

Birinci Mesajcılar ve Reseptörlerine Genel Bakış Overview of Primary Messengers and Their Receptors

Esmâ SELÇUK^{1*}, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye



Ö Z E T

Sinyal molekülleri, hücreler arasında biyolojik bilginin taşınmasında ve uygun yanıtın oluşmasında kilit rol oynamaktadır. Bir sinyal molekülü reseptörüne bağlandığında hücre çoğalması, farklılaşması, hareketi, metabolizması ve davranışı gibi hayati olayların düzenlenmesi için hücre içi yanıtlar başlatır. Hücre içi sinyal moleküllerinin etki mekanizması reseptörlerin lokalizasyonundan etkilenir. Reseptörler, hedef hücrenin zarında, sitoplazmasında veya nükleusunda yer alan, istenen etkinin oluşmasını sağlayan proteinlerdir. Sinyalizasyon için sentezlenen birinci mesajcılar yapılarına göre hücre içinde veya hücre membranında yer alan reseptörlerine bağlanır. Ligand reseptöre bağlandığında reseptörün özelliklerini değiştirerek hücrede gerekli uyarının oluşmasını sağlar.

Anahtar Kelimeler: Reseptör, ligand, hidrofilik

Alınış / Received: 22.11.2022 Kabul / Accepted: 16.12.2022 Online Yayınlanma / Published Online: 20.12.2022



ABSTRACT

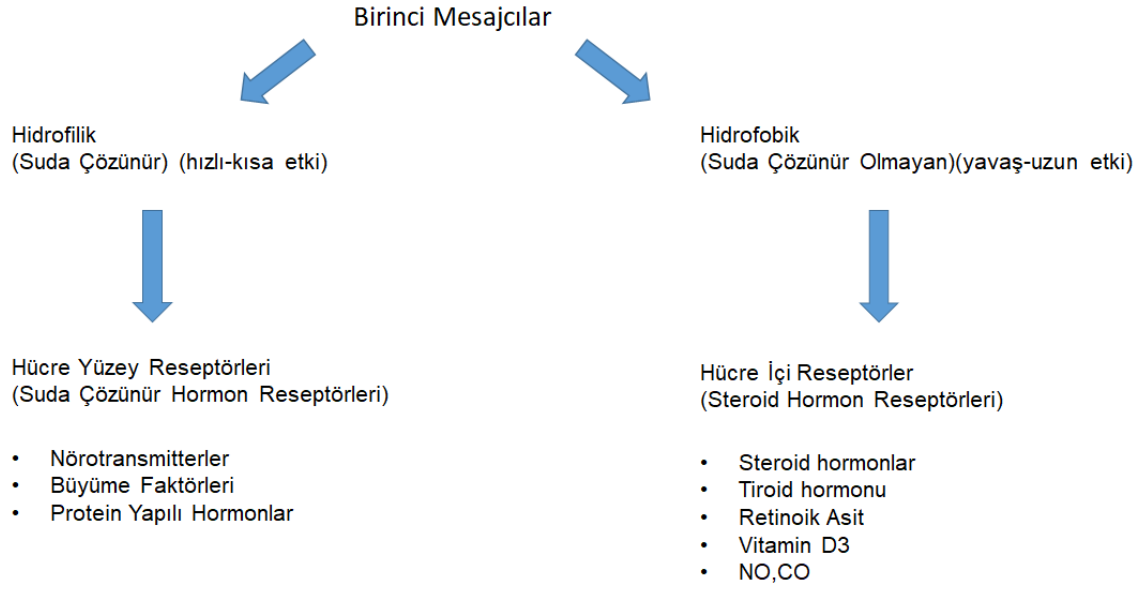
Signaling molecules play a key role in the transport of biological information between cells and in the formation of an appropriate response. When a signal molecule binds to its receptor, it initiates intracellular responses for the regulation of vital events such as cell proliferation, differentiation, movement, metabolism and behavior. The mechanism of action of intracellular signaling molecules is affected by the localization of the receptors. Receptors are proteins located in the membrane, cytoplasm or nucleus of the target cell, enabling the desired effect to occur. The first messengers synthesized for signaling bind to their receptors located in the cell or on the cell membrane, depending on their structure. When the ligand binds to the receptor, it changes the properties of the receptor and provides the necessary stimulation in the cell.

Keywords: Receptor, ligand, hydrophilic



1. Giriş

Hücrede gerçekleşen birçok mekanizma için hücre sinyalizasyonuna gereksinim duyulmaktadır. Hücreye ekstrinsik veya intrinsik faktörler olarak gelen uyarılar ile birinci mesajcılar (hormonlar, büyüme faktörleri, nörotransmitterler, sitokinler) sentezlenir. Sentezlenen moleküller hidrofilik ya da hidrofobik özelliktedir. Hidrofilik moleküller suda çözünür yapıda oldukları için hücre içerisine reseptör aracılığı ile alınır. Bu nedenle reseptörleri hücre membranında bulunur. Etkileri ise hızlı ve kısadır. Nörotransmitterler, büyüme faktörleri, protein yapıları hormonlar bu gruba örnek verilebilir. Hidrofobik moleküller suda çözünür olmayan apolar karakterdedir ve bu nedenle hücre membranını difüzyonla rahatlıkla geçebilirler. Reseptörleri sitoplazmada ya da nükleusta bulunur, etkileri yavaş ve uzundur. Başta steroid hormonlar olmakla birlikte tiroid hormonu, retinoik asit, vitamin D3, nitrikoksit (NO), karbonmonoksit (CO) bu gruba dahildir [1,2] (Şekil 1).



Şekil 1: Birinci mesajcılar ve reseptörleri

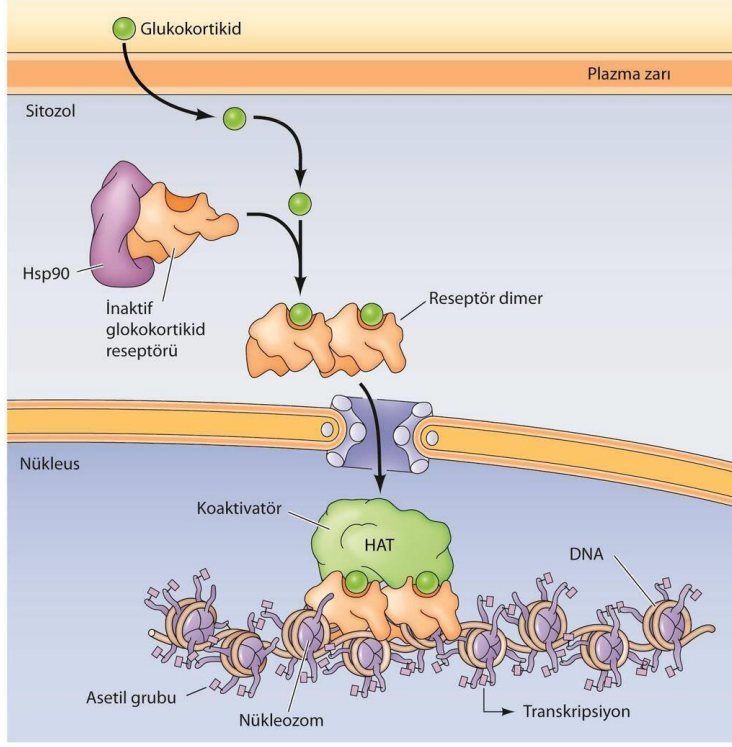
Hücre İçi Reseptörler

Bir steroid hormon reseptörü yaklaşık 800 amino asit uzunlukta olup karboksil uç, orta bölge ve amino uç olarak üç farklı bölgeden oluşur. Karboksil uç hormon bağlayan, orta bölge DNA bağlayan, amino uç ise gen transkripsiyonunu aktive eden bölgedir [3].

Reseptör inaktif durumda iken DNA bağlanma bölgesini bloke edecek şekilde bir inhibitör protein bağlanmıştır. Reseptöre hormon bağlanması durumunda inhibitör protein reseptörden ayrılır ve böylece hormon-reseptör kompleksi aktifleşmiş olur. Kompleks DNA 'da yer alan ilgili genin enhancer bölgesine yerleşir. Steroid-reseptör kompleksinin enhancer bölgesine bağlanması, bu bölgenin hemen yanındaki promotör bölgenin aktifleşmesine ve transkripsiyonun başlamasına neden olur [3].

Ligandın reseptöre bağlanması farklı etkiler oluşturabilir. Nükleer reseptör ailesinin bazı üyeleri, hormonları olmadığına DNA'ya bağlanamaz. Bunlardan biri de Glukokortikoid reseptürüdür [1,3].

Glukokortikoidler plazma zarından geçer ve nükleustaki reseptörüne bağlanır. Ligand olmadığına ise reseptör sitoplazmada Hsp90'a bağlı durumdadır. Glukokortikoid'in reseptöre bağlanmasıyla Hsp90 ayrılır ve reseptör dimerleri oluşur. Aktifleşmiş reseptör nükleusa geçer, DNA ya bağlanır ve histon asetiltransferaz (HAT) aktivitesi olan koaktivatörler ile etkileşime girerek hedef genlerin transkripsiyonunu uyarır (Şekil 2) [1].



Şekil 2: Glukokortikoid reseptörü [1]

Bazı durumlarda ise reseptör hormon olsa da olmasa da DNA'ya bağlanır, fakat hormona bağlanması reseptörün transkripsiyonu düzenleyen bir molekül olarak aktivitesini değiştirir. Tiroid hormon reseptörü ise bu duruma örnek verilebilir [1].

Tiroid hormonu reseptörü ve retinoik asit reseptörü DNA üzerinde birlikte yer almaktadır. Hormon yokluğunda tiroid hormon reseptörü hedef genlerinin transkripsiyonunu baskılayan histon deasetilaz (HDAC) aktivitesi olan bir korepresör olarak isimlendirilen retinoik asit reseptörü ile bağlıdır. Hormon varlığında ise korepresör ayrılır, reseptör histon asetiltransferaz (HAT) aktivitesi olan koaktivatör (T3 hormonu) ile bağlanır [1].

Steroid hormonlar gibi nitrik oksit (NO) de hedef hücrelerinin plazma zarından difüzyonla hücre içine girer. Ancak NO etkisinin moleküler temeli steroidlerin etkisinden farklıdır. NO transkripsiyonu düzenleyen bir reseptöre bağlanmak yerine, hücre içi hedef enzimlerin aktivitesini değiştirir. Hücreden dışarıya çıkar, komşu hücreleri bölgesel olarak etkiler. Çok kararsız olması ve yarılanma ömrünün birkaç saniye sürmesi nedeniyle lokal etkiler ile sınırlıdır [1].

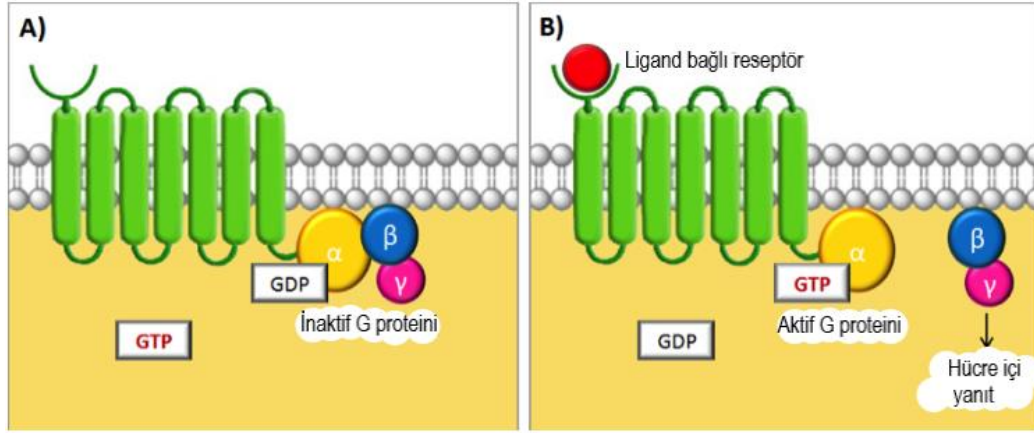
Hücre büyümesi üzerine inhibe edici etkisi olan vitamin D3'ün reseptörü (VDR) ise sitoplazma ve nükleusta bulunmaktadır. Hücre içine difüzyonla girmekte ve sitoplazmada VDR'ye bağlanmaktadır. Bu bağlanma ile retinoik asit reseptörü (RXR) de aktive olur. Aktive işlemi ile ligand-VDR-RXR kompleksi nükleusa geçer ve gen transkripsiyonunu regüle eder [4].

Hücre Yüzey Reseptörleri

Hücre yüzey reseptörleri, kullandıkları uyarı iletme mekanizmalarına göre 3 sınıfa ayrılırlar. İyon kanallarına bağlı reseptörler, G proteinine bağlı reseptörler ve enzime bağlı reseptörler [5].

G-protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler), insan proteomunun ~%3'ünü kaplayan en büyük integral membran proteinleri üst ailesini oluşturur. Hücre dışı sinyallere yanıt olarak hücrel membran boyunca bilgi transferini allosterik olarak kolaylaştırarak ve bunları bir veya daha fazla hücre içi sinyalleşme kaskadlarına dönüştürür. G bağlı protein reseptörü α , β ve γ alt birimlerinden oluşmuş heterotrimerik bir yapıya sahiptir. Reseptör uyarımı yokken GDP α alt birimine ve tüm alt birimler birbirine bağlıdır. Reseptöre ligand bağlanmasıyla α alt birimi GDP'yi GTP'ye değiştirir. GTP bağlanmış olan α alt birim, β , γ alt birimlerinden ayrılır ve hedef proteinini düzenler. Hedef protein ikincil

mesajcı aracılığıyla sinyal gönderir. GTP'nin hidrolizi ile G proteininin etkisi sonlanır ve başlangıçtaki G α -GDP, β , γ heterotrimerik inaktif yapısına döner [2,6-8] (Şekil 3).



Şekil 3: G-protein-bağlı reseptörlerin yapısı [9].

İyon kanallarına bağli reseptörler ise homolog çok geçişli transmembran proteinlerdir. Ligandın reseptörüne bağlanmasıyla iyon kanalı geçici olarak açılır veya kapanır. Böylece hücre zarının iyon geçirgenliği değişir [1].

Asetilkolin, Dopamin, Adrenalin, Serotonin, Histamin, Glutamat, Glisin, Gama aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler hedef hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanırlar. Her bir nörotransmitter farklı reseptör yapısına sahip olsa da çoğunlukla G protein yapıli reseptörler ile aktivite gösterirler [8].

Asetil Koa ve kolinin asetilkolintransferaz enzimi aracılığı ile etkileşimi sonucu oluşan asetilkolin daha sonra bir vezikül içerisine alınır ve sinaptik aralığa bırakılır. Bu nörotransmitter muskarinik reseptör olarak isimlendirilen G protein bağli reseptör ve nikotinik reseptör olarak isimlendirilen iyon kanalına bağli reseptör olarak iki farklı reseptör tipine sahiptir [8].

Dopamin, tirozin amino asitinden elde edilen bir moleküldür ve birden fazla reseptöre sahiptir. D1-D2-D3-D4-D5 olarak bilinen reseptörler G proteinine bağli reseptörlerdir. D1 ve D5 eksitatörken, D2-D3 ve D4 ise inhibitör özelliktedir [10].

Adrenalin, hücre membranında bulunan GPCR'e bağlanarak hücre sinyalizasyonunu ikinci mesajcı cAMP üzerinden gerçekleştirmektedir [1].

Serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak isimlendirilen molekül anksiyeteden depresyona, öğrenmeden uykuya, migrenden iştaha kadar birden fazla fonksiyona sahip bir nörotransmitterdir. Vücuttaki serotoninin çoğu, daha çok gastrointestinal (GI) kanalda bulunur. Genellikle GPCR yapısında olan ve 5-HT₁₋₇ olarak isimlendirilen yedi tip reseptörü vardır [11].

Histamin, L-histidinden türetilen doğal bir amindir. GPCR yapısındaki H1, H2, H3 ve H4 olarak bilinen reseptörleri ile aktivitesini gösterir. H1 tipi histaminik reseptör, tüm vücutta yaygın olarak bulunmasına karşın en önemli buldukları bölgeler damar endoteli ve damar duvarlarıdır. Bu reseptörler alerji, immun yanıt veya yangısal olaylarda mast hücrelerinden ve nötrofillerden salgılanan histaminlerin bağlandığı başlıca reseptörlerdir. H2 reseptörün başlıca bulunduğu yerler mide mukozasına ait paryetal hücrelerdir. Histaminin bu reseptörlere bağlanması sonucu hidroklorik asit ve intrinsik faktör salınımı artarak mide faaliyetleri artırılır. H3 ise sadece merkezi sinir sisteminde bulunur. H3 reseptöründeki fonksiyonel değişiklikler uyku bozuklukları, dikkat eksiklikleri, hiperaktivite bozukluğu ve bilişsel bozuklukta rol oynar [12].

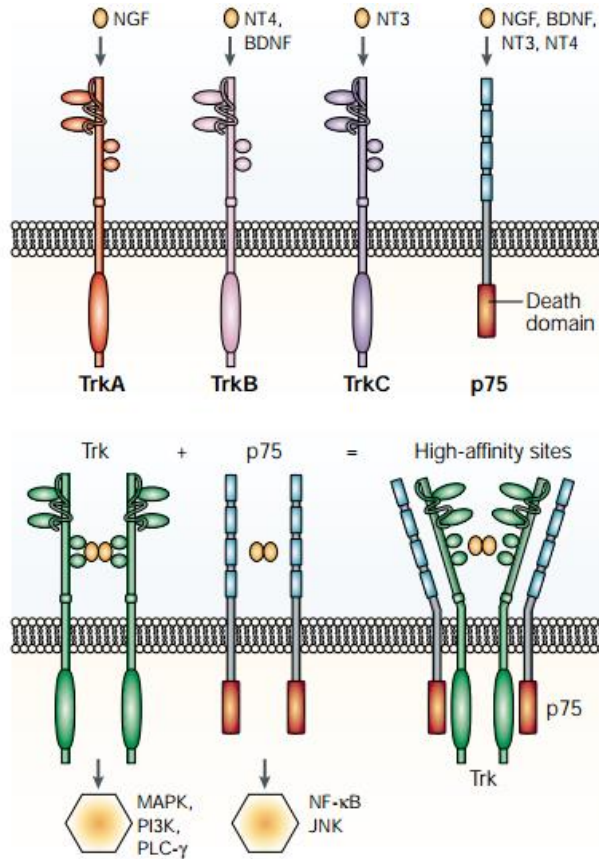
Glutamat reseptörleri ise merkezi sinir sistemi boyunca sinaptik iletme aracılık eden ligand kapılı iyon kanallarıdır. NMDA reseptörleri, AMPA reseptörleri, metabotropik reseptörleri ve kainat reseptörleri şeklinde 4 ana gruba ve bu grupların alt birimlerine sahiptir [13].

Glisin reseptörleri (GlyR'ler) pentamerik, klorür geçirgen kanallar oluşturan ve merkezi sinir sistemi boyunca hızlı inhibitör sinyalleme için aracılık eden iyon kanalı reseptörleridir. Omurilik ve beyin sapında, GlyR'ler hareketi düzenler [14].

Bir diğer nörotransmitter GABA ise farklı yapı gösteren birden fazla reseptöre sahiptir. GABA-A ve GABA-C iyon kanallarına bağlı reseptör yapısındadır. Reseptörüne bağlandığında hücre içine klor iyon geçişi gerçekleşir. GABA-B ise G protein bağlı reseptör olarak işlev göstermektedir [15].

Genel olarak nörotransmitterler hücre içerisinde oluşturulduktan sonra bir vezikül içerisine alınır ve daha sonra sinaptik aralığa bırakılır. Hedef hücre membranında bulunan, çoğunlukla G bağlı protein olarak karşımıza çıkan reseptörleri aracılığı ile de etkilerini gösterirler.

Nörotransmitterler gibi reseptörü hücre membranında bulunan diğer moleküller ise büyüme faktörleridir. Sinir büyüme faktörü (NGF), Epidermal büyüme faktörü (EGF), Fibroblast büyüme faktörü (FGF), Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi birçok büyüme faktörleri bulunmaktadır. Büyüme faktör reseptörleri tirozin kinaz (Trk) aktivitesine sahip olan moleküllerdir. Yüksek affiniteli olarak Trk-A, Trk-B, Trk-C olmak üzere üç tipi bulunurken, düşük affiniteli olarak ise $p75^{NTR}$ reseptörü mevcuttur. Her biri farklı büyüme faktörü bağlama özelliğine sahiptir. Trk-A reseptörü NGF, Trk-B reseptörü beyin kaynaklı nörotrafik faktör (BDNF) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5), Trk-C reseptörü NT-3, $p75^{NTR}$ reseptörü ise NGF, BDNF, NT-3, NT-4 bağlamaktadır [2] (Şekil 4).



Şekil 4: Tirozin kinaz aktivitesine sahip reseptörler [16]

NGF, Rita Levi-Montalcini'ye 100 yaşında Nobel ödülünü kazandıran moleküldür. NGF etkisini yüksek affiniteli reseptörü Trk-A ve düşük affiniteli reseptörü $p75^{NTR}$ olmak üzere iki hücre yüzey reseptör aracılığıyla gösterir. NGF'nin Trk-A/ $p75^{NTR}$ kompleksi ile etkinleştirilen başlıca hücre içi sinyalizasyon yolları; mitojen-aktivi protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyal-ilişkili kinaz (ERK), fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI3K-Akt) ve fosfolipaz C gamma (PLC- γ)'dir. Trk-A reseptörü, hücrelerin yaşaması ve

farklılaşmasının gerçekleşmesi için fosforilasyon kaskadını etkinleştirir. p75^{NTR}'nin, NGF'nin Trk-A'ya bağlanma becerisini artırdığı gibi çeşitli hücrelerin Trk-A fosforilasyonunu arttırdığı da bilinmektedir. p75^{NTR}, Trk-A aktivasyonunun azaldığı ya da olmadığı durumlarda sempatik nöronların, duyu nöronlarının, motor nöronların ve oligodendrositlerin apoptozunu tetikler. NGF'nin yalnızca p75^{NTR}'ye bağlanması, aynı zamanda nüklear faktör-κB (NF-κB) yolaklarını etkinleştirir [5,17-19].

BDNF'nin reseptörleri ise Trk-B ve p75^{NTR}'dir. Trk-B reseptörüne bağlandıktan sonra PI-3 K, ERK/MAPK ve PLCγ yolakları ile hücre sağ kalımı görülürken, p75^{NTR} reseptörü ile etkileşim sonucu NF-κB, JNK ve RhoA-GTP yolaklarını kullanarak hücre ölümünün gerçekleştiği görülür [20].

EGF, hücrelerin bölünmesini, farklılaşmasını, yaşamasını, çoğalmasını, büyümesini ve göçünü uyaran, organizmadaki pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte görev alan protein yapıda bir büyüme faktörüdür. Biyolojik etkilerini bir transmembran protein olan EGF reseptörü (EGFR) aracılığı ile gösteren EGF, reseptörüne bağlandığı zaman dimerizasyon gerçekleşir ve bir kompleks oluşturduktan sonra MAPK, ERK, PI3K-Akt, PLC-γ, Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) sinyal yolaklarını aktive eder [21,22].

TGF-β ise çoğalma, farklılaşma ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynayan önemli bir faktördür. TGF-β1, TGF-β2 ve TGF-β3 olmak üzere üç izoformu mevcuttur. Sinyalizasyonu ise kanonik ve kanonik olmayan yol olarak iki farklı şekilde gerçekleşmektedir. Kanonik yol, TGF-β reseptörüne bağlanır ve reseptörün dimerizasyonu gerçekleşir. Daha sonra hücre içerisinde Smad2/3 fosforilasyonu olur ve Smad4 ile kompleks oluşturup gen transkripsiyonunu indükler. Kanonik olmayan yol da ise TGF-β reseptörüne bağlanır ve reseptör dimerizasyonu gerçekleşir. Reseptörler tirozin kinaz aktiviteleri sayesinde birbirlerinin fosforilasyonunu gerçekleştirerek aktif duruma geçerler. Üç farklı sinyal yolu yer almaktadır. İlk olarak adaptör moleküler aracılığı ile Ras-Raf-MEK-ERK yolağını aktive edebilir ya da PI3K/Akt yolağını kullanabilir [23,24].

IGF reseptörü ise yine tirozin kinaz fosforilasyonu ile aktive olur. Akabinde IRS (insülin reseptörü substratı) veya SHC (Src homoloji alanı içeren) proteinlerinin fosforilasyonu ile MAPK (Ras/Raf/ERK) veya PI3K (PI3K/PTEN/AKT) sinyal yollarının aktivasyonu gerçekleşir.

PDGF ise hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, hücre iskeleti yeniden düzenlemeleri ve kemotaksi dahil hücre göçü gibi çoklu hücre fonksiyonları üzerine etkili bir faktördür. MAPK (Ras/Raf/ERK) veya PI3K (PI3K/PTEN/AKT) sinyal yolları ile sinyalizasyon işlemini gerçekleştirir.

Genel olarak büyüme faktörlerine baktığımızda reseptör yapılarının tirozin kinaz aktivitesine sahip olduğu görülmektedir. Trk-A, Trk-B, Trk-C ve p75^{NTR} reseptörlerinin yer aldığı, sıklıkla MAPK, ERK, PI3K-Akt, PLC-γ gibi yolların aktivitesi üzerinden hücresel yanıt oluştuğunu görmekteyiz.

2. Sonuç

Ekstrinsik ve intrinsik uyarı moleküllerinin etkili olması ile sentezlenen birinci mesajcılarının yapısına uygun olarak lokalize olmuş reseptörüne bağlanması ile hücresel yanıt için ilk adım atılmaktadır. Reseptör-ligand etkileşiminden sonra birçok sinyal yolunun aktive olması ve sinyalizasyonun giderek güçlenmesi ile hücresel yanıt elde edilmektedir. Bu oluşan hücresel yanıtlar hayati fonksiyonlarımız için kilit noktalarıdır. Bu derlemede birinci mesajcılar ve reseptörleri, hücre içi ve hücre membranında yer alan reseptör olarak gruplandırılarak ele alınmıştır. Genel bir bakış açısı olarak hücre içi sinyal yollarının değerlendirilmesinde katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynakça

[1] Cooper G., & Hausman R. (2019). Hücre moleküler yaklaşım (7.Baskı). 601-647

[2] Kırdag, M., Sel, T. & Altıntaş, A., (2019), Hücre Sinyal Proteinleri ve Biyo-Haberleşme, *Eurasian Journal of Health Sciences* 2(2):48-55, Erişim Adresi: H__cre Sinyal Proteinleri ve Biyo-Haberle__me[#524817]-726328.pdf

[3] Skowron K., Booker K., Cheng C., Creed S., David BP., Lazzara BP., Lian A., Siddiqui Z., Speltz TE., Moore TW. (2019). Steroid Receptor/Coactivator Binding Inhibitors: An Update. *Mol Cell Endocrinol.* August 01; 493: 110471. doi:10.1016/j.mce.2019.110471.

- [4] Pepeler MS, Savaş B, Pamukçuoğlu M, et al. (2019). Expression of vitamin D receptor in colorectal cancer staging and its effects on prognosis. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology*;18:101-108. DOI: 10.17941/agd.601187.
- [5] Tuncer Z., Kozacı LD. (2022). Büyüme Faktörleri, Reseptörleri ve Sinyal İletim Yolları. *Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, Cilt 3, Sayı 2, 91-107.
- [6] Syrovatkin V, Alegre K, Dey R, Huang X. (2016). Regulation, signaling and physiological functions of G-proteins. *J Mol Biol*. September 25; 428(19): 3850–3868. doi:10.1016/j.jmb.2016.08.002.
- [7] Hilger D, Masureel M, Kobilka BK. (2018). Structure and dynamics of GPCR signaling complexes. *Nat Struct Mol Biol*. January ; 25(1): 4–12. doi:10.1038/s41594-017-0011-7
- [8] Santiago LJ., Abrol R. (2019) Understanding G Protein Selectivity of Muscarinic Acetylcholine Receptors Using Computational Methods. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 5290; doi:10.3390/ijms20215290.
- [9] Michael J. Capper & Daniel Wacker, 2018. "How the ubiquitous GPCR receptor family selectively activates signalling pathways," *Nature*, *Nature*, vol. 558(7711), pages 529-530, June.
- [10] Sayın A. (2008). Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri. (*Klinik Psikiyatri* ;11:125-134).
- [11] D McCorvy J, L Roth B. (2015). Structure and Function of Serotonin G protein Coupled Receptors. *Pharmacol Ther*. June ; 150: 129–142. doi:10.1016/j.pharmthera.
- [12] Shulpekova, Y.O.; Nechaev, V.M.; Popova, I.R.; Deeva, T.A.; Kopylov, A.T.; Malsagova, K.A.; Kaysheva, A.L.; Ivashkin, V.T. (2021). Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients*, 13, 3207. <https://doi.org/10.3390/nu13093207>.
- [13] Huettner J. (2015). Glutamate receptor pores. *The Journal of Physiology*, 593.1 pp 49–59.
- [14] Zhu H, Gouaux E. (2021). Architecture and assembly mechanism of native glycine receptors. *Nature*. November ; 599(7885): 513–517. doi:10.1038/s41586-021-04022-z.
- [15] Gong P, Hong H, Perkins E. (2015). Ionotropic GABA receptor antagonism-induced adverse outcome pathways for potential neurotoxicity biomarkers. *Biomarkers in Medicine* Volume 9, Issue 11, November, Pages 1225-1239. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.58>
- [16] M. V. Chao. (2003). Neurotrophins And Their Receptors: A Convergence Point For Many Signalling Pathways. *Nature Reviews Neuroscience* volume 4, pages299–309.
- [17] Yediel Aras Ş, Karadağ Sarı E. (2017). NGF (Sinir Büyüme Faktörü) ve Fonksiyonları. *MAE Vet Fak Derg*, 2 (1): 91-96, DOI: 10.24880/maeuafd.296782.
- [18] 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>.
- [19] 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>.
- [20] Jin W. (2020). Regulation of BDNF-TrkB Signaling and Potential Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *J. Clin. Med.*, 9, 257; doi:10.3390/jcm9010257.
- [21] Yarım GF, Yarım M, Kazak F, Torunoğlu Eİ. (2017). Epidermal Büyüme Faktörünün Nöroprotektif Etkileri. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg*. 31 (2): 99 - 103 <http://www.fusabil.org>.
- [22] 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>.
- [23] Chung, J.Y.-F.; Chan, M.K.-K.; Li, J.S.-F.; Chan, A.S.-W.; Tang, P.C.-T.; Leung, K.-T.; To, K.-F.; Lan, H.-Y.; Tang, P.M.-K. (2021). TGF-β Signaling: From Tissue Fibrosis to Tumor Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 7575. <https://doi.org/10.3390/ijms22147575>.
- [24] 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>.