

АНГИОГЕНЕЗ: СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ИХ ИНГИБИТОРЫ

Маркова К. Л.¹,
Степанова О. И.¹,
Гребенкина П. В.^{1, 2},
Сельков С. А.¹,
Соколов Д. И.^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, РФ.

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, РФ

ANGIOGENESIS: SIGNALING PATHWAYS AND THEIR INHIBITORS

Markova K. L.^a,
Stepanova O. I.^a,
Grebenkina P. V.^{a, b},
Selkov S. A.^a,
Sokolov D. I.^{a, b}

^a Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott”

^b Saint-Petersburg Pasteur Institute.

Резюме

Ангиогенез – образование сосудов из уже существующих, рассматривается как один из этапов формирования сосудов. Описано два типа ангиогенеза: разветвляющийся и неразветвляющийся. Ангиогенез задействован как в физиологических, так и патологических процессах, что обуславливает интерес к его изучению со стороны биомедицины. Протекание ангиогенеза состоит из 6 этапов, находящихся под контролем факторов микроокружения, в том числе, цитокинов и ростовых факторов, каждый из которых может обладать активирующим (проангиогенным) или ингибирующим (антиангиогенным) эффектом. Лиганд-рецепторные взаимодействия клеток, окружающих место образования сосудов, также могут оказывать влияние на этот сложный процесс. На сегодняшний день молекулярные механизмы воздействия цитокинов и ростовых факторов, а также межклеточных взаимодействий на ангиогенез остаются не изученными в полной мере. Однако показано, что сигналы, получаемые при ангиогенезе его участниками – клетками эндотелия, вызывают запуск в них каскадов реакций, приводящих к изменению экспрессии генов, влияя на фенотип и функцию клеток, на характер протекания процесса образования сосудов. Целью обзора служила систематизация современных представлений об ангиогенезе, молекулярных механизмах, задействованных в этом процессе. В обзоре представлены данные о характеристиках популяций эндотелиальных клеток в растущем сосуде, этапах ангиогенеза и факторах, контролирующих формирование сосудов. В обзоре освещены последние данные о сигнальных путях PI3K/Akt, MAPK/ERK, mTOR, RhoA, Rac, Notch, Smad2/3, Smad1/5/8, STAT3, STAT5, NF-κB и молекулах, индуцируемых в эндотелиальных клетках при их взаимодействии с цитокинами, ростовыми факторами, а также при активации некоторых поверхностных рецепторов эндотелия (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie1, Tie2, FGFR, PDGFR-α, PDGFR-β, TNFR1, TNFR2, VE-кадгерин, TβRI, TβRII). Особое внимание уделено описанию взаимодействия TGFβ сигналинга с другими сигнальными путями при ангиогенезе. Также в обзоре представлены современные данные об ингибиторах сигнальных путей, которые могут быть использованы как при изучении ангиогенеза, так и при необходимости его коррекции в терапии. В обзоре суммированы данные о 29 ингибиторах, находящихся на разных стадиях внедрения – от исследований *in vitro*, до применения в клинической практике.

Ключевые слова: Ангиогенез, эндотелий, сигналинг, ингибиторы сигнальных путей

Abstract.

Angiogenesis refers to the formation of new blood vessels from existing ones and is considered a crucial stage in vascular development. Two distinct types of angiogenesis have been identified: branching and non-branching angiogenesis. This process is involved in both normal physiological and pathological conditions, making it an area of significant interest for biomedical research. The development of angiogenesis involves a series of six stages, each controlled by various microenvironmental factors, such as cytokines and growth factors. These factors can either stimulate (pro-angiogenic) or inhibit (anti-angiogenic) the angiogenesis process. Additionally, ligand-receptor interactions between cells in the vicinity of the site of vessel formation play a role in regulating this intricate process. To date, the precise molecular mechanisms underlying the effects of cytokines, growth factors, and intercellular interactions in angiogenesis have not been fully elucidated. However, studies have demonstrated that signals received by endothelial cells during angiogenesis trigger a series of reactions within these cells, leading to alterations in gene expression and affecting the cellular phenotype and function. These changes influence the nature of vascular formation. The purpose of this review is to summarize current understandings of angiogenesis and its associated molecular mechanisms. The review presents data on the characteristics of endothelial cell populations in growing vessels, the stages of angiogenesis, and the factors that control vascular formation. It highlights the latest findings on signaling pathways such as PI3K/Akt, MARK/ERK, mTOR, RhoA, Ras, Notch, Smad2/3, Smad1/5/8, STAT3, STAT5, NF- κ B, and molecules induced in endothelial cells during their interactions with cytokines and growth factors, as well as activation of certain endothelial surface receptors (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie1, Tie2, FGFR, PDGFR- α , PDGFR- β , TNFR1, TNFR2, VE-cadherin, and T β RI and T β RII. Special attention is given to the interaction between TGF- β signaling and other pathways during angiogenesis. Special attention is given to the description of the interaction between TGF β signaling and other signaling pathways in angiogenesis. The review also provides current data on inhibitors of these signaling pathways, which can be used in the study of angiogenesis and, if necessary, in its correction during therapy. The review summarizes information on 29 such inhibitors at various stages of development – from in vitro research to clinical applications.

Keywords: Angiogenesis, endothelium, signaling, signaling pathway inhibitors

1 Введение

Формирование сосудов представляет собой сложный процесс и включает два крупных этапа - васкулогенез и ангиогенез, в результате которых образуется сложная и иерархичная кровеносная система, состоящая из артерий, артериол, капилляров, венул и вен и обеспечивающая функционирование органов и тканей организма за счет транспорта крови, газов, питательных веществ и различных медиаторов, а также удаления продуктов обмена [202, 212].

Ангиогенез – образование сосудов из уже существующих, характерен не только для эмбрионального развития [75], но и для взрослого организма. Ангиогенез обеспечивает образование, рост, развитие, обновление, восстановление и увеличения разветвлённости сосудов [114, 212]. Ангиогенез играет важную роль при физиологических процессах, таких как регенерация и ранозаживление, циклические процессы в женской репродуктивной системе [114]; он лежит в основе патологических процессов, таких как опухолеобразование и метастазирование, ревматоидный артрит, псориаз, эндометриоз и другие.

1. Популяции эндотелиальных клеток в растущем сосуде

Все сосуды изнутри выстланы эндотелиальными клетками (ЭК). У здорового взрослого человека покоящиеся ЭК (phalanx-клетки) формируют монослой «булыжная мостовая» [27, 215]. В стабильном состоянии ЭК окружены перицитами, образуя с ними общую базальную мембрану (БМ). Перициты подавляют пролиферативную активность ЭК, секретируют молекулы, поддерживающие жизнеспособность ЭК (VEGF, ангиопоэтин-1 (ANG-1), bFGF) и стимулируют секрецию этих же молекул самими ЭК [19, 27]. Эндотелий может находиться в состоянии покоя в течение многих лет до тех пор, пока ЭК не уловят ангиогенный сигнал, вызывающий значительные изменения их функциональной активности [75]. В ответ на повреждение тканей и/или гипоксию и недостаток питательных веществ, или же при патологических состояниях (опухолевые заболевания, воспаление) ЭК переходят в активированное состояние и дальнейшее их функционирование, в том числе образование новых сосудов, будет зависеть от микроокружения, а именно от взаимодействий между ЭК и клетками микроокружения, а также секретируемых ими индукторов [27]. В настоящее время ЭК растущего сосуда подразделяют на две популяции: tip-клетки - мигрирующие, stalk-клетки – пролиферирующие. В основе взаимодействий друг с другом лежит Notch-сигнальный путь [27]. Каждый тип клеток по-разному отвечает на ангиогенные стимулы и имеет определенную функциональную «программу», необходимую для формирования сосуда. Данное различие объясняется тем, что ЭК растущего сосуда различаются профилем экспрессии генов. Tip-клетки – ЭК, обладающие повышенной экспрессией генов *Pdgfrb*, *Dll4*, *Unc5b*, *Kdr*, *Flt4*, *Cxcr4*, *Apelin*, *Vegfr-3*, *Vegfr-2* [15, 99], задают направление роста нового сосуда; при воздействии на них VEGF-A и других стимулирующих факторов – секретируют протеазы и урокиназного активатора плазминогена (uPA), которые разрушают экстрацеллюлярный матрикс, образуют филоподии

и мигрируют. В ходе миграции *tip*-клетки изменяют форму: становятся шире, формируют просвет, секретируют ряд молекул, к примеру Ang-2, связывающих их с рецепторами (Tie-2) на соседних *stalk*-клетках. Популяция *stalk*-клеток – клетки, которые следуют за *tip*-клетками и являются основными «строителями» сосудов. В ответ на проангиогенные стимулы, они активно пролиферируют, образуют просветы и секретируют компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ), экспрессируют гены *Robo4*, *Jag1*, *Flt1*, *Jagged-3* [15, 99].

2. Этапы ангиогенеза

Описывая ангиогенез, можно выделить несколько основных этапов: (i) активация ЭК, дестабилизация сосуда и удаление перицитов и гладкомышечных клеток (ГМК) из его стенки; (ii) деградация БМ и ВКМ; (iii) пролиферация и миграция ЭК; (iv) формирование межклеточных контактов и образование новых капиллярных трубок; (v) формирование БМ и ВКМ (vi); пролиферация и миграция мезенхимальных клеток вдоль новообразованного сосуда, дифференцировка в перициты или ГМК, стабилизация сосуда [75]. Все стадии ангиогенеза находятся под контролем клеток микроокружения, включая лейкоциты и тромбоциты, и секретируемых ими медиаторов, а также под эндогенным контролем самих ЭК [27].

Активация ЭК в ответ на гипоксию, ишемию, нарушение целостности сосуда или гемодинамический стресс, приводит к продукции ими оксида азота (NO), фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α), VEGF и bFGF, запускающих процессы ангиогенеза. Под действием NO происходит расширение сосудов, приводящее к дестабилизации и отщеплению ГМК от стенки сосуда. Белки ВКМ и БМ деградируют благодаря действию uPA, тканевого активатора плазминогена (tPA) и матриксных металлопротеиназ (MMP), секретируемых активированными ЭК. Данный процесс поддерживается такими цитокинами как TNF α , IL-1 β , IL-8, bFGF и VEGF [29, 128]. В результате ЭК теряют контакт с БМ и друг с другом, что сопровождается расширением сосудов и увеличением проницаемости эндотелия, экстравазации белков плазмы (фибриногена и плазминогена), которые впоследствии будут служить субстратом для мигрирующих ЭК [165]. Следующими событиями являются пролиферация, миграция ЭК, образование новых сосудов. Пролиферация регулируется VEGF, bFGF, PLGF, провоспалительными цитокинами TNF α , IL-1 β , IL-6, противовоспалительными цитокинами IL-4, IL-10, TGF β , IFN γ , факторами роста GM-CSF, G-CSF, IL-3 и хемокинами GRO α и IL-8. Миграция ЭК осуществляется по градиенту концентрации хемоаттрактантов через БМ с нарушенной целостностью и контролируется GM-CSF, G-CSF, IL-3, IL-8, GRO α . В ходе следующего этапа мигрировавшие ЭК формируют новые межклеточные контакты, объединяясь в трубки сосудов, заново синтезируют БМ. Межклеточные контакты обеспечиваются адгезионными молекулами CD31 (PECAM-1) и VE-кадгерином. Данные процессы протекают под контролем VEGF, bFGF, PLGF, TNF α , IL-1 β , IL-6. В завершении процесса ЭК

секретируют цитокины, чтобы привлечь мезенхимальные клетки, которые впоследствии дифференцируются в перициты или ГМК и будут стабилизировать новообразованные сосуды [75, 100].

На сегодняшний день описаны два типа ангиогенеза: разветвляющийся и неразветвляющийся ангиогенез [28]. Неразветвляющийся ангиогенез — это процесс увеличения длины уже существующих сосудов. Впервые описан при формировании легких эмбриона. Разветвляющийся ангиогенез - образование сосудов путем бокового капиллярного почкования или соединения существующих сосудов, сопровождается пролиферацией ЭК. Данный тип ангиогенеза описан для многих органов и тканей, к примеру, при формировании сосудов сетчатки, желточного мешка, ранозаживлении и васкуляризации опухолей [212]. Неразветвляющийся ангиогенез осуществляется при помощи механизмов пролиферативной и вставочной элонгации, а разветвляющийся ангиогенез за счет механизмов инвагинации и капиллярного почкования [28, 45]: (i) пролиферативная элонгация – удлинение сосуда путем пролиферации ЭК по длине сосуда, может сопровождаться изменением длины и формы сосуда; (ii) вставочная элонгация - внедрение новых ЭК в существующий сосуд; (iii) инвагинация - создание новых сосудов за счет образования эндотелиальных столбов поперёк сосудистых просветов, приводит к появлению новых точек ветвления; (iv) капиллярное почкование – образование нового сосуда путем бокового роста.

3. Сигнальные пути и молекулы, индуцируемые в эндотелии при ангиогенезе.

Функциональная активность ЭК находится под контролем широчайшего спектра цитокинов и ростовых факторов. В зависимости от влияния цитокинов на ангиогенез выделяют проангиогенные и антиангиогенные факторы. К проангиогенным относят: VEGF, PLGF, aFGF и bFGF, EGF, TGF α , TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-8; к антиангиогенным: IFN α и IFN β , IL-10, IL-12, TGF β , тромбоспондин, ангиостатин, эндостатин [53]. Также на ЭК и протекание ангиогенеза влияют провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF α , GM-CSF и противовоспалительные цитокины IL-10, IL-13, TGF β . При этом разнонаправленное действие на ангиогенез оказывают IL-4, TNF α , TGF β . На сегодняшний день достаточно хорошо изучено действие отдельных цитокинов и клеток микроокружения на отдельные этапы микроокружения. Несмотря на это плохо изучены внутриклеточные пути сигналинга и механизмы их контроля в условиях воздействия на клетку множества цитокинов и лиганд-рецепторных взаимодействий клетки собственными интегриновыми и адгезионными рецепторами с внеклеточным матриксом и другими клетками микроокружения.

Внеклеточные сигналы, участвующие в активации ЭК, в основном представляют собой секретируемые как ЭК, так и клетками микроокружения паракринные факторы, часто являющиеся лигандами поверхностных трансмембранных рецепторов и компонентов внеклеточного матрикса, которые обычно связываются с интегринами и специализированными

рецепторами. Основными трансмембранными рецепторами, передающими ангиогенные сигналы, являются тирозинкиназные рецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком, и серин-треониновые киназные рецепторы [155]. Все этапы ангиогенеза контролируются сигналами, получаемыми ЭК из окружающей среды, которые иницируют сигнальные каскады, ведущие к транскрипции генов, что в конечном итоге определяет функциональную активность ЭК. Однако, до сих пор пути передачи сигнала между поверхностными рецепторами, участвующими в ангиогенезе, и конечными эффекторами известны лишь фрагментарно. К тому же эндотелий экспрессирует ряд рецепторов, обнаруженных во многих типах клеток, которые могут либо усиливать, либо препятствовать сигналам эндотелиально-специфических рецепторов. Существует значительное количество данных, доказывающих роль рецепторов провоспалительных цитокинов в перекрестной регуляции воспаления и ангиогенеза при различных патологиях [79].

3.1. Молекулы, индуцируемые в ЭК VEGF и его рецепторами

VEGF-A связывается как с VEGFR1, так и с рецептором VEGFR2, VEGF-B и PlGF избирательно связываются с рецептором VEGFR1, тогда как VEGF-C и VEGF-D являются лигандами VEGFR3 [79]. Все три рецептора VEGF содержат несколько остатков тирозина в своем цитоплазматическом домене, в случае VEGFR2 – он содержит 19 остатков. Некоторые из остатков тирозина идентифицированы как сайты аутофосфорилирования (остатки 951, 1054, 1059, 1175, 1214). Другие же остатки тирозина являются местом связи с адаптерными белками и сигнальными молекулами, например остаток Y1175 для PLC- γ (phosphoinositide phospholipase C- γ) [183]. Полагают, что разные механизмы привлечения адапторных белков и/или сигнальных молекул определяют ответ ЭК на связь VEGF с его рецепторами, по-разному регулируют экспрессию его рецепторов [79].

Установлено, что VEGF-A индуцирует экспрессию более чем 100 генов, причем до 40% этих генов также индуцируется IL-1 [79]. Связывание VEGF с VEGFR2 является основным внеклеточным сигналом, запускающим ангиогенную программу в ЭК. Это связывание приводит к димеризации рецепторов и аутофосфорилированию внутрицитоплазматических доменов по специфическим остаткам тирозина. Активированный рецептор индуцирует рекрутирование и фосфорилирование белков, содержащих SH2-доменов. По крайней мере 12 белков фосфорилируются таким образом, и некоторые из этих белков участвуют в передаче митогенных сигналов. Основным сигнальным путем, индуцируемый VEGF/VEGFR2 опосредуется каскадом внеклеточных сигнал-регулируемых митоген-активируемых протеинкиназ (ERK-MAPK). Данный сигнальный каскад отвечает за пролиферацию ЭК и может активироваться двумя путями. VEGFR2 может напрямую активировать PLC γ , которая расщепляет фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP₂) и продуцирует диацилглицерин (DAG) и инозитолтрифосфат (IP₃). Эти водорастворимые продукты высвобождают Ca²⁺ из эндоплазматического ретикула и

активируют протеинкиназу C (PKC, в основном $\beta 2$ изоформу), которая активирует ERK-MAPK сигнальный путь. Показано, что вещество CGP41251 ингибирует несколько изоформ PKC, включая PKC $\beta 2$, и оказывает сильное ингибирующее действие на ретинальную и хориоидальную неоваскуляризацию [38]. Кальциевый сигналинг необходим для VEGF-индуцированной пролиферации ЭК, поскольку активации MAPK недостаточно для индукции пролиферации в отсутствие высвобождения кальция, этим объясняются антиангиогенные свойства карбоксиамидотриазола (блокатора кальциевых каналов) [48]. Кальций-зависимый синтез NO может быть связующим звеном между передачей сигналов кальция и пролиферацией эндотелия [14].

Также фосфорилированный VEGFR2 может рекрутировать и активировать адапторные белки, такие как Shc или Skc, которые индуцируют связывание Grb2 с фактором нуклеотидного обмена Sos. Далее Sos активирует малую ГТФ-азу Ras, основной активатор Raf. Эта серин-треониновая протеинкиназа, при активации запускает каскад фосфорилирования, который последовательно активирует киназы MEK1/2 и ERK-MAP, которые затем транслоцируются в ядро и активируют факторы транскрипции, участвующие в пролиферации, такие как Elk-1, c-Myc, c-Fos, Ets-1, SRF [226]. Экспериментальные данные демонстрируют важность этого митогенного пути в ангиогенезе в терапевтических целях. Известны различные ингибиторы VEGFR2, включая SU-5416, SU-6668, PTK-787, мидостаурин, ZD4190 и ZD6474, которые прошли стадию клинических испытаний [71].

Миграция ЭК, индуцированная VEGF, опосредуется также различными сигнальными путями. VEGF/VEGFR2 взаимодействие опосредует фосфорилирование p38-MAPK, которое, в свою очередь, активирует MAPKAPK2/3 (MAPK-активируемые протеинкиназы 2 и 3), это приводит к фосфорилированию Hsp27, модулятора полимеризации F-актина [118]. Также VEGFR2 активирует FAK (киназу фокальной адгезии), данная нерецепторная цитоплазматическая тирозинкиназа регулирует организацию цитоскелета и активирует различные сигнальные пути, участвующие в локальной адгезии к клеточной поверхности и в подвижности клеток [2]. В человеческом VEGFR2 остаток Tyr1175 описан как место стыковки с адаптерным белком Shb, который опосредует стимуляцию PI3K и активацию FAK [81]. Активированная FAK рекрутирует SH2-содержащие белки, такие как киназа Src, которая фосфорилирует FAK в дополнительных сайтах, тем самым индуцируя связь сигнальных молекул, таких как Ras-активирующий белок Sos, PI3K, p130Cas, паксиллина и винкулина с фокальными контактами. Таким образом, FAK активирует пути ERK-MAPK и PI3K/Akt. NO модулирует фосфорилирование многих из этих белков, включая FAK [151] и тем самым играет важную роль в миграции, кроме того NO оказывает значительное влияние на созревание кровеносных сосудов, а также на их вазодилатацию [42]. Регуляция активности eNOS опосредуется также через PI3K/Akt-сигнальный путь, инициация которого описана выше.

В отличие от рецептора VEGFR2, рецептор VEGFR1 передает только слабые внутриклеточные сигналы. Хотя было идентифицировано несколько сайтов аутофосфорилирования, включая Tyr1169 в качестве потенциального сайта связывания с PLC-γ, однако степень фосфорилирования оказалась незначительной [185]. Обсуждается синергизм между рецептором VEGFR1 и рецептором VEGFR2 при протекании опухолевого ангиогенеза у человека [11], который может вносить вклад в сигнальные пути, опосредованные VEGF.

Рецептор VEGFR3, принимает участие в васкулогенезе. В сформированном организме VEGFR3 ограничивается на ЭК лимфатических сосудов, данный рецептор специфически направляет прорастание лимфатических сосудов [162]. В VEGFR3 было идентифицировано пять остатков тирозина как сайты фосфорилирования, однако мало что известно о нижестоящих сигнальных каскадах. Имеются данные, что Tyr1337 связывает адаптерные белки Shc и Grb2 и инициирует MAP-киназный сигнальный путь [44]. Факторы транскрипции FOXC2 и Prox-1 [83] участвуют в развитии и регуляции лимфатических сосудов [79]. Несмотря на это установлено, что взаимодействие VEGF-C с VEGFR3 активирует PI3K/Akt и MAPK в сперматогониях [235]. На мышинной модели показана активация через VEGFR3 сигнального пути ERK1/2 [172]. В таблице 1 приведены эффекты активации некоторых сигнальных путей в ЭК.

3.2. Молекулы, индуцируемые в ЭК Tie рецепторами

Tie1 и Tie2 образуют семейство тирозинкиназных рецепторов, высоко экспрессированных на ЭК [154]. Tie1 считается рецептором без лиганда, который не способен напрямую связываться ни с одним из ангиопоэтинов, и никаких других лигандов обнаружено не было. В присутствии Tie2, происходит активация Tie1. Лигандами к Tie2 являются ангиопоэтины: Ang1, Ang2, Ang3, Ang4. Сохранение структурной целостности контролирует Ang1. Его прямым антагонистом является Ang2 – он ингибирует индуцированную Ang1 передачу сигнала. На сегодняшний момент функции Ang3 и Ang4 изучены плохо [79]. В экспериментах на мышах было показано, что во время васкулогенеза эти рецепторы играют важную роль при ремоделировании и созревании сосудов. Ang1-индуцированная передача сигналов Tie2 опосредует межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия и рекрутирование мезенхимальных клеток в сосуды. Ang1 ведет себя как канонический агонист рецепторных тирозинкиназ при связывании с Tie2. Передача сигналов Ang1/Tie2 способствует выживанию ЕС и поддержанию целостности сосудов, является основным фактором, ответственным за исходную активацию Tie2 в тканях взрослого организма в состоянии покоя. Ang1 выступает хемоаттрактантом и митогеном для ЭК. Ang2 в настоящее время описывают как контекстно-зависимый агонист/антагонист Tie2. С одной стороны, Ang2 способен быть конкурентным антагонистом передачи сигналов Ang1/Tie2 и блокировать индуцированное Ang1 фосфорилирование. С другой стороны, Ang2 индуцирует активацию Tie2 в различных моделях активированного эндотелия [154].

Ang1 способен как отрицательно, так и положительно регулировать передачу сигналов Tie2 во время ангиогенеза. В настоящее время известно о нескольких сигнальных путях, опосредованных Ang1/Tie2, однако функциональное значение большинства этих каскадов *in vivo* все еще в значительной степени неясно. К примеру, субъединица PI3K p85 связывается с Tie2, запуская PI3K-опосредованную передачу сигнала, активируя Akt; этот сигнальный путь вызывает снижение уровней белка Bad и каспаз-9, -7 и -3, а также увеличение сурвивина и NO, таким образом он ответственен за выживание ЭК [39]. Кроме того, было обнаружено, что Tie2 может ассоциироваться с Dok-R/Dok-2, что приводит к фосфорилированию тирозина Dok-R и последующему привлечению Nck и киназы PAK активированному рецептору; данный сигнальный путь вовлечен в миграцию ЭК. Также Tie2 может ассоциироваться с адаптерными белками SHP2 и Grb2, которые могут активировать сигнальный путь MAPK. Кроме того, имеются данные о связывании Tie2 с адаптерными белками Grb7, Grb14 и ShcA. Ang-1 также способен активировать STAT3 и STAT5.

3.3. Молекулы, индуцируемые в ЭК FGF рецепторами

bFGF является членом семейства, состоящего из 23 гепарин-связывающих факторов роста, которые могут взаимодействовать с четырьмя основными типами тирозинкиназных рецепторов [186]. Рецептор FGFR1 является мажорным рецептором данного семейства, экспрессируемым на ЭК. Взаимодействие bFGF и FGFR1 вовлечено в регуляцию пролиферации, миграции ЭК и морфогенеза тубулярных структур. FGFR2 – менее экспрессируемая на ЭК молекула, взаимодействие bFGF и FGFR2 регулирует миграцию клеток. Полагают, что bFGF косвенно индуцирует неоваскуляризацию за счет активации VEGF и его рецепторов [170]. Рецептор FGFR1 имеет семь остатков тирозина в своем цитоплазматическом домене, два из которых, а именно Tyr653 и Tyr654, важны для каталитической активности и передачи сигналов. Было показано, что Tyr766 связывает и активирует PLC- γ [79].

Пролиферация ЭК регулируется FGF-опосредованным сигнальным путем, который инициируется димеризацией и аутофосфорилированием его рецепторов (особенно FGFR1) после связывания с FGF2. Это взаимодействие способствует активации пути ERK-MAPK, либо путем активации PLC- γ /PKC [36], либо путем рекрутирования адапторного белка Crk, который индуцирует связывание Grb2/Sos и активацию Ras [119]. FGF2 также стимулирует MAP киназный сигнальный путь через p38, однако он негативно влияет на пролиферацию ЭК [146]. Согласно данным литературы в ЭК bFGF является гораздо более слабым индуктором экспрессии генов, активируемых посредством PLC- γ по сравнению с VEGF [79].

Описаны белки, модулирующие передачу сигналов тирозинкиназных рецепторов и тем самым, ингибирующие ERK-MAPK сигнальный путь - Sprouty и родственные ему белки. В исследовании на HUVEC было показано, что данные белки ингибируют FGF- и VEGF-индуцированную пролиферацию

и дифференцировку эндотелиальных клеток, путем подавления путей, ведущих к активации киназы p42/44 MAP [88].

3.4. Молекулы, индуцируемые в ЭК PDGF рецепторами

Семейство тромбоцитарного ростового фактора состоит из PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D. Их рецепторами являются PDGFR- α и PDGFR- β . Эффекты PDGF связаны со стабилизацией новых сосудов благодаря привлечению мезенхимальных предшественников [26], участвуют в дифференцировке гемопоэтических/эндотелиальных предшественников в ЭК [232]. В различных типах клеток было установлено, что передача сигналов через рецепторы PDGF включает несколько путей передачи сигнала, например Ras/ERK, Src/PI3K [206].

3.5. Молекулы, индуцируемые в ЭК рецепторами провоспалительных цитокинов

Провоспалительные цитокины TNF α и IL-1 β активируют ЭК, индуцируя прокоагулянтный фенотип и экспрессию генов воспаления, участвующих в привлечении лейкоцитов, реализации иммунных реакций и репарации тканей. Активация ЭК данными провоспалительными цитокинами характеризуется активацией сигнального пути NF- κ B, но также существует перекрестное взаимодействие с путями MAPK [149]. Однако путь NF- κ B, по-видимому, является основной детерминантой и необходим для активации большинства воспалительных генов [161].

Семейство NF- κ B/Rel состоит из димерных факторов транскрипции NF- κ B1, NF- κ B2, RelA, c-Rel и RelB. Если в клетке нет стимулирующих сигналов NF- κ B связываются с ингибиторными белками I κ B. Фактор NF- κ B непосредственно участвует в провоспалительном ответе клетки, контролирует жизнеспособность клеток, их дифференцировку, пролиферацию, аутофагию, адгезию, старение. Нарушение активности NF- κ B лежит в основе патогенеза множества заболеваний, например, астма, нейродегенеративные заболевания, таких как артрит, хроническое воспаление, опухоли [77].

Канонический сигнальный путь NF- κ B включает в себя несколько этапов: активация цитокином комплекса IKK (IKK α , IKK β и основного модулятора NF- κ B (NEMO)). Образовавшийся IKK фосфорилирует I κ B по остаткам серина. Результатом является убиквитилирование I κ B с помощью убиквитинлигазы E3 SCF β -TRCP и протеасомной деградации. Освобожденные комплексы NF- κ B/Rel дополнительно активируются путем фосфорилирования и перемещаются в ядро, где они индуцируют экспрессию гена-мишени. [77].

Неканонический сигнальный путь NF- κ B включает в себя активацию рецепторов семейства TNF (рецепторы лимфотоксина- α , лимфотоксина- β или CD40L), что вызывает стабилизацию и активацию киназы, взаимодействующей с NF- κ B (NIK). Затем NIK фосфорилирует IKK α , который, в свою очередь, фосфорилирует C-концевые остатки NF- κ B2, что приводит к его протеасомному процессингу с образованием транскрипционно компетентного NF- κ B или p52/RelB. Затем NF- κ B или p52/RelB перемещается

в ядро и индуцирует экспрессию гена-мишени. Неканонический путь обладает более медленной кинетикой, не зависит от ИКК β и NEMO, имеются данные о том, что он играет критическую роль в развитии лимфоидных органов [77].

Рецептор TNF (TNFR1) представляет собой мембранный белок, который связывает TRADD (домен смерти, ассоциированный с TNFR) в качестве адаптера, который рекрутирует сигнальные комплексы, ведущие к активации каспазы 8, которая в свою очередь активирует эффекторные каспазу-3, каспазу-6 и каспазу-7, вызывающие гибель ЭК [9].

3.6. Молекулы, индуцируемые в ЭК VE-кадгерином

VE-кадгерин специфичен для эндотелия и является основным компонентом адгезивных контактов [40]. Он регулирует выживаемость и контактное торможение ЭК. VE-кадгерин может влиять на передачу сигналов посредством взаимодействия с клеточно-специфическими рецепторами факторов роста и путем контроля β -катенина. Было показано, что VE-кадгерин связывается с VEGFR2 и модулирует его сигнальные пути [40]. Экспрессия и кластеризация VE-кадгерина снижают фосфорилирование тирозина VEGFR2. Полагают, что это связано с действием фосфатазы DEP1 (density-enhanced phosphatase), в результате происходит предотвращение чрезмерного роста клеток и аберрантные изменения в развитии сосудов [63]. При этом, активация рецепторов VEGF снижает адгезию клеток, опосредованную VE-кадгерином, а тирозинфосфатазы, такие как эндотелиальная фосфатаза VE-PTP, за счет дефосфорилирования тирозина VEGFR2, способствуют адгезии клеток, опосредованной VE-кадгерином [157]. Сигнальный каскад VE-кадгерина, опосредованный VEGF, представляет собой следующую последовательность: VEGF/VEGFR2 взаимодействие приводит к активации последовательно Src/Vav2/Rac, это в свою очередь активирует киназу PAK (p21-активируемая киназа), которая фосфорилирует цитоплазматический хвост VE-кадгерина. Белок β -аррестин2 связывается с фосфорилированным по остаткам серина VE-кадгерином. В результате происходит эндоцитоз VE-кадгерина в покрытые клатрином везикулы и разрушению межклеточных соединений [55]. Это, по-видимому, основной путь, по которому VEGF индуцирует проницаемость сосудов.

Другая сигнальная функция VE-кадгерина, по-видимому, достигается за счет изолирования β -катенина на мембране клетки. VE-кадгерин в норме удерживает β -катенин на мембране и предотвращает его транслокацию в ядро, тем самым снижая опосредованную β -катенином регуляцию генов в сочетании с сигнальным путем Wnt, включающим транскрипционные факторы Lef/TCF [79].

3.7. Молекулы, индуцируемые в ЭК интегринами

Эндотелиальные клетки экспрессируют 11 интегринов [181]. Интегрины связываются с рецепторами факторов роста на липидных рафтах клеточной мембраны вместе с другими сигнальными белками, что в свою очередь, вероятно, приводит к активации ряда внутриклеточных сигнальных путей. Имеются данные, что эффективная активация MAPK возможна при участии

рецепторов факторов роста и интегринов. В настоящее время обсуждается вопрос, влияет ли взаимодействие интегринов с их лигандами на пролиферативную активность ЭК, или же эти взаимодействия вносят вклад в сигнальные пути, активированные факторами роста. Показано, что интегрины $\alpha 1\beta 1$ и $\alpha 2\beta 1$ поддерживают передачу сигнала и усиливают митогенный эффект VEGF. Ингибирование их блокирующими антителами подавляет VEGF-индуцированный ангиогенез [187]. Также имеются данные о том, что взаимодействие интегрин $\alpha \nu \beta 3$ с рецептором VEGFR2 необходимо для активации FAK и p38 MAPK [144]. Согласно данным литературы, интегрин $\alpha \nu \beta 3$ может влиять на ангиогенез путем связывания с сигнальными молекулами CCN (семейство белков, ассоциированных с внеклеточным матриксом, участвующие в межклеточной передаче сигналов), а именно с белком Cyr61 и фактором роста соединительной ткани (CTGF) [127]. Экспрессия этих факторов ЭК активируется FGF2 и VEGF. Установлено, что в основе адгезии ЭК к фибронектину при помощи интегрин $\alpha 5\beta 1$ лежит активация NF- κ B, инициированная через Ras, PI3K и Rho [109], тогда как адгезии ЭК к витронектину и остеопонтину при помощи интегрин $\alpha \nu \beta 3$ лежит активация NF- κ B, инициированная через Ras и Src.

Рецептор гиалуроновой кислоты, а также коллагена – молекула CD44, является еще одним рецептором, который может активировать пролиферацию ЭК через ERK-MAPK сигнальный путь. Активированный CD44 индуцирует транслокацию PKC к клеточной мембране и активацию пути ERK-MAPK в ЭК и опухолевых клетках [110, 155].

3.8. Сигнальный путь PI3K/Akt

Данный сигнальный путь в ЭК опосредует выживание ЭК. Основным эффектором тирозинкиназных рецепторов в данном пути является – протеин киназа В (PKB) или Akt, она индуцирует фосфорилирование фосфоинозитидов, благодаря чему необходимые молекулы для выживания и других клеточных процессов рекрутируются на клеточную мембрану и активируются. Киназа Akt1 высоко экспрессируется в ЭК, она фосфорилирует и тем самым ингибирует апоптогенные белки, такие как Bad, Bax и каспазу-9 [76], в то же время повышает уровень антиапоптотических белков A1 и Bcl-2. В опухолевых клетках Akt фосфорилирует и ингибирует такие белки как Forkhead (фактор апоптогенной транскрипции) и киназу GSK3, основной регулятор деградации β -катенина [207]. Akt также активирует IKK, что приводит к диссоциации комплекса NF- κ B/I κ B и ядерной транслокации фактора транскрипции NF- κ B, промотора антиапоптотических молекул, например ингибитора белков апоптоза (IAP) [177]. Установлено, что Akt стимулирует экспрессию эндотелием антиапоптотического белка, сурвивина [209], модулирующего клеточный цикл [52], а также стимулирует активность NOS. В результате инициации продукции клеткой NO происходит ингибирование каспаз [231].

3.9. Сигнальный путь MAPK/ERK

Сигнальный путь MAPK/ERK состоит из каскада киназ, начиная с MAPK-

киназокиназ (MAP3K), активирующих MAPK-киназы (MAP2Ks или MAP/ERK-киназы (MEKs)), которые затем с высокой селективностью активируют MAPKs, эффекторные киназы. В настоящее время идентифицированы два близкородственных, но различных фермента ERK1 (p44, MAPK3) и ERK2 (MAPK1) входящих в состав сигнального пути MAPK/ERK. Также идентифицированы и другие MAPK: активируемые стрессом протеинкиназы (SAPK)/Jun-N-концевые киназы (JNK), киназы семейства p38 и ERK5/Big MAPK (BMK), в дополнение к атипичным путям MAPK ERK3/4, ERK7/8 и NLK. Все перечисленные пути MAPK выполняют множество функций в клеточной физиологии и патологии [141]. Инициация сигнального каскада MAPK связана со связыванием факторами роста, например VEGF, PDGF и EGF [68], с рецепторами цитоплазматической мембраны, что приводит к фосфорилированию белка Ras, белка Raf, киназ MEK1/2 и, наконец, белка ERK. Белок ERK обладает как цитоплазматическим, так и ядерным действием [68, 74]. Перемещаясь в ядро, где ERK контролирует факторы транскрипции, которые регулируют транскрипцию генов, участвующих в клеточных процессах, таких как пролиферация и дифференцировка. Компоненты пути MAPK также могут активироваться внутриклеточно через перекрестные взаимодействия с другими сигнальными путями, например PI3K/Akt или сигнальный путь рецептора эстрогена (ER) [74].

Сигнальный путь MAPK/ERK контролирует пролиферацию, миграцию, дифференцировку, развитие, трансформацию и дифференцировку различных клеток, включая эндотелий, протекание ангиогенеза [68, 74]. Он имеет решающее значение для поддержания нормального функционирования в большинстве клеток. Аномалии передачи сигнала через MAPK/ERK нарушают многие клеточные процессы и способствуют развитию патологий, начиная от врожденных дефектов и заканчивая раком [141].

3.10. Сигнальный путь STAT

Активация цитокинами сигнального пути JAK-STAT влияет на жизнеспособность, пролиферацию и дифференцировку клеток. В покое латентные белки STAT существуют в мономерном состоянии или в виде нефосфорилированных димеров, содержащих N-домены, и перемещаются между цитоплазмой и ядром. При связывании лиганда с рецептором на поверхности клетки происходит активация цитоплазматических JAK-киназ путем фосфорилирования и димеризации тирозина. Активированные киназы JAK впоследствии фосфорилируют белки STAT по остаткам тирозина, приводя к образованию активных SH2-содержащих димеров. Эти фосфорилированные димеры STAT локализуются в ядре и связываются с определенными последовательностями регуляторных генов, которые содержат консенсусный мотив узнавания последовательности, активируемой интерфероном-γ (GAS), для активации транскрипции. У млекопитающих семейство STAT состоит из семи членов (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6), которые обеспечивают передачу сигналов в ответ

на разнообразные внеклеточные лиганды.

В ЭК существуют MAPK-независимые сигнальные пути, регулирующие пролиферацию клеток. Например, рецепторы VEGF и Tie активируют транскрипционные белки STAT3 и STAT5, которые представляют собой латентные цитоплазматические транскрипционные факторы, димеризующиеся при фосфорилировании и перемещающиеся в ядро, где они трансактивируют ряд генов. В случае рецептора Tie2 активация STAT белков опосредуется специфическим адапторным белком Dok-R, также для взаимодействия Tie2/Dok-R необходима PI3K [101]. Янус-киназа (JAK), основной активатор белков STAT, может рекрутироваться некоторыми мембранными рецепторами. Рецептор GM-CSF, экспрессируемый на ЭК способен рекрутировать и активировать JAK-2, что приводит к фосфорилированию STAT3, но не STAT5 в ЭК и может объяснить ангиогенные свойства GM-CSF [214]. Установлено, что недостаточное количество IL-6 в микроокружении ЭК приводит к снижению фосфорилирования компонентов сигнального пути JAK2/STAT3, что в свою очередь приводит к снижению экспрессии мРНК VEGFA и ингибированию образования сосудов [166]. CCL4 активирует STAT3, который в свою очередь стимулирует продукцию Ang2, что приводит к фосфорилированию MEK/ERK [138]. Установлено, что STAT5 может подавлять активированный VEGF ангиогенез, однако механизм этого явления недостаточно изучен [23, 130].

3.11. Рапамицин и mTOR-сигнальный путь

Рапамицин (Сиролимус) представляет собой бактериальный макролид с противогрибковой и иммунодепрессивной активностью. Он применяется в клинической практике в качестве иммуносупрессора для предотвращения отторжения органов при трансплантации. При этом, имеются данные о том, что Рапамицин обладает эффективным иммуносупрессивным действием, и в тоже время низкими пронеопластическими и даже некоторым противоопухолевыми свойствами [66]. Также Рапамицин широко используется для предотвращения рестеноза сосудов после коронарной ангиопластики. Установлено, что использование стентов с лекарственным покрытием, в частности с использованием Рапамицина и его производных, по сравнению со стентами из чистого металла, значительно снижает риск образования бляшек в стентированных сосудах и тем самым предотвращает их повторное сужение в постоперационном периоде [174]. Механизм действия Рапамицина связан с ингибированием серин-треониновой протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin (мишень Рапамицина у млекопитающих)), которая участвует в различных процессах, опосредующих функционирование клеток: рост клеток, регуляция пролиферации, миграции, выживания клеток, транскрипции, синтеза белка [227]. В клетках mTOR существует в виде двух молекулярных комплексов mTORC1 и mTORC2. В состав комплекса mTORC1 входит белок mTOR, а также регуляторный белок Raptor (regulatory-associated protein of mTOR) и белок mLST8, данный мультибелковый комплекс чувствителен к Рапамицину [4]. Рапамицин клетке

связывается с белком FKBP12 (FK-binding protein 12). Образовавшийся комплекс Рапамицин-FKBP12 дефосфорилирует и инактивирует киназу mTOR [1, 66, 227], угнетая функциональную активность клетки. Комплекс mTORC2 состоит из белков mTOR и Rictor (rapamycin insensitive companion of mTOR), белок mLST8/GL и mSin1 (mitogen-activated protein kinase-associated protein 1). Установлено, что mTORC2 не чувствителен к Рапамицину. Функция этого комплекса окончательно не установлена, однако, имеются предположения, что комплекс mTORC2 может принимать участие в регуляции актинового цитоскелета [1, 227]. В настоящее время имеется значительное количество данных, подтверждающих значительную роль белка mTOR: он контролирует скорость трансляции белков, также на mTOR замыкаются многие сигнальные пути, лежащие в основе таких процессов как онкогенез и ангиогенез [95]. В связи с этим в настоящее время, терапия с использованием Рапамицина, направленная на регуляцию mTOR сигнального пути, применяется для лечения опухолевых заболеваний [1, 66], а также в кардиологии для предотвращения стенозов и рестенозов сосудов [174].

3.12. Малые ГТФазы (GTP-ases) и эндотелий

Изменения цитоскелета, связанные с образованием фокальных контактов, включают образование стрессовых волокон, ламеллоподий и филоподий. Эти процессы в клетках в основном регулируются малыми ГТФазами RhoA, Rac и Cdc42, являющимися членами суперсемейства Ras. Они контролируют динамические свойства цитоскелета, а также функциональную активность кадгерина в ЭК. Rho и Rac опосредуют VEGF-индуцированную миграцию ЭК [200]. RhoA является ключевым элементом в индукции миграции ЭК. Rho способствует формированию фокальных контактов, организации цитоскелета (за счет увеличения полимеризации актина) и миозин-опосредованному сокращению стресс-фибрилл [103]. Rac регулирует полимеризацию актина, образование ламеллоподий и рекрутированием интегрин $\alpha\beta3$ в эти структуры [34]. Rac активирует путь ERK-MAPK, но большинство его эффектов передаются через активацию протеинкиназы Pak. Rac может также участвовать в передаче сигналов, инициируемых VE-кадгерином. Cdc42 способствует образованию филоподий и взаимодействует с Rac при формировании просвета сосудов в перевиваемых ЭК [103], регулирует восстановление адгезионных контактов после нарушения эндотелиального барьера [113]. Rac и Cdc42 активируют p21-активируемую серин-треониновую киназу Pak, в которой сходятся несколько сигнальных путей, таких как Tie2/Dok-R, PI3K/Akt и тирозинкиназные рецепторы/Ras, ERK-MAPK и JNK [145].

3.13. Notch сигнальный путь

Одним из ключевых сигнальных путей, координирующих поведение ЭК во время образования и ремоделирования сосудистой сети, является Notch сигнальный путь [168]. Данный сигнальный путь – эволюционно консервативный путь, регулирующий эмбриональное развитие, тканевой гомеостаз и самоподдержание стволовых клеток у взрослых [168].

573 Рецепторы Notch имеют высокую массу (300 кДа) и являются
574 однопроводными трансмембранными рецепторами I типа, содержащие
575 тандемные EGF-подобные повторы во внеклеточном домене (ECD). У
576 млекопитающих обнаружено четыре рецептора Notch: от Notch1, Notch2,
577 Notch3 и Notch4, а также пять канонических лигандов рецепторов Notch – DSL
578 (Delta/Serrate/LAG-2): Dll1 (Delta-like 1), Dll3, Dll4, Jagged-1 (Jag1) и Jagged-2
579 (Jag2) [167, 236]. Лиганды DSL – трансмембранные белками, которые также,
580 как и Notch, имеют ECD-повторы. Лиганды DSL связываются с ECD
581 рецептора Notch (NECD) и запускают серию протеолитических расщеплений
582 Notch, сначала протеазами семейства ADAM (a disintegrin and
583 metalloproteinase) в околосмембранной области, за которой следует γ -секретаза
584 в трансмембранном домене. Финальное расщепление высвобождает
585 внутриклеточный домен Notch (NICD) из клеточной мембраны [236]. Этот
586 домен транслируется в ядро и взаимодействует с транскрипционным
587 фактором RBPJ/CSL, которые затем связываются с последовательностью 5'-
588 TTCCACAC-3' [168]. Если не происходит высвобождения домена NICD, или
589 он отсутствует белок CSL подавляет транскрипцию, взаимодействуя с
590 корепрессорным комплексом. В случае появления домена NICD он
591 связывается с белком CSL и вытесняет корепрессорный комплекс, заменяя его
592 комплексом активации транскрипции. Этот активирующий транскрипцию
593 комплекс состоит из NICD, Maml (транскрипционный коактиватор рецепторов
594 Notch) и гистонацетилтрансферазы (p300). В результате включается
595 экспрессия генов-мишеней Notch, белков bHLH (basic helix-loop-helix),
596 кодируемых генами *Hes* (*Hairy/Enhancer of Split*), *Hey/HRT/HERP*, *Nrarp*
597 (*NOTCH*-регулируемый белок анкиринового повтора). Продукты генов *Hes* и
598 *Hey* являются как репрессорами собственной транскрипции, так и генов,
599 регулирующих последующие звенья сигнальных каскадов [49, 168, 236].

600 Установлено, что эндотелий экспрессирует рецепторы Notch: Notch1 и
601 Notch4, а также лиганды рецепторов Notch (DSL – Delta, Serrate, LAG-2): Dll1
602 (Notch Delta-like ligand 1), Dll4, Jag1 и Jag2. Также ЭК экспрессируют такие
603 ключевые компоненты сигнального пути, как Rbpj, Hey1, Hey2, Maml1, Numb
604 и Nrarp [49, 236]. В различных моделях ангиогенеза с использованием генного
605 таргетинга на мышах, мутагенеза и нокдауна генов у рыб *Danio rerio*, а также
606 помощью биохимического анализа культивируемых ЭК было
607 продемонстрировано, что передача сигналов Notch играет фундаментальную
608 роль в функционировании ЭК во время ангиогенеза [168].

609 Эндотелиальные клетки гетерогенны по морфологии, функциям и
610 экспрессии генов [4]. На основании экспериментов, проведенных с
611 использованием клеточных линий, ученые предположили, что гетерогенная
612 спецификация ЭК динамична, дифференцированные клетки сохраняют
613 пластичность [116, 168]. Notch сигналинг контролирует спецификацию ЭК на
614 различных этапах. Например показано, что данный сигнальный путь
615 регулирует раннюю детерминацию ангиобластов из латеральной мезодермы
616 во время формирования дорсальной аорты у куриных эмбрионов [184].

617 Передача сигналов Dll4/Notch контролирует детерминацию ЭК по
618 артериальному или венозному фенотипу у рыб *Danio rerio* и мышей [108].
619 Таргетная делеция или нокдаун компонентов сигнального пути Notch
620 приводят к нарушению регуляции артериальной и венозной спецификации ЭК
621 и деформации артерий и вен. Сбалансированная и правильная сборка ЭК в
622 отдельные капилляры с адекватным диаметром сопровождается
623 взаимодействием Notch с VEGFR2, PLC- γ 1, MAPK и EphrinB2/EphB4 [82].

624 Notch-сигналинг занимает центральную роль в ранних морфогенетических
625 процессах формирования паттерна организма, и основан на контакте клеток
626 друг с другом через связанные с мембранной Delta-like лиганды. Исследования
627 по изучению опухолевого ангиогенеза и с использованием трехмерного
628 культивирования эндотелия показали, что Dll4/Notch сигнальный путь
629 регулируют селекцию ЭК на tip и stalk клетки [73]. Наиболее выраженная
630 экспрессия Dll4 наблюдается в tip-клетках, тогда как наибольшая сигнальная
631 активность Notch наблюдается в stalk клетках. На мышах было показано, что
632 при подавлении Notch сигнального пути происходит избыточное образование
633 tip-клеток с последующим прорастанием, ветвлением и гипоперфузией
634 капилляров [73].

635 Эндотелиальные клетки, активированные VEGF-A, конкурируют за
636 положение tip-клетки посредством передачи сигналов Dll4/Notch.
637 Взаимодействие VEGF-A с VEGFR2 повышает экспрессию Dll4 в ЭК. Клетка,
638 которая экспрессирует больше Dll4, чем соседние клетки, в конечном итоге
639 станет tip-клеткой, и будет подавлять экспрессию рецептора у соседних клеток
640 посредством активации Notch сигнального пути, в результате данные клетки
641 становятся stalk-клетками. У stalk-клеток Notch подавляет VEGFR2, но
642 активирует VEGFR-1; таким образом, stalk-клетки становятся менее
643 чувствительными к активности VEGF, но более чувствительными к таким
644 молекулам, как PlGF [3, 91, 99].

645 Механизмы, при помощи которых Notch сигнальный путь подавляет
646 образование tip-клеток изучены плохо. Полагают, что основным механизмом
647 является влияние на передачу сигнала VEGF/VEGFR за счет регуляции
648 транскрипции генов рецепторов VEGF (*Flt1*, *Kdr*, *Nrp1* и *Flt4*)[197]. Так
649 установлено, что Notch подавляет экспрессию гена *Kdr* за счет связывания
650 Hey1 с промотором *Kdr* [80]; Notch также подавляет экспрессию гена *Nrp1*. С
651 другой стороны показано, что экспрессия гена *Flt1*, и значит экспрессию ЭК
652 VEGFR1 (рецептор VEGF-A) регулируется Dll4/Notch-сигналингом, что
653 позволяет модулировать передачу сигналов *Kdr*. Кроме того, растворимый Flt1
654 (sFlt1) индуцируется при активации Notch в ЭК, что свидетельствует о том,
655 что Notch сигнальный путь может потенциально снижать или
656 пространственно ограничивать общий ответ ЭК на VEGF-A за счет
657 улавливания и депонирования внеклеточного VEGF-A [80].

658 В период эмбрионального развития Flt4 (VEGFR3) за счет образования
659 гетеродимеров с Kdr (VEGFR2) играет важную роль в передаче сигналов
660 VEGF в ЭК. Во взрослом организме экспрессия *Flt4* отмечается

преимущественно в ЭК лимфатических сосудов, где его лигандом является VEGF-С. Однако В экспериментах на перевиваемых ЭК было показана прямая активации промотора *Flt4* комплексом NICD/CSL [192]. Таким образом, Notch регулирует активность различных рецепторов VEGF. Показано, что VEGF индуцирует экспрессию *Dll4* посредством Kdr в сетчатке [136] и линейных ЭК [134], что подтверждает взаимодействие сигнальных путей VEGF и Notch. Для ЭК артерий показано, что передача сигналов VEGF активирует транскрипцию *Dll4* через PI3K и передачу сигналов Erk совместно с транскрипционными факторами Foxc [72]. Таким образом, сигнальные пути VEGF и Notch образуют петлю отрицательной обратной связи, в которой VEGF-A запускает экспрессию *Dll4* на ЭК, в свою очередь *Dll4* активирует передачу сигналов Notch в соседних ЭК, что приводит к подавлению активности VEGFR а, следовательно, и изменению ответа ЭК на действие VEGF. Данное взаимодействие сигнальных путей опосредует селекцию tip-клеток и stalk-клеток [17].

В настоящее время накоплено значительное количество данных о том, что путь Notch ингибирует пролиферацию ЭК. Как в условиях *in vitro* при трехмерном культивировании ЭК [182], так и в условиях *in vivo* на мышах и рыбах *Danio rerio* [73, 136], было показано, что подавление Notch сигнального пути, например с использованием GSI (ингибитора γ -Secretase inhibitors), приводит к усилению пролиферации ЭК, увеличению диаметра сосудов и их разветвлению, при этом индукция Notch пути приводила к снижению пролиферации ЭК [70, 73, 136].

Исследования, проведенные на линейных ЭК, показали, что ингибирующий эффект Notch в отношении пролиферации ЭК опосредован регуляцией транскрипции нижестоящих генов-мишеней комплекса NICD/CSL/MAML [135]. Кроме того, снижение пролиферативной активности может быть связано с уменьшением активности сигнальных путей MAPK и PI3K/Akt, которые включают транскрипцию генов-мишеней под воздействием MAML1. MAML1 является одним из белков, необходимых для процесса транскрипции генов-мишеней в сигнальном пути Notch. Считается, что Notch воздействует на MAPK и PI3K/Akt через дифференциальное регулирование *Flt1* и Kdr. Активация сигнального пути Notch также влияет на экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы $p21^{CIP1}$ в ЭК [158].

Активность белка $p21^{CIP1}$ подавляется в результате работы рецепторов Notch1 и Notch4, что ведет к снижению уровня ядерной транспортировки циклинов D и cdk4, к подавлению опосредованного циклином D-cdk4 фосфорилирования Rb (белок ретинобластомы) и, следовательно, к остановке клеточного цикла [46, 158]. Notch-сигнальный путь регулирует клеточную подвижность и образование филоподий ЭК, которые играют важную роль в процессе прикрепления клеток к внеклеточному матриксу и положительном таксисе в направлении хемоаттрактов. Исследования показали, что как подавление, так и гиперактивация сигнального пути Notch приводят к увеличению или уменьшению количества выпячиваний филоподий

соответственно, что подтверждает роль Notch в регулировании подвижности эндотелиальных клеток. Сверхактивация Notch сигналинга снижает миграционную активность ЭК. Например, у мышей, сверхэкспрессирующих *Dll4*, наблюдалось снижение миграции ЭК и прорастание сосудов из дорсальной аорты с образованием межсомитных сосудов [210]. В условиях *in vitro* было установлено, что HUVEC, экспрессирующие *Dll4*, обладают сниженной подвижностью в присутствии экзогенного VEGF [210].

Подавление сигнального пути Notch приводит к уменьшению экспрессии Kdr, Flt4 и Nrp1. Это может объяснять снижение подвижности эндотелиоцитов и их меньшую чувствительность к VEGF-A. Ингибирование семафорина и корецептора VEGF – Nrp-1, с помощью антител избирательно подавляет индуцируемую VEGF миграцию ЭК без влияния на их пролиферацию [164]. Также установлено, что С-концевая часть молекулы Nrp-1 способствует миграции эндотелиальных клеток путем активации PI3K, Akt и RhoA [219]. Nrp1 негативно регулируется Notch сигнальным путем [70], указывая на то, что Notch может снижать подвижность эндотелия путем модулирования активности корецепторов VEGF-A, которые играют особую роль в миграции эндотелия.

Полагают, что Notch может регулировать подвижность клеток CSL-независимым путем. У дрозофилы рецепторы Notch могут активировать тирозинкиназу Abl для индуцирования миграции нейронов и направленной ориентации аксонов. Активность Abl зависит от взаимодействия с другими белками, такими как Disabled и фактор обмена гуаниновыми нуклеотидами Trio. Notch связывает напрямую с этими белками, влияя на передачу сигналов через Abl. [37]. Учитывая функциональное и молекулярное сходство между направленной ориентацией аксонов и *tip*-клеток, можно предположить, что сходный CSL-независимый путь, включающий молекулы аналогичные Disabled и Abl, может регулировать подвижность ЭК через Notch сигналинг.

Установлено, что помимо DSL-лигандов активация рецепторов Notch может регулироваться и другими способами. Например, MAGP2 (Microfibril-associated Glycoprotein 2) участвует в клеточной адгезии различных типов клеток, включая ЭК, путем связывания с интегрином $\alpha_v\beta_3$ [57]. MAGP-2 связывается непосредственно с Jag1, Jag2 и Dll1, а также с Notch1. Связывание MAGP-2 с Jag1 и Notch1 приводит к сбросу их эктодомена, а в случае Notch1 связывание MAGP-2 индуцирует зависимую от γ -секретазы генерацию NICD и CSL-зависимую активацию Notch сигнального пути [6]. Регуляторная роль MAGP2 в передаче сигналов Notch зависит от типа клеток. В некоторых линейных ЭК, а также в HUVEC, MAGP2 подавляет Notch сигнальный путь, тем самым выполняет проангиогенную функцию, способствует прорастанию ЭК в условиях *in vitro* [5, 6].

Установлено, что Notch регулирует экспрессию молекул внеклеточного матрикса. Например, в ЭК, выделенных из мышечных эмбрионов, сверхэкспрессирующих *Dll4*, была обнаружена повышенная транскрипция генов, кодирующих белки фибронектин, ламинин и коллаген [210]. При этом,

у мышинных эмбрионов Dll4^{+/−} обнаружена сниженная экспрессия и нерегулярное отложение коллагена IV и ламинина вокруг дорсальной аорты [16]. Обнаружено, что Notch участвует в регуляции экспрессии интегринов в эндотелии. Таким образом, Notch может влиять как на продукцию белков внеклеточного матрикса, так и на адгезивные свойства клеток [70].

Хотя в основном работа Notch-сигналикации осуществляется через CSL-зависимые механизмы, становится все больше известно о том, как активация рецептора Notch может запускать клеточные ответы и через CSL-независимые пути [78]. Один из них – опосредованная рецептором Notch1 активация β 1-интегринов. Этот процесс запускается образованием NICD1 через расщепление рецептора Notch ферментом γ -секретаза. NICD1 затем специфически активирует белок RRas (Ras-related protein), который противодействует подавлению интегринов белком HRas, увеличивая таким образом связь с интегринными [78]. Увеличение активности интегринов усиливает адгезию клеток к белкам внеклеточного матрикса.

Избыточное количество внутриклеточного домена рецептора Notch4 (NICD4) в эндотелии приводит к увеличению адгезии клеток к коллагену с помощью β 1-интегрин. Также избыток этого белка приводит к снижению ветвления сосудов при воздействии VEGF в условиях *in vitro* и *in vivo* [126]. Активация GTPазы RRas происходит без использования CSL-опосредованных процессов транскрипции, обеспечивая быструю передачу сигнала от соседних клеток, где экспрессируются лиганды Notch [78].

Процесс формирования сосудов завершается стабилизацией новообразованных сосудов, в результате чего формируется сосудистая сеть, а ЭК переходят в состояние покоя, чтобы предотвратить чрезмерное прорастание сосудов. Последние исследования показали, что при потере компонента Notch-сигналикации – Rbpj в ЭК, рост сосудов может возобновиться из предсуществующих сосудов [46]. Это свидетельствует в пользу выполнения Notch регулирующей функции в поддержании состояния покоя ЭК.

Показано, что мишень пути Notch, Nrarp, участвует в стабилизации новообразованных кровеносных сосудов в сетчатке и образовании межсегментарных сосудов у рыб *Danio rerio* [169]. У мышей Nrarp^{−/−} и рыб *Danio rerio* обнаружена сниженная пролиферация ЭК и чрезмерная перестройка плотных контактов внутри формирующихся кровеносных сосудов - дефекты, которые приводят к снижению плотности сосудов. Nrarp непосредственно индуцируется. Notch действует как негативный регулятор, помогая разрушать NICD [89]. Таким образом, деградация Nrarp ведет к усилению активности Notch, что может объяснить снижение пролиферации stalk-клеток. При этом активация Notch пути не влияет на активность образования филоподий, возможно потому, что это происходит только в stalk-клетках, а tip-клетки остаются нетронутыми [169].

Повышенная активность Notch, вероятно, не вызывает регрессию сосудов или потерю их стабильности. Для стабилизации новообразованных сосудов

требуется Nrarp-опосредованное индуцирование канонического Wnt сигнального пути посредством стабилизации кофактора β -катенина TCF/Lef-1, Notch и Wnt сигнальные пути координируются Nrarp в stalk-клетках для контроля стабилизации новообразованных сосудов [169].

Стабильность сосудов зависит от контроля пролиферации ЭК, вероятно, важную роль в данном процессе играют взаимодействия Notch/Nrarp и Wnt сигнальных путей. В отличие от Notch, активация Wnt способствует пролиферации ЭК [142], а комплекс β -катенин/Lef1 может напрямую активировать транскрипцию циклина D1, вызывая продвижение клеточного цикла [195]. Notch, вероятно, регулирует активность сигнального пути, индуцированного VEGF, способствующего переходу ЭК в состояние покоя, Nrarp модулирует сигналы Notch и Wnt, чтобы обеспечить достаточную пролиферацию во время стабилизации сосудов.

Таким образом, Notch сигнальный путь играет ключевую роль в функционировании ЭК, а значит и на каждом этапе ангиогенеза.

3.14. Молекулы, индуцируемые в ЭК TGF β рецепторами

Трансформирующий фактор роста (TGF β) – многофункциональный белок, который является морфогеном и относится к крупному суперсемейству TGF β . Суперсемейство TGF β состоит из более чем 30 цитокинов, таких как TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3, активины, ростовые дифференцировочные факторы (GDF), костные морфогенетические белки (BMP), и белки семейства NODAL. Члены этого суперсемейства передают сигналы через канонические (опосредованные Smad) и неканонические (независимые от Smad) рецепторы и внутриклеточные эффекторы. [143]. TGF β выделяется различными типами клеток (например, ЭК, перициты, макрофаги и другие) в неактивной, или латентной, форме, связанной с двумя другими белками: LTBP (Latent TGF-beta binding protein) и LAP (Latency Associated Peptide) [208]. Активация TGF β происходит посредством различных механизмов, одни являются специфичными для определенных типов клеток и/или тканеспецифичными, другие универсальны для различных клеток и тканей. Так, например, активация TGF β происходит за счет взаимодействий с интегринами, при изменении pH и с помощью протеаз [193], а также непротеазными механизмами: с помощью нейропилина-1 (Nrp1), тромбоспондина (TSP-1), F-спондина, специфичного для беременности бета-1-гликопротеина 1 (PSG1). Точно так же существуют химические и физические факторы, которые активируют TGF β , например, тепло, ультрафиолетовое излучение, детергенты и активные формы кислорода [176]. TGF β - активирующие факторы оказывают влияние на его сигнальные пути.

Передача сигналов от TGF β регулируется двумя основными рецепторами типа I (T β RI, TGF β -RI), типа II (T β RII, TGF β -RII), относящимся к серин-треониновым киназам и корецепторами: T β RIII (рецепторы типа III), эндоглин (CD105), β -гликан [120], EGF-CFC (Cripto) [62]. У человека существует семь T β RI, также известных как киназо-подобные рецепторы активина (ALK), и пять T β RII [143]. Рецепторы типа T β RI могут быть функционально разделены

на основе их способности активировать белки Smad; ALK4/5/7 активируют Smad2/3, а ALK1/2/3/6 индуцируют фосфорилирование Smad1/5/8. Рецепторы типа II, включая рецептор T β RII, рецептор BMP типа II (BMPRII) и рецептор активина типа II (ActRII) обладают конститутивной киназной активностью, которая позволяет им фосфорилировать и активировать рецепторы типа I при связывании лиганда и передавать сигналы в ядро посредством фосфорилирования и активации факторов транскрипции Smad. Кроме того, корецепторы TGF β регулируют взаимодействие между лигандами и рецепторами [163].

Передача сигналов TGF β инициируется связыванием TGF β с его рецепторами типа II (T β RII) и типа I (T β RI) на клеточной мембране. Связывание лиганда приводит к образованию рецепторного гетерокомплекса, в котором T β RII фосфорилирует остатки треонина и серина в мотиве TTSGSGSG T β RI и, таким образом, активирует T β RI [86]. Активация рецептора опосредует распространение внутриклеточной передачи сигналов через «канонические» эффекторные белки, например, Smad2 и Smad3, являющиеся транскрипционными факторами. После фосфорилирования эти белки Smad образуют гетерокомплекс с Smad4. Затем эти комплексы Smad перемещаются в ядро, чтобы регулировать транскрипцию генов-мишеней в сотрудничестве с другими кофакторами [86, 143]. В большинстве нормальных клеток активация Smad, опосредованная TGF β , приводит к ингибированию клеточного роста. Например, комплекс Smad2/3-4 взаимодействует с факторами foxhead box O (FOXO) для активации p21Cip1 (CDKN1A), который ингибирует циклинзависимую киназу 1 (CDK1), что приводит к остановке клеточного цикла. Так же TGF β может активировать p15Ink4b (CDKN2B), ингибитор CDK4, через путь SMAD2-3/4-FOXO1 [143].

Имеются данные о том, что TGF β действует как цитостатический фактор, за счет репрессии протоонкогенного белка с-Мус, которая зависит от прямого связывания Smad3 с сайтом связывания – RSBE (репрессивным связывающим элементом Smad) и происходит на промоторе с- Мус [50]. Белок с-Мус может быть рекрутирован на промоторы CDKN1A и CDKN2B, что в свою очередь блокирует экспрессию CDK и приводит к апоптозу клеток [188].

Данные о действии TGF β в отношении ЭК и ангиогенеза до сих пор остаются противоречивыми. При физиологическом и патологическом ангиогенезе TGF β может обладать как про, так и антиангиогенными свойствами в зависимости от уровня экспрессии цитокина, локализации и внеклеточного окружения. Генетические исследования показали ключевую роль TGF β в развитии сосудов и поддержании сосудистого гомеостаза у мышей и человека. У мышей с дефицитом различных сигнальных компонентов TGF β из-за сосудистых дефектов происходит смерть эмбрионов. Мутации в рецепторах TGF β у человека были связаны с сосудистыми дисплазиями, такой как наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [163]. Также было установлено, что неоваскуляризация ткани после инфаркта и инсульта

возникает преимущественно в области ишемической полутени, где обнаружены высокие уровни как мРНК, так и активного белка TGF β . При трансплантации органов содержание VEGF и TGF β 1 повышается в деваскуляризированной гипоксической ткани [43].

Первоначально было обнаружено, что TGF β ингибирует миграцию и пролиферацию ЭК, однако более поздние исследования показали, что он обладает проангиогенными свойствами, способствует пролиферации ЭК [129]. Относительные уровни экспрессии TGF β , по-видимому, частично объясняют эти несоответствия: низкие дозы стимулируют ангиогенез, а более высокие уровни приводят к ингибированию роста ЭК и созреванию кровеносных сосудов [79]. Кроме того, биологический результат передачи сигналов TGF β зависит от наличия или отсутствия других клеточных специфических медиаторов. Например, у ЭК с дефицитом VE-кадгерина происходила потеря опосредованного TGF β ингибирующего действия на пролиферацию и миграцию [180].

Также различия эффектов TGF β на ЭК могут быть объяснены активацией различных рецепторов на ЭК. Эндотелиальные клетки экспрессируют определенное подмножество рецепторов типа I, в основном ALK1 и ALK5, и было показано, что TGF β связывается с обоими рецепторами. Уровни ALK1 и ALK5 определяют митогенные или митостатические эффекты TGF β в отношении ЭК [59, 179].

Помимо этого для ЭК установлено, что TGF β -сигнальный путь индуцирует фосфорилирование как TGF-зависимых Smad2/3, так и BMP-зависимых Smad1/5 [61]. В экспериментах по нокдауну вместе со сверхэкспрессией конститутивных активных форм ALK5 и ALK1 было установлено, что TGF β -индуцированное фосфорилирование Smad2/3 было ALK5-зависимым, тогда как фосфорилирование Smad1/Smad5 было ALK1-зависимым. При этом функциональные исследования выявили противоположные роли этих рецепторов в функционировании ЭК [61]. Передача сигналов TGF β через ALK5 способствовала фенотипу покоящихся ЭК и приводила к ингибированию их пролиферации, миграции и индукции экспрессии фибронектина и PAI-1, негативного регулятора миграции ЭК, также способствовала увеличению проницаемости ЭК и ремоделированию актинового цитоскелета [59]. Кроме того, ингибитор киназы ALK5 - SB-431542 способствовал увеличению экспрессии белка Клаудина-5, компонента *tight junctions*, в ЭК, полученных из эмбриональных стволовых клеток мыши, что указывает на роль ALK5-сигнального пути в регуляции проницаемости сосудов [222]. При этом, передача сигналов TGF β через ALK1 приводила к активации ЭК, стимуляции их пролиферации, миграции, индукции экспрессии ингибитора дифференцировки-1 (Id1) и увеличению экспрессии VEGF [191]. Имеются данные о том, что в ЭК сигнальный путь ALK1/Smad1/5/8 индуцирует секрецию клетками индукторов, таких как IL-1 [86], тем самым может оказывать опосредованное влияние на ангиогенез.

Таким образом, TGF β регулирует как про-, так и антиангиогенную

активность ЭК, а баланс сигналов между рецепторами ALK5 и ALK1 определяет общий результат протекания ангиогенеза при стимуляции клеток TGFβ. Установлено, что рецепторы ALK1 и ALK5 не только опосредуют противоположные эффекты в ЭК, но и взаимодействуют друг с другом. ALK5 необходим для рекрутирования ALK1 в рецепторный комплекс TGFβ, а его киназная активность необходима для максимальной активации ALK1 [60]. Более того, ALK1 может непосредственно противодействовать передаче сигналов ALK5/Smad2/3 на уровне Smad. Эти перекрестные взаимодействия между передачей сигналов ALK1 и ALK5 обеспечивают переключение действий TGFβ для настройки функций ЭК, в том числе при протекании ангиогенеза [60].

Помимо всего вышеперечисленного эффекты TGFβ зависят от эндоглина - корецептора TGFβ. Эндоглин представляет собой единую полипептидную цепь, состоящую из внеклеточного лиганд-связывающего домена, одного трансмембранного сегмента и короткого цитоплазматического домена. Эндоглин представлен в виде дисульфид-связанного гомодимера. Он преимущественно экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов и служит высокоаффинным рецептором для белков TGFβ1 и TGFβ3, а также для BMP 2 и BMP 7. Однако эта функция становится активной только при его соединении с белком TβRII. [59]. Имеются данные о том, что эндоглин активируется на пролиферирующих ЭК и необходим для эффективной передачи сигналов TGFβ через ALK1 [121]. В литературе представлены противоречивые данные о влиянии индуцированной эндоглином/ALK1 передачи сигналов Smad1/5/8, показаны как проангиогенные, так и антиангиогенные эффекты [121, 124]. Также существуют данные о том, что эндоглин косвенно ингибирует передачу сигналов TGFβ/ALK5 [121]. Таким образом, эндоглин вносит вклад в фазу активации ангиогенеза и является важным регулятором передачи сигналов ALK1/ALK5 в ЭК.

Ранее установлена возможная роль передачи сигнала через BMPRII и Smad1/5/8 в ингибировании ангиогенеза на модели хориоаллантоисной мембраны куриного эмбриона [84].

Помимо этого, TGFβ также может опосредовать «неканонические» или Smad-независимые сигнальные пути. Ингибиторные белки Smad (I-Smad), а именно Smad6 и Smad7 у позвоночных, играют решающую роль в репрессии Smad-опосредованной передаче сигналов, в этом случае активированные рецепторы «канонического» пути TGFβ передают сигнал через другие сигнальные молекулы, например MAPK-киназы, включая киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (Erk1/2), N-терминальную киназу c-Jun (JNK), митоген-активируемые протеинкиназы p38, а также киназу IκB (IKK), фосфатидилинозитол-3 киназу (PI3K) и протеинкиназу B (Akt), GTPазы семейства Rho. Данные сигнальные пути могут действовать автономно, а также в сочетании с Smads, но в итоге сходятся на Smads молекулах и контролируют их активность [234].

4. Взаимодействие TGF β -сигналинга и других путей при ангиогенезе

4.1. Взаимодействие Notch и TGF β сигнальных путей

Notch и TGF β сигнальные пути демонстрируют сходство в способе передачи сигналов: сигнал, индуцированный лигандом, в обоих случаях передается через мембранные компоненты, внутриклеточный домен Notch (NICD) и Smad, соответственно, которые перемещаются из цитоплазмы в ядро, чтобы контролировать активацию генов.

Notch и TGF β сигнальные пути регулируют схожие процессы в организме, однако предполагается, что две системы действуют параллельно, в значительной степени независимыми путями, регулируемыми экспрессию генов-мишеней. Однако в исследовании A. Blokzijl и соавторов было показано, что активация TGF β сигнального пути приводила к повышению экспрессии *Hes-1* (прямая мишень Notch пути) *in vitro* и *in vivo*. TGF β -регулирует транскрипцию с промотора *Hes-1* Notch-зависимым образом, а внутриклеточный домен белка Notch1 (NICD) работает совместно с Smad3, активируя синтетические промоторы, содержащие множественные CSL- или Smad3-связывающие участки. Установлено прямое взаимодействие между NICD и Smad3. Обнаружено, что Smad3 может связываться с CSL-связывающими участками ДНК в присутствии CSL и NICD. Данное исследование показывает, что сигналы пути Notch и пути TGF β могут интегрироваться посредством прямого взаимодействия между внутриклеточными передатчиками сигналов этих путей. [20].

Сигнальные пути Notch и TGF β играют важную роль в пролиферации клеток гранулезы. Установлен функциональный синергизм между двумя сигнальными путями в регуляции пролиферации преантральных гранулёзных клеток (PAGC). Активация TGF β сигнального пути повышала экспрессию гена *Hey2* (один из генов-мишеней пути Notch) в PAGC, а супрессия TGF β сигнального пути нокдауном Smad3 уменьшала экспрессию *Hey2*. При этом ингибирование пролиферации PAGC с помощью DAPT (ингибитор γ -секретазы), ингибитора передачи сигналов Notch, устранялось при добавлении активина A (ActA) и Smad3, что указывает на взаимодействие между сигнальными путями TGF β и Notch. Коиммунопреципитация (CoIP) и иммунопреципитация хроматина (ChIP) были выполнены для определения точки взаимодействия между двумя сигнальными путями. CoIP показал прямое белок-белковое взаимодействие между Smad3 и внутриклеточным доменом Notch2 (NICD2), тогда как ChIP показал, что Smad3 может быть рекрутирован в промоторные области генов-мишеней Notch в качестве фактора транскрипции. Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают предположение о том, что ядерный белок Smad3 может взаимодействовать с NICD2 с образованием комплекса, который действует как фактор транскрипции для связывания специфических мотивов ДНК в генах-мишенях Notch, таких как *Hey1* и *Hey2*, и, таким образом, участвует в регулировании транскрипции генов-мишеней Notch [203].

Предлагают следующую модель взаимодействия двух сигнальных путей:

Активин А (ActA), продуцируемый преимущественно гранулезными клетками паракринным или аутокринным образом, связывается с T β RII, затем рекрутирует и фосфорилирует T β RI, который в свою очередь фосфорилирует Smad3, который перемещается в ядро, где фосфорилированный Smad3 (pSmad3) интегрируется с внутриклеточным доменом Notch2 (NICD) с образованием комплекса. Этот комплекс связывается со специфическими последовательности ДНК генов-мишеней Notch, таких как *Hey1* и *Hey2* (в качестве транскрипционных факторов), гены-мишени опосредуют пролиферацию PACS. И наоборот, связывание трансмембранного лиганда Jagged1 в ооцитах развивающихся фолликулов с рецепторами, такими как Notch2 в гранулезных клетках, приводит к активации передачи сигналов Notch. Затем активация передачи сигналов Notch запускает протеолитическое расщепление рецептора Notch в присутствии γ -секретазы и последующее высвобождение NICD, который перемещается в ядро, чтобы инициировать транскрипцию генов-мишеней (например, *Hey2*), что приводит к пролиферации клеток гранулезы [203].

На опухолевых клетках светлоклеточного рака почек было показано взаимодействие двух сигнальных путей. Для этого опухолевые клетки были обработаны DAPT, что приводило к ингибированию передачи Notch сигналов, далее в этих клетках исследовали изменение экспрессии генов методом микрочипов. Установлено подавление экспрессии генов мишеней Notch *HES1* и *IL7R*, а также нескольких генов-мишеней TGF β -сигнального пути. При ингибировании γ -секретазы экспрессия некоторых генов TGF β -сигнального пути с пониженной экспрессией повышалась. Авторы данного исследования предполагают, что ингибирование Notch в клетках светлоклеточного рака почки не только влияет на классические гены-мишени Notch, но также модулирует TGF β -зависимую регуляцию генов [199].

4.2. Взаимодействие mTOR и TGF β сигнальных путей

TGF β -сигналинг играет ключевую роль при таком патологическом состоянии как фиброз. Данная патология характеризуется избыточным отложением внеклеточного матрикса в тканях, что в свою очередь приводит к потере их функций и дисфункции органов. Практически все органы могут быть поражены фиброзом, но больше всего поражаются печень, легкие, кожа, почки, сердце и глаза. Канонические и неканонические сигнальные пути TGF β влияют на фиброзный процесс на клеточном и молекулярных уровнях, индуцируя эпителиально-мезенхимальный переход клеток (ЭМП) и индукцию экспрессии профибротического гена, что приводит к увеличению экспрессии альфа-актина (α -SMA), фибронектина, коллагена и других белков внеклеточного матрикса. Обнаружено, что mTOR участвует в фиброзном процессе и взаимодействует с TGF β -сигналингом [97].

Терапия рапамицином мышей дикого типа и трансгенных мышей с фиброзом печени приводила к ингибированию mTORC1 и уменьшению фиброзных повреждений, путем индукции апоптоза миофибробластов, которые образуются из звездчатых клеток печени при ее повреждении, тем

самым вызывая фиброз печени [190]. В связи с этим, ингибиторы mTOR1 рассматривались как перспективные средства для лечения фиброза печени, а также гепатоцеллюлярной карциномы у мышей и человека, однако, на мышинной модели обнаружено, что длительное воздействие рапамицина (лечение рапамицином) приводит к таким побочным эффектам как: увеличение продукции IL-6 клетками печени, активации STAT3 и Akt в них и усилению канцерогенеза [213]. Таким образом, mTOR1 активирует эффектор сигнального пути TGF β – Smad3.

Установлено, что TGF β напрямую активирует mTORC1 и mTORC2 в фибробластах легких, почек, сердца, в подоцитах, для эпителиальных клеток данная активация не обнаружена [97]. Установлено, что активация mTORC1 происходит путем последовательной активации PI3K-Akt-TSC2. При этом рапамицин ингибирует TGF β опосредованный рост фибробластов, не влияя на транскрипционную активность клеток и индукцию белков внеклеточного матрикса. При этом mTORC2 необходим для индуцированного TGF β фосфорилирования Akt (Ser473), но не для передачи сигналов mTORC1, а также mTORC2 необходим для опосредованной TGF β морфологической трансформации фибробластов [173].

Помимо этого, показано, что mTORC1 способствует фиброгенезу, инициируемому TGF β , за счет метаболического перепрограммирования миофибробластов, характеризующегося активацией транскрипционного фактора ATF4 и активации 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бифосфатазы 3 (PFKB3) для стимулирования аэробного гликолиза, синтеза глицина, а также индукции глутаминализа для производства субстратов для синтеза коллагена [85, 159]. Erin M. O’Leary и соавторы, исследующие патогенез идиопатического легочного фиброза, на фибробластах легких показали, что TGF β способствует накоплению ATF4, который необходим для повышенной экспрессии ферментов пути синтеза серина/глицина. Исследователи показали, что TGF β активирует путь PI3K-Akt-mTOR, данный путь участвует в накоплении и активации ATF4 в клетках. При этом используя панель ингибиторов mTOR, авторы исследования установили, что активация ATF4 зависит от mTORC1 и не зависит от mTORC2 [159].

4.3. Взаимодействие ERK/MAPK и TGF β сигнальных путей

ERK/MAPK - это семейство протеинкиназ, которые играют важную роль в регуляции клеточного роста и развития. TGF β обладает способностью напрямую активировать ERK, c-Jun (AP-1) и p38 MAPK сигнальные пути независимо от белков Smad, регулируя, таким образом, клеточную подвижность, эмбриональное развитие, клеточную дифференцировку и выживание [139]. Кроме того, было обнаружено, что TGF β опосредованно повышает активность протеинкиназ ERK и p38 MAPK путем стимулирования экспрессии клетками рецепторов и лигандов, которые активируют данные сигнальные пути [139, 205].

Индукцированная TGF β активация Erk1/2 зависит от типа клеток и условий их культивирования. Установлена быстрая активация Ras и/или Erk1/2,

индуцированная TGF β в различных типах клеток [234]. Сигнальный каскад выглядит следующим образом: при связывании TGF β с его рецепторным комплексом конститутивно активные T β RII фосфорилируют рецепторы T β RI, что в свою очередь индуцирует фосфорилирование обоих рецепторов, а также адапторных белков ShcA. Затем происходит привлечение адапторных белков Grb2/Sos, активация Ras, Raf и MEK1/2 и в итоге активируются Erk1/2 независимым от Smad способом [234]. Помимо этого, Erk фосфорилирует различные субстраты (члены семейства AP-1, p53 и другие факторы транскрипции), которые в свою очередь взаимодействуют со Smads и совместно регулируют экспрессию генов. Кроме того, Erk также может регулировать активность R-Smads, включая Smad1, Smad2 и Smad3, посредством прямого фосфорилирования, при этом в экспериментах на клеточных линиях было показано, что фосфорилирование Smads с помощью Erk ингибировало транскрипционную активность R-Smads, данная регуляция была использована для объяснения того, как онкогенный Ras подавляет опосредованную TGF β остановку роста в раковых клетках [234].

TGF β и MAPK сигнальные пути часто напрямую взаимодействуют и взаимно регулируют активность друг друга. Передача сигналов TGF β и активация пути HER2-Ras-Erk MAPK в опухолевых клетках инициирует продукцию ими различных цитокинов. Например, TGF β стимулирует экспрессию PDGF, который активирует сигнальный путь Erk/MAPK. В свою очередь, Erk/MAPK вызывает экспрессию белка TGF β 1 или Smad3, приводя к усилению активности обоих путей. Пути передачи сигналов Erk/MAPK и Smad взаимосвязаны, поэтому в зависимости от клеток и специфических генов-мишеней результатом их взаимодействия может стать либо подавление, либо повышение их активности [139].

Взаимодействие сигнальных путей происходит в регуляторных областях ДНК генов-мишеней для TGF β . Многие из этих областей содержат элементы, чувствительные к tPA, которые могут взаимодействовать с факторами транскрипции AP-1 или элементами связывания Smad (TRE-SBE). Комплексы Smad3/4, либо сами по себе, либо в сочетании с AP-1, могут связываться с некоторыми из этих TRE, чтобы опосредовать ответы TGF β [10]. При активации ERK/MAPK способен фосфорилировать фактор транскрипции AP-1. Это позволяет AP-1 связываться с последовательностями TRE или взаимодействовать со Smad. Результатом будет являться синергизм в активации чувствительных для TGF β промоторов с последовательностями TRE-SBE [131, 224]. Параллельная активация MEK1 способна индуцировать транскрипцию Smad3, тем самым усиливая передачу сигналов Smad3 в эпителиальных и ГМК [178].

Сигнальные пути TGF β и ERK/MAPK кроме синергизма на уровне регуляции транскрипции генов-мишеней, способны напрямую регулируют активность друг друга. Так Ras-Erk MAPK ингибирует апоптоз, инициированный TGF β и стимулирует пролиферацию. Благодаря этому, TGF β

стимулирует также миграцию и инвазию клеток. Сигнальный путь Ras-Erk MAPK подавляет передачу сигнала TGFβ/Smad может осуществляться несколькими способами. Например, путем индукции расщепления TGFβ-RI на клеточной поверхности [132]. Шеддинг эктодомена TGFβ-RI опосредуется металлопротеиназой TACE/ADAM17, которая активируется Erk/MAPK. Данный регуляторный процесс происходит как в раковых, так и нетрансформированных клетках, и его функция заключается в ослаблении всех TGFβ-RI -зависимых клеточных процессов. Кроме того, ERK-MAPK способен напрямую фосфорилировать различные белки семейства SMAD, изменяя их внутриклеточное расположение и подавляя их транскрипционную активность. Область линкера в белках SMAD обладает высокой гибкостью и содержит множество серинов и треонинов, благодаря чему становится возможной фосфорилирование под действием MAPK. В раковых клетках человека Erk/MAPK, активированный онкогенным Ras, фосфорилирует Smad3 по крайней мере по трем остаткам, Thr178, Ser203 и Ser207, что показано как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Erk-опосредованное фосфорилирование этих сайтов ингибирует транскрипционную активность Smad3 [147] и локализацию в ядре [115].

TGFβ активирует ERK/MAPK через механизмы, не зависящие от белков семейства Smad. Фосфорилирование остатков тирозина рецептора TGFβ-RII приводит к появлению участков связывания для белков с SH2-блоками. Фосфорилирование белка TGFβRII в позиции Tyr284 с помощью Src-опосредованной тирозиновой киназы приводит к привлечению адапторных белков, таких как Grb2 и Shc. Это, в свою очередь, вызывает активацию белка p38 MAPK [54]. Сходным образом активированный TGFβ-RI обладает внутренней тирозинкиназной активностью и может фосфорилировать Shc непосредственно по тирозиновым и сериновым остаткам [123]. Фосфорилированный Shc связывается с TGFβ-RI и рекрутирует адапторные белки Grb2 и SOS, что приводит к активации передачи сигналов Ras-Erk MAPK. Помимо этого, через Smad-независимую передачу сигналов TGFβ-RI активирует киназу TAK1 [153, 201]. Эта активация опосредована TRAF6, который первоначально был идентифицирован как адапторный белок, активирующий передачу сигналов NF-κB в ответ на IL-1 [25] и адапторным белком TRAF4. Белки TRAF6, TRAF4, TRAF6 содержат домен RING и E3 убиквитин лигазу, которая катализирует образование полиубиквитиновых цепей в молекуле протеинкиназы TAK1. Полиубиквителирование TAK1 вызывает его активацию посредством либо конформационных изменений, либо рекрутирования TAK1-связывающих белков 2 и 3 (TAB2 и TAB3) [228]. После активации TAK1 функционирует как MAPKKK, стимулируя активацию MKK3 и/или MKK6, что приводит к активации p38 MAPK [201]. TAK1 также фосфорилирует киназу IKKα, чтобы активировать передачу сигналов NF-κB [218]. Через данные сигнальные пути происходит регуляции апоптоза клеток, миграции клеток и ЭМП клеток [201]. Эти неканонические сигнальные пути,

индуцированные TGF β , могут дополнительно регулироваться с помощью ингибирующих Smad. В клетках рака предстательной железы человека белок Smad7 соединяется с TAK1, MKK3 и p38 MAPK. Это способствует запуску сигнального пути TAK1-p38 MAPK, ведущего к апоптозу клеток [47]. Противоположно действует белок Smad6, который предотвращает активацию передачи сигналов пути TRAF6-TAK1-p38 MAPK инициированную TGF β 1 [102]. Таким образом, взаимодействие TGF β и ERK/MAPK сигнальных путей опосредуется сложной и многоуровневой регуляцией сигналов, зависящей от типа клеток и их микроокружения.

4.4. Взаимодействие PI3K/Akt и TGF β сигнальных путей

Имеются данные о взаимодействии TGF β и PI3K-Akt сигнальных путей для различных клеток, включая стволовые клетки и опухолевые клетки. В зависимости от типа клеток активность сигналов может быть различной, сигнальные пути могут усиливать и ингибировать действие друг друга.

Установлено, что TGF β активирует Akt через PI3K Smad-независимым и -зависимым путями. TGF β может индуцировать активацию PI3K и Akt, вероятно, посредством взаимодействия субъединицы p85 PI3K с рецепторами TGF β . Затем активированная Akt контролирует трансляцию через mTORC1 и киназу S6 или непосредственно воздействует на трансляцию, индуцируя фосфорилирование hnRNPE (гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина E1). TGF β также индуцирует активацию mTORC2, что способствует усиленной активации Akt, тем самым дополнительно усиливая активацию PI3K-Akt. Эти «неканонические» сигнальные пути, при взаимодействии с Smad-опосредованными путями регулируют эпителиально-мезенхимальный переход клеток, а именно: реорганизацию актиновых филаментов, изменение размера клетки, усиление их синтетической функции, миграцию и инвазию клеток.

Передача сигналов PI3K-Akt подавляет проапоптотическую и цитостатическую активность TGF β пути. Akt способен регулировать активность SMAD3 путем его локализации в цитоплазме или подавления его деградации через GSK3B-зависимое фосфорилирование [33, 175]. Akt также может регулировать процессы апоптоза и эпителиально-мезенхимного перехода клеток благодаря фосфорилирования транскрипционных факторов FoxO и Twist1. [189] или индукции фосфорилирования транскрипционного фактора Snail с помощью киназы GSK3b [117, 234]. TGF β играет важную роль в дифференцировке клеток, а также в различных физиологических и патологических процессах, в том числе ангиогенезе. В процессе ангиогенеза в основном задействован TGF β 1, однако имеются данные о том, что ЭК, экспрессирующие β -гликан, реагируют на все три изоформы TGF β , тогда как ЭК, экспрессирующие эндоглин, с высокой эффективностью реагируют на TGF β 1 и TGF β 3, но не на TGF β 2 [59]. Согласно данным литературы, «канонический» сигнальный путь является мажорным сигнальным каскадом, опосредованным TGF β во время ангиогенеза [120].

Установлено, что в опухолевых клетках PI3K-Akt взаимодействует с TGF β

сигналингом с целью регулирования ЭМП, миграции клеток, их дифференцировки, метастазирования опухоли. В фибробластах, кератиноцитах и звездчатых клетках печени PI3K-Akt опосредует TGFβ-индуцированный ЭМП [8, 94, 122].

Блокирование передачи сигналов PI3K или Akt с помощью фармакологических ингибиторов мешает индуцированному TGFβ миграции клеток и эпителиально-мезенхимальному переходу [56]. Передача сигналов от TGFβ может сопровождаться прямой или косвенной активацией пути PI3K-Akt. Активация Akt через фосфорилирование Ser473 под действием TGFβ наблюдается в кератиноцитах и эпителиальных клетках молочной железы, что свидетельствует о независимости этого процесса от SMAD и его связи с RhoA [13]. Сигнальный путь PI3K-Akt регулируя активность деубиквитирующего фермента (USP4: убиквитин-специфичная протеаза 4) увеличивает стабильность TGFβ-RI [233]. Akt фосфорилирует USP4 по остатку Ser445. В результате такая USP4 перемещается из ядра в цитоплазматическую мембрану, связывается с USP11, USP15 и с TGF-RI, что сопровождается деубиквитинированием TGF-RI и стабилизацией его на поверхности клетки. Таким образом, активация USP4 через путь PI3K-Akt усиливает передачу сигналов TGFβ и способствует ЭМП в раковых клетках молочной железы/.

4.5. Взаимодействие JAK-STAT и TGFβ сигнальных путей

Smad и STAT вовлечены в программы плюрипотентности и дифференцировки клеток и часто объединяются в одни и те же транскрипционные комплексы [30]. Так например, связь между STAT3 и Smad1 необходима для индуцированной BMP-2 и LIF дифференцировки первичных эмбриональных нейтральных клеток-предшественников в астроциты [156].

Установлено, что TGFβ может как положительно, так и отрицательно регулировать JAK-STAT сигнальный путь в зависимости от типа клеток. В Т-лимфоцитах TGFβ ингибирует интерлейкин-12-индуцированную активацию JAK2 и последующее фосфорилирование и активацию STAT3 и STAT4 [22]. Имеются данные о том, что в ответ на TGFβ активированные звездчатые клетки печени продуцируют фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF), тем самым индуцируя фиброз печени, и этот процесс может быть опосредован STAT3 [133]. Для активации STAT3 в ответ на TGFβ необходим TGFβ-RI, при этом она не зависит от белков Smad, а опосредуется киназой JAK1 и зависит от PI3K и MAPK сигнальных путей. Сигнальный путь JAK-STAT может косвенно регулировать активность Smad3, усиливая экспрессию ингибиторного Smad7. На клеточной линии, полученной из фибросаркомы человека, было показано, что IFN-γ через JAK1 и STAT1 индуцирует экспрессию Smad7, который затем ингибирует фосфорилирование и активацию Smad3 [133].

Имеются данные о том, что в молочной железе пролактин передает сигналы через JAK2 и STAT5, при этом TGFβ ингибирует передачу сигналов от пролактина, блокируя пролиферацию и дифференцировку эпителия

1276 молочных желез. В ответ на TGF β комплекс Smad2/3/4 ингибирует
1277 транскрипционную активность STAT5 путем блокирования его
1278 взаимодействия с коактиватором транскрипции СВР, что приводит к
1279 ингибированию дифференцировки эпителия молочной железы и лактации
1280 [32]. Это может быть одним из механизмов, с помощью которого TGF β
1281 подавляет активность STAT5 в молочной железе. При этом активность TGF β ,
1282 экспрессия которого повышена в середине беременности, подавляется с
1283 помощью SnoN, негативного регулятора белков Smad [90]. Показано, что у
1284 *SnoN*^{-/-} мышей эпителиальные клетки молочных желез не подвергались
1285 надлежащему морфогенезу, в связи с чем происходило нарушение лактации.

1286 4.6. Взаимодействие NF- κ B/IKK и TGF β сигнальных путей

1287 TGF β может действовать синергически с TNF- α или IL-1, чтобы
1288 активировать экспрессию гена коллагена типа VII как через связывания с NF-
1289 κ B, так и через связывание с SBE в регуляторных областях генов [111]. Это
1290 предполагает взаимодействие двух этих сигнальных путей в общих генах-
1291 мишенях. Активация NF- κ B под воздействием TGF- β может приводить к
1292 активации транскрипции генов-мишеней для TGF- β в различных клетках [137,
1293 160]. TGF β , например, стимулирует миграцию клеток и экспрессию α v β 3
1294 интегрина цитоплазматической мемbrane хондросаркомы [230], способствует
1295 ЭМП в клетках рака поджелудочной железы [21] и выживанию остеокластов
1296 [58], стимулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [41] все
1297 эти процессы зависят от NF- κ B.

1298 Активация NF- κ B с помощью TGF β по Smad-зависимому механизму
1299 происходит за счет взаимодействия между компонентами Smad3 и NF- κ B или
1300 активатором последнего, IKK α . [21, 137]. Имеются данные о том, что в ответ
1301 на действие TGF β IKK α может связываться со Smad3, что в результате
1302 приводит к ядерной транслокации IKK α . Полагают, что это активирует
1303 транскрипции генов, кодирующих белки Slug и Snai, которые в свою очередь
1304 ингибируют транскрипцию и экспрессию E-кадгерина в опухолевых клетках
1305 поджелудочной железы [21]. На мышинных кератиноцитах было показано, что
1306 это взаимодействие приводит к привлечению Smad3 к регуляторным
1307 последовательностям ДНК нескольких генов, кодирующих антагонисты Мус,
1308 Mad1, Mad2 и Ovol1, для ингибирования клеточного цикла и индукции
1309 дифференцировки кератиноцитов независимым от Smad4 способом [41].

1310 Активация NF- κ B с помощью TGF β по Smad-независимому механизму
1311 показана на различных моделях [7, 58, 139] и напрямую связана с
1312 полиубиквитилированием TAK1 по Lys158 белками TRAF6 или TRAF4 [140,
1313 201, 218, 228]. Активированный TAK1 фосфорилирует IKK α , JNK и p38, что
1314 активирует NF- κ B сигнальный путь [140, 218, 228]. Киназа ROCK приводит к
1315 активации NF- κ B через активацию IKK β после стимуляции TAK1 TGF β [107].
1316 TGF β 1 может подавлять стимулированный TNF α сигнальный путь NF- κ B
1317 благодаря усилению транскрипции I κ B [7, 152]. Установлено, что NF- κ B/RelA
1318 за счет индукции экспрессии Smad7 может также подавлять сигналинг
1319 TGF β /Smad.

В фибробластах, стимулированных липополисахаридом или провоспалительными цитокинами, активированный NF-κB/RelA может индуцировать транскрипцию гена Smad7 [18]. Сходным образом, в клетках плоскоклеточного рака головы и шеи NF-κB, активированный TAK1 в ответ на TGFβ, может индуцировать экспрессию Smad7, который затем подавляет TGFβ/Smad сигналинг [51]. Посредством данного механизма NF-κB может способствовать ослаблению цитостатического действия TGFβ во время злокачественного прогрессирования раковых клеток человека.

4.7. Ингибиторы сигнальных путей как перспективные препараты для коррекции ангиогенеза

В таблице 2 приведены наиболее изученные на сегодняшний день ингибиторы сигнальных путей, используемые для коррекции ангиогенеза как в условиях *in vitro*, так и в моделях *in vivo*. Некоторые из представленных ингибиторов проходят этапы клинических испытаний. Наиболее известным низкомолекулярным корректором ангиогенеза, используемым в клинической практике, является препарат «Сиролимус» (Рапамицин, ингибитор mTOR сигнального пути), о котором уже упоминалось в настоящем обзоре. Представленные ингибиторы открывают широкие возможности регуляции на внутриклеточном уровне ангиогенеза, терапии опухолей и других заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение сигнальных путей.

2 Заключение

В заключении необходимо отметить, что функциональная активность ЭК, в том числе протекание ангиогенеза, зависит от различных медиаторов, секретируемых как самими ЭК, так и клетками микроокружения, а также рецепторов, экспрессируемых на ЭК. Важное значение имеет взаимодействие ЭК друг с другом и с экстрацеллюлярным матриксом. Лиганд-рецепторные взаимодействия между медиаторами и их рецепторами опосредуют последовательную активацию различных сигнальных молекул в ЭК, которые образуют сигнальные каскады, регулирующие поведение ЭК и реализацию ими ангиогенной программы. Информация о всех перечисленных воздействиях превращается в активацию или ингибицию различных сигнальных путей. Перекрест, синергизм и антагонизм белков сигнального пути в конечном итоге выражается в конкретный функциональный ответ и реализацию определенной программы в ЭК. На сегодняшний день недостаточно информации о многокомпонентном влиянии различных факторов на клетки, отражающем взаимное влияние путей сигналинга друг на друга.

Изучение молекулярных механизмов ангиогенеза в настоящее время представляет интерес с терапевтической точки зрения. В литературе появляется все больше сведений о доклинических испытаниях низкомолекулярных ингибиторов сигнальных путей, потенциально способных изменить функциональные характеристики клетки-мишени на уровне внутриклеточной регуляции. Более того, в последнее время на рынке

лекарственных препаратов все больше появляется прошедших все фазы клинических испытаний ингибиторов сигнальных путей, предназначенных для терапии опухолей, коррекции иммунного ответа и/или ангиогенеза. Со всей уверенностью можно сказать о том, что уже наступила новая эра фармакологического воздействия, позволяющая осуществлять терапию клетки.

Финансирование. Поддержано грантом РНФ № 24-15-00002.

Конфликт интересов: авторы заявляют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Концепция и дизайн исследования - Д.С.; проверка данных - Д.С., О.С., П.Г., К.М.; формальный анализ - Д.С.; ресурсы - Д.С., С.С.; курирование - Д.С.; написание статьи: подготовка рукописи – К.М., Д.С.; написание статьи: рассмотрение и рецензирование - С.С., Д.С.; визуализация - К.М.; руководство - Д.С.; администрирование - С.С., Д.С.; привлечение финансирования - Д.С., С.С.

Все авторы прочли рукопись и согласны с настоящей версией статьи.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Эффекты активации некоторых рецепторов и сигнальных путей в ЭК.

Table 1. The effects of activation of certain receptors and signaling pathways in EC.

Рецептор\сигнальный путь Receptor\Signaling pathway	Эффект активации рецептора\сигнального пути в ЭК The effect of activation of the receptor\signaling pathway in the EC
VEGFR1	Активация PLC γ , синергизм с эффектами от VEGFR2, активация пролиферации, миграции, увеличение жизнеспособности Activation of PLC- γ , synergism with the effects of VEGFR2, activation of proliferation, migration, increased viability
VEGFR2	Активация ERK-MAPK, PLC γ , PKC, MAPKAPK2/3, FAK, PI3K/Akt, активация пролиферации, миграции, увеличение жизнеспособности Activation of ERK-MARK, PLC γ , RKS, MARKARK2/3, FAK, PI3K/Akt, activation of proliferation, migration, increased viability
VEGFR3	Иницирует MAP-киназный сигнальный путь Initiates the MAP kinase signaling pathway
Tie1	Рецептор без лиганда, положительно или отрицательно влияет на передачу сигнала от Tie2 в зависимости от микроокружения A receptor without a ligand has a positive or negative effect on the transmission of the signal from Tie 2, depending on the microenvironment
Tie2	Активация PI3K/Akt, снижение уровней белка Bad и каспаз-9, -7 и -3; активация киназы PAK приводит к активации миграции; активация MAPK; активация STAT3 и STAT5

FGFR	Активации пути ERK-MAPK, активации PLC γ /PKC, активацию Ras, регулирует пролиферацию и миграцию Activation of the ERK-MARK pathway, activation of PLC γ /RCS, activation of Ras, regulates proliferation and migration
PDGFR- α	Активация Ras/ERK, Src/PI3K
PDGFR- β	Activation of Ras/ERK, Src/PI3K
TNFR1	Активация NF- κ B, влияние на MAPK, дозозависимо регулирует процессы ангиогенеза Activation of NF- κ B, effect on MARK, dose-dependent regulates angiogenesis processes
TNFR2	
VE-кадгерин VE-cadherin	Модулирует передачу сигналов от VEGFR2 Modulates the transmission of signals from VEGFR2
T β RI	Рецепторы T β RI (ALK4/5/7) активируют Smad2/3, а рецепторы T β RI (ALK1/2/3/6) индуцируют фосфорилирование Smad1/5/8. Зависимая от концентрации TGF β регуляция ангиогенеза T β RI receptors (ALK4/5/7) activate Smad2/3, and T β RI receptors (ALK1/2/3/6) induce phosphorylation of Smad1/5/8. Concentration-dependent TGF β regulation of angiogenesis
T β RII	Фосфорилирует и активируют рецепторы T β RI при связывании лиганда и передают сигналы в ядро посредством фосфорилирования и активации факторов транскрипции Smad. Зависимая от концентрации TGF β регуляция ангиогенеза Phosphorylates and activates T β RI receptors upon ligand binding and transmits signals to the nucleus through phosphorylation and activation of Smad transcription factors. Concentration-dependent TGF β regulation of angiogenesis

PI3K	Фосфорилирует Akt Phosphorylates Akt
Akt	Влияет на сигналинг через NF-κB, Nrf2, mTOR, GSK3; способствует увеличению жизнеспособности эндотелия, регулирует клеточный метаболизм, ингибирует апоптогенные белки Bad, Bax и каспазу-9, повышает уровень антиапоптотических белков A1 и Bcl-2, ингибирует Forkhead, симулирует NOS и продукцию NO It affects signaling through NF-κB, Nrf2, mTOR, GSK3; promotes an increase in endothelial viability, regulates cellular metabolism, inhibits apoptogenic proteins Bd, Bax and caspase-9, increases the level of antiapoptotic proteins A1 and Bcl-2, inhibits Forkhead, simulates NOS and NO production
MAPK/ERK	Контролирует пролиферацию, миграцию, дифференцировку, развитие, трансформацию и дифференцировку различных клеток, включая эндотелий, процессы ангиогенеза Controls proliferation, migration, differentiation, development, transformation and differentiation of various cells, including endothelium, angiogenesis processes
mTOR	Контролирует пролиферацию, миграцию, выживание клеток, транскрипцию, трансляцию, клеточную дифференцировку, метаболизм, аутофагию, рекомбинацию актинового цитоскелета. Эффекторными субстратами mTORC2 являются PKC, Akt Controls cell proliferation, migration, survival, transcription, translation, cellular differentiation, metabolism, autophagy, recombination of the actin cytoskeleton The effector substrates of mTORC2 are PKC, Akt

RhoA	Способствует формированию фокальных контактов, организации цитоскелета и миозин-опосредованному сокращению стресс-фибрилл Promotes the formation of focal contacts, the organization of the cytoskeleton and myosin-mediated reduction of stress fibrils
Rac	Активирует ERK-MAPK, протеинкиназу Pak, модулирует активность сигнальных путей Tie2/Dok-R, PI3K/Akt, Ras, ERK-MAPK и JNK; регулирует восстановление адгезионных контактов после нарушения эндотелиального барьера Activates ERK-MARK, PAK protein kinase, modulates the activity of the Tie2/Dock, PI3K/Akt, Ras, ERK-MAPK и JNK signaling pathways; regulates the restoration of adhesive contacts after violation of the endothelial barrier
Notch	Модулирует VEGF/VEGFR сигналинг в ЭК посредством регуляции транскрипции <i>Flt1</i>, <i>Kdr</i>, <i>Nrp1</i> и <i>Flt4</i>; регулирует раннюю детерминацию ангиобластов из латеральной мезодермы; контролирует детерминацию ЭК по артериальному или венозному фенотипу; регулирует клеточную подвижность и образование филоподий ЭК; ингибирует пролиферацию благодаря регуляции транскрипции нижестоящих генов-мишеней комплекса NICD/CSL/MAML и снижению активности MAPK, PI3K/Akt и RhoA; снижает подвижность ЭК подавляя экспрессию <i>Kdr</i>, <i>Flt4</i> и <i>Nrp1</i>; регулирует адгезию ЭК и продукцию ими молекул внеклеточного матрикса; контролирует стабилизацию новообразованных сосудов Modulates VEGF/VEGFR signaling in EC by regulating the transcription of <i>Flt1</i>, <i>Kdr</i>, <i>Nrp1</i> and <i>Flt4</i>; regulates the early determination of angioblasts from the lateral mesoderm; controls the determination of EC by arterial or venous phenotype; regulates cellular motility and the formation of filopodia of EC; inhibits proliferation by

	regulating the transcription of downstream target genes of the NICD/CSL/MAML complex and reducing by reducing the activity of MAPK, PI3K/Akt and RhoA; reduces the mobility of EC by suppressing the expression of Kdr, Flt4 and Nrp1; regulates the adhesion of EC and their production of extracellular matrix molecules; controls the stabilization of newly formed vessels
Smad2/3	После фосфорилирования Smad2/3 образуют гетерокомплекс с Smad4 и перемещаются в ядро для регуляции транскрипции генов-мишеней в сотрудничестве с другими кофакторами; подавляют протоонкогенный белок с-Мус. Ингибируют клеточный рост After phosphorylation of Smad2.3/, they form a heterocomplex with Smad4 and move to the nucleus to regulate transcription of target genes-in cooperation with other cofactors, they suppress; proto-oncogenic protein with Mus. Inhibit cell growth
Smad1/5/8	При передаче сигнала через BMPRII и Smad1/5/8 ингибирует ангиогенез When transmitting a signal through BMPRII and Smad1/5/8, it inhibits angiogenesis
STAT3	Поддерживает ангиогенез через стимуляцию экспрессии мРНК VEGFA или Ang2 в ЭК, которые в свою очередь активируют сигналинг по линии MAPK/ERK Supports angiogenesis through stimulation of VEGFA or Ang2 mRNA expression in the EC, which activate signaling along the MARK/ERK line
STAT5	Подавляет активированный VEGF ангиогенез, однако механизм этого явления недостаточно изучен

	It suppresses VEGF-activated angiogenesis, but the mechanism of this phenomenon has not been sufficiently studied
NF-κB	Влияние на ангиогенез связано либо с индукцией апоптоза, либо с перекрестным взаимодействием с путями MAPK The effect on angiogenesis is associated either with the induction of apoptosis or with cross-interaction with the MARK pathways

Таблица 2. Ингибиторы рецепторов и сигнальных путей в ЭК.

Table 2. Inhibitors of receptors and signaling pathways in EC.

Ингибитор Inhibitor	Влияет на рецептор или сигнальный путь Affects the receptor or signaling pathway	Прошел испытания Passed the tests		Применение в клинике Application in the clinic	Количество ссылок в литературе The number of references in the literature
		Доклинические Preclinical	Клинические Clinical		
Axitinib	Pan-VEGFR Inhibitor	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Инлита» для терапии почечно-клеточного рака Yes, in the Russian Federation – "Inlita" for the treatment of renal cell carcinoma	170
Regorafenib	Pan-VEGFR Inhibitor	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Стиварга» для терапии различных злокачественных опухолей Yes, in the Russian Federation –	195

				"Stivarga" for the treatment of various malignant tumors	
Nintedanib	Pan-VEGFR Inhibitor PDGFR α/β	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Варгатеф», для терапии аденокарциномы или легочного фиброза Yes, in the Russian Federation – Vargatef, for the treatment of adenocarcinoma or pulmonary fibrosis	137
Lenvatinib	Pan-VEGFR Inhibitor	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Ленвима», для терапии различных злокачественных опухолей	106
Cabozantinib	VEGFR2	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Кабометикс» для терапии печеночно-клеточного рака Yes, in the Russian Federation – Lenvima, for the treatment of various	152

				malignant tumors	
Anlotinib	VEGFR2	Пройдены Passed	Терапия мелкоклеточного рака легких – 2 фаза [31] Терапия немелкоклеточного рака легких – 3 фаза [69, 196] Терапия плоскоклеточного рака пищевода – 2 фаза [87] Small cell lung cancer therapy – phase 2 [31] Therapy of non-small cell lung cancer - phase 3 [69, 196] Therapy of squamous cell carcinoma of the esophagus – phase 2 [87]	Одобрено в Китае («Focus V») для терапии немелкоклеточного рака легких [204] Approved in China ("Focus V") for the treatment of non-small cell lung cancer [204]	30
SAR131 675	VEGFR3	In vivo [171, 217]	Нет данных No data	Нет данных No data	26
ZM 306416	VEGFR1	In vivo [220]	Нет данных No data	Нет данных No data	11
Pexmetinib	P38 MAPK/ Tie2	In vitro [12, 96]	Нет данных No data	Нет данных No data	4
Rebastinib	Tie2	Пройдены Passed	Терапия лейкозов – 1b/2 фаза [35,	Нет данных No data	12

			92] Leukemia therapy – phase 1b/2 [35,92]		
Infigratin ib (BGJ398)	FGFR	Пройдены Passed	Терапия прогрессирую щей или метастатическ ой холангиокарц иномы – 2 фаза [93] Адьювантная терапия инвазивной уротелиально й карциномы – 3 фаза [64] Therapy of progressive or metastatic cholangiocarci noma – phase 2 [93] Adjuvant therapy of invasive urothelial carcinoma – phase 3 [64]	Нет данных No data	218
Sunitinib	PDGFR α / β	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Сутент» для терапии различных злокачествен ных опухолей Yes, in the Russian Federation – "Sutent" for the treatment	225

				of various malignant tumors	
Dactolisib (BEZ235)	PI3K/mTOR	Пройдены Passed	Терапия прогрессирующих злокачественных опухолей – 1b фаза [223] Therapy of progressive malignant tumors – phase 1b [223]	Нет данных No data	472
LY294002	PI3K	In vitro/In vivo [67, 225]	-	Нет данных No data	1631
Capivasertib	АКТ		Терапия рака молочной железы – 3 фаза [211] Breast cancer therapy – Phase 3 [211]	Да, одобрен в США («TRUQAP») в комбинации с фульвестраном для терапии рака молочной железы Yes, approved in the USA ("TRUQAP") in combination with fulvestran for breast cancer therapy	126
Perifosine	АКТ	Пройдены Passed	Терапия глиобластомы – фазы 1/2 [104, 105]	Нет данных No data	167

			Glioblastoma therapy – phase 1/2 [104, 105]		
Rapamycin (Sirolimus)	mTOR	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Рапамун» как иммунодепрессант Yes, in the Russian Federation – Rapamun as an immunosuppressant	1709
Galunisartib (LY2157299)	TβRI	Пройдены Passed	Терапия прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномы – 2 фаза [106] Therapy of progressive hepatocellular carcinoma – phase 2 [106]	Нет данных No data	169
LY3200882	TβRI/II	Пройдены Passed	Терапия прогрессирующих злокачественных новообразований – 1 фаза [229] Therapy of progressive malignant neoplasms – phase 1 [229]	Нет данных No data	5

SH5-07 (SH-5-07)	STAT3	<i>In vitro</i> – модели рака мочевого пузыря [198] <i>In vitro</i> models of bladder cancer [200]	Нет данных No data	Нет данных No data	1
STAT5-IN-1	STAT5	<i>In vivo</i> (мыши) для терапии атеросклероза [221], сердечной дисфункции [98] <i>In vivo</i> (mice) for the treatment of atherosclerosis [221], cardiac dysfunction [98]	Нет данных No data	Нет данных No data	10
Losmapimod	p38 MAPK	Пройдены Passed	Терапия лицево-лопаточно-плечевой дистрофии – 1 фаза [150] Therapy of facial scapular-brachial dystrophy - phase 1 [150]	Нет данных No data	20
SCH772984	ERK1/2	<i>In vivo</i> (мыши) – для терапии	Нет данных No data	Нет данных No data	502

		сепсиса [112] In vivo (mice) – for sepsis therapy [112]			
Ulixertin ib	ERK1/2	Пройдены Passed	Терапия прогрессирую щих злокачественн ых опухолей – 2 фаза [24] Therapy of progressive malignant tumors – phase 2 [24]	Нет данных No data	57
Bortezo mib	NFkB	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Бортезомиб » для терапии миеломы, лимфомы Yes, in the Russian Federation – Bortezomib for the treatment of myeloma, lymphoma	981
Fasudil HCl	Rho киназа Rho kinase	Пройдены Passed	Терапия стабильной стенокардии – 2 фаза [216] Терапия острого ишемическог о инсульта – 2b фаза [194]	Нет данных No data	77

			Stable angina therapy – phase 2 [216] Therapy of acute ischemic stroke – phase 2b [194]		
Azathioprine	Rac1	Пройдены Passed	Пройдены Passed	Да, в РФ – «Азатиоприн», как иммунодепрессант Yes, in the Russian Federation – "Azathioprine" as an immunosuppressant	2
RO4929097	NOTCH	Пройдены Passed	Терапия меланомы – 2 фаза [125] Терапия рака молочной железы – 1b фаза [148] Melanoma therapy – Phase 2 [125] Breast cancer therapy – phase 1b [148]	Нет данных No data	114
Нет данных No data	TNFR1/TNFR2	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	-
Нет данных No data	VE-кадгерин	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	-

	V E-cadherin				
SIS3 HCl	SMAD3 [65]	In vitro [65]	Нет данных No data	Нет данных No data	74
Нет данных No data	Smad1/5/8	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	-

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Гребенкина П.В., младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта, аспирант ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера;

Grebenkina P.V., junior researcher Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott; postgraduate student Saint-Petersburg Pasteur Institute.

Блок 2. Информация об авторах

Маркова К.Л., к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Markova K.L., PhD, junior researcher Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott;

Степанова О.И., к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Stepanova O.I., PhD, junior researcher Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott;

Сельков С.А., д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, зав.отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта»;

Selkov S.A., MD (Medicine), Professor, Honoured Science Worker, Head of Department of Immunology and Intercellular Interactions Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott;

Соколов Д.И., доцент, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера;

Sokolov D.I., MD (Biology), leading researcher of Laboratory of Intercellular Interactions Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute

of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott. leading researcher of Laboratory of molecular immunology Saint-Petersburg Pasteur Institute.

Блок 3. Метаданные статьи

АНГИОГЕНЕЗ: СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ИХ ИНГИБИТОРЫ
ANGIOGENESIS: SIGNALING PATHWAYS AND THEIR INHIBITORS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АНГИОГЕНЕЗ: СИГНАЛИНГ И ИНГИБИТОРЫ
ANGIOGENESIS: SIGNALING, INHIBITORS

Ключевые слова: Ангиогенез, эндотелий, сигналинг, ингибиторы сигнальных путей.

Keywords: Angiogenesis, endothelium, signaling, signaling pathway inhibitors.

Обзоры.

Количество страниц текста – 32,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

15.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Красильников М.А., Жуков Н.В. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей. Современная онкология, 2010, Vol.№ 2, no 12, pp. 9-16		https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26807
2	Abedi H., Zachary I. Vascular endothelial growth factor stimulates tyrosine phosphorylation and recruitment to new focal adhesions of focal adhesion kinase and paxillin in endothelial cells. J Biol Chem, 1997, Vol.272, no 24, pp. 15442-51.		10.1074/jbc.272.24.15442
3	Ahmed T., Ramonett A., Kwak E.A., Kumar S., Flores P.C., Ortiz H.R., Langlais P.R., Hund T.J., Myhre K., Lee N.Y. Endothelial tip/stalk cell selection requires BMP9-induced		10.1091/mbc.E23-02-0064

	beta(IV)-spectrin expression during sprouting angiogenesis. Mol Biol Cell, 2023, Vol.34, no 7, pp. ar72.		
4	Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. Circ Res, 2007, Vol.100, no 2, pp. 158-73.		10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
5	Albig A.R., Becenti D.J., Roy T.G., Schiemann W.P. Microfibril-associate glycoprotein-2 (MAGP-2) promotes angiogenic cell sprouting by blocking notch signaling in endothelial cells. Microvasc Res, 2008, Vol.76, no 1, pp. 7-14.		10.1016/j.mvr.2008.01.001
6	Albig A.R., Roy T.G., Becenti D.J., Schiemann W.P. Transcriptome analysis of endothelial cell gene expression induced by growth on matrigel matrices: identification and characterization of MAGP-2 and lumican as novel regulators of angiogenesis.		10.1007/s10456-007-9075-z

	Angiogenesis, 2007, Vol.10, no 3, pp. 197-216		
7	Arsura M., Panta G.R., Bilyeu J.D., Cavin L.G., Sovak M.A., Oliver A.A., Factor V., Heuchel R., Mercurio F., Thorgeirsson S.S., Sonenshein G.E. Transient activation of NF-kappaB through a TAK1/IKK kinase pathway by TGF-beta1 inhibits AP-1/SMAD signaling and apoptosis: implications in liver tumor formation. Oncogene, 2003, Vol.22, no 3, pp. 412-25		10.1038/sj.onc.1206132
8	Asano Y., Ihn H., Yamane K., Jinnin M., Mimura Y., Tamaki K. Phosphatidylinositol 3-kinase is involved in alpha2(I) collagen gene expression in normal and scleroderma fibroblasts. J Immunol, 2004, Vol.172, no 11, pp. 7123-35.		10.4049/jimmunol.172.11.7123
9	Ashkenazi A., Salvesen G. Regulated cell death: signaling and mechanisms. Annu		10.1146/annurev-cellbio-10091013226

	Rev Cell Dev Biol, 2014, Vol.30, no, pp. 337-56.		
10	Attisano L., Wrana J.L. Smads as transcriptional co-modulators. Curr Opin Cell Biol, 2000, Vol.12, no 2, pp. 235-43.		10.1016/s0955-0674(99)00081-2
11	Autiero M., Waltenberger J., Communi D., Kranz A., Moons L., Lambrechts D., Kroll J., Plaisance S., De Mol M., Bono F., Kliche S., Fellbrich G., Ballmer-Hofer K., Maglione D., Mayr-Beyrle U., Dewerschin M., Dombrowski S., Stanimirovic D., Van Hummelen P., Dehio C., Hicklin D.J., Persico G., Herbert J.M., Communi D., Shibuya M., Collen D., Conway E.M., Carmeliet P. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. Nat Med, 2003, Vol.9, no 7, pp. 936-43.		10.1038/nm884
12	Bachegowda L., Morrone K., Winski S.L., Mantzaris I., Bartenstein M., Ramachandra N., Giricz O., Sukrithan V.,		10.1158/0008-5472.Can-15-3062

	Nwankwo G., Shahnaz S., Bhagat T.D., Bhattacharyya S., Assal A., Shastri A., Gordon-Mitchell S., Pellagatti A., Boultonwood J., Schinke C., Yu Y., Guha C., Rizzi J., Garrus J., Brown S., Wollenberg L., Hogeland G., Wright D., Munson M., Rodriguez M., Gross S., Chantry D., Zou Y., Platanias L.C., Burgess L.E., Pradhan K., Steidl U., Verma A. Pexmetinib: A Novel Dual Inhibitor of Tie2 and p38 MAPK with Efficacy in Preclinical Models of Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. Cancer Research, 2016, Vol.76, no 16, pp. 4841-4849.		
13	Bakin A.V., Tomlinson A.K., Bhowmick N.A., Moses H.L., Arteaga C.L. Phosphatidylinositol 3-kinase function is required for transforming growth factor beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and cell migration. J Biol Chem, 2000, Vol.275, no 47, pp. 36803-10.		10.1074/jbc.M005912200

14	Bauer K.S., Cude K.J., Dixon S.C., Kruger E.A., Figg W.D. Carboxyamido-triazole inhibits angiogenesis by blocking the calcium-mediated nitric-oxide synthase-vascular endothelial growth factor pathway. J Pharmacol Exp Ther, 2000, Vol.292, no 1, pp. 31-7.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604929/
15	Bautch V.L., Caron K.M. Blood and lymphatic vessel formation. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, Vol.7, no 3, pp. a008268.		10.1101/cshperspect.a008268
16	Benedito R., Trindade A., Hirashima M., Henrique D., da Costa L.L., Rossant J., Gill P.S., Duarte A. Loss of Notch signalling induced by Dll4 causes arterial calibre reduction by increasing endothelial cell response to angiogenic stimuli. BMC Dev Biol, 2008, Vol.8, no, pp. 117.		10.1186/1471-213X-8-117
17	Bentley K., Gerhardt H., Bates P.A. Agent-based simulation of notch-mediated tip cell selection in angiogenic		10.1016/j.jtbi.2007.09.015

	sprout initialisation. J Theor Biol, 2008, Vol.250, no 1, pp. 25-36.		
18	Bitzer M., von Gersdorff G., Liang D., Dominguez-Rosales A., Beg A.A., Rojkind M., Bottinger E.P. A mechanism of suppression of TGF-beta/SMAD signaling by NF-kappa B/RelA. Genes Dev, 2000, Vol.14, no 2, pp. 187-97.		10.1101/gad.14.2.187
19	Blancas A.A., Wong L.E., Glaser D.E., McCloskey K.E. Specialized tip/stalk-like and phalanx-like endothelial cells from embryonic stem cells. Stem Cells Dev, 2013, Vol.22, no 9, pp. 1398-407.		10.1089/scd.2012.0376
20	Blokzijl A., Dahlqvist C., Reissmann E., Falk A., Moliner A., Lendahl U., Ibanez C.F. Cross-talk between the Notch and TGF-beta signaling pathways mediated by interaction of the Notch intracellular domain with Smad3. J Cell Biol, 2003, Vol.163, no 4, pp. 723-8.		10.1083/jcb.200305112

21	Brandl M., Seidler B., Haller F., Adamski J., Schmid R.M., Saur D., Schneider G. IKK(alpha) controls canonical TGF(ss)-SMAD signaling to regulate genes expressing SNAIL and SLUG during EMT in panc1 cells. J Cell Sci, 2010, Vol.123, no Pt 24, pp. 4231-9.		10.1242/jcs.071100
22	Bright J.J., Sriram S. TGF-beta inhibits IL-12-induced activation of Jak-STAT pathway in T lymphocytes. J Immunol, 1998, Vol.161, no 4, pp. 1772-7.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9712043/
23	Bucher F., Lee J., Shin S., Kim M.S., Oh Y.S., Ha S., Zhang H., Yea K. Interleukin-5 suppresses Vascular Endothelial Growth Factor-induced angiogenesis through STAT5 signaling. Cytokine, 2018, Vol.110, no, pp. 397-403.		10.1016/j.cyto.2018.06.021
24	Burkard M.E., McKean M., Rodon Ahnert J., Mettu N.B., Jones J.C., Misleh J.G., Ma W.W., Lim K.-H., Chiorean E.G., Pishvaian M.J., Gadgeel S.M., McKean H.A., Kreider B., Knoerzer D.,		10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS3172

	Groover A., Varterasian M.L., Box J.A., Emery C., Sullivan R.J. A two-part, phase II, multi-center study of the ERK inhibitor ulixertinib (BVD-523) for patients with advanced malignancies harboring MEK or atypical BRAF alterations (BVD-523-ABC). Journal of Clinical Oncology, 2022, Vol.40, no 16_suppl, pp. TPS3172-TPS3172.		
25	Cao Z., Xiong J., Takeuchi M., Kurama T., Goeddel D.V. TRAF6 is a signal transducer for interleukin-1. Nature, 1996, Vol.383, no 6599, pp. 443-6.		10.1038/383443a0
26	Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nat Med, 2003, Vol.9, no 6, pp. 653-60.		10.1038/nm0603-653
27	Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature, 2011, Vol.473, no 7347, pp. 298-307		10.1038/nature10144

28	Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. Placenta, 2004, Vol.25, no 2-3, pp. 103-13.		10.1016/j.placenta.2003.10.004
29	Chen J.X., Chen Y., DeBusk L., Lin W., Lin P.C. Dual functional roles of Tie-2/angiopoietin in TNF-alpha-mediated angiogenesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, Vol.287, no 1, pp. H187-95.		10.1152/ajpheart.01058.2003
30	Chen X., Xu H., Yuan P., Fang F., Huss M., Vega V.B., Wong E., Orlov Y.L., Zhang W., Jiang J., Loh Y.H., Yeo H.C., Yeo Z.X., Narang V., Govindarajan K.R., Leong B., Shahab A., Ruan Y., Bourque G., Sung W.K., Clarke N.D., Wei C.L., Ng H.H. Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells. Cell, 2008, Vol.133, no 6, pp. 1106-17.		10.1016/j.cell.2008.04.043

31	Cheng Y., Wang Q., Li K., Shi J., Liu Y., Wu L., Han B., Chen G., He J., Wang J., Lou D., Yu H., Wang S., Qin H., Li X. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 2 study. British Journal of Cancer, 2021, Vol.125, no 3, pp. 366-371.		10.1038/s41416-021-01356-3
32	Cocolakis E., Dai M., Drevet L., Ho J., Haines E., Ali S., Lebrun J.J. Smad signaling antagonizes STAT5-mediated gene transcription and mammary epithelial cell differentiation. J Biol Chem, 2008, Vol.283, no 3, pp. 1293-1307.		10.1074/jbc.M707492200
33	Conery A.R., Cao Y., Thompson E.A., Townsend C.M., Jr., Ko T.C., Luo K. Akt interacts directly with Smad3 to regulate the sensitivity to TGF-beta induced apoptosis. Nat Cell Biol, 2004, Vol.6, no 4, pp. 366-72. 10.1038/ncb1117		10.1038/ncb1117

34	Connolly J.O., Simpson N., Hewlett L., Hall A., Mostov K. Rac Regulates Endothelial Morphogenesis and Capillary Assembly. Molecular Biology of the Cell, 2002, Vol.13, no 7, pp. 2474-2485.		10.1091/mbc.e02-01-0006
35	Cortes J., Talpaz M., Smith H.P., Snyder D.S., Khoury J., Bhalla K.N., Pinilla-Ibarz J., Larson R., Mitchell D., Wise S.C., Rutkoski T.J., Smith B.D., Flynn D.L., Kantarjian H.M., Rosen O., Van Etten R.A. Phase 1 dose-finding study of rebastinib (DCC-2036) in patients with relapsed chronic myeloid leukemia and acute myeloid leukemia. Haematologica, 2017, Vol.102, no 3, pp. 519-528.		10.3324/haematol.2016.152710
36	Cross M.J., Hodgkin M.N., Roberts S., Landgren E., Wakelam M.J., Claesson-Welsh L. Tyrosine 766 in the fibroblast growth factor receptor-1 is required for FGF-stimulation of phospholipase C, phospholipase D, phospholipase A(2), phosphoinositide 3-kinase and		10.1242/jcs.113.4.643

	cytoskeletal reorganisation in porcine aortic endothelial cells. J Cell Sci, 2000, Vol.113 (Pt 4), no, pp. 643-51.		
37	Crowner D., Le Gall M., Gates M.A., Giniger E. Notch steers Drosophila ISNb motor axons by regulating the Abl signaling pathway. Curr Biol, 2003, Vol.13, no 11, pp. 967-72.		10.1016/s0960-9822(03)00325-7
38	D'Amore P.A. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994, Vol.35, no 12, pp. 3974-9.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525506/
39	DeBusk L.M., Hallahan D.E., Lin P.C. Akt is a major angiogenic mediator downstream of the Ang1/Tie2 signaling pathway. Exp Cell Res, 2004, Vol.298, no 1, pp. 167-77.		10.1016/j.yexcr.2004.04.013
40	Dejana E. Endothelial cell-cell junctions: happy together. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, Vol.5, no 4, pp. 261-70.		10.1038/nrm1357

41	Descargues P., Sil A.K., Sano Y., Korchynskiy O., Han G., Owens P., Wang X.J., Karin M. IKKalpha is a critical coregulator of a Smad4-independent TGFbeta-Smad2/3 signaling pathway that controls keratinocyte differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, Vol.105, no 7, pp. 2487-92.		10.1073/pnas.0712044105
42	Dimmeler S., Fleming I., Fisslthaler B., Hermann C., Busse R., Zeiher A.M. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. Nature, 1999, Vol.399, no 6736, pp. 601-5.		10.1038/21224
43	Dissen G.A., Lara H.E., Fahrenbach W.H., Costa M.E., Ojeda S.R. Immature rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show a gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression. Endocrinology, 1994, Vol.134, no 3, pp. 1146-54.		10.1210/endo.134.3.8119153

44	Dixelius J., Makinen T., Wirzenius M., Karkkainen M.J., Wernstedt C., Alitalo K., Claesson-Welsh L. Ligand-induced vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) heterodimerization with VEGFR-2 in primary lymphatic endothelial cells regulates tyrosine phosphorylation sites. J Biol Chem, 2003, Vol.278, no 42, pp. 40973-9.		10.1074/jbc.M304499200
45	Djonov V., Schmid M., Tschanz S.A., Burri P.H. Intussusceptive angiogenesis: its role in embryonic vascular network formation. Circ Res, 2000, Vol.86, no 3, pp. 286-92.		10.1161/01.res.86.3.286
46	Dou G.R., Wang Y.C., Hu X.B., Hou L.H., Wang C.M., Xu J.F., Wang Y.S., Liang Y.M., Yao L.B., Yang A.G., Han H. RBP-J, the transcription factor downstream of Notch receptors, is essential for the maintenance of vascular		10.1096/fj.07-9998com

	homeostasis in adult mice. FASEB J, 2008, Vol.22, no 5, pp. 1606-17		
47	Edlund S., Bu S., Schuster N., Aspenstrom P., Heuchel R., Heldin N.E., ten Dijke P., Heldin C.H., Landstrom M. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta)-induced apoptosis of prostate cancer cells involves Smad7-dependent activation of p38 by TGF-beta-activated kinase 1 and mitogen-activated protein kinase kinase 3. Mol Biol Cell, 2003, Vol.14, no 2, pp. 529-44.		10.1091/mbc.02-03-0037
48	Faehling M., Kroll J., Fohr K.J., Fellbrich G., Mayr U., Trischler G., Waltenberger J. Essential role of calcium in vascular endothelial growth factor A-induced signaling: mechanism of the antiangiogenic effect of carboxyamidotriazole. FASEB J, 2002, Vol.16, no 13, pp. 1805-7.		10.1096/fj.01-0938fje
49	Fernandez-Chacon M., Garcia-Gonzalez I., Muhleder S., Benedito R. Role of Notch		10.1007/s10456-021-09793-7

	in endothelial biology. Angiogenesis, 2021, Vol.24, no 2, pp. 237-250.		
50	Frederick J.P., Liberati N.T., Waddell D.S., Shi Y., Wang X.F. Transforming growth factor beta-mediated transcriptional repression of c-myc is dependent on direct binding of Smad3 to a novel repressive Smad binding element. Mol Cell Biol, 2004, Vol.24, no 6, pp. 2546-59.		10.1128/MCB.24.6.2546-2559.2004
51	Freudlsperger C., Bian Y., Contag Wise S., Burnett J., Coupar J., Yang X., Chen Z., Van Waes C. TGF-beta and NF-kappaB signal pathway cross-talk is mediated through TAK1 and SMAD7 in a subset of head and neck cancers. Oncogene, 2013, Vol.32, no 12, pp. 1549-59.		10.1038/onc.2012.171
52	Fukuda S., Foster R.G., Porter S.B., Pelus L.M. The antiapoptosis protein survivin is associated with cell cycle entry of normal cord blood CD34(+) cells and modulates		10.1182/blood.V100.7.2463

	cell cycle and proliferation of mouse hematopoietic progenitor cells. Blood, 2002, Vol.100, no 7, pp. 2463-71.		
53	Fukushi J., Morisaki T., Shono T., Nishie A., Torisu H., Ono M., Kuwano M. Novel biological functions of interleukin-4: formation of tube-like structures by vascular endothelial cells in vitro and angiogenesis in vivo. Biochem Biophys Res Commun, 1998, Vol.250, no 2, pp. 444-8.		10.1006/bbrc.1998.9334
54	Gallier A.J., Schiemann W.P. Src phosphorylates Tyr284 in TGF-beta type II receptor and regulates TGF-beta stimulation of p38 MAPK during breast cancer cell proliferation and invasion. Cancer Res, 2007, Vol.67, no 8, pp. 3752-8.		10.1158/0008-5472.CAN-06-3851
55	Gavard J., Gutkind J.S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent		10.1038/ncb1486

	endocytosis of VE-cadherin. Nat Cell Biol, 2006, Vol.8, no 11, pp. 1223-34.		
56	Ghosh-Choudhury N., Abboud S.L., Nishimura R., Celeste A., Mahimainathan L., Choudhury G.G. Requirement of BMP-2-induced phosphatidylinositol 3-kinase and Akt serine/threonine kinase in osteoblast differentiation and Smad-dependent BMP-2 gene transcription. J Biol Chem, 2002, Vol.277, no 36, pp. 33361-8.		10.1074/jbc.M205053200
57	Gibson M.A., Leavesley D.I., Ashman L.K. Microfibril-associated glycoprotein-2 specifically interacts with a range of bovine and human cell types via alphaVbeta3 integrin. J Biol Chem, 1999, Vol.274, no 19, pp. 13060-5.		10.1074/jbc.274.19.13060
58	Gingery A., Bradley E.W., Pederson L., Ruan M., Horwood N.J., Oursler M.J. TGF-beta coordinately activates TAK1/MEK/AKT/NFkB and SMAD pathways to promote osteoclast survival.		10.1016/j.yexcr.2008.06.006

	Exp Cell Res, 2008, Vol.314, no 15, pp. 2725-38.		
59	Goumans M.J., Liu Z.,ten Dijke P. TGF-beta signaling in vascular biology and dysfunction. Cell Res, 2009, Vol.19, no 1, pp. 116-27.		10.1038/cr.2008.326
60	Goumans M.J., Valdimarsdottir G., Itoh S., Lebrin F., Larsson J., Mummery C., Karlsson S.,ten Dijke P. Activin receptor-like kinase (ALK)1 is an antagonistic mediator of lateral TGFbeta/ALK5 signaling. Mol Cell, 2003, Vol.12, no 4, pp. 817-28.		10.1016/s1097-2765(03)00386-1
61	Goumans M.J., Valdimarsdottir G., Itoh S., Rosendahl A., Sideras P.,ten Dijke P. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF-beta type I receptors. EMBO J, 2002, Vol.21, no 7, pp. 1743-53.		10.1093/emboj/21.7.1743
62	Gray P.C., Shani G., Aung K., Kelber J.,Vale W. Cripto binds transforming		10.1128/MCB.01168-06

	growth factor beta (TGF-beta) and inhibits TGF-beta signaling. Mol Cell Biol, 2006, Vol.26, no 24, pp. 9268-78.		
63	Grazia Lampugnani M., Zanetti A., Corada M., Takahashi T., Balconi G., Breviario F., Orsenigo F., Cattelino A., Kemler R., Daniel T.O., Dejana E. Contact inhibition of VEGF-induced proliferation requires vascular endothelial cadherin, beta-catenin, and the phosphatase DEP-1/CD148. J Cell Biol, 2003, Vol.161, no 4, pp. 793-804.		10.1083/jcb.200209019
64	Grivas P., Daneshmand S., Makarov V., Bellmunt J., Sridhar S.S., Sonpavde G.P., Cole S., Tripathi A., Faltas B.M., Lerner S.P., Fleming M.T., Loriot Y., Meeks J.J., Master V.A., Davis K., Van Veenhuyzen D.F., Afifi S., Pal S.K., Gupta S. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) alterations in PROOF 302: A		10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4511

	phase III trial of infigratinib (BGJ398) as adjuvant therapy in patients (pts) with invasive urothelial carcinoma (UC). Journal of Clinical Oncology, 2023, Vol.41, no 16_suppl, pp. 4511-4511.		
65	Gu K., Fu X., Tian H., Zhang Y., Li A., Wang Y., Wen Y., Gu W. TAZ promotes the proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via the p-SMAD3. Journal of Cellular Biochemistry, 2019, Vol.121, no 2, pp. 1101-1113.		10.1002/jcb.29346
66	Guba M., von Breitenbuch P., Steinbauer M., Koehl G., Flegel S., Hornung M., Bruns C.J., Zuelke C., Farkas S., Anthuber M., Jauch K.W., Geissler E.K. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. Nat Med, 2002, Vol.8, no 2, pp. 128-35.		10.1038/nm0202-128

67	Guney Eskiler G.,Ozturk M. Therapeutic potential of the PI3K inhibitor LY294002 and PARP inhibitor Talazoparib combination in BRCA-deficient triple negative breast cancer cells. Cellular Signalling, 2022, Vol.91, no		10.1016/j.cellsig.2021.110229
68	Guo Y.J., Pan W.W., Liu S.B., Shen Z.F., Xu Y.,Hu L.L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. Exp Ther Med, 2020, Vol.19, no 3, pp. 1997-2007.		10.3892/etm.2020.8454
69	Han B., Li K., Wang Q., Zhang L., Shi J., Wang Z., Cheng Y., He J., Shi Y., Zhao Y., Yu H., Zhao Y., Chen W., Luo Y., Wu L., Wang X., Pirker R., Nan K., Jin F., Dong J., Li B.,Sun Y. Effect of Anlotinib as a Third-Line or Further Treatment on Overall Survival of Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncology, 2018, Vol.4, no 11.		10.1001/jamaoncol.2018.3039
70	Harrington L.S., Sainson R.C., Williams C.K., Taylor J.M., Shi W., Li J.L.,Harris A.L. Regulation of multiple angiogenic		10.1016/j.mvr.2007.06.006

	pathways by Dll4 and Notch in human umbilical vein endothelial cells. Microvasc Res, 2008, Vol.75, no 2, pp. 144-54.		
71	Hartman G.D., Fraley M.E., Bilodeau M.T. Kinase insert domain-containing receptor kinase inhibitors as anti-angiogenic agents. Expert Opin Investig Drugs, 2002, Vol.11, no 6, pp. 737-45.		10.1517/13543784.11.6.737
72	Hayashi H., Kume T. Foxc transcription factors directly regulate Dll4 and Hey2 expression by interacting with the VEGF-Notch signaling pathways in endothelial cells. PLoS One, 2008, Vol.3, no 6, pp. e2401.		10.1371/journal.pone.0002401
73	Hellstrom M., Phng L.K., Hofmann J.J., Wallgard E., Coultas L., Lindblom P., Alva J., Nilsson A.K., Karlsson L., Gaiano N., Yoon K., Rossant J., Iruela-Arispe M.L., Kalen M., Gerhardt H., Betsholtz C. Dll4 signalling through		10.1038/nature05571

	Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis. Nature, 2007, Vol.445, no 7129, pp. 776-80.		
74	Hendrikse C.S.E., Theelen P.M.M., van der Ploeg P., Westgeest H.M., Boere I.A., Thijs A.M.J., Ottevanger P.B., van de Stolpe A., Lambrechts S., Bekkers R.L.M., Piek J.M.J. The potential of RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) signaling pathway inhibitors in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol, 2023, Vol.171, no, pp. 83-94.		10.1016/j.ygyno.2023.01.038
75	Herbert S.P., Stainier D.Y. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, Vol.12, no 9, pp. 551-64.		10.1038/nrm3176
76	Hermann C., Assmus B., Urbich C., Zeiher A.M., Dimmeler S. Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: A potent survival signaling cascade		10.1161/01.atv.20.2.402

	for endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, Vol.20, no 2, pp. 402-9.		
77	Hinz M.,Scheidereit C. The IkappaB kinase complex in NF-kappaB regulation and beyond. EMBO Rep, 2014, Vol.15, no 1, pp. 46-61.		10.1002/embr.201337983
78	Hodkinson P.S., Elliott P.A., Lad Y., McHugh B.J., MacKinnon A.C., Haslett C.,Sethi T. Mammalian NOTCH-1 activates beta1 integrins via the small GTPase R-Ras. J Biol Chem, 2007, Vol.282, no 39, pp. 28991-29001.		10.1074/jbc.M703601200
79	Hofer E.,Schweighofer B. Signal transduction induced in endothelial cells by growth factor receptors involved in angiogenesis. Thromb Haemost, 2007, Vol.97, no 3, pp. 355-63.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334501/
80	Holderfield M.T., Henderson Anderson A.M., Kokubo H., Chin M.T., Johnson R.L.,Hughes C.C. HESR1/CHF2 suppresses VEGFR2 transcription		10.1016/j.bbrc.2006.05.177

	independent of binding to E-boxes. Biochem Biophys Res Commun, 2006, Vol.346, no 3, pp. 637-48.		
81	Holmqvist K., Cross M.J., Rolny C., Hagerkvist R., Rahimi N., Matsumoto T., Claesson-Welsh L., Welsh M. The adaptor protein shb binds to tyrosine 1175 in vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 and regulates VEGF-dependent cellular migration. J Biol Chem, 2004, Vol.279, no 21, pp. 22267-75.		10.1074/jbc.M312729200
82	Hong C.C., Peterson Q.P., Hong J.Y., Peterson R.T. Artery/vein specification is governed by opposing phosphatidylinositol-3 kinase and MAP kinase/ERK signaling. Curr Biol, 2006, Vol.16, no 13, pp. 1366-72.		10.1016/j.cub.2006.05.046
83	Hong Y.K., Detmar M. Prox1, master regulator of the lymphatic vasculature		10.1007/s00441-003-0747-8

	phenotype. Cell Tissue Res, 2003, Vol.314, no 1, pp. 85-92.		
84	Hu L., Li K., Lin L., Qian F., Li P., Zhu L., Cai H., You L., Song J., Kok S.H.L., Lee K.K.H., Yang X., Cheng X. Reversine suppresses osteosarcoma cell growth through targeting BMP-Smad1/5/8-mediated angiogenesis. Microvasc Res, 2021, Vol.135, no, pp. 104136.		10.1016/j.mvr.2021.104136
85	Hu X., Xu Q., Wan H., Hu Y., Xing S., Yang H., Gao Y., He Z. PI3K-Akt-mTOR/PFKFB3 pathway mediated lung fibroblast aerobic glycolysis and collagen synthesis in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis. Lab Invest, 2020, Vol.100, no 6, pp. 801-811.		10.1038/s41374-020-0404-9
86	Huang F., Chen Y.G. Regulation of TGF-beta receptor activity. Cell Biosci, 2012, Vol.2, no, pp. 9.		10.1186/2045-3701-2-9
87	Huang J., Xiao J., Fang W., Lu P., Fan Q., Shu Y., Feng J., Zhang S., Ba Y., Zhao Y.,		10.1002/cam4.3771

	Liu Y., Bai C., Bai Y., Tang Y., Song Y., He J. Anlotinib for previously treated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A double-blind randomized phase 2 trial. Cancer Medicine, 2021, Vol.10, no 5, pp. 1681-1689.		
88	Impagnatiello M.-A., Weitzer S., Gannon G., Compagni A., Cotten M., Christofori G. Mammalian Sprouty-1 and -2 Are Membrane-Anchored Phosphoprotein Inhibitors of Growth Factor Signaling in Endothelial Cells. The Journal of Cell Biology, 2001, Vol.152, no 5, pp. 1087-1098.		10.1083/jcb.152.5.1087
89	Ishitani T., Matsumoto K., Chitnis A.B., Itoh M. Nrarp functions to modulate neural-crest-cell differentiation by regulating LEF1 protein stability. Nat Cell Biol, 2005, Vol.7, no 11, pp. 1106-12.		10.1038/ncb1311
90	ahchan N.S., Wang D., Bissell M.J., Luo K. SnoN regulates mammary gland		10.1242/dev.079616

	alveologenesis and onset of lactation by promoting prolactin/Stat5 signaling. Development, 2012, Vol.139, no 17, pp. 3147-56.		
91	Jakobsson L., Franco C.A., Bentley K., Collins R.T., Ponsioen B., Aspalter I.M., Rosewell I., Busse M., Thurston G., Medvinsky A., Schulte-Merker S., Gerhardt H. Endothelial cells dynamically compete for the tip cell position during angiogenic sprouting. Nat Cell Biol, 2010, Vol.12, no 10, pp. 943-53.		10.1038/ncb2103
92	Janku F., Birrer M., Richardson D., Chu C., Goel S., Su Y., Matin B., Kuida K., Ruiz-Soto R., Hamilton E.P. Abstract B055: Phase 1b/2 study of rebastinib (DCC-2036) in combination with paclitaxel: Preliminary safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with advanced or metastatic solid tumors. Molecular Cancer		10.1158/1535-7163.Targ-19-b055

	Therapeutics, 2019, Vol.18, no 12_Supplement, pp. B055-B055.		
93	Javle M., Kelley R.K., Roychowdhury S., Weiss K.H., Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Sadeghi S., Waldschmidt D., Zhu A.X., Goyal L., Borad M., Yong W.P., Borbath I., El-Khoueiry A., Philip P., Moran S., Ye Y., Ising M., Lewis N., Bekaii-Saab T. Updated results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), a selective pan-FGFR kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma containing FGFR2 fusions. Annals of Oncology, 2018, Vol.29, no.		10.1093/annonc/mdy424.030
94	Jeong H.W., Kim I.S. TGF-beta1 enhances betaig-h3-mediated keratinocyte cell migration through the alpha3beta1 integrin and PI3K. J Cell Biochem, 2004, Vol.92, no 4, pp. 770-80.		10.1002/jcb.20110
95	Jiang B.H., Liu L.Z. Role of mTOR in anticancer drug resistance: perspectives		10.1016/j.drug.2008.03.001

	for improved drug treatment. Drug Resist Updat, 2008, Vol.11, no 3, pp. 63-76.		
96	Jie Z., Wang S., Ma Q., Shen Y., Zhao X., Yu H., Xie Z., Jiang C. Pexmetinib suppresses osteoclast formation and breast cancer induced osteolysis via P38/STAT3 signal pathway. Journal of Bone Oncology, 2022, Vol.35, no.		10.1016/j.jbo.2022.100439
97	Jimenez-Uribe A.P., Gomez-Sierra T., Aparicio-Trejo O.E., Orozco-Ibarra M., Pedraza-Chaverri J. Backstage players of fibrosis: NOX4, mTOR, HDAC, and S1P; companions of TGF-beta. Cell Signal, 2021, Vol.87, no, pp. 110123.		10.1016/j.cellsig.2021.110123
98	Jin G., Wang L., Ma J. Inhibiting STAT5 significantly attenuated Ang II-induced cardiac dysfunction and inflammation. European Journal of Pharmacology, 2022, Vol.915, no.		10.1016/j.ejphar.2021.174689
99	Jin Y., Kaluza D., Jakobsson L. VEGF, Notch and TGFbeta/BMPs in regulation		10.1042/BST20140231

	of sprouting angiogenesis and vascular patterning. Biochem Soc Trans, 2014, Vol.42, no 6, pp. 1576-83.		
100	Johnson K.E., Wilgus T.A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. Adv Wound Care (New Rochelle), 2014, Vol.3, no 10, pp. 647-661.		10.1089/wound.2013.0517
101	Jones N., Chen S.H., Sturk C., Master Z., Tran J., Kerbel R.S., Dumont D.J. A unique autophosphorylation site on Tie2/Tek mediates Dok-R phosphotyrosine binding domain binding and function. Mol Cell Biol, 2003, Vol.23, no 8, pp. 2658-68.		10.1128/MCB.23.8.2658-2668.2003
102	Jung S.M., Lee J.H., Park J., Oh Y.S., Lee S.K., Park J.S., Lee Y.S., Kim J.H., Lee J.Y., Bae Y.S., Koo S.H., Kim S.J., Park S.H. Smad6 inhibits non-canonical TGF-beta1 signalling by recruiting the		10.1038/ncomms3562

	deubiquitinase A20 to TRAF6. Nat Commun, 2013, Vol.4, no, pp. 2562.		
103	Kaibuchi K., Kuroda S., Amano M. Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells. Annu Rev Biochem, 1999, Vol.68, no, pp. 459-86.		10.1146/annurev.biochem.68.1.459
104	Kaley T.J., Panageas K.S., Mellinghoff I.K., Nolan C., Gavrilovic I.T., DeAngelis L.M., Abrey L.E., Holland E.C., Lassman A.B. Phase II trial of an AKT inhibitor (perifosine) for recurrent glioblastoma. Journal of Neuro-Oncology, 2019, Vol.144, no 2, pp. 403-407.		10.1007/s11060-019-03243-7
105	Kaley T.J., Panageas K.S., Pentsova E.I., Mellinghoff I.K., Nolan C., Gavrilovic I., DeAngelis L.M., Abrey L.E., Holland E.C., Omuro A., Lacouture M.E., Ludwig E., Lassman A.B. Phase I clinical trial of temsirolimus and perifosine for recurrent glioblastoma. Annals of Clinical and		10.1002/acn3.51009

	Translational Neurology, 2020, Vol.7, no 4, pp. 429-436.		
106	Kelley R.K., Gane E., Assenat E., Siebler J., Galle P.R., Merle P., Hourmand I.O., Cleverly A., Zhao Y., Gueorguieva I., Lahn M., Faivre S., Benhadji K.A., Giannelli G. A Phase 2 Study of Galunisertib (TGF- β 1 Receptor Type I Inhibitor) and Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. Clinical and Translational Gastroenterology, 2019, Vol.10, no 7.		10.14309/ctg.0000000000000056
107	Kim S.W., Yoon S.J., Chuong E., Oyulu C., Wills A.E., Gupta R., Baker J. Chromatin and transcriptional signatures for Nodal signaling during endoderm formation in hESCs. Dev Biol, 2011, Vol.357, no 2, pp. 492-504.		10.1016/j.ydbio.2011.06.009
108	Kim Y.H., Hu H., Guevara-Gallardo S., Lam M.T., Fong S.Y., Wang R.A. Artery and vein size is balanced by Notch and		10.1242/dev.022475

	ephrin B2/EphB4 during angiogenesis. Development, 2008, Vol.135, no 22, pp. 3755-64.		
109	Klein S., de Fougerolles A.R., Blaikie P., Khan L., Pepe A., Green C.D., Koteliansky V.,Giancotti F.G. Alpha 5 beta 1 integrin activates an NF-kappa B-dependent program of gene expression important for angiogenesis and inflammation. Mol Cell Biol, 2002, Vol.22, no 16, pp. 5912-22.		10.1128/MCB.22.16.5912-5922.2002
110	Kobayashi H., Suzuki M., Kanayama N., Nishida T., Takigawa M.,Terao T. CD44 stimulation by fragmented hyaluronic acid induces upregulation of urokinase-type plasminogen activator and its receptor and subsequently facilitates invasion of human chondrosarcoma cells. Int J Cancer, 2002, Vol.102, no 4, pp. 379-89.		10.1002/ijc.10710
111	Kon A., Vindevoghel L., Kouba D.J., Fujimura Y., Uitto J.,Mauviel A.		10.1038/sj.onc.1202495

	Cooperation between SMAD and NF-kappaB in growth factor regulated type VII collagen gene expression. Oncogene, 1999, Vol.18, no 10, pp. 1837-44.		
112	Kopczynski M., Rumienicz I., Kulecka M., Statkiewicz M., Pysniak K., Sandowska-Markiewicz Z., Wojcik-Trechcinska U., Goryca K., Pyziak K., Majewska E., Masiejczyk M., Wojcik-Jaszczynska K., Rzymiski T., Bomsztyk K., Ostrowski J., Mikula M. Selective Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 (ERK1/2) Inhibition by the SCH772984 Compound Attenuates In Vitro and In Vivo Inflammatory Responses and Prolongs Survival in Murine Sepsis Models. International Journal of Molecular Sciences, 2021, Vol.22, no 19.		10.3390/ijms221910204
113	Kouklis P., Konstantoulaki M., Vogel S., Broman M., Malik A.B. Cdc42 regulates the restoration of endothelial barrier		10.1161/01.RES.0000110418.38500.31

	function. Circ Res, 2004, Vol.94, no 2, pp. 159-66.		
114	Kretschmer M., Rudiger D.,Zahler S. Mechanical Aspects of Angiogenesis. Cancers (Basel), 2021, Vol.13, no 19.		10.3390/cancers13194987
115	Kretschmar M., Doody J.,Massague J. Opposing BMP and EGF signalling pathways converge on the TGF-beta family mediator Smad1. Nature, 1997, Vol.389, no 6651, pp. 618-22.		10.1038/39348
116	Kudo F.A., Muto A., Maloney S.P., Pimiento J.M., Bergaya S., Fitzgerald T.N., Westvik T.S., Frattini J.C., Breuer C.K., Cha C.H., Nishibe T., Tellides G., Sessa W.C.,Dardik A. Venous identity is lost but arterial identity is not gained during vein graft adaptation. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, Vol.27, no 7, pp. 1562-71.		10.1161/ATVBAHA.107.143032
117	Lamouille S., Connolly E., Smyth J.W., Akhurst R.J.,Derynck R. TGF-beta-		10.1242/jcs.095299

	induced activation of mTOR complex 2 drives epithelial-mesenchymal transition and cell invasion. J Cell Sci, 2012, Vol.125, no Pt 5, pp. 1259-73.		
118	Landry J.,Huot J. Regulation of actin dynamics by stress-activated protein kinase 2 (SAPK2)-dependent phosphorylation of heat-shock protein of 27 kDa (Hsp27). Biochem Soc Symp, 1999, Vol.64, no, pp. 79-89.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10207622/
119	Larsson H., Klint P., Landgren E.,Claesson-Welsh L. Fibroblast growth factor receptor-1-mediated endothelial cell proliferation is dependent on the Src homology (SH) 2/SH3 domain-containing adaptor protein Crk. J Biol Chem, 1999, Vol.274, no 36, pp. 25726-34.		10.1074/jbc.274.36.25726
120	Lebrin F., Deckers M., Bertolino P.,Ten Dijke P. TGF-beta receptor function in the endothelium. Cardiovasc Res, 2005, Vol.65, no 3, pp. 599-608.		10.1016/j.cardiores.2004.10.036

121	Lebrin F., Goumans M.J., Jonker L., Carvalho R.L., Valdimarsdottir G., Thorikay M., Mummery C., Arthur H.M.,ten Dijke P. Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF-beta/ALK1 signal transduction. EMBO J, 2004, Vol.23, no 20, pp. 4018-28.		10.1038/sj.emboj.7600386
122	Lechuga C.G., Hernandez-Nazara Z.H., Dominguez Rosales J.A., Morris E.R., Rincon A.R., Rivas-Estilla A.M., Esteban-Gamboa A.,Rojkind M. TGF-beta1 modulates matrix metalloproteinase-13 expression in hepatic stellate cells by complex mechanisms involving p38MAPK, PI3-kinase, AKT, and p70S6k. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, Vol.287, no 5, pp. G974-87.		10.1152/ajpgi.00264.2003
123	Lee M.K., Pardoux C., Hall M.C., Lee P.S., Warburton D., Qing J., Smith S.M.,Derynck R. TGF-beta activates Erk MAP kinase signalling through direct		10.1038/sj.emboj.7601818

	phosphorylation of ShcA. EMBO J, 2007, Vol.26, no 17, pp. 3957-67.		
124	Lee N.Y., Golzio C., Gatz C.E., Sharma A., Katsanis N., Blobe G.C. Endoglin regulates PI3-kinase/Akt trafficking and signaling to alter endothelial capillary stability during angiogenesis. Mol Biol Cell, 2012, Vol.23, no 13, pp. 2412-23.		10.1091/mbc.E11-12-0993
125	Lee S.M., Moon J., Redman B.G., Chidiac T., Flaherty L.E., Zha Y., Othus M., Ribas A., Sondak V.K., Gajewski T.F., Margolin K.A. Phase 2 study of RO4929097, a gamma-secretase inhibitor, in metastatic melanoma: SWOG 0933. Cancer, 2014, Vol.121, no 3, pp. 432-440.		10.1002/cncr.29055
126	Leong K.G., Hu X., Li L., Nosedà M., Larrivee B., Hull C., Hood L., Wong F., Karsan A. Activated Notch4 inhibits angiogenesis: role of beta 1-integrin activation. Mol Cell Biol, 2002, Vol.22, no 8, pp. 2830-41.		10.1128/MCB.22.8.2830-2841.2002

127	Leu S.J., Lam S.C.,Lau L.F. Pro-angiogenic activities of CYR61 (CCN1) mediated through integrins alphavbeta3 and alpha6beta1 in human umbilical vein endothelial cells. J Biol Chem, 2002, Vol.277, no 48, pp. 46248-55.		10.1074/jbc.M209288200
128	Li A., Dubey S., Varney M.L., Dave B.J.,Singh R.K. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. J Immunol, 2003, Vol.170, no 6, pp. 3369-76.		10.4049/jimmunol.170.6.3369
129	Li C., Guo B., Bernabeu C.,Kumar S. Angiogenesis in breast cancer: the role of transforming growth factor beta and CD105. Microsc Res Tech, 2001, Vol.52, no 4, pp. 437-49.		10.1002/10970029(20010215)52:4<437::AID-JEMT1029>3.0.CO;2-G
130	Li D., Tang J., Gao R., Lan J., Shen W., Liu Y., Chen Y., Sun H., Yan J., Nie Y.,Luo N. PFKFB4 promotes angiogenesis via IL-6/STAT5A/P-STAT5		10.7150/jca.66773

	signaling in breast cancer. J Cancer, 2022, Vol.13, no 1, pp. 212-224.		
131	Liberati N.T., Datto M.B., Frederick J.P., Shen X., Wong C., Rougier-Chapman E.M., Wang X.F. Smads bind directly to the Jun family of AP-1 transcription factors. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, Vol.96, no 9, pp. 4844-9.		10.1073/pnas.96.9.4844
132	Liu C., Xu P., Lamouille S., Xu J., Derynck R. TACE-mediated ectodomain shedding of the type I TGF-beta receptor downregulates TGF-beta signaling. Mol Cell, 2009, Vol.35, no 1, pp. 26-36.		10.1016/j.molcel.2009.06.018
133	Liu Y., Liu H., Meyer C., Li J., Nadalin S., Konigsrainer A., Weng H., Dooley S., Ten Dijke P. Transforming growth factor-beta (TGF-beta)-mediated connective tissue growth factor (CTGF) expression in hepatic stellate cells requires Stat3 signaling activation. J Biol		10.1074/jbc.M113.478685

	Chem, 2013, Vol.288, no 42, pp. 30708-30719.		
134	Liu Z.J., Shirakawa T., Li Y., Soma A., Oka M., Dotto G.P., Fairman R.M., Velazquez O.C., Herlyn M. Regulation of Notch1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis. Mol Cell Biol, 2003, Vol.23, no 1, pp. 14-25.		10.1128/MCB.23.1.14-25.2003
135	Liu Z.J., Xiao M., Balint K., Soma A., Pinnix C.C., Capobianco A.J., Velazquez O.C., Herlyn M. Inhibition of endothelial cell proliferation by Notch1 signaling is mediated by repressing MAPK and PI3K/Akt pathways and requires MAML1. FASEB J, 2006, Vol.20, no 7, pp. 1009-11.		10.1096/fj.05-4880fje
136	Lobov I.B., Renard R.A., Papadopoulos N., Gale N.W., Thurston G., Yancopoulos G.D., Wiegand S.J. Delta-like ligand 4 (Dll4) is induced by VEGF as a negative		10.1073/pnas.0611206104

	regulator of angiogenic sprouting. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, Vol.104, no 9, pp. 3219-24.		
137	Lopez-Rovira T., Chalaux E., Rosa J.L., Bartrons R., Ventura F. Interaction and functional cooperation of NF-kappa B with Smads. Transcriptional regulation of the junB promoter. J Biol Chem, 2000, Vol.275, no 37, pp. 28937-46.		10.1074/jbc.M909923199
138	Lu C.C., Tsai H.C., Yang D.Y., Wang S.W., Tsai M.H., Hua C.H., Chen K.J., Chen M.Y., Lien M.Y., Tang C.H. The Chemokine CCL4 Stimulates Angiopoietin-2 Expression and Angiogenesis via the MEK/ERK/STAT3 Pathway in Oral Squamous Cell Carcinoma. Biomedicines, 2022, Vol.10, no 7.		10.3390/biomedicines10071612
139	Luo K. Signaling Cross Talk between TGF-beta/Smad and Other Signaling		10.1101/cshperspect.a022137

	Pathways. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, Vol.9, no 1.		
140	Mao R., Fan Y., Mou Y., Zhang H., Fu S., Yang J. TAK1 lysine 158 is required for TGF-beta-induced TRAF6-mediated Smad-independent IKK/NF-kappaB and JNK/AP-1 activation. Cell Signal, 2011, Vol.23, no 1, pp. 222-7.		10.1016/j.cellsig.2010.09.006
141	Martin-Vega A., Cobb M.H. Navigating the ERK1/2 MAPK Cascade. Biomolecules, 2023, Vol.13, no 10.		10.3390/biom13101555
142	Masckauchan T.N., Shawber C.J., Funahashi Y., Li C.M., Kitajewski J. Wnt/beta-catenin signaling induces proliferation, survival and interleukin-8 in human endothelial cells. Angiogenesis, 2005, Vol.8, no 1, pp. 43-51.		10.1007/s10456-005-5612-9
143	Massague J. TGFbeta signalling in context. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, Vol.13, no 10, pp. 616-30.		10.1038/nrm3434

144	Masson-Gadais B., Houle F., Laferriere J., Huot J. Integrin alphavbeta3, requirement for VEGFR2-mediated activation of SAPK2/p38 and for Hsp90-dependent phosphorylation of focal adhesion kinase in endothelial cells activated by VEGF. Cell Stress Chaperones, 2003, Vol.8, no 1, pp. 37-52.		10.1379/1466-1268(2003)8<37:ivrfva>2.0.co;2
145	Master Z., Jones N., Tran J., Jones J., Kerbel R.S., Dumont D.J. Dok-R plays a pivotal role in angiopoietin-1-dependent cell migration through recruitment and activation of Pak. EMBO J, 2001, Vol.20, no 21, pp. 5919-28.		10.1093/emboj/20.21.5919
146	Matsumoto T., Turesson I., Book M., Gerwins P., Claesson-Welsh L. p38 MAP kinase negatively regulates endothelial cell survival, proliferation, and differentiation in FGF-2-stimulated angiogenesis. J Cell Biol, 2002, Vol.156, no 1, pp. 149-60.		10.1083/jcb.200103096

147	Matsuura I., Wang G., He D., Liu F. Identification and characterization of ERK MAP kinase phosphorylation sites in Smad3. Biochemistry, 2005, Vol.44, no 37, pp. 12546-53.		10.1021/bi050560g
148	Means-Powell J.A., Mayer I.A., Ismail-Khan R., Del Valle L., Tonetti D., Abramson V.G., Sanders M.S., Lush R.M., Sorrentino C., Majumder S., Miele L. A Phase Ib Dose Escalation Trial of RO4929097 (a γ -secretase inhibitor) in Combination with Exemestane in Patients with ER + Metastatic Breast Cancer (MBC). Clinical Breast Cancer, 2022, Vol.22, no 2, pp. 103-114.		10.1016/j.clbc.2021.10.013
149	Mechtcheriakova D., Schabbauer G., Lucerna M., Clauss M., De Martin R., Binder B.R., Hofer E. Specificity, diversity, and convergence in VEGF and TNF-alpha signaling events leading to tissue factor up-regulation via EGR-1 in		10.1096/fj.00-0247com

	endothelial cells. FASEB J, 2001, Vol.15, no 1, pp. 230-242.		
150	Mellion M.L., Ronco L., Berends C.L., Pagan L., Brooks S., van Esdonk M.J., van Brummelen E.M.J., Oduyungbo A., Thompson L.A., Hage M., Badrising U.A., Raines S., Tracewell W.G., van Engelen B., Cadavid D., Groeneveld G.J. Phase 1 clinical trial of losmapimod in facioscapulohumeral dystrophy: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and target engagement. British Journal of Clinical Pharmacology, 2021, Vol.87, no 12, pp. 4658-4669.		10.1111/bcp.14884
151	Monteiro H.P., Gruia-Gray J., Peranovich T.M., de Oliveira L.C., Stern A. Nitric oxide stimulates tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase, Src kinase, and mitogen-activated protein kinases in murine fibroblasts. Free Radic Biol Med, 2000, Vol.28, no 2, pp. 174-82.		10.1016/s0891-5849(99)00233-6

152	Monteleone G., Mann J., Monteleone I., Vavassori P., Bremner R., Fantini M., Del Vecchio Blanco G., Tersigni R., Alessandrini L., Mann D., Pallone F., MacDonald T.T. A failure of transforming growth factor-beta1 negative regulation maintains sustained NF-kappaB activation in gut inflammation. J Biol Chem, 2004, Vol.279, no 6, pp. 3925-32.		10.1074/jbc.M303654200
153	Mu Y., Gudey S.K., Landstrom M. Non-Smad signaling pathways. Cell Tissue Res, 2012, Vol.347, no 1, pp. 11-20.		10.1007/s00441-011-1201-y
154	Mueller S.B., Kontos C.D. Tie1: an orphan receptor provides context for angiopoietin-2/Tie2 signaling. J Clin Invest, 2016, Vol.126, no 9, pp. 3188-91.		10.1172/JCI89963
155	Munoz-Chapuli R., Quesada A.R., Angel Medina M. Angiogenesis and signal transduction in endothelial cells. Cell Mol		10.1007/s00018-004-4070-7

	Life Sci, 2004, Vol.61, no 17, pp. 2224-43.		
156	Nakashima K., Yanagisawa M., Arakawa H., Kimura N., Hisatsune T., Kawabata M., Miyazono K., Taga T. Synergistic signaling in fetal brain by STAT3-Smad1 complex bridged by p300. Science, 1999, Vol.284, no 5413, pp. 479-82.		10.1126/science.284.5413.479
157	Nawroth R., Poell G., Ranft A., Kloepe S., Samulowitz U., Fachinger G., Golding M., Shima D.T., Deutsch U., Vestweber D. VE-PTP and VE-cadherin ectodomains interact to facilitate regulation of phosphorylation and cell contacts. EMBO J, 2002, Vol.21, no 18, pp. 4885-95.		10.1093/emboj/cdf497
158	Nosedá M., Chang L., McLean G., Grim J.E., Clurman B.E., Smith L.L., Karsan A. Notch activation induces endothelial cell cycle arrest and participates in contact inhibition: role of p21Cip1 repression.		10.1128/MCB.24.20.8813-8822.2004

	Mol Cell Biol, 2004, Vol.24, no 20, pp. 8813-22.		
159	O'Leary E.M., Tian Y., Nigdelioglu R., Witt L.J., Cetin-Atalay R., Meliton A.Y., Woods P.S., Kimmig L.M., Sun K.A., Gokalp G.A., Mutlu G.M., Hamanaka R.B. TGF-beta Promotes Metabolic Reprogramming in Lung Fibroblasts via mTORC1-dependent ATF4 Activation. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, Vol.63, no 5, pp. 601-612.		10.1165/rcmb.2020-0143OC
160	Ogawa K., Chen F., Kuang C., Chen Y. Suppression of matrix metalloproteinase-9 transcription by transforming growth factor-beta is mediated by a nuclear factor-kappaB site. Biochem J, 2004, Vol.381, no Pt 2, pp. 413-22.		10.1042/BJ20040058
161	Oitzinger W., Hofer-Warbinek R., Schmid J.A., Koshelnick Y., Binder B.R., de Martin R. Adenovirus-mediated expression of a mutant IkappaB kinase 2 inhibits the response of endothelial cells		10.1182/blood.v97.6.1611

	to inflammatory stimuli. Blood, 2001, Vol.97, no 6, pp. 1611-7.		
162	Oliver G., Detmar M. The rediscovery of the lymphatic system: old and new insights into the development and biological function of the lymphatic vasculature. Genes Dev, 2002, Vol.16, no 7, pp. 773-83.		10.1101/gad.975002
163	Orlova V.V., Liu Z., Goumans M.J., ten Dijke P. Controlling angiogenesis by two unique TGF-beta type I receptor signaling pathways. Histol Histopathol, 2011, Vol.26, no 9, pp. 1219-30.		10.14670/HH-26.1219
164	Pan Q., Chantery Y., Liang W.C., Stawicki S., Mak J., Rathore N., Tong R.K., Kowalski J., Yee S.F., Pacheco G., Ross S., Cheng Z., Le Couter J., Plowman G., Peale F., Koch A.W., Wu Y., Bagri A., Tessier-Lavigne M., Watts R.J. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor		10.1016/j.ccr.2006.10.018

	growth. Cancer Cell, 2007, Vol.11, no 1, pp. 53-67.		
165	Papetti M.,Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol, 2002, Vol.282, no 5, pp. C947-70.		10.1152/ajpcell.00389.2001
166	Pei C.Z., Seok J., Kim G.J., Choi B.C.,Baek K.H. Deficiency of HtrA4 in BeWo cells downregulates angiogenesis through IL-6/JAK/STAT3 signaling. Biomed Pharmacother, 2023, Vol.166, no, pp. 115288.		10.1016/j.biopha.2023.115288
167	Pelullo M., Zema S., Nardoza F., Checquolo S., Screpanti I.,Bellavia D. Wnt, Notch, and TGF-beta Pathways Impinge on Hedgehog Signaling Complexity: An Open Window on Cancer. Front Genet, 2019, Vol.10, no, pp. 711.		10.3389/fgene.2019.00711

168	Phng L.K.,Gerhardt H. Angiogenesis: a team effort coordinated by notch. Dev Cell, 2009, Vol.16, no 2, pp. 196-208.		10.1016/j.devcel.2009.01.015
169	Phng L.K., Potente M., Leslie J.D., Babbage J., Nyqvist D., Lobov I., Ondr J.K., Rao S., Lang R.A., Thurston G.,Gerhardt H. Nrarp coordinates endothelial Notch and Wnt signaling to control vessel density in angiogenesis. Dev Cell, 2009, Vol.16, no 1, pp. 70-82.		10.1016/j.devcel.2008.12.009
170	Presta M., Dell'Era P., Mitola S., Moroni E., Ronca R.,Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, Vol.16, no 2, pp. 159-78.		10.1016/j.cytogfr.2005.01.004
171	Qi L., Li X., Zhang F., Zhu X., Zhao Q., Yang D., Hao S., Li T., Li X., Tian T., Feng J., Sun X., Wang X., Gao S., Wang H., Ye J., Cao S., He Y., Wang H.,Wei B. VEGFR-3 signaling restrains the neuron-macrophage crosstalk during neurotropic		10.1016/j.celrep.2023.112489

	viral infection. Cell Rep, 2023, Vol.42, no 5, pp. 112489.		
172	Qin L., Zhang H., Li B., Jiang Q., Lopez F., Min W., Zhou J.H. CCM3 Loss-Induced Lymphatic Defect Is Mediated by the Augmented VEGFR3-ERK1/2 Signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, Vol.41, no 12, pp. 2943-2960.		10.1161/ATVBAHA.121.316707
173	Rahimi R.A., Andrianifahanana M., Wilkes M.C., Edens M., Kottom T.J., Blenis J., Leof E.B. Distinct roles for mammalian target of rapamycin complexes in the fibroblast response to transforming growth factor-beta. Cancer Res, 2009, Vol.69, no 1, pp. 84-93.		10.1158/0008-5472.CAN-08-2146
174	Reineke D.C., Muller-Schweinitzer E., Winkler B., Kunz D., Konerding M.A., Grussenmeyer T., Carrel T.P., Eckstein F.S., Grapow M.T. Rapamycin impairs endothelial cell function in human internal		10.1186/s40001-015-0150-4

	thoracic arteries. Eur J Med Res, 2015, Vol.20, no 1, pp. 59.		
175	Remy I., Montmarquette A., Michnick S.W. PKB/Akt modulates TGF-beta signalling through a direct interaction with Smad3. Nat Cell Biol, 2004, Vol.6, no 4, pp. 358-65.		10.1038/ncb1113
176	Robertson I.B., Rifkin D.B. Regulation of the Bioavailability of TGF-beta and TGF-beta-Related Proteins. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, Vol.8, no 6.		10.1101/cshperspect.a021907
177	Romashkova J.A., Makarov S.S. NF-kappaB is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling. Nature, 1999, Vol.401, no 6748, pp. 86-90.		10.1038/43474
178	Ross K.R., Corey D.A., Dunn J.M., Kelley T.J. SMAD3 expression is regulated by mitogen-activated protein kinase kinase-1 in epithelial and smooth muscle cells. Cell Signal, 2007, Vol.19, no 5, pp. 923-31.		10.1016/j.cellsig.2006.11.008

179	Rossant J.,Howard L. Signaling pathways in vascular development. Annu Rev Cell Dev Biol, 2002, Vol.18, no, pp. 541-73		10.1146/annurev.cellbio.18.012502.105825
180	Rudini N., Felici A., Giampietro C., Lampugnani M., Corada M., Swirsding K., Garre M., Liebner S., Letarte M., ten Dijke P.,Dejana E. VE-cadherin is a critical endothelial regulator of TGF-beta signalling. EMBO J, 2008, Vol.27, no 7, pp. 993-1004.		10.1038/emboj.2008.46
181	Ruegg C.,Mariotti A. Vascular integrins: pleiotropic adhesion and signaling molecules in vascular homeostasis and angiogenesis. Cell Mol Life Sci, 2003, Vol.60, no 6, pp. 1135-57.		10.1007/s00018-003-2297-3
182	Sainson R.C., Aoto J., Nakatsu M.N., Holderfield M., Conn E., Koller E.,Hughes C.C. Cell-autonomous notch signaling regulates endothelial cell branching and proliferation during		10.1096/fj.04-3172fje

	vascular tubulogenesis. FASEB J, 2005, Vol.19, no 8, pp. 1027-9.		
183	Sakurai Y., Ohgimoto K., Kataoka Y., Yoshida N., Shibuya M. Essential role of Flk-1 (VEGF receptor 2) tyrosine residue 1173 in vasculogenesis in mice. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, Vol.102, no 4, pp. 1076-81.		10.1073/pnas.0404984102
184	Sato Y., Watanabe T., Saito D., Takahashi T., Yoshida S., Kohyama J., Ohata E., Okano H., Takahashi Y. Notch mediates the segmental specification of angioblasts in somites and their directed migration toward the dorsal aorta in avian embryos. Dev Cell, 2008, Vol.14, no 6, pp. 890-901		10.1016/j.devcel.2008.03.024
185	Sawano A., Takahashi T., Yamaguchi S., Shibuya M. The phosphorylated 1169-tyrosine containing region of flt-1 kinase (VEGFR-1) is a major binding site for PLCgamma. Biochem Biophys Res		10.1006/bbrc.1997.7327

	Commun, 1997, Vol.238, no 2, pp. 487-91.		
186	Schmucker D., Zipursky S.L. Signaling downstream of Eph receptors and ephrin ligands. Cell, 2001, Vol.105, no 6, pp. 701-4.		10.1016/s0092-8674(01)00391-9
187	Senger D.R., Perruzzi C.A., Streit M., Koteliansky V.E., de Fougères A.R., Detmar M. The alpha(1)beta(1) and alpha(2)beta(1) integrins provide critical support for vascular endothelial growth factor signaling, endothelial cell migration, and tumor angiogenesis. Am J Pathol, 2002, Vol.160, no 1, pp. 195-204.		10.1016/s0002-9440(10)64363-5
188	Seoane J., Le H.V., Massagué J. Myc suppression of the p21(Cip1) Cdk inhibitor influences the outcome of the p53 response to DNA damage. Nature, 2002, Vol.419, no 6908, pp. 729-34.		10.1038/nature01119

189	Seoane J., Le H.V., Shen L., Anderson S.A., Massague J. Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation. Cell, 2004, Vol.117, no 2, pp. 211-23.		10.1016/s0092-8674(04)00298-3
190	Shan L., Ding Y., Fu Y., Zhou L., Dong X., Chen S., Wu H., Nai W., Zheng H., Xu W., Bai X., Jia C., Dai M. mTOR Overactivation in Mesenchymal cells Aggravates CCl(4)- Induced liver Fibrosis. Sci Rep, 2016, Vol.6, no, pp. 36037.		10.1038/srep36037
191	Shao E.S., Lin L., Yao Y., Bostrom K.I. Expression of vascular endothelial growth factor is coordinately regulated by the activin-like kinase receptors 1 and 5 in endothelial cells. Blood, 2009, Vol.114, no 10, pp. 2197-206.		10.1182/blood-2009-01-199166
192	Shawber C.J., Funahashi Y., Francisco E., Vorontchikhina M., Kitamura Y., Stowell S.A., Borisenko V., Feirt N.,		10.1172/JCI24311

	Podgrabinska S., Shiraishi K., Chawengsaksophak K., Rossant J., Accili D., Skobe M., Kitajewski J. Notch alters VEGF responsiveness in human and murine endothelial cells by direct regulation of VEGFR-3 expression. J Clin Invest, 2007, Vol.117, no 11, pp. 3369-82.		
193	Shi M., Zhu J., Wang R., Chen X., Mi L., Walz T., Springer T.A. Latent TGF-beta structure and activation. Nature, 2011, Vol.474, no 7351, pp. 343-9.		10.1038/nature10152
194	Shibuya M., Hirai S., Seto M., Satoh S.-i., Ohtomo E. Effects of fasudil in acute ischemic stroke: Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. Journal of the Neurological Sciences, 2005, Vol.238, no 1-2, pp. 31-39.		10.1016/j.jns.2005.06.003
195	Shtutman M., Zhurinsky J., Simcha I., Albanese C., D'Amico M., Pestell R., Ben-Ze'ev A. The cyclin D1 gene is a target of the beta-catenin/LEF-1 pathway. Proc		10.1073/pnas.96.10.5522

	Natl Acad Sci U S A, 1999, Vol.96, no 10, pp. 5522-7.		
196	Si X., Zhang L., Wang H., Zhang X., Wang M., Han B., Li K., Wang Q., Shi J., Wang Z., Cheng Y., He J., Shi Y., Chen W., Wang X., Luo Y., Nan K., Jin F., Li B., Chen Y., Zhou J., Wang D. Quality of life results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center phase III trial of anlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2018, Vol.122, no, pp. 32-37.		10.1016/j.lungcan.2018.05.013
197	Siekmann A.F., Covassin L., Lawson N.D. Modulation of VEGF signalling output by the Notch pathway. Bioessays, 2008, Vol.30, no 4, pp. 303-13.		10.1002/bies.20736
198	Singh S.P., Pathuri G., Asch A., Cholewa B., Shoemaker R., Rao C.V., Madka V. Abstract 5255: Effect of STAT3 inhibitors, TTI-101 and SH5-07, against bladder cancer in preclinical 3D tumor		10.1158/1538-7445.Am2023-5255

	models. Cancer Research, 2023, Vol.83, no 7_Supplement, pp. 5255-5255.		
199	Sjolund J., Bostrom A.K., Lindgren D., Manna S., Moustakas A., Ljungberg B., Johansson M., Fredlund E., Axelson H. The notch and TGF-beta signaling pathways contribute to the aggressiveness of clear cell renal cell carcinoma. PLoS One, 2011, Vol.6, no 8, pp. e23057.		10.1371/journal.pone.0023057
200	Soga N., Namba N., McAllister S., Cornelius L., Teitelbaum S.L., Dowdy S.F., Kawamura J., Hruska K.A. Rho family GTPases regulate VEGF-stimulated endothelial cell motility. Exp Cell Res, 2001, Vol.269, no 1, pp. 73-87.		10.1006/excr.2001.5295
201	Sorrentino A., Thakur N., Grimsby S., Marcusson A., von Bulow V., Schuster N., Zhang S., Heldin C.H., Landstrom M. The type I TGF-beta receptor engages TRAF6 to activate TAK1 in a receptor		10.1038/ncb1780

	kinase-independent manner. Nat Cell Biol, 2008, Vol.10, no 10, pp. 1199-207.		
202	Sturtzel C. Endothelial Cells. Adv Exp Med Biol, 2017, Vol.1003, no, pp. 71-91.		10.1007/978-3-319-57613-8_4
203	Sun X.F., Sun X.H., Cheng S.F., Wang J.J., Feng Y.N., Zhao Y., Yin S., Hou Z.M., Shen W.,Zhang X.F. Interaction of the transforming growth factor-beta and Notch signaling pathways in the regulation of granulosa cell proliferation. Reprod Fertil Dev, 2016, Vol.28, no 12, pp. 1873-1881.		10.1071/RD14398
204	Syed Y.Y. Anlotinib: First Global Approval. Drugs, 2018, Vol.78, no 10, pp. 1057-1062.		10.1007/s40265-018-0939-x
205	Takekawa M., Tatebayashi K., Itoh F., Adachi M., Imai K.,Saito H. Smad-dependent GADD45beta expression mediates delayed activation of p38 MAP kinase by TGF-beta. EMBO J, 2002, Vol.21, no 23, pp. 6473-82.		10.1093/emboj/cdf643

206	Tallquist M.,Kazlauskas A. PDGF signaling in cells and mice. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, Vol.15, no 4, pp. 205-13.		10.1016/j.cytogfr.2004.03.003
207	Testa J.R.,Bellacosa A. AKT plays a central role in tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, Vol.98, no 20, pp. 10983-5.		10.1073/pnas.211430998
208	Thompson N.L., Flanders K.C., Smith J.M., Ellingsworth L.R., Roberts A.B.,Sporn M.B. Expression of transforming growth factor-beta 1 in specific cells and tissues of adult and neonatal mice. J Cell Biol, 1989, Vol.108, no 2, pp. 661-9.		10.1083/jcb.108.2.661
209	Tran J., Master Z., Yu J.L., Rak J., Dumont D.J.,Kerbel R.S. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, Vol.99, no 7, pp. 4349-54.		10.1073/pnas.072586399

210	Trindade A., Kumar S.R., Scehnet J.S., Lopes-da-Costa L., Becker J., Jiang W., Liu R., Gill P.S., Duarte A. Overexpression of delta-like 4 induces arterialization and attenuates vessel formation in developing mouse embryos. Blood, 2008, Vol.112, no 5, pp. 1720-9.		10.1182/blood-2007-09-112748
211	Turner N., Howell S., Jhaveri K., Gomez H., Toi M., Hu X., Loibl S., Rugo H.S., Ni P., De Bruin E., Orbegoso C.M.A.A., Schiavon G., Foxley A., Oliveira M. 350TiP A phase III trial of capivasertib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant in patients with HR+/HER2– breast cancer (CAPItello-291). Annals of Oncology, 2020, Vol.31, no, pp. S388-S389.		10.1016/j.annonc.2020.08.452
212	Udan R.S., Culver J.C., Dickinson M.E. Understanding vascular development. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2013, Vol.2, no 3, pp. 327-46.		10.1002/wdev.91

213	Umemura A., Park E.J., Taniguchi K., Lee J.H., Shalapour S., Valasek M.A., Aghajan M., Nakagawa H., Seki E., Hall M.N., Karin M. Liver damage, inflammation, and enhanced tumorigenesis after persistent mTORC1 inhibition. Cell Metab, 2014, Vol.20, no 1, pp. 133-44.		10.1016/j.cmet.2014.05.001
214	Valdembri D., Serini G., Vacca A., Ribatti D., Bussolino F. In vivo activation of JAK2/STAT-3 pathway during angiogenesis induced by GM-CSF. FASEB J, 2002, Vol.16, no 2, pp. 225-7.		10.1096/fj.01-0633fje
215	Vandekeere S., Dewerchin M., Carmeliet P. Angiogenesis Revisited: An Overlooked Role of Endothelial Cell Metabolism in Vessel Sprouting. Microcirculation, 2015, Vol.22, no 7, pp. 509-17.		10.1111/micc.12229
216	Vicari R.M., Chaitman B., Keefe D., Smith W.B., Chrysant S.G., Tonkon M.J., Bittar N., Weiss R.J., Morales-Ballejo		10.1016/j.jacc.2005.07.047

	H.,Thadani U. Efficacy and Safety of Fasudil in Patients With Stable Angina. Journal of the American College of Cardiology, 2005, Vol.46, no 10, pp. 1803-1811.		
217	Walsh K.A., Kastrappis G., Fifis T., Paolini R., Christophi C.,Perini M.V. SAR131675, a VEGFR3 Inhibitor, Modulates the Immune Response and Reduces the Growth of Colorectal Cancer Liver Metastasis. Cancers, 2022, Vol.14, no 11.		10.3390/cancers14112715
218	Wang C., Deng L., Hong M., Akkaraju G.R., Inoue J.,Chen Z.J. TAK1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK. Nature, 2001, Vol.412, no 6844, pp. 346-51.		10.1038/35085597
219	Wang L., Zeng H., Wang P., Soker S.,Mukhopadhyay D. Neuropilin-1-mediated vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-dependent endothelial cell migration. J		10.1074/jbc.M310047200

	Biol Chem, 2003, Vol.278, no 49, pp. 48848-60.		
220	Wang M., Zhou X., Jiang Z., Wang J. Angiogenesis Inhibitor ZM 306416 Reduces Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice Induced by High-Fat Diet. Journal of Biomaterials and Tissue Engineering, 2022, Vol.12, no 6, pp. 1156-1163.		10.1166/jbt.2022.3027
221	Wang X., Ding X., Yan J., Lu Z., Cao H., Ni X., Ying Y. STAT5 inhibitor attenuates atherosclerosis via inhibition of inflammation: the role of STAT5 in atherosclerosis. Am J Transl Res, 2021, Vol.13, no 3, pp. 1422-1431.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841667/
222	Watabe T., Nishihara A., Mishima K., Yamashita J., Shimizu K., Miyazawa K., Nishikawa S., Miyazono K. TGF-beta receptor kinase inhibitor enhances growth and integrity of embryonic stem cell-		10.1083/jcb.200305147

	derived endothelial cells. J Cell Biol, 2003, Vol.163, no 6, pp. 1303-11.		
223	Wise-Draper T.M., Moorthy G., Salkeni M.A., Karim N.A., Thomas H.E., Mercer C.A., Beg M.S., O’Gara S., Olowokure O., Fathallah H., Kozma S.C., Thomas G., Rixe O., Desai P., Morris J.C. A Phase Ib Study of the Dual PI3K/mTOR Inhibitor Dactolisib (BEZ235) Combined with Everolimus in Patients with Advanced Solid Malignancies. Targeted Oncology, 2017, Vol.12, no 3, pp. 323-332.		10.1007/s11523-017-0482-9
224	Wong C., Rougier-Chapman E.M., Frederick J.P., Datto M.B., Liberati N.T., Li J.M., Wang X.F. Smad3-Smad4 and AP-1 complexes synergize in transcriptional activation of the c-Jun promoter by transforming growth factor beta. Mol Cell Biol, 1999, Vol.19, no 3, pp. 1821-30.		10.1128/MCB.19.3.1821
225	Wu D., Tao J., Xu B., Qing W., Li P., Lu Q., Zhang W. Phosphatidylinositol 3-		10.1159/000322986

	Kinase Inhibitor LY294002 Suppresses Proliferation and Sensitizes Doxorubicin Chemotherapy in Bladder Cancer Cells. <i>Urologia Internationalis</i> , 2011, Vol.86, no 3, pp. 346-354.		
226	Wu L.W., Mayo L.D., Dunbar J.D., Kessler K.M., Baerwald M.R., Jaffe E.A., Wang D., Warren R.S., Donner D.B. Utilization of distinct signaling pathways by receptors for vascular endothelial cell growth factor and other mitogens in the induction of endothelial cell proliferation. <i>J Biol Chem</i> , 2000, Vol.275, no 7, pp. 5096-103.		10.1074/jbc.275.7.5096
227	Wullschleger S., Loewith R., Hall M.N. TOR signaling in growth and metabolism. <i>Cell</i> , 2006, Vol.124, no 3, pp. 471-84.		10.1016/j.cell.2006.01.016
228	Xia Z.P., Sun L., Chen X., Pineda G., Jiang X., Adhikari A., Zeng W., Chen Z.J. Direct activation of protein kinases by		10.1038/nature08247

	unanchored polyubiquitin chains. Nature, 2009, Vol.461, no 7260, pp. 114-9.		
229	Yap T.A., Vieito M., Baldini C., Sepulveda-Sanchez J.M., Kondo S., Simonelli M., Cosman R., van der Westhuizen A., Atkinson V., Carpentier A.F., Lohr M., Redman R., Mason W., Cervantes A., Le Rhun E., Ochsenreither S., Warren L., Zhao Y., Callies S., Estrem S.T., Man M., Gandhi L., Avsar E., Melisi D. First-In-Human Phase I Study of a Next-Generation, Oral, TGFbeta Receptor 1 Inhibitor, LY3200882, in Patients with Advanced Cancer. Clin Cancer Res, 2021, Vol.27, no 24, pp. 6666-6676.		10.1158/1078-0432.CCR-21-1504
230	Yeh Y.Y., Chiao C.C., Kuo W.Y., Hsiao Y.C., Chen Y.J., Wei Y.Y., Lai T.H., Fong Y.C., Tang C.H. TGF-beta1 increases motility and alphavbeta3 integrin up-regulation via PI3K, Akt and NF-kappaB-dependent pathway in human chondrosarcoma cells. Biochem		10.1016/j.bcp.2007.11.017

	Pharmacol, 2008, Vol.75, no 6, pp. 1292-301.		
231	Zech B., Kohl R., von Knethen A., Brune B. Nitric oxide donors inhibit formation of the Apaf-1/caspase-9 apoptosome and activation of caspases. Biochem J, 2003, Vol.371, no Pt 3, pp. 1055-64.		10.1042/BJ20021720
232	Zeller P.J., Skalak T.C., Ponce A.M., Price R.J. In vivo chemotactic properties and spatial expression of PDGF in developing mesenteric microvascular networks. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, Vol.280, no 5, pp. H2116-25.		10.1152/ajpheart.2001.280.5.H2116
233	Zhang L., Zhou F., Drabsch Y., Gao R., Snaar-Jagalska B.E., Mickanin C., Huang H., Sheppard K.A., Porter J.A., Lu C.X., ten Dijke P. USP4 is regulated by AKT phosphorylation and directly deubiquitylates TGF-beta type I receptor. Nat Cell Biol, 2012, Vol.14, no 7, pp. 717-26.		10.1038/ncb2522

234	Zhang Y.E. Non-Smad Signaling Pathways of the TGF-beta Family. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, Vol.9, no 2.		10.1101/cshperspect.a022129
235	Zhao L., Zhu Z., Yao C., Huang Y., Zhi E., Chen H., Tian R., Li P., Yuan Q., Xue Y., Wan Z., Yang C., Gong Y., He Z., Li Z. VEGFC/VEGFR3 Signaling Regulates Mouse Spermatogonial Cell Proliferation via the Activation of AKT/MAPK and Cyclin D1 Pathway and Mediates the Apoptosis by affecting Caspase 3/9 and Bcl-2. Cell Cycle, 2018, Vol.17, no 2, pp. 225-239.		10.1080/15384101.2017.1407891
236	Zheng C., Huang J., Xu G., Li W., Weng X., Zhang S. The Notch signaling pathway in desmoid tumor: Recent advances and the therapeutic prospects. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, Vol.1870, no 1, pp. 166907.		10.1016/j.bbadis.2023.166907