

# TİROZİN KİNAZ RESEPTÖRLERİNİN SİNYAL YOLAKLARI

## 4.

## BÖLÜM

Ezgi HACIHASANOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Hücrelerde büyüme, çoğalma, farklılaşma ve hayatı sürdürme için hücre içi ve hücrelerarası sinyal yolları büyük önem taşımaktadır. Karsinogenezde de proliferasyon ve diferansiasyondan sorumlu bu sinyal yolları çoğunlukla ilk etkilenen mekanizma olmaktadır. İnsan genomunda bulunan genlerin %20'sinin sinyal iletiminde görev yapan proteinleri kodladığı bilinmektedir.<sup>1</sup> Bu proteinler arasında sinyal ileten enzimler, G proteinleri ve hücre membranında yer alan reseptörler bulunmaktadır.

Protein kinazlar sinyal iletimi sırasında fosforilasyonu, bir diğer deyişle fosfat eklenmesini sağlar. Sinyal alındığında, diğer proteinlerdeki serin, treonin, tirozin ve histidin amino asidine fosfat ekleyerek işlev görür.<sup>2</sup> Tirozin aminoasidini fosforilleyen enzimler protein tirozin kinaz olarak adlandırılmaktadır. Protein tirozin kinazlar, membran yerleşimli olanlar ve sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Membranda yerleşen grup reseptör tirozin kinaz (RTK) olarak, diğer grup ise sitoplazmik tirozin kinaz olarak adlandırılmaktadır. İnsanda, RTK ailesinde 58 tip, sitoplazmik tirozin kinaz ailesinde ise 32 tip protein tanımlanmıştır.<sup>3</sup> RTK'lar arasında büyüme faktörü reseptörleri, insülin reseptörü, ephrin reseptörü sayılabilir. Sitoplazmik protein kinazlar arasında ise Janus ailesi kinazlar (JAK), fokal adezyon kinazı (FAK), Src ve Abl yer almaktadır.

RTK'ların dış kısmındaki alana ligand bağlandığında reseptör aktive olur ve otofosforilasyon gerçekleşir. Daha sonra, fosforlanan bölgeye çeşitli adaptör proteinler bağlanır ve uyarı hücre içine iletilir.<sup>4</sup> Adaptör proteinler Src-homology-2 (SH2) bölgeleri içermektedir ve bu bölgeler RTK ile efektör proteinler arasında köprü işlevi görmektedir. RTK aktivasyonunun sonlandırılmasında fosfatazlar görevlidir. Fizyolojik koşullarda bu sinyal iletimi kontrol altındadır. Karsinogenezde ise kontrolsüz RTK aktivitesi söz konusudur.<sup>1,4</sup>

Bu bölümde, hücre gelişimi ve farklılaşmasında büyük öneme sahip, aynı zamanda karinogenezde ve dolayısıyla prognostik ve terapötik yaklaşımlarda da önemli rol oynayan sinyal yolları arasında bulunan MAP kinaz sinyal iletim yolu, PI3 kinaz-protein kinaz B/Akt sinyal iletim yolu, JAK/STAT sinyal iletim yolu ve fosfolipaz sinyal iletim yolu ana başlıkları ele alınacaktır.

### MAP KİNAZ SİNYAL İLETİM YOLU

MAP kinazlar (MAPK), açık adıyla 'mitogen-activated protein kinases', ökaryot hücrelerin tümünde yer alırlar ve hücre membranından nükleusa bilgi aktarılmasında büyük öneme sahiplerdir.<sup>5</sup> Sırayla aktive edilen üç protein kinaz içeren MAPK modülleri, hücrede proliferasyon, diferansiasyon ve ölüm gibi birçok önemli olayı düzenleyen sinyal iletim yollarının anahtar parçalarıdır.<sup>6</sup>

Sinyal iletimi G-protein aktivasyonu ile başlar. Bu yoldaki ilk kinaz olan MAPK kinaz kinaz

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Yeditepe Üniversitesi Hastaneleri Patoloji Bölümü, ezgi.hacihasanoglu@yeditepe.edu.tr ORCID iD: 0000-0002-6661-1002

**KAYNAKÇA**

1. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*. 2001;411(6835):355-365.
2. Çoban ZD, Güran Ş. Hücre içi sinyal iletimi mekanizmalarının kanser tanı ve tedavisindeki rolü. *Cumhuriyet Tıp Dergisi*. 2013;35:302-310.
3. Hubbard SR, Miller WT. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr Opin Cell Biol*. 2007;19(2):117-123.
4. Doğan AL, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:34-42.
5. Liem AA, Chamberlain MP, Wolf CR et al. The role of signal transduction in cancer treatment and drug resistance. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(6):679-684.
6. Morrison DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(11).
7. Cuevas BD, Abell AN, Johnson GL. Role of mitogen-activated protein kinase kinases in signal integration. *Oncogene*. 2007;26(22):3159-3171.
8. Kolch W. Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J*. 2000;351 Pt 2:289-305.
9. Zhang Y, Dong C. Regulatory mechanisms of mitogen-activated kinase signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(21):2771-2789.
10. McKay MM, Morrison DK. Integrating signals from RTKs to ERK/MAPK. *Oncogene*. 2007;26(22):3113-3121.
11. Johnson GL, Nakamura K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(8):1341-1348.
12. Rincon M, Davis RJ. Regulation of the immune response by stress-activated protein kinases. *Immunol Rev*. 2009;228(1):212-224.
13. Cuadrado A, Nebreda AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J*. 2010;429(3):403-417.
14. Hemmings BA, Restuccia DE. PI3K-PKB/Akt pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(9):a011189.
15. Nicholson KM, Anderson NG. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell Signal*. 2002;14(5):381-395.
16. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005;307(5712):1098-1101.
17. Feng J, Park J, Cron P, Hess D et al. Identification of a PKB/Akt hydrophobic motif Ser-473 kinase as DNA-dependent protein kinase. *J Biol Chem*. 2004;279(39):41189-41196.
18. Guertin DA, Stevens DM, Thoreen CC, et al. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKCalpha, but not S6K1. *Dev Cell*. 2006;11(6):859-871.
19. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci*. 2004;117(Pt 8):1281-1283.
20. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273-287.
21. Harrison DA. The Jak/STAT pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(3).
22. Bowman T, Garcia R, Turkson J et al. STATs in oncogenesis. *Oncogene*. 2000;19(21):2474-2488.
23. Putney JW, Tomita T. Phospholipase C signaling and calcium influx. *Adv Biol Regul*. 2012;52(1):152-164.
24. Sekiya F. Phospholipase C. In: *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Elsevier; 2013.