar büyüme faktör sinyal iletim yolaklarını hedef alır (Erdogan ve Webb, 2017). Büyüme faktörü ailelerine örnekler, biyolojik aktivite ve reseptör türleri Tablo 1' de verilmiştir. Fibroblast büyüme faktörleri; (FBF); embriyonik gelişimin en erken aşamaları ve organogenezde hemen hemen tüm dokularda ifade edilir. Erişkinlerde doku bakımı, onarımı, rejenerasyonu ve metabolizması için önemli olan homeostatik faktörler olarak işlev görürler (Ornitz ve Itoh, 2015). Fibroblast büyüme faktörü 21 (FBF21), glikoz ve lipid metabolizması üzerinde fizyolojik etkileri olan güçlü bir endokrin regülatördür ve bu nedenle obezite ve ilgili metabolik sendromlar açısından çok dikkat çekmektedir (Xie ve Leung, 2017). FBF21'in metabolizmayı düzenlemedeki fizyolojik rollerini anlamak ve diyabet ve obeziteyi düzenlemek ve farmakolojik etkilerinin mekanizmasını belirlemek için çok büyük bir çaba sarf edilmiştir (BonDurant ve Potthoff, 2018). Epidermal büyüme faktörü (EGF), özellikle epitel hücrelerinde olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin çoğalması, farklılaşması ve migrasyonunda önemli rol üstlenmektedir (Zeng ve Harris, 2014). Ek olarak, EGF, besinlerin emilmesi ve sağlık için gerekli olan bağırsak bariyeri bütünlüğünü korumaya yardımcı olan etkili bir bağırsak regülatörü olarak görev aldığı tespit edilmiştir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF); reseptörleri, embriyonal gelişim sırasında belirli hücre tiplerinin büyümesinin ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde, erişkinlerde ise doku onarımında görev almaktadır (Heldin, 2013). Sinir Büyüme Faktörü (NFG); polipeptid büyüme faktörlerinin ilki olarak 1950'de Rita-Levi Montalcini tarafından keşfedilmiştir. Nörotropin ailesinin üyeleri olan sinir büyüme faktörleri nöronların sağkalım ve gelişiminden sorumludur. Sinir büyüme faktörü ve reseptörünün etkileşimi ile gen ifadesi değişir ve apoptozu hızlandıran genlerin ifadesi azalırken nöron sağkalım ve farklılaşma ile ilgili genlerin ifadesi ise artar (Goodman, 2011). Aynı zamanda NGF'nin topikal uygulamasından sonra insan kutanöz basınç ülseri, kornea ülseri, glokom, retinal makülopati, retinitis pigmentosa ve pediatrik optik gliomalar ve beyin travmaları üzerinde önemli terapötik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur (Rocco vd., 2018). Transforme edici büyüme faktörü (TGF- β); yetişkin ve

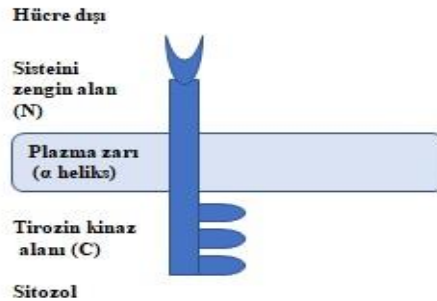
embriyonik aşamanın büyüme ve gelişmesinde, inflamasyon ve onarımda rol oynar. TGF- β 'lerin hem otokrin hem de parakrin etkileri vardır (Clark ve Coker, 1998). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF); I ve -II, öncelikle büyüme ve metabolizmayı inceleyen endokrinologlar arasında büyük ilgi uyandırmıştır. IGF'ler, apoptozu baskılayan ve hücre döngüsü ilerlemesini, anjiyogenezi teşvik eden büyüme ve hayatta kalma için gereklidir (Brahmkhatri vd., 2015). Hematopoetik büyüme faktörleri kan hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını uyarırlar. Başlıca hematopoetik büyüme faktörleri koloni uyarıcı faktörler (CSF), eritropoetin (ERP) ve kök hücre faktörü (SCF)'dür (Başaran, 2010). Büyüme faktörleri parakrin veya otokrin olarak iletilebilirler. Büyüme faktörleri çoğunlukla bir hücrede sentezlenir ve etkisini komşu hücrede gösterir yani parakrin olarak etki gösterirler. Fakat otokrin olarak iletilenlerde mevcuttur, yardımcı T hücrelerinin immün yanıt sırasında çoğalması örnek olarak verilebilir. Büyüme faktörleri uzun mesafelerde de etkilidir ve bu sayede terapötik ajan olarak kullanılabilirler. Örneğin kemoterapi alan hastalara kemoterapinin hasar verdiği hematopoietik hücreleri yenilemek için koloni stimulan faktörler (KSF) uygulanmasıdır (Zhu, 2019). Bütün büyüme faktörü reseptörleri enzime ve membrana bağlı reseptörlerdir. Üç bölgeye sahiptirler; ekstraselüler, transmembran ve enzim olarak görev yapan sitoplazmik bölge. Büyüme faktörleri reseptörleri enzim bağımlı protein kinaz reseptörleridir. Büyüme faktörlerinin reseptörlerinin çoğunluğu tirozin kinazdır. Ligandın bağlanması ile tirozin rezidülerinin intraselüler sinyal iletiminde fosforilasyonuna neden olur ve bu sayede sinyali aktadır. Serin-treonin kinaz reseptörünü kullanan bazı büyüme faktörleri de mevcuttur (Goodman, 2011).

Tablo 1. Büyüme faktör (GF) ailelerine örnekler ve görevleri (Başaran, 2010; Cooper 2019)

Büyüme Faktörü	Biyolojik Aktivite	Reseptör Türü
Fibroblast Büyüme Faktörü (FBF)	Mitojenik	Tirozin Kinaz
Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	Hücre proliferasyonu	Tirozin Kinaz
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)	Bağ doku hücre çoğalması	Tirozin Kinaz
Sinir Büyüme Faktörü (NFG)	Nöronal farklılaşma ve sağ kalım	Tirozin Kinaz
Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF- β)	Farklılaşma ve çoğalma	Serin-Treonin Kinaz
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)	Mitojenik, trofik	Tirozin Kinaz
Hematopoietik Büyüme Faktörü	Artmış Eritrosit ve Trombosit üretimi	Tirozin Kinaz

Tirozin Kinaz ve Büyüme Faktörlerinde Etkili Sinyal İletim Yolakları (MAP Kinaz Yolakları, PI 3-kinaz/Akt ve mTOR Yolakları, Fosfolipaz C ve Ca²⁺) Tirozin Kinaz Reseptörü ve Yapısı

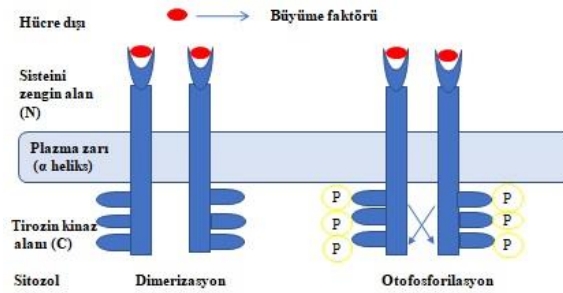
Enzime bağlı reseptörler genellikle transmembran protein yapılarıdır. Hücre zarından dışarı ligand bağlanan kısım ve sitozelde katalitik kısımdan oluşurlar. Protein kinaz reseptörleri fosfor (P) bağladığı aminoasit rezidüsüne göre isimlendirilir. Örneğin; tirozine P aktaranlar tirozin kinaz, serin-treonine P aktaranlar ise serin-treonin kinaz olarak adlandırılır (Başaran, 2010). Tirozin kinaz hücre büyüme ve farklılaşmasında etkili bir sinyal iletim yolağı aracıdır. İlk protein kinaz Hunter ve Sefton'un deneylerinde src'nin bir tirozin kinaz olarak görev yaptığını göstermeleri üzerine keşfedilmiştir (Hunter ve Sefton, 1980). Tümör virüs proteinlerinin de tirozin kinaz olarak görev yapabildiğinin keşfi üzerine, tirozin kinazlar ve kanser hücrelerinin anormal çoğalmasının arasındaki ilişkiler araştırılmış ve kanseri hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmeye başlanmıştır (Pottier 2020; Farhan 2017). Reseptör tirozin kinazlar (RTK'lar) büyüme, motilite, farklılaşma ve metabolizma gibi çeşitli hücre sel süreçlerde önemli bir rol oynar. Dolayısıyla RTK sinyalizasyonunun düzensizliği, insan hastalıklarına özellikle de kanser oluşumuna sebep olmaktadır. İnsan kanserlerinde anormal RTK aktivasyonuna dört temel mekanizma aracılık eder: fonksiyon kazandırıcı mutasyonları, genomik amplifikasyon, kromozomal yeniden düzenlemeler ve otokrin aktivasyonu (Du ve Lovly, 2018). Mutasyonlar, aşırı ekspresyon, translokasyonlar ve protein kinazların düzensizliği dahil genetik değişiklikler birçok hastalığın patogeneğinde yer aldığından, bu enzim ailesi şu anda ilaç endüstrisinde birçok ilaç keşif çalışmalarının odak noktası haline gelmiştir (Roskoski, 2020). Birçok büyüme faktörünün reseptörleri tirozin kinaz içermektedir. İnsan genomunda 58 tirozin kinaz reseptörü kodlanır. Tirozin kinaz reseptörleri bağlandığı liganda göre adlandırılır; İnsülin reseptörü, EGF reseptörü veya PDGF reseptörleri gibi. EGF ve insülin reseptörleri sisteinden zengin bölgeler içerirler. PDGF ise Ig benzeri alanlara sahiptir. İnsülin reseptörü çift polipeptid zincirden oluşarak dimer oluşturması ile farklıdır. Bu reseptörler ortak yapıya sahiptirler. N-ucu ligand bağlama ekstrasellüler bölgesi, transmembran alfa heliks bölgesi ve sitozolde tirozin kinaz katalitik aktivitesi olan C-ucu tirozin kinaz reseptörlerinin yapısını oluşturmaktadır (Gschwind, 2004) (Şekil I).



Şekil I. Tirozin kinaz reseptör yapısı (Başaran, 2010)

Tirozin kinaz reseptör iletiminde ilk aşama ligand bağlanması ile meydana gelen reseptör dimerizasyonudur. İnsülin reseptörü dimer yapıdadır fakat EGF reseptörü gibi monomerik yapıda olan reseptörler liganda bağlanırken yan yana gelerek dimerizasyon oluşturur. Dimer

yapısı reseptör-ligand kompleksini oluşturur. Dimerize olmuş polipeptid zincirler birbirlerini fosforlar ve tirozin kinaz bölgelerinde otofosforilasyon meydana gelir (Başaran, 2010; Cooper 2019; Şekil II). Ligandın (büyüme faktörü) tirozin kinaz reseptörüne bağlanması ve otofosforilasyon ile aktifleşen tirozin kinaz bölgelerine, SH2 (Srchomoloji 2) bölgesine sahip proteinler bağlanır. SH2 bölgeleri yaklaşık 100 aminoasit uzunluktadır ve fosfotirozin bölgelerine bağlanır, böylece büyüme faktörünün hücre yüzeyine bağlanması ile başlayan sinyal iletiminin hücre içine aktarılmasındaki aşama başlamış olur (Başaran, 2010; Cooper 2019).

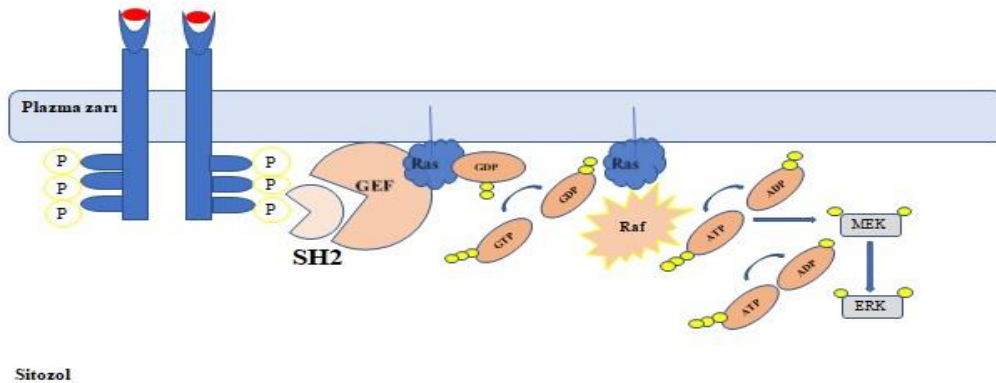


Şekil II. Tirozin kinaz reseptörü dimerizasyonu ve otofosforilasyonu (Başaran,2010; Cooper 2019)

Büyüme Faktörleri ve MAP Kinaz Yolakları

Mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal iletimi, mayalardan ökaryotlara kadar korunmuş bir dizi protein kinazın rol alması ile gerçekleşir. MAP Kinaz yolağı mayalarda eşleşmeyi, hücre şekli ve sporlanmayı içeren hücrel yanıtı kontrol eder. MAP kinazlar, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve ölümünü düzenleyen protein kinaz kaskadları içinde aktive edilir (Morrison 2012). Memelilerde ilk tanımlanan MAP kinazların ERK (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz) formudur. ERK yolağının görevini, sıçanlarda sarkomalara neden olan tümör virüsü onkogenik proteini olarak tanımlanmış Ras proteinin keşfi ve çalışmaları ile ortaya konmuştur (Wortzel ve Seger, 2011). Ras genlerindeki mutasyonların kanser ile ilişkisinin anlaşılması, 1982 yılında Ras proteinin yapısını, biyokimyasını ve biyolojisini anlamak için yoğun ilgi uyandırmıştır (Cox ve Der, 2010). MAPK sinyali, tümör oluşumunun hem erken hem de ileri evrelerinde aktiftir ve tümör proliferasyonunu, hayatta kalmasını ve metastazını artırır dolayısıyla bu sinyal yolunun sürekli baskılanması klinikte hedef olarak kabul edilir (Najafi vd., 2019). Sadece kanser değil (akciğer ve kolon kanserlerinde) aynı zamanda Alzheimer, ALS ve Parkinson ve böbrek hastalıklarında MAP yolağı mutasyonlarına rastlanmış ve bu hastalıklar MAP yolağı ile ilişkilendirilmiştir (Kim ve Choi, 2010; Cuarental ve Leticia, 2019). Ras, sadece kanser hücresinin çoğalması için değil aynı zamanda normal hücrelerde büyüme faktörü yanıtı için de önemli bir proteindir. Ras proteinleri inaktif GDP-bağlı ve aktif GTP bağlı formlarda bulunan hücre zarının sitozolik tarafına uzanan GTP bağlayan proteinlerdir. Guanin nükleotit değişim faktörleri (GEF'ler) ile Ras, aktif GTP bağlı forma dönüşür ve Ras-GTP kompleksinin aktivasyonu GTP hidrolizi ile son bulur (Başaran 2010). Growth factor receptor-bound protein 2 (Grb2) adaptör protein reseptörün aktif katalitik bölgesine bağlanır. Ras aktivasyonu reseptörün otofosforilasyonu, Grb2 bağlanması ve

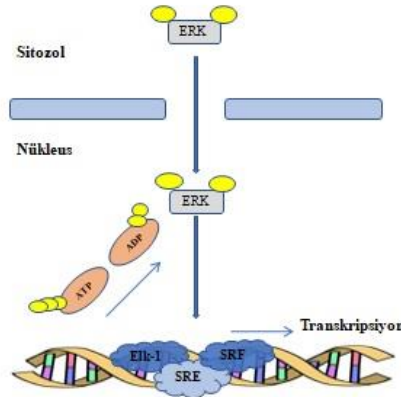
GEF'lerin Ras'a bağlanması ile başlar. Ras GTP/GDP değişimini sağlar. Aktif formda olan Ras-GTP formu Raf proteinlerine bağlanır. Böylece Raf aktivasyonu başlar. Aktif Raf, MEK (MAP kinaz/ERK kinaz) protein kinazı fosforiller ve aktive eder. MEK ERK 'leri hem treonin hem de tirozin den fosforlayabilen iki yönlü olan bir özgün protein kinazdır. Aktif MEK, ERK'yi treonin (Thr-183) ve tirozin (Tyr-185)'den fosforlar. Aktif hale gelen ERK hedef protein kinazlar ve transkripsiyon faktörlerini fosforiller (Cooper, 2019; Şekil III). Doğum sonu dönemde ortaya çıkan majör depresyon bozukluğu doğum sonu depresyon olarak tanımlanmaktadır. Doğum sonu süreçte yaygın olarak görülmekte olup, insidansının yaklaşık %15-20 arasında olduğu belirtilmektedir (Guille vd., 2013). Doğum sonu depresyon, DSM IV'te (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistik El Kitabı, Dördüncü Baskı) majör depresyonun bir alt dalı olarak sınıflandırılırken, DSM V (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistik El Kitabı, Beşinci Baskı) ile peripartum başlangıçlı Majör Depresif Bozukluk olarak sınıflandırılmıştır (Payne ve Maguire, 2019). DSM V'te belirtilen peripartum başlangıçlı doğum sonu depresyonun gebelik sırasında veya doğumdan sonraki ilk dört hafta içinde ortaya çıkması gerektiği belirtilmektedir (Poyatos-León vd., 2017). Doğum sonu depresyonun başlangıç zamanı ile ilgili değişik tanımlamalar mevcut olup bu sürenin altı ay kadar olabileceği de belirtilmektedir (Payne ve Maguire, 2019).



Şekil III. Resertör tirozin kinazın büyüme faktörü bağlanması ile Ras, Raf ve ERK aktivasyonu (Cooper, 2019)

MAP kinaz ailesi memeli hücrelerde 3 temel gruba ayrılır: p38 MAP kinaz ailesi, JNK ailesi ve ERK ailesi. p38 ve JNK kinaz aileleri stres uyaranlarına yanıt veren, Rho, Rae veya Cdc42 GTP bağlayan protein ile aktive edilen ve genellikle hücre ölümü ve inflamasyona neden olan önemli mitojenle aktive edilen protein kinazlardır. Apoptotik hücre ölümü ile ilişkili stresle aktive edilen MAPK'lar memeli hücrelerinde hayati rol oynar (Başaran, 2010). Osteoartrit (OA), büyüme faktörlerinin önemli ölçüde rol oynadığı eklem kıkırdak bozulması ve eklem iltihabı ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır ve p38 MAPK yolları, kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde (BMSC'ler) osteojenik ve kondrojenik farklılaşmanın düzenlenmesinde önemli roller oynadığı tespit edilmiştir (Ma vd., 2019). ERK ailesi ise Ras GTP bağlayan protein ile aktive olan ve büyüme faktörleri bağlanması ile hücrede proliferasyon, farklılaşma ve sağ kalımda görev alır. Aktive olan ERK nükleusa geçer ve büyüme faktörüne hızlı yanıt olarak acil-erken genlerin transkripsiyonlarını uyarır. Bazı acil

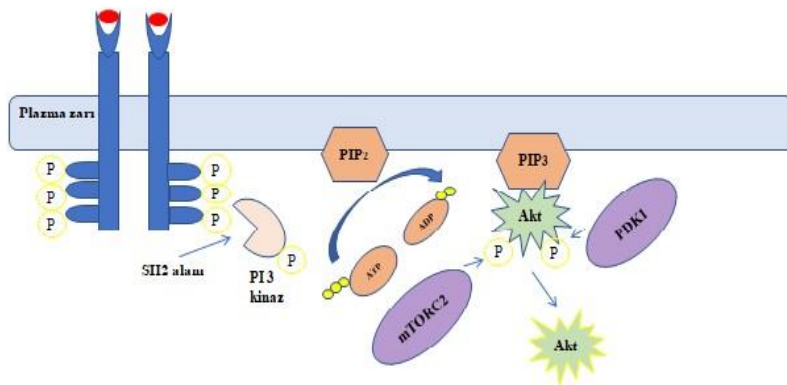
erken genlerin uyarımı serum serum yanıt faktörü (SRF), yanıt elemanı (SRE) ve Elk-1 transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir (Başaran, 2010; Şekil IV).



Şekil IV. Aktif ERK ile uyarılmış acil-erken genler (Cooper, 2019)

Büyüme Faktörleri ve PI 3-kinaz /Akt ve mTOR Yolakları

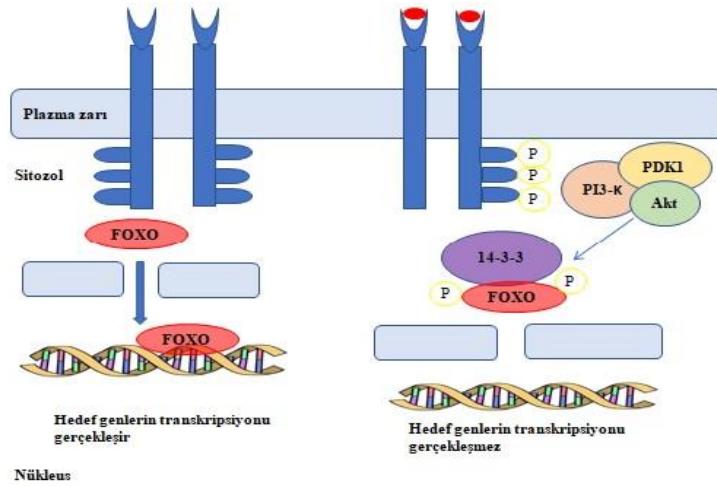
Tirozin kinaz reseptörü ile iletilen bir diğer sinyal yolağı da fosfatidilinositid (PI3)- kinaz ve mTOR yolaklarıdır. PI3-kinaz sinyal yolağı hücre sağkalımı ve proliferasyonu için önemli bir yolaktır (Hassan vd., 2013). Fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat (PIP2) zar fosfolipidi ikinci mesajcı olarak görev yapmaktadır ve PI3-kinaz, PIP'yi inositolünden fosforlamaktadır. SH2 bölgesi olan PI3-kinaz'lar tirozin kinaz reseptörü ile bağlandığında aktif hale gelir. PI3-kinaz, PIP2'yi PIP3'e çevirir. PIP3 aktif formu serin-treonin kinaz olan Akt'nin plekstrin homoloji (PH9) bölgesine bağlanır. Aktif Akt PH bölgesi ile diğer protein kinaz ile de bağlantı kurmuş olur. Akt aktivasyonu için büyüme faktörleri ile uyarılan mTORC2 protein kinaz tarafından da fosforlanması gerekmektedir. Aktif Akt transkripsiyon faktörleri, hücre sağkalım ile ilgili düzenleyicileri ve GSK-3'leri (Glikojen sentazkinazları) fosforiller. GSK-3 de eIF2B ve transkripsiyon faktörlerini fosforiller (Başaran,2010; Cooper 2019) (Şekil V).



Şekil V. PI3-kinaz /Akt Sinyal iletim yolağı (Cooper, 2019)

Kanserde PI3-kinaz/ Akt yolunun deregülasyonu tespit edilmiştir. Dolayısıyla birçok güncel kanser çalışmalarında PI3-kinaz inhibitörler geliştirilmeye başlanmış, terapötik etkinliği

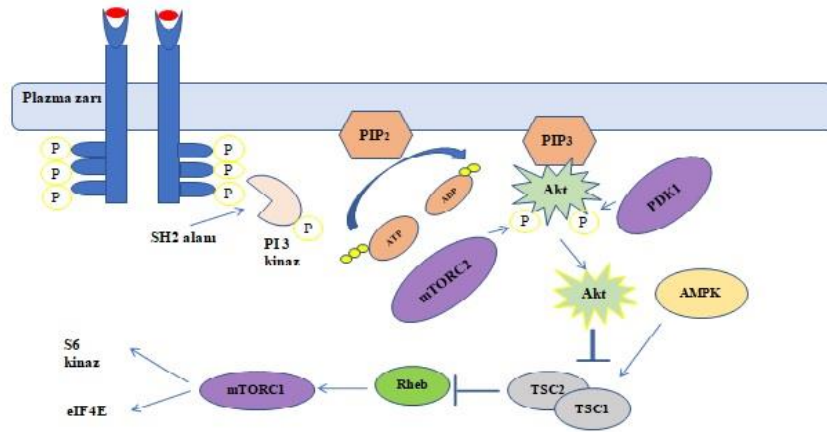
araştırılmaya devam etmektedir (Verret vd.,2019; Pascual ve Turner, 2019). Büyüme faktörü tirozin kinaz reseptörüne bağlanması ile aktif hale gelen Akt'nin bir diğer hedefi de FOXO transkripsiyon faktörleridir. FOXO (Forkheadbox O) transkripsiyon faktörleri, trombosit türevli büyüme faktörleri (PDGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) gibi büyüme faktörlerine yanıt olarak AKT tarafından FOXO fosforilasyonu ile hücre büyümesinin durmasını ve apoptozu indükler (Essaghir vd., 2009). Büyüme faktörü yokluğunda FOXO nükleusa geçer ve hedef genlerin ifadesini gerçekleştirir. Fakat büyüme faktörü varlığında ise Aktif Akt tarafından fosforlanan FOXO, 14-3-3 sitoplazmik şaperonlar tarafından bağlanır ve nükleusa geçemez ve hedef gen ifadesi gerçekleşmez (Cooper, 2019; Şekil VI).



Şekil VI. Büyüme faktörü ve FOXO düzenlenmesi (Cooper, 2019)

Rapamisin, memeli hedefi (mTOR) hücre büyümesini ve çoğalmasını kontrol eden bir serin/treonin kinazdır. Adından da anlaşılacağı gibi, TOR, 1970'lerde Eastern Adaları'ndan bir toprak örneğinden izole edilen *Streptomyces hygroscopicus* tarafından üretilen bir mantar önleyici makrolid olan rapamisin adlı bir molekülün hedefidir. Mantar önleyici özelliklerine ek olarak, rapamisin hücre büyümesini ve proliferasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder. Bu özellik, molekülü hücre büyüme kontrolünü incelemek için değerli bir araç haline getirmiştir. Memeli TOR (mTOR) rapamisinin fiziksel hedefi olarak tanımlanmıştır ve günümüzde de organ nakillerinde immün-baskılayıcı ilaç olarak kullanılmaktadır (Roskoski, 2020). Kapsamlı araştırmalar mTOR'u kanser, nörodejeneratif bozukluklar ve yaşlanma gibi çeşitli insan hastalıklarıyla ilişkilendirmişlerdir (Guo vd., 2019). mTOR protein kinaz hücrelerde mTORC1 ve mTORC2 olmak üzere iki farklı kompleks halinde bulunur. mTORC2 Akt'yi fosforilleyen ve aktif hale gelmesini sağlayan kompleksdir. Fakat mTORC1, Akt'nin aşağı yönlü iletiminde aktive olur. mTORC1; TSC1 ve TSC2 kompleksi tarafından düzenlenen Rheb tarafından düzenlenir. Aktif Akt büyüme faktörüne yanıt olarak TSC1/2 kompleksini engeller ve Rheb ve mTORC1 aktivasyonuna neden olur. TSC1/2 kompleksi AMPK (AMP protein kinaz) tarafından hücre hücrenin enerji düzeyine göre inhibe edilebilir ve dolayısıyla Rheb ve mTORC1 de inhibe edebilmektedir. mTORC1 S6 kinaz ve eIF4EBP1 proteinlerini fosforilleyebilmektedir. mTORC1 S6 kinaz ribozomal protein S6 fosforlaması ile translasyonu

kontrol eder. mTORC1'in eIF4EBP-1 fosforilleyerek eIF4E engellenmesini kaldırır (Hardin ve Bertoni, 2019; Şekil VII). Hücrel homeostazı sürdürmek için, hücrel bileşenlerin sentezi ve bozulması arasında sıkı bir düzenleme gereklidir. Besin açısından zengin koşullar altında mTORC1, proteinlerin, lipidlerin ve nükleotitlerin sentezini içeren biyosentetik yolları uyararak ve otofajik yolağın bastırılması yoluyla hücrel katabolizmayı inhibe ederek hücre büyümesini destekler. Fakat hücreler besince aç kaldıklarında mTORC1 kendi aktivitesini düşürerek otofajiyi uyarır ve hayati olmayan proteinleri yıkıma uğratarak aminoasitlerini tekrar kullanır (Ruiz vd., 2017).



Şekil VII: mTOR yolağı düzenlenmesi (Cooper, 2019)

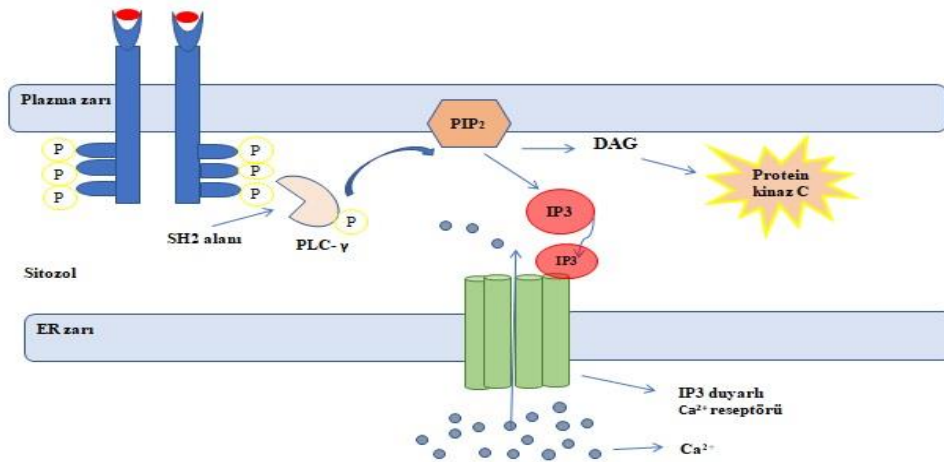
Büyüme Faktörleri ve Fosfolipaz C ve Ca²⁺ Yolağı

Hücre zarının depolarizasyonu sayesinde ekstrasellüler sıvıdan sitozole ve sinyal reseptör kompleksi sayesinde organelden sitozole Ca²⁺ akışı gerçekleşir (Başaran, 2010). Sinir hücresi membranında depolarizasyon ekstrasellüler sıvıdan Ca²⁺ geçişini sağlar, Ca²⁺ girişi akson ucundan sinaps aralığına nöratransmitter salımını gerçekleştirir ve sinyal taşınmış olur (Gleichmann ve Mattson, 2011). Sinyal reseptör kompleksi sayesinde ise hücre içi kalsiyum depolarından (ER ve Mitokondri) Ca²⁺ sitozole geçer ve sinyal iletimi başlar (Başaran, 2010). 1980'lerde Robert Michael ve Michael Berridge'nin çalışmalarında inozitolfosfolipid'in (PIP2) hücre sinyalizasyonunda önemi aydınlatılmaya başlanmıştır ve inozitolfosfolipidten meydana gelen (IP3)'ün ikinci mesajcı olarak işlev yaptığı günümüzde bilinmektedir (Gleichmann ve Mattson, 2011). IP3 ve 1,2-diaçilgliserolün (DAG) keşfinden sonra ikinci haberci olarak görev alarak çeşitli hücre fonksiyonlarında görevli oldukları gösterilmiştir (Hardin ve Bertoni, 2019) (Tablo 2). İnozitolfosfolipid (PIP2); β ve γ olmak üzere iki alt tipi olan fosfolipaz C (PLC) enzimi aktif hale geldikten sonra inozitol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve 1,2-diaçilgliserol (DAG) olmak üzere hidrolize edilir (Chang ve Liou, 2016). PIP2'nin hidrolizi fosfolipaz C enzimi ile iki şekilde meydana gelmektedir. PIP2'nin PLC- β ile aktivasyonu sonucunda hidrolizi gerçekleşir. Ligandın hormon olduğu bu durumda ligand reseptör etkileşimi G proteini (Gp α) aktif hale getirir. Gp α ile aktifleşen PLC- β ise PIP2'yi hidrolize eder ve IP3 ve DAG olmak üzere iki farklı ikinci haberci oluşumunu sağlar. IP3 sitozole Ca²⁺ akışı ile hücrel olayları gerçekleştirir DAG ise protein kinaz C aktivasyonunu sağlar ve hücrel cevapları oluşturur (Sandal vd.,

2013). PIP₂'nin PLC- γ aktivasyonu ile hidrolizi ise büyüme faktörlerinin tirozin kinaz reseptörüne bağlanması ile gerçekleşmektedir. PLC- γ 'nın SH2 bölgesinin büyüme faktörü bağlanmış tirozin kinaz reseptörüne bağlanması ile PLC- γ 'nın tirozinleri ATP'den P olarak fosforillenir. PLC- γ 'nın katalitik özelliği artar ve plazma zarında bulunan PIP₂'nin IP₃ ve DAG'a hidrolize olması sağlanır (Liu ve Wu, 2004; Şekil VIII).

Tablo 2. IP₃ ve DAG tarafından düzenlenen hücre fonksiyonlarına örnekler (Başaran, 2010; Cooper 2019)

Fonksiyon	Hedef Doku	Mesajcı
Kas kasılması	Düz kas	Asetilkolin
İnsülin salgılanması	Pankreas	Asetilkolin
Glikojen Yıkımı	Karaciğer	Antidiüretik hormon
Trombosit aktivasyonu	Trombosit	Trombin
Antikor üretimi	B lenfosit	Yabancı antijenler



Şekil VIII. Protein tirozin kinaz ile fosfolipaz C'nin aktivasyonu (Cooper, 2019)

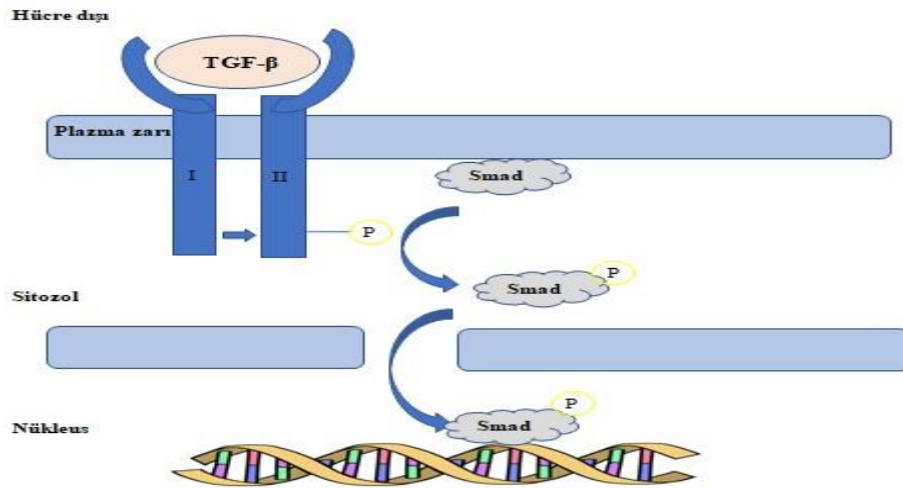
IP₃ Ca²⁺ depolamış mitokondri veya ER organellerinin membranında bulunan kanal proteinine bağlanır ve ligand kapılı iyon kanallarından sitozole Ca²⁺ geçişini sağlamış olur. Sitozole Ca²⁺ geçmesi ile birlikte hücre içerisinde intrasellüler olaylar gerçekleşmeye başlar. Ca²⁺ bağımlı intrasellüler olaylar bitince IP₃ tekrar IP₂'ye dönüştürülür ve inaktif hale gelir (Kim vd., 2000). Hücrede Ca²⁺ bağımlı olaylar daha uzun sürecek ise IP₃ (1,3,4,5-tetrafosfat) IP₄'e dönüştürülür ve bu sayede hücre plazma membranında Ca²⁺ kanallarının açılmasını ve hücre dışı sıvıdan Ca²⁺ geçişini sağlamış olur. Daha sonra IP₄, IP₃ ve IP₂'ye ara reaksiyonlar ile dönüştürülür (Darnell vd., 199; Berridge, 2012). Hücrelerde Ca²⁺ regülasyonu oldukça önemlidir. Normal şartlar altında hücrede kalsiyum konsantrasyonu ER'de ve plazma zarında bulunan kalsiyum

ATPaz pompaları ile sitozolde çok düşük düzeylerde tutulur (0,1 μM). Hücre içerisinde Ca^{+2} seviyeleri biyolojik aktiviteler için çok önemlidir bu yüzden gerekli zamanda sitozoldeki Ca^{+2} seviyesinin 0,1 μM 'dan yaklaşık 1 μM 'a kadar artışı farklı yollarla sağlanmaktadır (Bachs vd., 1992). Hücre dışında daha fazla olan Ca^{+2} seviyesi hücre plazma zarındaki kalsiyum kanalları açıldığında Ca^{+2} hücre içine geçiş yapabilir. Ca^{+2} hücre içi (sitozol) seviyesi ER veya mitokondri gibi Ca^{+2} depolayan organellerin PLC- γ aracılığıyla aktifleşmiş IP3 ile IP3 reseptör kanalının açılması ile de gerçekleşir. Bir diğer yol ise rianodin reseptörleridir. Rianodin reseptörleri hücre içi Ca^{+2} seviyesi artışı ile aktive olan hücre içine ER'den Ca^{+2} geçişi sağlayan reseptörlerdir. Kas hücrelerinde de hücre içi Ca^{+2} seviyesinin artması ile birlikte rianodin reseptörleri açılır ve sitozolde Ca^{+2} seviyesi fazlalaşır ve bu sayede kas kasılması tetikler (Lanner vd., 2010). Nöron hücrelerinde hücre içi Ca^{+2} seviyesi artışı sayesinde nörotransmitterler salınımı gerçekleşmektedir. Nöronlarda hücre içi Ca^{+2} seviyesi artmaya başladıkça rianodin reseptörleri de açılır ve sitozole Ca^{+2} geçişini sağlar (Guo vd., 2019). Ca^{+2} seviyesinin sitozolde artması aynı zamanda bazı hedef protein aktivitelerini düzenlemek için de gereklidir. Kalsiyum direk birçok efektör proteine bağlanabilir ve bu sayede proteinlerin aktivitelerini etkileyebilir. Hücre içerisinde Ca^{+2} seviyesi artışı ile Ca^{+2} bağlayıcı proteinlere bağlanır. Bu proteinlerden biri de kalmodulindir. Kalmodulin Ca^{+2} afinitesi olan bir proteindir. Kalmodulin/ Ca^{+2} kompleksi protein kinazlar dahil proteinlere bağlanarak aktif hale getirir. Örneğin Kalmodulin/ Ca^{+2} kompleksi CaM kinaz ailesini aktive eder (Hardin ve Bertoni, 2019). Örneğin Kalmodulin/ Ca^{+2} kompleksi miyozin hafif zincirini fosforilleyerek aktin-miyozin kasılması için sinyal oluşumunu sağlar. Dolayısıyla hücre içi Ca^{+2} düzeyi ve regülasyonu hücre fonksiyonları için oldukça önemlidir (Cooper, 2019). DAG, Ca^{+2} varlığında hücrede farklı görevler üstlenen proteinleri fosforilleyen protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder. DAG tarafından aktif hale gelen (PKC) hedef proteinleri serin-treonin'den fosforilleyerek aktif hale gelmesini sağlar (Shmueli vd., 1993). Aktif PKC enzimi aynı zamanda hedef transkripsiyon faktörlerini fosforilleyerek gen ifadesini etkileyebilmektedir. Örneğin NF- κB (B lenfositlerinde immunoglobulin genlerini aktive eden faktör) transkripsiyon faktörlerinin aktifleştirilmesi ve bu sayede immün cevabın oluşturulmasıdır (Moscat vd., 2003). Ca^{+2} hücre içindeki sinyal yollarının çoğunun düzenlenmesinden sorumlu ikinci haberci olarak kabul edilir. Dolayısıyla hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu (Ca^{+2}) dinamiği çalışmaları, hücre biyolojinin yorumlanması için birincil öneme sahiptir. Hücre içinde Ca^{+2} seviyesini takip etmek için Fura-2 gibi floresans boyalar kalsiyum indikatörü olarak kullanılabilir ve hücredeki Ca^{+2} değişimi hücre olayları ile ilişkilendirilebilir. Hücrelere kalsiyum iyonoforları; iyonomin veya A23187 uygulanması sonucunda kalsiyum değişiminin hücre olayları ile ilişkisi yorumlanabilir. İyonoforlar sayesinde internal zarlar kalsiyuma geçirgen hale gelir ve kalsiyum stokları serbest bırakılır (Zanin vd., 2019).

Serin-Treonin Kinazlar, Transkripsiyon Faktörleri ile Eşlenik Reseptörler (TGF- β / Smad Yolağı)

Büyüme faktörlerinin reseptör tirozin kinazların liganda bağlanması ile hücre içinde değişiklik yaratan bir dizi sinyal ileti başlamış olmaktadır ve transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu son aşamada indirek olarak olmaktadır. Diğer büyüme faktörleri ise hücre bölünmesi, sağkalım gibi hücre olayları düzenlemek için direk olarak bağlantı kurar. Bu reseptörler tirozin yerine

serin ve treonin kalıntılarını fosforile etmektedirler. Serin treonin kinaz reseptörleri, *TGF-β* ailesinin üyelerini bağlayan protein kinazlardır. Bir pleiotropik polipeptit olan *TGF-β*, embriyonik gelişim, yetişkin kök hücre farklılaşması, bağışıklık regülasyonu, yara iyileşmesi ve yangı dahil olmak üzere birçok biyolojik süreci düzenler (Berridge, 2012). Dolayısıyla *TGF-β* ailesi sinyalleşmesinin düzensizliği gelişimsel anomalilere, fibrotik bozukluklara, tümör oluşumuna ve bağışıklık hastalıklarına katkıda bulunur (Veronica ve Dan, 2013). *TGF-β*/Smad yolağı reseptörü ile bağlantı kurarak direk olarak transkripsiyon faktörlerini fosforiller ve farklı olarak reseptörlerinde serin-treoninden fosforiller. *TGF-β* ailesi üyeleri hücrede tip I ve tip II olmak üzere iki tip reseptöre bağlanır. *TGF-β* yokluğunda tip I ve tip II reseptörleri kümelenmemiş ve fosforile edilmemiştir. Büyüme faktörü bağlandığında tip II reseptörü ve tip I reseptörü kümelenir ve tip II reseptörü tip I reseptörünü fosforile eder. R-smad, smad4 ve bağlayıcı (çipa) olmak üzere üç çeşit smad proteini görev yapar. Aktif hale gelen reseptörlerin tip I'ine bağlayıcı (çipa) proteini bağlanır ve böylece R-smad fosforilasyonu sağlanır. Fosforile R-smad smad4 ile kompleks oluşturular çekirdeğe girer. Hücre başka bir sinyal aldığında R-smad sitozole geri dönebilir veya degrade edilebilir bu şekilde smad sinyali sonlanmış olur (Guo vd., 2019; Şekil IX).



Şekil IX. (*TGF-β*) reseptörleri ve sinyal iletimi (Cooper, 2019)

SONUÇ

Bu derlemede büyüme faktörleri ve reseptör ile etkileşimi sonucu düzenlenen sinyal iletim yolları hakkında bilgi verilmiştir. Büyüme faktörleri ve reseptörlerinin malign ve malign olmayan hastalıklarla ilişkisinin anlaşılması üzerine önemi giderek artmıştır. Büyüme faktörleri ve ilişkili olduğu sinyal iletim yollarının daha ileri düzeyde anlaşılması kanser için daha iyi terapötiklerin geliştirilmesini kolaylaştıracaktır. Aynı zamanda temel biyomedikal araştırmalara ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisine de yeni bakış açısı sağlayabilir. Doku mühendisliğinde de yeni yaklaşım büyüme faktörlerinin kontrollü salınımı sayesinde birçok doku rejenerasyonunun tedavisine katkı sağlamaktır. Gen tedavilerinin ve CRISPR-Cas9 gibi

moleküler tekniklerinde gelişmesi ile büyüme faktörleri sinyal iletim mekanizmaları daha iyi anlaşılacak ve klinikte kullanımına dair çalışmalar artarak devam edecektir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları

Araştırma Fikri/Kavramı: LDK
Araştırmanın Tasarımı: ZT
Denetleme/Danışmanlık: LDK
Veri Toplama ve/veya İşleme: ZT
Verilerin Analizi ve/veya Yorumu: ZT
Literatür Taraması: ZT
Makalenin Yazımı: ZT
Eleştirel İnceleme: LDK
Kaynaklar ve Fon Sağlama: ZT

KAYNAKLAR

- Başaran A. (2010). Tıbbi Biyoloji Ders Kitabı (8. Baskı). 230-262.
- Bachs, O., Agell, N., & Carafoli, E. (1992). Calcium and calmodulin function in the cell nucleus. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1113(2), 259–270. [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(92\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0304-4157(92)90041-8).
- Berridge M. J. (2012). Calcium signalling remodelling and disease. *Biochemical Society Transactions*, 40(2), 297–309. <https://doi.org/10.1042/BST20110766>.
- BonDurant, L. D., & Potthoff, M. J. (2018). Fibroblast growth factor 21: A versatile regulator of metabolic homeostasis. *Annual Review of Nutrition*, 38, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064800>.
- Brahmkhatri, V. P., Prasanna, C., & Atreya, H. S. (2015). Insulin-like growth factor system in cancer: Novel targeted therapies. *Biomed Research International*, 2015, 538019. <https://doi.org/10.1155/2015/538019>.
- Cooper G., & Hausman R. (2019). Hücre moleküler yaklaşım (7.Baskı). 601-47.
- Clark, D. A., & Coker, R. (1998). Transforming growth factor-beta (TGF-beta). *The international journal of biochemistry & cell biology*, 30(3), 293–298. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(97\)00128-3](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(97)00128-3).
- Cox, A. D., & Der, C. J. (2010). Ras history: The saga continues. *Small GTPases*, 1(1), 2–27. <https://doi.org/10.4161/sgtp.1.1.12178>.

Cuarental, L., Sucunza-Sáenz, D., Valiño-Rivas, L., Fernandez-Fernandez, B., Sanz, A. B., Ortiz, A., Vaquero, J. J., & Sanchez-Niño, M. D. (2019). MAP3K kinases and kidney injury. *Nefrologia*, 39(6), 568–580. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.12.004>.

Chang, C. L., & Liou, J. (2016). Homeostatic regulation of the PI(4,5)P₂-Ca(2+) signaling system at ER-PM junctions. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1861(8 Pt B), 862–873. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2016.02.015>.

Du, Z., & Lovly, C. M. (2018). Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer*, 17(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>.

Darnell J, Lodish H, & Baltimore D. (1990). *Molecular Cell Biology*. Scientific American Books.

Erdogan, B., & Webb, D. J. (2017). Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochemical Society transactions*, 45(1), 229–236. <https://doi.org/10.1042/BST20160387>.

Essaghir, A., Dif, N., Marbehant, C. Y., Coffey, P. J., & Demoulin, J. B. (2009). The transcription of FOXO genes is stimulated by FOXO3 and repressed by growth factors. *The Journal of biological chemistry*, 284(16), 10334–10342. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808848200>.

Farhan, M., Wang, H., Gaur, U., Little, P. J., Xu, J., & Zheng, W. (2017). FOXO Signaling Pathways as Therapeutic Targets in Cancer. *International journal of biological sciences*, 13(7), 815–827. <https://doi.org/10.7150/ijbs.20052>.

Goodman R. (2011). *Tıbbi Hücre Biyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri*. 249-72.

Gleichmann, M., & Mattson, M. P. (2011). Neuronal calcium homeostasis and dysregulation. *Antioxidants & redox signaling*, 14(7), 1261–1273. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3386>.

Gschwind, A., Fischer, O. M., & Ullrich, A. (2004). The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature reviews. Cancer*, 4(5), 361–370. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.515.8439&rep=rep1&type=pdf>.

Guo, Z., & Yu, Q. (2019). Role of mTOR Signaling in Female Reproduction. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 692. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00692>.

Heldin C. H. (2013). Targeting the PDGF signaling pathway in tumor treatment. *Cell Communication And Signaling: CCS*, 11, 97. <http://www.biosignaling.com/content/11/1/97>.

Hunter, T., & Sefton, B. M. (1980). Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(3), 1311–1315. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.3.1311>.

- Hassan, B., Akcakanat, A., Holder, A. M., & Meric-Bernstam, F. (2013). Targeting the PI3-kinase/Akt/mTOR signaling pathway. *Surgical oncology clinics of North America*, 22(4), 641–664. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2013.06.008>.
- Hardin J, Bertoni G. (2019). BECKER'ın Hücre Dünyası. 9. Baskıdan Çeviri. Palme Yayıncılık.
- Kim EK, Choi EJ. (2010). Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*.1802, 396-405. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.12.009>.
- Kim, M. J., Kim, E., Ryu, S. H., & Suh, P. G. (2000). The mechanism of phospholipase C-gamma1 regulation. *Experimental & molecular medicine*, 32(3), 101–109. <https://www.nature.com/articles/emm200018.pdf>.
- Liu, B., & Wu, D. (2004). Analysis of G protein-mediated activation of phospholipase C in cultured cells. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 237, 99–102. <https://doi.org/10.1385/1-59259-430-1:99>.
- Lanner, J. T., Georgiou, D. K., Joshi, A. D., & Hamilton, S. L. (2010). Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*, 2(11), a003996. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003996>.
- Morrison D. K. (2012). MAP kinase pathways. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(11), a011254. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011254>.
- Ma, N., Teng, X., Zheng, Q., & Chen, P. (2019). The regulatory mechanism of p38/MAPK in the chondrogenic differentiation from bone marrow mesenchymal stem cells. *Journal Of Orthopaedic Surgery And Research*, 14(1), 434. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1505-2>.
- Moscat, J., Diaz-Meco, M. T., & Rennert, P. (2003). NF-kappaB activation by protein kinase C isoforms and B-cell function. *EMBO reports*, 4(1), 31–36. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.embor704>.
- Najafi, M., Ahmadi, A., & Mortezaee, K. (2019). Extracellular-signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase signaling as a target for cancer therapy: an updated review. *Cell Biology International*, 43(11), 1206–1222. <https://doi.org/10.1002/cbin.11187>.
- Olarescu, N. C., Gunawardane, K., Hansen, T. K., Møller, N., & Jørgensen, J. (2019). Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
- Ornitz, D. M., & Itoh, N. (2015). The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental Biology*, 4(3), 215–266. <https://doi.org/10.1002/wdev.176>.
- Pottier, C., Fresnais, M., Gilon, M., Jérusalem, G., Longuespée, R., & Sounni, N. E. (2020). Tyrosine kinase inhibitors in cancer: Breakthrough and challenges of targeted therapy. *Cancers*, 12(3), 731. <https://doi.org/10.3390/cancers12030731>.

Pascual, J., & Turner, N. C. (2019). Targeting the PI3-kinase pathway in triple-negative breast cancer. *Annals of oncology:official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(7), 1051–1060. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz133>.

Rocco, M. L., Soligo, M., Manni, L., & Aloe, L. (2018). Nerve growth factor: early studies and recent clinical trials. *Current neuropharmacology*, 16(10), 1455–1465. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180412092859>.

Roskoski R., Jr (2020). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update. *Pharmacological Research*, 152, 104609. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104609>.

Rabanal-Ruiz, Y., Otten, E. G., & Korolchuk, V. I. (2017). mTORC1 as the main gateway to autophagy. *Essays in biochemistry*, 61(6), 565–584. <https://doi.org/10.1042/EBC20170027>.

Sandal, M., Paltrinieri, D., Carloni, P., Musiani, F., & Giorgetti, A. (2013). Structure/function relationships of phospholipases C Beta. *Current Protein & Peptide Science*, 14(8), 650–657. <https://doi.org/10.1042/EBC20170027>.

Shmueli, E., Alberti, K. G., & Record, C. O. (1993). Diacylglycerol/protein kinase C signalling: a mechanism for insulin resistance? *Journal of Internal Medicine*, 234(4), 397–400. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00761.x>.

Verret, B., Cortes, J., Bachelot, T., Andre, F., & Arnedos, M. (2019). Efficacy of PI3K inhibitors in advanced breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30 Suppl 10, x12–x20.

Veronica Lifshitz, Dan Frenkel. (2013). In *Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition)*.

Wortzel, I., & Seger, R. (2011). The ERK Cascade: Distinct Functions within Various Subcellular Organelles. *Genes & Cancer*, 2(3), 195–209. <https://doi.org/10.1177/1947601911407328>.

Xie, T., & Leung, P. S. (2017). Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. *American journal of physiology. Endocrinology and Metabolism*, 313(3), E292–E302. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00101.2017>.

Yu, Y., & Feng, X. H. (2019). TGF- β signaling in cell fate control and cancer. *Current Opinion in Cell Biology*, 61, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.07.007>.

Zanin, S., Lidron, E., Rizzuto, R., & Pallafacchina, G. (2019). Methods to Measure Intracellular Ca²⁺ Concentration Using Ca²⁺-Sensitive Dyes. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1925, 43–58. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9018-4_4.

Zeng, F., & Harris, R. C. (2014). Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 28, 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2014.01.011>.

Zhu, Y., Yang, J., Xu, D., Gao, X. M., Zhang, Z., Hsu, J. L., ... & Qin, L. X. (2019). Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade. *Gut*, 68(9), 1653-1666. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318419>.