

Mitojenle etkinleşen protein kinazların heterotrimerik G proteinleri ile düzenlenmesi

[Regulation of mitogen activated protein kinases through heterotrimeric G proteins]

Bahire Küçükkaya¹,
Lale Afrasyap²

¹Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul

²Çınar Ekrembey Sok No 4/6, Temel Onkolog, İstanbul

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Prof.Dr.:Lale Afrasyap

Çınar. Ekrembey Sok No 4/6
Küçükyalı-Istanbul
E-posta. laledr@yahoo.com

Kayıt Tarihi : 4 Haziran 2012; Kabul Tarihi : 3 Mart 2013

[Registered: 4 June 2012; Accepted: 3 March 2013]

ÖZET

G proteinleri olarak bilinen heterotrimerik G proteinleri α , β ve γ alt birimlerinden oluşur. G protein aracılı sinyal iletimi memeli organizmasındaki tüm hücrelerde kullanılır ve duyuşal bilginin algılanması, sinaptik iletimin düzenlenmesi, hormon serbestlenmesi ve etkileri, hücre kasılmasının ve göçünün düzenlenmesi, hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesi gibi farklı fizyolojik fonksiyonlar ile ilişkilidir. G proteinlerinin, α alt birimleri amino asit benzerliklerine göre temel olarak G_s , G_i , G_q , ve G_{12} olmak üzere dört aileye ayrılır. G proteinleri enzimler, iyon kanalları ve küçük GTPaz' lar gibi aşağı efektör moleküllerini uyarak, mitojenle-etkinleşen protein kinazlar da dahil pek çok sinyal yolağını düzenlerler. Mitojenle-etkinleşen protein kinaz ailesi gen ekspresyonu, hücre bölünmesi, hücre canlılığı, apoptoz, metabolizma, farklılaşma ve motilite ile ilişkili süreçlerin kontrolündeki sinyal iletimi yollarını oluştururlar. Mitojenle-etkinleşen protein kinaz ailesi, klasik mitojenle-etkinleşen protein kinazlar olarak adlandırılan ERK1/2, c-Jun N-terminal kinazlar 1, 2 ve 3, p38MAPK α , β , γ ve δ ve ERK5 ile atipik mitojenle-etkinleşen protein kinazlar olarak adlandırılan ERK3, ERK4 NLK ve ERK7 MAPK' ları içerir. Mitojenle-etkinleşen protein kinaz yollarının her biri en üstteki kinazdan itibaren sırasıyla; mitojenle-etkinleşen protein kinaz kinaz kinaz, mitojenle-etkinleşen protein kinaz kinaz, ve mitojenle-etkinleşen protein kinaz olmak üzere üç farklı kinazı içerir.

Anahtar Kelimeler: Heterotrimerik G proteinleri, G proteinleri, Mitojenle etkinleşen protein kinaz, MAP Kinaz, MAPK

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

ABSTRACT

Heterotrimeric G proteins are known as G proteins, consist of α , β , and γ subunits. G protein mediated signaling is employed by virtually all cells in the mammalian organism and is centrally involved in diverse physiological functions such as perception of sensory information, modulation of synaptic transmission, hormone release and actions, regulation of cell contraction and migration, or cell growth and differentiation. The amino acid identity of the α subunits has been used as basis for the classification of G proteins into four families G_s , G_i , G_q , and G_{12} . G proteins stimulate distinct downstream effectors including enzymes, ion channels and small GTPase, thus regulating multiple signaling pathways including those involved in the activation of mitogen-activated protein kinase pathways. Mitogen-activated protein kinases are a family that constitute signaling pathways involved in processes that control gene expression, cell division, cell survival, apoptosis, metabolism, differentiation and motility. The mitogen-activated protein kinase family includes ERK1/2, c-Jun N-terminal kinazlar 1, 2 ve 3, p38MAPK α , β , γ , and δ , and ERK5 as classical mitogen-activated protein kinases, and ERK3, ERK4 NLK, and ERK7 as atypical mitogen-activated protein kinases. Each of mitogen-activated protein kinase pathways consists of three distinct kinases, namely an upstream respectively; mitogen-activated protein kinase kinase kinase, mitogen-activated protein kinase kinase and mitogen-activated protein kinase

Key Words: Heterotrimeric G proteins, G proteins, Mitogen activated protein kinase, MAP Kinase, MAPK

Conflict of Interest: Authors declare no conflict of interest.

Giriş

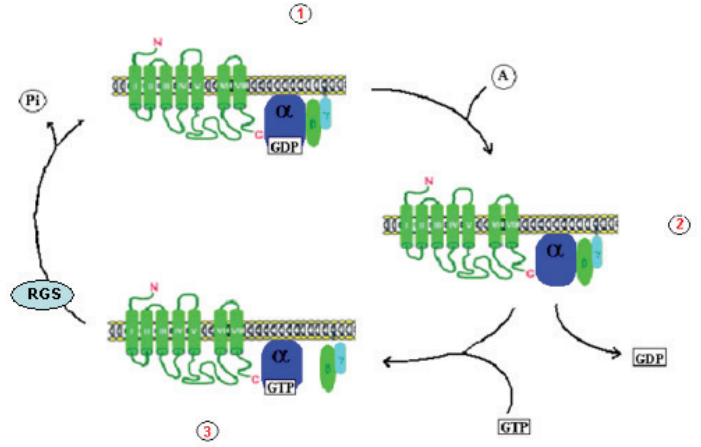
Heterotrimerik G Proteinleri (G proteinleri)

Ökaryotik organizmalardaki hücreler pek çok fiziksel ve kimyasal uyarılarla (sinyallerle) karşı karşıya kalırlar. Hücrelerin bu uyarılara yanıt oluşturması özgün reseptörlerin ekspresyonuna bağlıdır. Bu reseptörlerin bazıları hücre içi reseptörler, birçoğu da hücre zarını yedi kez kat eden reseptör proteinleridir [1,2]. G proteinleri ile kenetlenen bu reseptörlere, serpentin veya heptahelikal reseptörler adı verilir. Bu reseptör ailesi klasik G protein kenetli reseptör (GPCR) ler olarak tanımlanır. Bununla birlikte son birkaç yıldır, heptahelikal veya serpentin olmayan bir grup reseptör veya proteinin, bazı biyolojik etkilerinin bir kısmını G proteinlerinin aracılığı ile gerçekleştirdikleri belirlenmiştir. Bu reseptörler, hücre dışı bir ligand bağlama bölgesi, bir transmembran bölge ve bir sitozolik bölgeye sahiptirler. Hücre zarını bir kez kat eden ve protein tirozin kinaz etkinliğine sahip bu reseptörler, klasik olmayan GPCR' ler olarak tanımlanırlar [3-5].

G proteinleri aracılığıyla gerçekleşen olaylar dizisi, duysal algılama, nöronal etkinlik, hormonal etkinlik, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi çeşitli sistemlerin düzenlenmesi ile sonuçlanır (3). G-protein-aracılı sinyal sistemlerinin çeşitliliğinin temelinde, G proteinlerinin modüler yapısı ve birçok alt tiplerin varlığı yatar. Bugüne değin 21α , 6β ve 13γ alt birimi tanımlanmıştır [6,7]. Molekül ağırlıkları 39-52 kDa arasında değişen G proteinlerinin α alt birimleri iki bölgeyi içerir; 1) Guanozin üç fosfat (GTP) bağlanmasından ve hidrolizlenmesinden sorumlu bölge 2) G proteinin göbeğinde GTP'nin gömülü bulunduğu helikal bölgedir. Helikal bölge reseptör-efektör-G protein kenetlenmesiyle ilişkilidir. G proteinlerinin reseptör ve efektör ile etkileşimlerinden sorumlu β alt birimlerinin molekül ağırlığı 35-39 kDa, γ alt birimlerinin molekül ağırlığı ise 7-8 kDa arasında değişir [8-10].

G proteinlerinin α alt birimleri amino asit dizilerinin benzerliğine göre $G\alpha_s$, $G\alpha_{i/o}$, $G\alpha_{q/11}$ ve $G\alpha_{12/13}$ olmak üzere dört aileye ayrılır [3,5-9]. Dokuların hepsinde bulunan adenilat siklaz sistemi ile retinal çubuk dış segmentlerinde bulunan 3,5-çembersel guanozin bir fosfat (cGMP) fosfodiesteraz yolları, G protein-reseptör ve G protein-efektör etkileşimlerinin anlaşılmasında model olarak kullanılmıştır [8-12].

G proteinleri inaktif (sessiz) durumdayken α alt birimi, $\beta\gamma$ kompleksi ve guanozin iki fosfat (GDP) birbirine bağlıdır (Şekil 1). Dinlenme durumunda G proteinin α alt birimine GDP bağlı iken, G proteini hücre dışı reseptörle ya da hücre içi efektör sistemleri ile etkileşim halinde değildir. Bir sinyal molekülünün uygun G protein kenetli reseptöre bağlanmasıyla reseptör uyarılarak, α alt biriminin guanin nükleotid bağlama bölgesinden GDP'nin serbestlenmesine ve yerine GTP'nin bağlanmasına yol açar. GTP'nin bağlanması, G proteininde yapısal değişikliğe neden olur; GTP bağlı α alt birimi ve $\beta\gamma$



Şekil 1. Heterotrimerik G proteinlerinde GTP döngüsü

1. G proteini sessiz durumda iken, $\alpha\beta$ ve γ olmak üzere üç polipeptitten oluşan bir heterotrimer halinde hücre zarının sitoplazmik yüzünde gömülüdür ve α -altbirimine GDP bağlıdır. 2. Bir sinyal molekülünün (ligandın) G protein kenetli reseptöre bağlanmasıyla reseptör ile G proteini bir araya gelerek, α -altbiriminin guanin nükleotid bağlama bölgesinden GDP ayrılır ve yerine GTP bağlanır. G proteinine GTP'nin bağlanmasıyla G proteini uyarılmış duruma geçer. 3. GTP'nin bağlanması G proteininde yapısal değişikliğe yol açtığından G proteini reseptör-ligand kompleksinden ayrılır. Bu durum ligandın reseptöre ilgisini azalttığından, yakınındaki diğer G proteini ile ilişki kurabilir. Ayrıca, bu bağlanma α -altbiriminin $\beta\gamma$ -dimerine olan ilgisini de azaltır. α -GTP kompleksi bir efektör molekülüyle ilişkiye geçer

dimeri birbirinden ayrılır. Etkilenen G proteininin α alt birimi ile $\beta\gamma$ kompleksi, iyon kanalları ve/veya enzimler gibi efektörlerin etkinliğini düzenlerler [13-16].

Guanozin üç fosfataz (GTPaz) etkinliğine sahip olan G protein α alt birimi, GTP'yi GDP ve inorganik fosfata (Pi) hidrolizler. GTPaz'ı uyarıcı protein (GAP) ler GTP hidroliz hızını düzenleyebilirler. Oldukça yavaş seyreden GTP hidrolizi, efektör α alt birim kompleksinin ayrılması ile düzenleyici sinyalin sonlanmasına neden olur. GDP bağlı α alt birimi ile $\beta\gamma$ alt birimleri bir araya gelerek inaktif G proteinini oluşturur ve uyarılmış reseptör varlığında yeni bir döngüye girebilir. G proteinlerinin uyarılmasında hız belirleyici aşama, nükleotid bağlama cebinden GDP'nin serbestlenmesidir. GDP, heterotrimerik G proteininden $G\alpha$ alt birimi tipine göre değişen bir hızda kendiliğinden salıverilir.

G protein α alt biriminin GTPaz etkinliğini düzenleyen proteinlere, G protein sinyalini düzenleyici proteinler (RGS) adı verilir. RGS ailesinin 30' dan fazla üyesi ve hepsinde ortak olan RGS bölgesi bulunur. RGS bölgesi α alt birimine bağlanıp GTPaz'ı uyararak, GTP hidroliz hızını düzenler. Normalde yavaş olan GTP hidrolizi, RGS proteinin bağlanması ile olarak görev yaparlar [17,18]. $\beta\gamma$ dimeri de bazı durumlarda iyon kanalı gibi bir efektör molekülünün fonksiyonunu düzenleyebilir [10,18].

Mitojenle-Etkinleşen Protein Kinaz (MAPK) lar

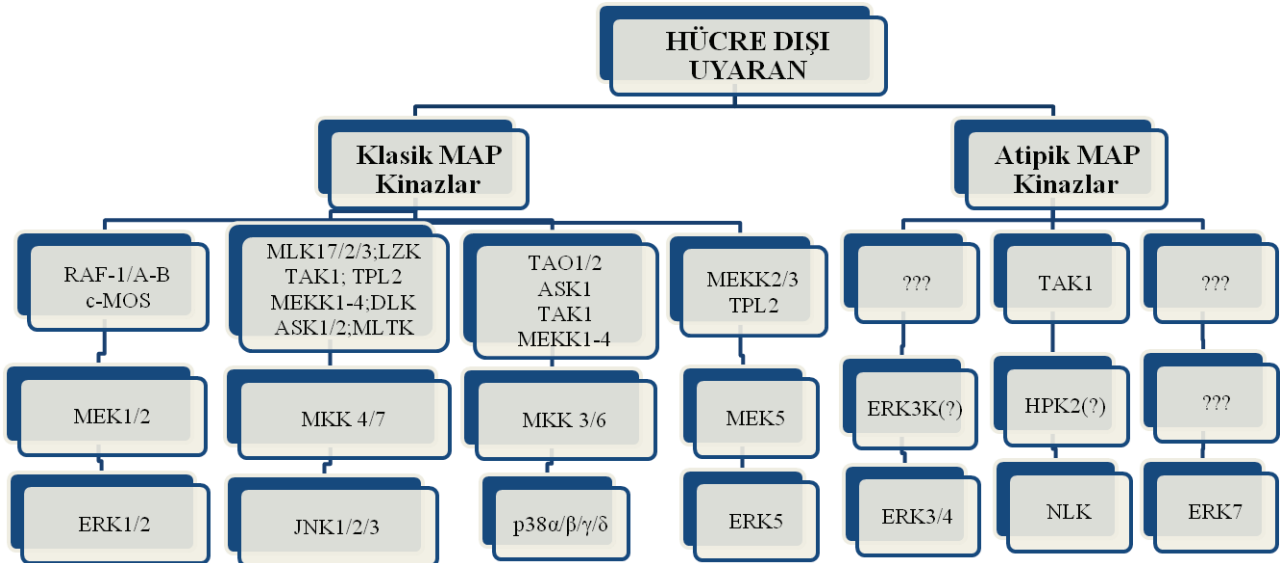
Tüm ökaryotik hücrelerde bulunan MAPK enzimleri, farklı reseptörler tarafından alınan mitojenik uyarıların keşişme ve/veya birleşme noktalarıdır [1]. Sitoplazmada bulunan bu proteinler hücre zarından çekirdeğe bilgi aktarılmasında önem taşımaktadır. Bu sitoplazmik proteinler hücre içindeki diğer proteinlerin, serin(Ser)/treonin(Thr) amino asitlerine fosfat gruplarını aktararak etkinliklerini düzenleyebilirler. İnsan genomunda şimdiye kadar 14 MAPK geni ve 7 farklı MAPK sinyal iletimi yolağı belirlenmiştir [19-21]. MAPK ailesi; gen ekspresyonu, hücre bölünmesi, hücre canlılığı, apoptoz, metabolizma, farklılaşma ve motilite ile ilişkili süreçlerin kontrolündeki sinyal iletimi yollarını oluştururlar [19]. MAPK ailesi, klasik MAPK' lar olarak adlandırılan dış sinyal düzenleyici kinaz (ERK)1/2, c-Jun N-terminal kinaz (JNK)' lar, p38MAPK' lar ve ERK5 ile atipik MAPK' lar olarak bilinen ERK3, ERK4, nemo benzeri kinaz (NLK) ve ERK7 MAPK' larını içerir. Klasik MAPK' larda Thr ve Tyr etkinleşme amino asit dizisi (Thr-X-Tyr) korunurken, atipik MAPK' larda bu amino asit dizileri bulunmamaktadır (Şekil 2) [19,22]. Yapılan araştırmalarda, MAPK ailesinin evrim boyunca korunmuş MAPK, MAPK kinaz (MAP2K) ve MAPK kinaz kinaz (MAP3K) olmak üzere üç kinazdan oluştuğu gözlenmiştir [23]. Her bir MAPK kaskadı bu üç kinaz ile çalışır. Bir serin treonin kinaz olan MAPK, MAP2K ile etkinleşir. MAP2K "ikili özgün" bir kinazdır ve hedef MAPK' da bulunan Thr-X-Tyr amino asit dizisini Ser/Thr ve Tyr bölgelerinin her ikisini de fosforiller. He-

def MAPK' ın Thr-X-Tyr amino asit dizisindeki X yerine ERK1/2' de glutamik asit (Glu), JNK' da prolin(Pro) ve p38' de glisin(Gly) bulunur. MAPK' ın fosforillenmesi yapısal bir değişim ile sonuçlanır. MAPK' lar bir üstündeki kinazlar tarafından fosforillenmedikçe etkinleşmezler (Şekil 3) [20,24].

Büyüme faktörleri, sıçan sarkoma virüsü (Ras), hücre bölünme siklus 42 (CDC42) ve Ras ilişkili protein (Rac) gibi küçük GTPaz' ları uyarır. Uyarılan küçük GTPaz' lar en üstteki MAPK kinaz kinaz kinaz (MAP4K)' ı etkinleştirdiğinde, MAP3K, MAP2K ve MAPK' ları fosforilleyerek MAPK kaskadları çalışır. Etkinleşen MAPK' lar sitozolden çekirdeğe geçerek çeşitli transkripsiyon faktörlerini fosforillerler [25]. GPCR' ler ile bağlantılı G proteinleri, hücre çoğalması, farklılaşma ve apoptoz ile ilişkili özgün birincil ve ikincil yanıt genlerinin ekspresyonunun kontrolünde MAPK sistemlerini düzenlerler [26]. G proteinlerinin ERK, JNK, p38MAPK veya ERK5 aracılığında; aktifleyici protein 1 (AP-1), nükleer faktör kappa beta (NF- κ B), siklik adozin bir fosfat cevap elementi (CRE), serum cevap elementi (SRE), aktifleyici transkripsiyon faktörü 1 (ATF-1), transkripsiyon sinyali artırıcı ve aktivatörü (STAT3), erken büyüme cevap elementi 1 (EGR-1), hipoksiyle indüklenen faktör 1 alfa (HIF-1 α), ve miyozite spesifik zenginleştirici faktör 2 (MEF 2) gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerini düzenlediği gösterilmiştir [20].

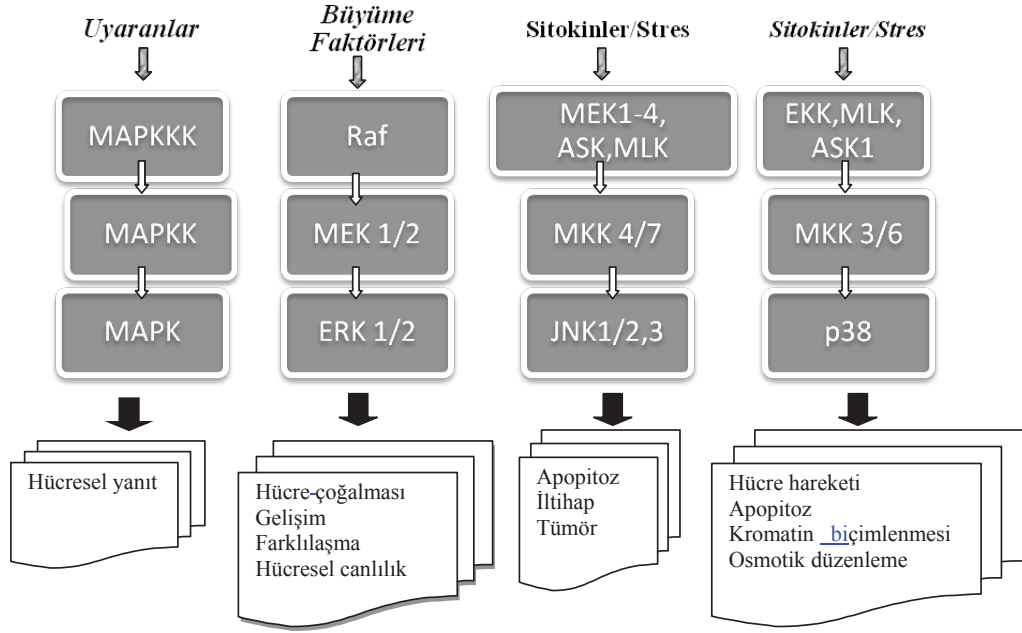
1. ERK Yolağı

Dokuların büyük çoğunluğunda eksprese olur. ERK1 ve ERK2' nin amino asit dizileri % 83 benzerlik gös-



Şekil 2. MAPK yolları

Tüm ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan MAPK'lar, hücre zarından çekirdeğe bilgi aktarılmasında önem taşımaktadır. İnsan genomunda şimdiye kadar 14 MAPK geni ve 7 farklı MAPK sinyal iletimi yolağı bulunmuştur. Klasik MAPK' larda Thr ve Tyr etkinleşme amino asit dizisi (Thr-X-Tyr) korunurken, atipik MAPK' larda bu amino asit dizileri bulunmamaktadır Şekilde klasik ve atipik MAPK üyeleri, ait oldukları MAPK aileleriyle toplu olarak gösterilmiştir.



Şekil 3. Üç MAPK (ERK1/2, JNK1/2,3, p38) yolağı.

MAPK ailesi evrim boyunca korunmuş MAPK, MAP2K, MAP3K'dan oluşur. MAPK' lar bir üstündeki kinazlar tarafından fosforillenmedikçe etkinleşmezler Değişik uyarılarla MAPK, MAP2K ve MAP3K'da yer alan farklı üyelerin aktifleşmesi sonucunda , MAPK kontrolünde çeşitli hüresel yanıtlar oluşmaktadır

terdiğinden benzer moleküler sinyalleri oluştururlar [27,28]. Hormonlar ve büyüme faktörleri gibi hücre dışı uyarılar, Ras-Raf- mitojenle aktifleşen protein kinaz (MEK) yolağının aracılığında ERK1/2' yi etkinleştirirler [29]. Plazma zarındaki reseptör tirozin kinazların hücre dışı sinyaller tarafından etkinleşmesi Ras' ın fosforillenmesini uyarır. Fosforillenen Ras, Raf' ı ve daha aşağıdaki (mitojenle etkinleşen protein kinaz kinaz) MEK1/2' yi fosforiller. MEK1/2 ise ERK1/2' nin Thr-Glu-Tyr amino asit dizisini etkinleştirir [29].

ERK yolağı, hücre çoğalması hücre ölümü ve hücre iskeletinin şekillenmesinde rol oynar. ERK' in geçici ve sürekli etkinleşmesi, E-26 bölgesi içeren proteini (ELK-1) fosforilleyerek hücre döngüsü sırasında, FBJ osteosarkoma onkogen (Fos) protein ekspresyonunu uyarır. ERK1/2 ve MEK1/2 aynı zamanda egzersiz sırasında etkinleşerek iskelet kası yapısındaki değişiklikler arasında bağlantı oluşturabilir [30].

2. JNK Yolağı

JNK' ların en iyi bilinen substratları, Fos ve Jun aile üyelerini içeren, AP-1 transkript faktörleridir. Fare fibroblastlarında, JNK etkinliklerinin hücre çoğalmasını uyardığı gösterilmiştir [22]. JNK' ların pro-apoptotik işlevleri ise hücre tipine ve uyarana bağlıdır. JNK ile indüklenen apoptoz , B-lenfoma 2 (Bcl-2) protein ailesinin fosforillenme ve ekspresyonuna bağlıdır [35,36].

3. p38 Yolağı

Araştırmalarda p38 MAPK yolağının, p38 α (MAPK14), p38 β (MAPK11), p38 γ (SAPK3 veya ERK6 veya MAPK12) ve p38 δ (SAPK4 veya MAPK13) olmak üzere dört izoformu tanımlanmıştır [37]. p38 α ve p38 β izo-

formları birçok dokuda, buna karşın p38 γ iskelet kasında ve p38 δ ise çoğunlukla akciğer, böbrek, testis, pankreas ve ince bağırsakda eksprese olur [38,39]. p38 yolağı enzimleri, oksidatif stresler ve iyonizan radyasyon gibi uyarılarla p38' de bulunan Thr-Gly-Tyr amino asit dizisini fosforilleyerek p38 yolağını etkinleştirir [20]. p38 izoformları substrat özgünlüklerine bağlı olarak bazı proteinleri ve transkripsiyon faktörlerini fosforilleyerek hüresel yanıtlar oluştururlar.

4. ERK5 Yolağı

ERK'5 e aynı zamanda büyük MAP kinaz-1 (BMK1) adı verilmektedir. ERK5 yolağı özgün mitojenler ve stresler ile etkinleşir. ERK5 hücre büyümesi ve hücre farklılaşması gibi hüresel yanıtların oluşumunda önemlidir [39,40]. MAP2K ailesinden MEK5, ERK5' i fosforilleyerek etkinleştirir fakat diğer MEK' leri etkinleştiremez. Sitoplazmada bulunan ERK5, MEK5' in etkinleşmesiyle çekirdeğe geçer. Şimdiye kadar ERK5' in pek çok substratı tanımlanmıştır. Bu substratlar miyozit arttırıcı faktör 2 (MEF2) ailesi, E- 26 bölgesi transkripsiyon faktörü (Sap1a), v-myc miyelositomatozis viral onkogen homolog (avian)[Myc] , sıçan serum ve glukokortikoidle indüklenen protein kinaz (SGK), konneksin 43 (Cx43) ve Bcl 2 hücre ölümü antagonisti (Bad) dir.

MAPK' ların Heterotrimerik G Proteinleri İle Düzenlenmesi

Yukarıda belirttiği gibi, heterotrimerik G proteinleri, farklı MAPK sinyal iletim ağlarını hücre tipine özgün bir biçimde düzenler. MAPK yolaklarının düzenlenmesi α ve $\beta\gamma$ alt birimleri ile ilişkilidir [20].

1. MAPK' ların G_s İle Düzenlenmesi

G_s, G_s-kenetli heptahelikalseptörlerden aldığı sinyaller ile adenilat siklazı uyararak adenosin üç fosfat (ATP)' ı, 3,5-çembersel adenosin bir fosfat (cAMP)' a dönüştürür. cAMP' de, cAMP-aracılı protein kinaz A (PKA)' yı uyarır (8). ERK1/2, ERK5 ve p38 MAPK gibi MAPK yollarının, G_s-aracılı uyarılmasında ve baskılanmasında cAMP ve cAMP ile etkinleşen PKA ve değiş-tokuş proteini (Epac)' ın önemli bir rolünün olduğu bildirilmiştir [41-44].

G_s' in sürekli etkin durumdaki mutantlarını kodlayan *gsp* onkogeni tarafından düzenlenen onkogenik yollar üzerine yapılan çalışmalarda, G_s ile ilişkili ERK1/2 sinyal iletimi yolağının düzenlenmesindeki kinazlar; Raf, MEK1/2 ve ERK1/2 dir [45,46]. ERK1/2' nin G_s-aracılı uyarılmasında Ras ilişkili protein 1 (Rap-1)' in aracılığında, Raf' ın izoformlarından biri olan B-Raf ile etkinleşir [47]. Bu mekanizmalardan biri aracılığıyla ERK1/2' nin etkinleşmesindeki diğer bir yol ise, Epac' ın cAMP-aracılığında Rap-1' i etkinleştirmesidir [48]. Sıçan böbrek kortikal toplama kanal hücrelerinde, G_s uyarılmasından sonra cAMP oluştuğu ve cAMP oluşumunun da Rap-1' deki GDP-GTP değiş-tokuşunu uyararak, Epac etkinleşmesine neden olduğu gösterilmiştir. Rap-1' e GTP' nin bağlanmasıyla uyarılan Rap-1, B-Raf' ı uyarır ve ardından ERK1/2 yolağı etkinleşir [49].

Daha sonraki çalışmalarda G_s-aracılı ERK1/2 yolağının etkinleşmesindeki Rap-1' in rolü doğrulanmıştır. Ayrıca Rap-1 aracılığında ERK1/2' nin G_s ile uyarılmasının, Rap-1 guanin nükleotid değiş-tokuş faktörü (GEF) ile ilişkili olduğu pek çok hücre tipinde belirlenmiştir [50]. Daha ileri çalışmalarda ise, G_s-aracılı ERK1/2 sinyal iletiminin etkinleşmesinin, Rap-GEF1(C3G) aracılığında olduğu gösterilmiştir [51].

Kortikal nöronlarda, melanositlerde, melanoma hücre soylarında, transfekte böbrek fibroblast hücre soyu (COS-7) ve insan embriyonik böbrek 293 (HEK-293) hücrelerinde yapılan çalışmalarda, Ras' ın G_s-cAMP-aracılı etkinleşmesinin, ERK1/2 yollarının uyarılmasıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir [52,20]. Bu hücrelerde, G_s proteini Ras' ı uyarır ve ERK1/2' nin etkinleşmesi, PKA bağımlı veya bağımsız mekanizma ile hücre tipine özgün bir yoldan gerçekleşir [53]. Böylece COS-7 ve HEK-293 hücrelerinde Ras' ın uyarıldığı, ERK1/2' ye G_s aracılı PKA bağımlı sinyal iletimi, Ras-GRF1 olarak bilinen PKA bağımlı Ras-GEF ile ilişkili iken, PKA bağımsız sinyal iletiminin, melanoma hücre soylarında, siklik nükleotid Ras GEF (CNrasGEF) olarak bilinen PKA bağımsız Ras-GEF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [53,54].

G_s aracılı cAMP-PKA sinyal iletimi yolları, aynı zamanda ERK yollarını baskılayabilmektedir [55,56]. G_s' in ERK yolağını baskıladığı birincil mekanizma, PKA aracılı Raf' ın özgün bir izoformu olan Raf-1 veya C-Raf' ın fosforillenmesiyle ilişkilidir [57]. C-Raf, *in vitro* olarak PKA ile fosforillenen üç tane serin (Ser43, 259 ve 621) içerir [42,58]. C-Raf' ın mutasyon analizinin

de, C-Raf daki Ser-259' un PKA ile fosforillenmesinin, G_s aracılı cAMP-PKA sinyal iletimini baskıladığı belirtilmiştir [57]. C-Raf' daki Ser-259' un PKA ile fosforillenmesi, C-Raf' ın etkinleşmesiyle ilişkili Ser-338' in fosforillenmesini zayıflatır ve böylece G_s-aracılı, C-Raf-MEK1/3-ERK1/2 yolağının baskılanmasında moleküler bir temel sağlar [57]. Ayrıca fibroblast hücre soylarında ve NIH3T3 hücrelerinde, Rap-1' in G_s-cAMP-PKA aracılı etkinleşmesinin C-Raf içeren ERK yolağının baskılanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [59]. Sonuç olarak G_s proteini, B-Raf' ın eksprese olduğu hücrelerde B-Raf-MEK-ERK1/2 yolağını Rap-1 aracılı yolağı ile uyarırken, C-Raf' ın eksprese olduğu hücrelerde C-Raf-MEK1/2-ERK1/2 yollarının hücre tipine bağımlı olarak baskılar veya uyarır [20].

Sıçan feokromasitoma (PC12) hücrelerinin, nöron benzeri hücrelere farklılaşmasında, G_s sinyal iletimi yolağını etkinleştiren ve hücre içi cAMP' yi artıran G_s kenetli reseptör12 (GPR12) nin aşırı ekspresyonu ERK1/2 fosforillenmesini uyarır. Aynı zamanda HEK-293 hücrelerinin canlılığının ve çoğalmasının, GPR12 ile ilişki olarak ERK1/2 sinyal iletimi aracılığında gerçekleştiği bulunmuştur [60]. Diğer bir çalışmada, insan eritrolösemi (K562) hücrelerinin heminle farklılaşmasında, G_s' in kısa formunun ekspresyonunda ve ERK1/2 fosforillenmesinde artma belirlenmiştir [61].

G_s ERK1/2 yolağına ek olarak, p38MAPK ve ERK5 yollarını da düzenlemektedir. Kardiyomyositlerde, β2-Adrenerjik (β2-AR) ile uyarılan p38MAPK etkinleşmesi, klasik G_s-cAMP-PKA mekanizmasıyla ilgilidir [62]. T hücre soyunda da norepinefrin βAR/G_s/PKA yolağını uyararak p38MAPK' ı etkinleştirir [63].

Temel olarak, MEK2, MEK5 ve ERK5' i içeren ERK5 yolağının baskılanması, cAMP-PKA yolağıyla ilişkili olmasına karşın, HeLa, fare miyoblast (C2C12) ve embriyo fibroblast (NIH3T3) hücrelerinin cAMP ile muamelesinde, reseptör tirozin kinaz (RTK) aracılı ERK5 etkinleşmesi de baskılanır [44].

2. MAPK' ların G_i İle Düzenlenmesi

G_i ailesinin G_{α₁₁}, G_{α₁₂}, G_{α₁₃}, G_{α_z}, G_{α_{oA}} ve G_{α_{oB}} olmak üzere altı üyesi vardır. Hipofiz adenomlarında, ovaryum tümörlerinde ve adrenal korteksdeki G_{α₁₂}' nin *gip2* olarak bilinen etkinleşmiş mutantlarının tanımlanmasında G_{α₁}' nin mitogenik etkinliğinin moleküler temeli belirlenmiştir (64). G_{α₁₂}' nin etkinleşmiş mutantında GTPaz ekspresyonunun bulunmaması, Rat1 fibroblastların onkogenik transformasyonu ile sonuçlanır [65]. Transformasyon fenotipinin işlevsel karakterizasyonu etkinleşmiş G_{α₁₂} ekspresyonunun p44-ERK' yı sürekli uyarılmasıyla ilişkilidir. G_{α₁₂}, ERK yolağını çeşitli mekanizmalarla ya doğrudan ya da dolaylı yoldan etkinleştirir [66]. G_{α₁}' nin bu mekanizmalarla ERK yolağını etkinleştirmesine ek olarak, ERK ve diğer MAPK yollarına G_i aracılı sinyal iletimi aynı zamanda βγ alt birimi aracılığında da gerçekleşmektedir [67].

ERK' nin G_{α₁} bağımlı etkinleşmesi iki farklı yoldan gerçekleşmektedir; 1) adenilat siklaz üzerinde baskıla-

yıcı etkisi, 2) Rap-1-GAP protein aracılı Rap-1 üzerine baskılayıcı etkisidir. G_{α_i} ' nin sinyal çevrimindeki en iyi bilinen rolü, özgün reseptörleriyle kenetlenerek adenilat siklazı baskılamasıdır [68]. Kültür hücrelerinde, G_{α_i} ' nin bu prototip sinyal iletimiyle uyumlu rolü, G_{α_i} ' nin etkinleşmiş mutanti *gip2'* nin ekspresyonu ve cAMP' nin azalmasıyla sonuçlanır [69]. G_{α_i} -aracılı cAMP düzeylerinin azalmasıyla PKA' nın C-Raf üzerinden baskılayıcı etkisini hafifletir. Böylece ERK yolağına, bir Ras-C-Raf sinyal iletimi güçlendirilir [70].

G_{α_i} ' nin ERK yolağını alternatif bir Ras-bağımlı mekanizma aracılığında etkinleştirdiği de gösterilmiştir [67,71]. Ras etkinleşmesinin düzenlenmesinde ki moleküler mekanizma halen bilinmemektedir [71].

G_{β} , ERK1/2 sinyal iletimi yolağını, ayrılan $\beta\gamma$ alt birimleriyle de uyurabilmektedir [72,73]. COS-7 hücresinde $\beta\gamma$ alt birim ekspresyonu bazal ERK etkinliğini artırır [74]. Ras' ın dominant negatif mutantının kullanıldığı deneylerde, $\beta\gamma$ alt birim aracılı ERK yolağı ilişkili $\beta\gamma$ alt birimi tarafından gerçekleştirilmektedir. ERK' nın $\beta\gamma$ aracılı etkinleşmesi, $\beta\gamma$ alt birimleri ile etkinleştirilebilen fosfolipaz C ve/veya fosfoinozitol-3-kinaz (PI3K)' in her ikisiyle de ilişkilidir [75,76]. COS-7 veya HEK-293 hücrelerinin kullanıldığı transfeksiyon çalışmalarında, ERK1/2 yolağında, serbestlenen $\beta\gamma$ alt birimleriyle bir model oluşturulmuştur [77,78]. Bu modelde, G_{β} heterodimerinden serbestlenen $\beta\gamma$ alt birimi, PLC β ' yı uyurarak fosfotidilinositol üç fosfat (IP3) aracılı hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunda artmaya neden olur. Artan Ca^{2+} konsantrasyonu, adhezyonla ilişkili fokal tirozin kinazı (Pyk2), Ca^{2+} -kalmodulin ile uyurarak, Ras-GEF ve "son" a benzer "sevenless" protein homolog-1 (mSOS-1) aracılığında, v-src sarkoma (Schmidt-Ruppin A-2) viral onkogene homolog (Src) ve Src homolog 2 bölgesi içeren transforme edici protein-1(Shc) proteinlerini etkinleştirir [77,79].

Bazı hücrelerde $\beta\gamma$ alt birim sinyalleri, büyüme faktör reseptörüne bağlı protein- 2 (Grb2) ile birlikte bulunan dinamin II' nin fosforillenmesiyle ilişkili, bir Src ve Shc bağımsız mekanizma aracılığında iletilir. Rat1a ve COS-7 hücrelerinde, lizofosfatidik asit (LPA) ve trombin reseptörlerinin uyarılmasıyla $\beta\gamma$ alt birimi ERK1/2 yolağını etkinleştirir. ERK1/2 yolağıyla ilişkili PI3K ve dinamin II-Grb2 kompleks oluşumunun uyarılması, Ras ve ERK1/2 yolağının etkinleşmesiyle sonuçlanır [80,81]. Miyometriyal hücrelerde β_2AR ' nin etkinleştirdiği yeni bir ERK1/2 sinyal iletimi yolağı tanımlanmıştır. Bu yolak oksitosin ve β_2AR ' in her ikisinin ekspresyonuna bağımlı G_{α_i} -PI3K-PKC ζ ile ilişkilidir [82]. Lizofosfatidik asit reseptör 5 'in (P2Y5) LPA ile uyarılması, G_{α_i} aracılığında hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu ve ERK1/2 fosforillenmesinin artması sonucu ince bağırsak hücre adhezyonuna neden olur [83].

Çalışmalarda G_{α_i} ' in ve G_{α_i} ' den ayrılan $\beta\gamma$ alt birimlerinin, JNK yolağını etkinleştirdiği gösterilmiştir [84,85]. COS-7 hücrelerinde, m_2 -muskarinik reseptörlerle kenetlenen G_i ailesi, $\beta\gamma$ alt birimleri ile JNK yolağını uyarır

[84]. HEK-293 hücrelerinde G proteinlerinin doğrudan uyarılmasıyla, GPCR etkinleşmesinde kullanılan mas-toparan, G_i ' nin α ve $\beta\gamma$ alt birimlerinin her ikisiyle de etkinleştirilebileceği benzer analizlerde gösterilmiştir [85]. Ayrıca GPCR' ler ile RTK' lar arasındaki mekanizmaların incelenmesinde $G_{i/o}$ ' nun $\beta\gamma$ alt birimlerinin, EGF ile uyarılan ERK5 fosforillenmesini baskıladığı bulunmuştur. Buna karşın, PC12 hücrelerinde $G_{i/o}$ ile ERK1/2 fosforillenmesi artmaktadır [86].

3. MAPK' ların G_q İle Düzenlenmesi

G proteinlerinden G_q ailesi, dokuların birçoğunda eksprese olan G_{α_q} , $G_{\alpha_{11}}$ ve hematopoietik hücreye-özgün $G_{\alpha_{14}}$ ve $G_{\alpha_{15/16}}$ alt birimleriyle tanımlanır [87]. ERK1/2, JNK ve p38MAPK yolaklarını etkinleştirirler. G_q ailesinin α alt birimleri, ilgili reseptörlerinden sinyalleri alarak PLC β efektörünü etkinleştirip özgün hücrel yanıtla çevirirler [87,88]. Uyarılan PLC β , fosfoinositol 4,5-ikifosfatı (PIP2), inositol üç fosfat (IP3) ve ikiaçilgliserol (DAG)' e hidrolizler [89]. IP3 ve DAG' ın her ikisi de protein kinaz C (PKC)' yi doğrudan ya da dolaylı yoldan aktifleyerek, hücre içi Ca^{2+} 'un serbestlenmesini sağlar. Ayrıca G_q ' dan serbestlenen $\beta\gamma$ alt birimi, PLC β ' yı etkinleştirerek ERK1/2 yolağına sinyalleri iki farklı yoldan; 1) PLC β -DAG-PKC ve 2) PLC β -IP3- Ca^{2+} ile iletebilir [75].

G_q aracılığında gerçekleşen PLC-DAG-PKC ve PLC-IP3- Ca^{2+} sinyal iletimi mekanizmaları ERK1/2 yolağını uyurabilir. G_q ile etkinleşen PKC tarafından C-Raf' ın fosforillenmesi ve uyarılmasıyla ERK1/2 yolağı doğrudan uyarılır [90]. Ayrıca $\beta\gamma$ aracılı PLC β ' nin uyarılması, Pyk2' nin Ca^{2+} -kalmodulin-aracılı etkinleşmesi Ras aracılığında ERK1/2 yolağının uyarılmasına yol açar [77]. COS-7 ve transgenik memeli hücreleri (CHO)' nde, G_{α_q} ' nun m_1 -muskarinik reseptör aracılı etkinleşmesi, ERK1/2 yolağını PKC-C-Raf sinyal iletimiyle uyurur. Buna karşın G_q kenetli LPA veya biradakinin reseptörleri Pyk2, Src ve Ras ile ilişkili Ca^{2+} -kalmodulin-bağımlı olarak ERK1/2 yolağını etkinleştirir [91]. HEK-293 hücrelerinde ERK1/2' nin α_1 -adrenerjik reseptörle etkinleşmesinin, PKC ve Ca^{2+} -aracılığında olduğu düşünülmektedir [92].

Yukarıda belirtilen G_{α_q} -aracılı yollara ek olarak, G_{α_q} , ERK' yı DAG ve Ca^{2+} bağımlı Rap-1-GEF ile ilişkili diğer bir mekanizmayla da etkinleştirebilir [92]. Sıçan feokromasitom hücrelerinde ERK1/2 yolağının m_1 -muskarinik reseptörle uyarılması, Ras' dan bağımsız ancak, PLC β ' ya bağımlıdır. G_q -aracılı DAG ve Ca^{2+} serbestlenmesi, sırasıyla GEF ve Ca^{2+} ve DAG ile düzenlenen guanin nükleotid değişim faktör I (CaDAG-GEF1) ile Rap-1' i uyurarak, Rap-1, B-Raf ve ERK1/2 yolağını etkinleştirebilir [92]. Fare kardiyak ve embriyonik fibroblastlarında yapılan çalışmalarda, G_q -kenetli β_2AR ile uyarılan ERK sinyal iletiminde, β_2AR ilişkili Arrestin3 aracılığında sinyal moleküllerindenden birinin diğerleriyle olan etkilerinin düzenlenmesinde yeni bir mekanizma tanımlanmıştır [93].

G_q ' nun α alt birimlerinin yanısıra $\beta\gamma$ alt birimleri JNK yolağının etkinleşmesinde belirleyici rol oynar [84]. G_q ile kenetlenen m_1 -muskarinik, m_3 -muskarinik, anjiyotensin II, α_1 -adrenerjik, trombin ve endotelin-1 reseptörlerinin JNK yolağını güçlü bir şekilde uyardığı gösterilmiştir [20,84,94]. Yapılan çalışmalar MEKK1' in G_q ile etkinleştiğini ve MEKK1 eksikliğinde JNK' nın G_q aracılı etkinleşmesini bozduğunu göstermektedir [95]. Buna karşılık G_q aracılığındaki moleküler mekanizmaların, JNK yolağıyla haberleşmesi hücre-tipine özgündür. NIH3T3, Rat1a, COS-7 ve HEK-293 hücrelerinde G_q kenetli m_1 -muskarinik reseptörlerin ekspresyonu JNK yolağını güçlü olarak uyarır [84,20]. NIH3T3 hücrelerinde JNK' nın G_q -kenetli m_1 -muskarinik reseptörle etkinleşmesi PLC-PKC yolağıyla ilgili değilken, COS-7 hücrelerinde m_1 -muskarinik reseptörle JNK etkinleşmesinin $G_{\beta\gamma}$ ile başlatılan Ras ve Rac1 yolağı ile ilişkilidir. Rat1a hücrelerinde yapılan çalışmalarda JNK' nın m_1 -muskarinik reseptörle etkinleşmesinin G_q ile ilişkili Ca^{2+} -bağımlı mekanizmayla olduğu gösterilmiştir [96,97]. CHO-HIR hücrelerinde histaminle kenetlenen GPCR' lerin Gq-PLC' yi uyarması, küçük G proteinleri RhoA ve Rac' ın her ikisini de etkinleştirir. Ayrıca PLC bağımlı Rac etkinleşmesi, JNK yolağıyla ilişkili hücre çoğalmasının baskılanmasıyla bağlantılıdır [98,99].

G_q ' nun JNK yolağının etkinleşmesindeki benzer rolü, farklı Gq kenetli reseptörler ile p38MAPK yolağının etkinleşmesinde de gösterilmiştir [100]. İleri çalışmalarda G_q ' nun α ile olduğu gibi $\beta\gamma$ alt birimlerinin aracılığıyla da p38MAPK yolağını etkinleştirdiği saptanmıştır [101-103]. G_q ' nun aracılığında p38MAPK' ın etkinleşmesindeki temel mekanizma, JNK yolağındaki bir mekanizma ile aynıdır. G_q aracılı sinyal iletim yolları PLC-PKC-bağımlı Src etkinleşmesi ile ilişkili olup, GTPaz' ların Rho ailesinin Src etkinleşmesi p38MAPK yolağının etkinleşmesine neden olur [102]. p38 MAPK' ın bir izoformu olan p38 MAPK γ , farklı ekspresyon ve etkinleşme profili gösterir ve ERK6 olarak karakterize edilir. ERK6, p38MAPK' a benzer olarak MAP2K' lar, MKK3 ve MKK6 ile etkinleşir [104,105].

Yine G_q molekülü MEK5 aracılığında ERK5 yolağının aktivasyonunu düzenler [105]. Epitel hücrelerinde GPCR reseptörleri ile PKC ζ ilişkili ERK5 yolağının etkinleşmesinde G_q ' nün adaptör protein olarak rol oynadığı [106], kardiyak miyozit ve fibroblast hücrelerinde de PKC ζ ' nın G_q bağımlı ERK 5 yolağının aktifleşmesinde gerekli olduğu bildirilmektedir [107].

4. MAPK' ların G_{12} İle Düzenlenmesi

Araştırmalarda G proteinlerinden G_{12} ailesinin üyeleri olan $G_{\alpha_{12}}$ ve $G_{\alpha_{13}}$ ' ün fibroblast hücre soylarında neoplastik transformasyonu kuvvetle uyardığı gösterilmiştir [108-111]. Ewing sarkoma hücrelerinden izole edilen aktif $G_{\alpha_{12}}$ 'ye "transforme edici onkogen" [108], fibroblastik hücre soylarından elde edilene ise "Gep onkogeni" de denilmiştir [112,113]

G12 proteinleri, JNK yolağını aktifleyerek sinyalleri iletmektedirler [114-116] G12 ailesinde yer alan $G_{\alpha_{12}}$

ve $G_{\alpha_{13}}$ proteinlerinin aminoasit dizileri % 67 benzerlik gösterdiğinden JNK aktivasyonunda da benzer cevaplar oluşmaktadır [117] Ancak mekanizma hücre tiplerine göre değişiklik gösterebilmektedir. $G_{\alpha_{12}}$ ' nin etkinleşmiş mutanı NIH3T3 hücrelerinde Ras aracılığında [109], 1321N astrositoma ve HEK-293 hücrelerinde Rac-1 ile [118], COS-7 hücrelerinde ise CDC42 ile JNK' yı uyarmaktadır [114]. Bu küçük GTPaz' ların hepsi, JNK yolağına MEKK1 aracılığında sinyalleri iletirler [114,118].

$G_{\alpha_{12}}$ ve $G_{\alpha_{13}}$ proteinleri hücre tipine göre JNK yolağını aktiflerken, ERK1/2 yolağını ise baskılamaktadır [114]. NIH3T3 hücrelerinde G1-S fazının hücre döngüsünde ilerlemesi, JNK' nın Ras-/Rac-aracılı güçlü uyarılması ve ERK1/2' nin baskılanması ile ilişkilidir [119]. Ayrıca, $G_{\alpha_{12}}$ ekspresyonu p38MAPK yolağının etkinleşmesini de baskılamaktadır. [120]. Bu baskılanma üç MAP2K' nın (MKK4, MKK3, MKK6) düzeyleri ile ilişkilidir. $G_{\alpha_{12}}$ proteini JNK' ya özgün MKK7' yi uyarırken, JNK ve p38MAPK' ın her ikisinde de ortak olan MKK4' ü baskılar. Böylece $G_{\alpha_{12}}$, p38MAPK' ın etkinleşmesine neden olan tüm olası sinyal iletimi yollarını engeller. NIH3T3 hücrelerinde $G_{\alpha_{13}}$ ekspresyonunun JNK ve p38MAPK aktivitelerinin her ikisini de uyardığı gibi p38MAPK baskılanmasının $G_{\alpha_{12}}$ ' ye özgün olduğu bildirilmektedir [116].

Sonuç ve Geleceğe Bakış

MAPK ve heterotrimerik G proteinleri ilişkili sinyal sistemi ; embriyogenezis, stereidogenezis, karsinogenezis, apoptozis, gen ekspresyonu gibi hücre yaşama sikluslarının başlıca kontrol mekanizmasıdır. Bu nedenle başta çeşitli kanser türleri olmak üzere, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklarda MAPK sinyal sistemi önemli yer tutmaktadır. Ancak halen bazı G protein aracılı MAPK etkinleşme yolları açıklığa kavuşturulamamıştır. Hücre tipine özgün sinyal iletiminin moleküler temeli, G protein-MAPK kompleksinin uzaysal-zamansal (spatio-temporal) yapılanması, MAPK' ların sitokin reseptör-aracılı etkinleşmesi veya reseptör tirozin kinaz ilişkisindeki bu yolların etkileri hakkında halen çalışmalar devam etmektedir.

G proteinleri ve MAPK arası negatif ve/veya pozitif yöndeki düzenlemeler hücrenin normal işlevini devam ettirmesi veya hastalığa geçiş de basamak oluşturabilmektedir. Bu nedenle heterotrimerik G proteinleri ile MAPK' lar arasındaki düzenlemenin moleküler düzeyde incelenmesi, sinyal iletimi yollarında oluşan ağların ayrıntılı olarak açıklığa kavuşturulmasına katkıda bulunacaktır. Yine halen mevcut olan ve çalışmalarda kullanılan genomik ve proteomik araştırma yöntemleri ile teknolojilerinde oluşturulacak yenilikler, sistemdeki aktif, inaktif veya yeniden sentezlenen moleküllerin fiziksel, kimyasal , biyolojik özelliklerine açıklamalar getirebilecektir.

Gelecekte G proteinleri ve MAPK arasındaki etkileşimlerin detaylı olarak anlaşılması kanser başta olmak üzere

re Alzheimer, Parkinson gibi değişik hastalıkların tedavilerinde de şüphesiz ki yeni açılımlar oluşturacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

- [1] Offermans S, Simon MI. Organization of transmembrane signaling by heterotrimeric G proteins. *Cancer Surv* 1997; 27:177-98.
- [2] Küçükkaya B, Kan B. Heterotrimerik G Proteinleri. *Turk J Biochem* 2007; 32(1):39-50.
- [3] Wettschureck N, Offermans S. Mammalian G proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev* 2005; 85(4):1159-204.
- [4] Patel TB. Single transmembrane spanning heterotrimeric G protein-coupled receptors and their signaling cascades. *Pharmacol Rev* 2004; 56(3):371-85.
- [5] Rajagopal S, Kim J, Ahn S, Craig S, Lam CM, *et al.* Beta-arrestin-cbut not G protein-mediated signaling by the "decoy" receptor CXCR7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(2):628-32
- [6] Landry Y, Gies JP. Heterotrimeric G proteins control diverse pathways of transmembrane signaling, a base for drug discovery. *Mini Rev Med Chem* 2002; 2(4):361-372.
- [7] Yanamadal V, Negoro H, Denker BM. Heterotrimeric G proteins and apoptosis: intersecting signaling pathways leading to context dependent phenotypes. *Curr Mol Med* 2009; 9(5):527-45.
- [8] Hepler JR, Gilman AG. G proteins. *Trends Biochem Sci* 1992; 17(10):383-7.
- [9] Simon MI, Strathmann MP, Gautam N. Diversity of G proteins in signal transduction. *Science* 1991; 252(5007):802-8.
- [10] Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, Medkova M, Preininger A, *et al.* Insights into G protein structure, function and regulation. *Endocr Rev* 2003; 24(6):765-81.
- [11] Ibegbu AO, Mullaney I, Fyfe L, MacBean D. The roles of guanine nucleotide binding proteins in health and disease. *Br J Pharmacol and Toxicology* 2011; 2(1):12-20.
- [12] Stryer L. Cyclic GMP cascade of vision. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:87-119.
- [13] Luttrell LM. 'Location, location': activation and targeting of MAP kinases by G protein-coupled receptors. *J Mol Endocrinol* 2003; 30(2):117-26.
- [14] Denis C, Sauliere A, Galandrin S, Senard JM, Gales C. Probing heterotrimeric G protein activation: applications to biased ligands. *Curr Pharm Des* 2012; 18(2):128-44.
- [15] Lin Y, Smrcka AV. Understanding molecular recognition by G protein $\beta\gamma$ subunits on the path to pharmacological targeting. *Mol Pharmacol* 2011; 80(4):551-7.
- [16] Traynor J. μ -Opioid receptors and regulators of G protein signaling (RGS) proteins: from a symposium on new concepts in mu-opioid pharmacology. *Drug Alcohol Depend* 2012; 121(3): 173-80.
- [17] Dohlman HG, Thorner J. RGS proteins and signaling by heterotrimeric G proteins. *J Biol Chem* 1997; 272(7):3871-4.
- [18] Coulomb P, Meloche S. Atypical mitogen-activated protein kinases: structure, regulation and functions. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773(8):1376-87.
- [19] Goldsmith ZG, Dhanasekaran DN. G protein regulation of MAPK networks. *Oncogene* 2007; 26(22):3122-42.
- [20] Yang SH, Sharrock AD, Whitmarsh A. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene* 2013; 513(1):1-13.
- [21] Obara Y, Nakahata N. The signaling pathway leading to extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) activation via G-proteins ERK5-dependent neurotrophic effects. *Mol Pharmacol* 2010; 77(1):10-6.
- [22] Johnson GL. Defining MAPK interactomes. *ACS Chem Biol* 2011; 6(1):18-20.
- [23] Morrison DK. MAP Kinase Pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(11):1-5
- [24] Cowan KJ, Storey KB. Mitogen activated protein kinases: new signaling pathways functioning in cellular responses to environmental stress. *J Exp Biol* 2003; 206(Pt7):1107-15.
- [25] Brunet A, Roux D, Lenormand P, Dowd S, Keyse S, *et al.* Nuclear translocation of p42/p44 mitogen-activated protein kinase is required for growth factor-induced gene expression and cell cycle entry. *EMBO J* 1999; 18(3):664-74.
- [26] Gutkind JS. Regulation of mitogen-activated protein kinase signaling networks by G protein-coupled receptors. *Sci STKE* 2000; (40):rel.
- [27] Roskoski R Jr. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacol Res* 2012; 66(2):105-43.
- [28] Huang P, Han J, Hui L. MAPK signaling in inflammation-associated cancer development. *Protein Cell* 2010; 1(3):218-26.
- [29] Chambard JC, Lefloch R, Pouyssegur J, Lenormand P. ERK implication in cell cycle regulation. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1773(8):1299-310.
- [30] Guma M, Firestein GS. c-Jun N-Terminal Kinase in Inflammation and Rheumatic Diseases. *Open Rheumatol J* 2012; 6:220-31.
- [31] Bogoyevitch MA, Ngoei KR, Zhao TT, Yeap YY, Ng DC. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling: recent advances and challenges. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804(3):463-75.
- [32] Krishna M, Narang H. The complexity of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) made simple. *Cell Mol Life Sci* 2008; 22:3525-44.
- [33] Johnson GL, Nakamura K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773(8):1341-1348.
- [34] Lei K, Nimnual A, Zong WX, Kennedy NJ, Flavell RA, *et al.* The Bax subfamily of Bcl2-related proteins is essential for apoptotic signal transduction by c-Jun NH(2)-terminal kinase. *Mol Cell Biol* 2002; 22(13):4929-42.
- [35] Tournier C, Hess P, Yang DD, Xu J, Turner TK, *et al.* Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway. *Science* 2000; 288(5467):870-4.
- [36] Kostenko S, Dumitriu G, Laegreid KJ, Moens U. Physiological roles of mitogen-activated-protein-kinase-activated p38-regulated/activated protein kinase. *World J Biol Chem* 2011; 2(5):73-89.
- [37] Cuadrado A, Nebreda AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J* 2010; 429(3):403-17.
- [38] Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2011; 75(1):50-83.
- [39] Rose BA, Force T, Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale. *Physiol Rev* 2010; 90(4):1507-46.
- [40] Wan Y, Huang XY. Analysis of the Gs/mitogen-activated protein kinase pathway in mutant S49 cells. *J Biol Chem* 1998; 273(23):14533-7.
- [41] Wu J, Dent P, Jelinek T, Wolfman A, Weber MJ *et al.* Inhibition of the EGF-activated MAP kinase signaling pathway by adenosine 3',5'-monophosphate. *Science* 1993; 262(5136):1065-9.
- [42] Houslay MD. A RSK(y) relationship with promiscuous PKA. *Sci STKE* 2006; 2006(349):pe32.
- [43] Pearson GW, Earnest S, Cobb MH. Cyclic AMP selectively uncouples mitogen-activated protein kinase cascades from activating signals. *Mol Cell Biol* 2006; 26(8):3039-47.

- [44] Landis CA, Masters SB, Spada AM, Bourne HR, Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the α chain of G_s and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989; 340(6236):692-6.
- [45] Pertruit M, Romano D, Zeiller C, Barlier A, Enjalbert A, *et al.* The *gsp* oncogene disrupts Ras/ERK-dependent prolactin gene regulation in *gsp* inducible somatotroph cell line. *Endocrinology* 2011; 152(4):1234-43.
- [46] Dumaz N, Marais R. Integrating signals between cAMP and the RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathways. *FEBS J* 2005; 272(14):3491-3504.
- [47] Bos JL. Epac proteins: multi purpose cAMP targets. *Trends Biochem Sci* 2006; 31(12):680-6.
- [48] Laroche-Joubert N, Marsy S, Michelet S, Imbert-Teboul M, Doucel A. Protein kinase A-independent activation of ERK and H,K-ATPase by cAMP in native kidney cells role of Epac I. *J Biol Chem* 2002; 277(21):18598-604.
- [49] Stork PJ, Schmitt JM. Crosstalk between cAMP and MAP kinase signaling in the regulation of cell proliferation. *Trends Cell Biol* 2002; 12(6):258-66.
- [50] Tanaka S, Hanafusa H. Guanine-nucleotide exchange protein C3G activates JNK1 by a ras-independent mechanism JNK1 activation inhibited by kinase negative form of MLK3 and DLK mixed lineage kinases. *J Biol Chem* 1998; 273(3):1281-84.
- [51] Busca R, Abbe P, Mantoux F, Aberdam E, Peysonnaux C, *et al.* Ras mediates the cAMP-dependent activation of extracellular signal-regulated kinases (ERKs) in melanocytes. *EMBO J* 2000; 19(12):2900-10.
- [52] Norum JH, Dawood H, Mattingly RR, Sandnes D, Levy FO. Epac- and Rap-independent ERK1/2 phosphorylation induced by Gs-coupled receptor stimulation in HEK293 cells. *FEBS Lett* 2007; 581(1):15-20.
- [53] Amsen EM, Pham N, Pak Y, Rotin D. The guanine nucleotide exchange factor CNrasGEF regulates melanogenesis and cell survival in melanoma cells. *J Biol Chem* 2006; 281(1):121-8.
- [54] Cook SJ, McCormick F. Inhibition by cAMP of Ras-dependent activation of Raf. *Science* 1993; 262(5136):1069-72.
- [55] Herraiz C, Journe F, Ghanem G, Jimenez-Cervantes C, Garcia-Borron JC. Functional status and relationships of melanocortin 1 receptor signaling to the cAMP and extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2 pathways in human melanoma cells. *Int J Biochem Biol* 2012; 44(12):2244-52.
- [56] Dhillon AS, Pollock C, Steen H, Shaw PE, Mischak H, *et al.* Cyclic AMP-dependent kinase regulates Raf-1 kinase mainly by phosphorylation of serine 259. *Mol Cell Biol* 2002; 22(10):3237-46.
- [57] Mischak H, Seitz T, Janosch P, Eulitz M, Steen H, *et al.* Negative regulation of Raf-1 by phosphorylation of serine 621. *Mol Cell Biol* 1996; 16(10):5409-18.
- [58] Schmitt JM, Stork PJ. PKA phosphorylation of Src mediates cAMP's inhibition of cell growth via Rap1. *Mol Cell* 2002b; 9(1):85-94.
- [59] Lu X, Zhang N, Dong S, Hu Y. Involvement of GPR12 in the induction of neurite outgrowth in PC12 cells. *Brain Res Bull* 2012; 87(1):30-6.
- [60] Küçükkaya B, Arslan DO, Kan B. Role of G proteins and ERK activation in hemin-induced erythroid differentiation of K562 cells. *Life Sci* 2006; 78(11):1217-24.
- [61] Zheng M, Zhang SJ, Zhu WZ, Ziman B, Kobilka BK, *et al.* β_2 -adrenergic receptor-induced p38 MAPK activation is mediated by protein kinase A rather than by G_i or $G\beta\gamma$ in adult mouse cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2000; 275(51):40635-40.
- [62] Lajevic MD, Suleiman S, Cohen RL, Chambers DA. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase by norepinephrine in T-lineage cells. *Immunology* 2011; 132(2):197-208.
- [63] Lyons J, Landis CA, Harsh G, Vallar L, Grünewald K, *et al.* Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* 1990; 249(4969):655-9.
- [64] Gupta SK, Gallego C, Lowndes JM, Pleiman CM, Sable C *et al.* Analysis of the fibroblast transformation potential of GTPase-deficient *gip2* oncogenes. *Mol Cell Biol* 1992; 12(1):190-7.
- [65] Edamatsu H, Kaziro Y, Itoh H. Expression of an oncogenic mutant $G\alpha_{12}$ activates ras in Rat-1 fibroblast cells. *FEBS Lett* 1998; 440(1-2):231-4.
- [66] Pace AM, Faure M, Bourne HR. G_{12} -mediated activation of the MAP kinase cascade. *Mol Biol Cell* 1995; 6(12):1685-95.
- [67] Tang WJ, Gilman AG. Adenylyl cyclases. *Cell*; 1992; 70(6):869-72.
- [68] Wong YH, Federman A, Pace AM, Zachary I, Evans T, *et al.* Mutant α subunits of G_{12} inhibit cyclic AMP accumulation. *Nature* 1991; 351(6321):63-5.
- [69] Radhika V, Dhanasekaran N. Transforming G proteins. *Oncogene* 2001; 20(13):1607-14.
- [70] Mochizuki N, Ohba Y, Kiyokawa E, Kurata T, Murakami T, *et al.* Activation of the ERK/MAPK pathway by an isoform of rap1GAP associated with $G\alpha_{\gamma}$. *Nature* 1999; 400(6747):891-4.
- [71] Crespo P, Xu N, Simonds WF, Gutkind JS. Ras-dependent activation of MAP kinase pathway mediated by G-protein $\beta\gamma$ subunits. *Nature* 1994; 369(6479):418-20.
- [72] Koch WJ, Hawes BE, Allen LF, Lefkowitz RJ. Direct evidence that Gi-coupled receptor stimulation of mitogen-activated protein kinase is mediated by $G_{\beta\gamma}$ activation of p21^{ras}. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(26):12706-10.
- [73] Faure M, Voyno-Yasenetskaya TA, Bourne HR. cAMP and $\beta\gamma$ subunits of heterotrimeric G proteins stimulate the mitogen-activated protein kinase pathway in COS-7 cells. *J Biol Chem* 1994; 269(11):7851-4.
- [74] Camps M, Carozzi A, Schnabel P, Scheer A, Parker PJ, *et al.* Isozyme-selective stimulation of phospholipase C- β_2 by G protein $\beta\gamma$ -subunits. *Nature* 1992; 360(6405):684-6.
- [75] Thomason PA, James SR, Casey PJ, Downes CP. A G-protein $\beta\gamma$ -subunit-responsive phosphoinositide 3-kinase activity in human platelet cytosol. *J Biol Chem* 1994; 269(24):16525-8.
- [76] Della Rocco GJ, van Biesen T, Daska Y, Luttrell DK, Luttrell LM, *et al.* Ras-dependent mitogen-activated protein kinase activation by G protein-coupled receptors. Convergence of Gi- and Gq-mediated pathways on calcium/calmodulin, Pyk2, and Src kinase. *J Biol Chem* 1997; 272(31):19125-32.
- [77] Dikic I, Tokiwa G, Lev S, Courtneidge SA, Schlessinger J. A role for Pyk2 and Src in linking G-protein-coupled receptors with MAP kinase activation. *Nature* 1996; 383(6600):547-50.
- [78] Luttrell LM, Ferguson SS, Daaka Y, Miller WE, Maudsley S, *et al.* β -Arrestin-dependent formation of β_2 adrenergic receptor-Src protein kinase complexes. *Science* 1999; 283(5402):655-61.
- [79] Kranenburg O, Verlaan I, Moolenaar WH. Dynamin is required for the activation of mitogen-activated protein (MAP) kinase by MAP kinase kinase. *J Biol Chem* 1999a; 274(50):35301-35304.
- [80] Kranenburg O, Verlaan I, Moolenaar WH. Gi-mediated tyrosine phosphorylation of Grb2 (growth-factor-receptor-bound protein 2)-bound dynamin-II by lysophosphatidic acid. *Biochem J* 1999b; 339(Pt1):11-4.
- [81] Wrzal PK, Goupil E, Laporte SA, Hebert TE, Zingg HH. Functional interactions between the oxytocin receptor and the β_2 -adrenergic receptor: implications for ERK1/2 activation in human myometrial cells. *Cell Signal* 2012; 24(1):333-41.

- [82] Lee M, Choi S, Halden G, Yo SJ, Schichnes D, Aponte GW. P2Y5 is a $G\alpha_7$, $G\alpha_{12/13}$ G protein-coupled receptor activated by lysophosphatidic acid that reduces intestinal cell adhesion. *Am J Physiol Gastrointest Liver physiol* 2009; 297(4):G641-54.
- [83] Coso OA, Chiariello M, Kalinec G, Kyriakis JM, Woodgett J, *et al.* Transforming G protein-coupled receptors potently activate JNK (SAPK). Evidence for a divergence from the tyrosine kinase signaling pathway. *J Biol Chem* 1995; 270(10):5620-4.
- [84] Yamauchi J, Kawano T, Nagao M, Kaziro Y, Itoh H. G-dependent activation of c-Jun N-terminal kinase in human embryonal kidney 293 cells. *J Biol Chem* 2000; 275(11):7633-40.
- [85] Obara Y, Okano Y, Ono S, Yamauchi A, Hoshino T, *et al.* $\beta\gamma$ subunits of Gi/o suppress EGF-induced ERK5 phosphorylation, whereas ERK1/2 phosphorylation is enhanced. *Cell Signal* 2008; 20(7):1275-83.
- [86] Simon MI, Strathmann MP, Gautam N. Diversity of G proteins in signal transduction. *Science* 1991; 252(5007):802-8.
- [87] Johnson GL, Dhanasekaran N. The G protein family and their interaction with receptors. *Endocr Rev* 1989; 10(3):317-31.
- [88] Higa T, Horinouchi T, Aoyagi H, Asano H, *et al.* Endothelin type B receptor-induced sustained Ca^{2+} influx involves G(q/11)/phospholipase C-independent, p38 mitogen-activated protein kinase-dependent activation of Na⁺/H⁺ exchanger. *J Pharmacol Sci* 2010; 113(3):276-80.
- [89] Schonwasser DC, Marais RM, Marshall CJ, Parker PJ. Activation of the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway by conventional, novel, and atypical protein kinase C isotypes. *Mol Cell Biol* 1998; 18(2):790-8.
- [90] Hawes BE, van Biesen T, Koch WJ, Luttrell LM, Lefkowitz RJ. Distinct pathways of Gi- and Gq-mediated mitogen-activated protein kinase activation. *J Biol Chem* 1995; 270(29):17148-53.
- [91] Guo FF, Kumahara E, Saffen D. AcaIDAG-GEF1/Rap1/B-Raf cassette couples M(1) muscarinic acetylcholine receptors to the activation of ERK1/2. *J Biol Chem* 2001; 276(27):25568-81.
- [92] Cervantes D, Crosby C, Xiang Y. Arrestin orchestrates crosstalk between G protein-coupled receptors to modulate the spatiotemporal activation of ERK MAPK. *Circ Res* 2010; 106(1):79-88.
- [93] Wylie PG, Challiss RA, Blank JL. Regulation of extracellular-signal regulated kinase and c-Jun N-terminal kinase by G-protein-linked muscarinic acetylcholine receptors. *Biochem J* 1999; 338(Pt3):619-28.
- [94] Minamino T, Yujiri T, Terada N, Taffet GE, Micheal LH, *et al.* (2002) MEKK1 is essential for cardiac hypertrophy and dysfunction induced by Gq. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(6):3866-71.
- [95] Coso OA, Teramoto H, Simonds WF, Gutkind JS. Signaling from G protein-coupled receptors to c-Jun kinase involves $\beta\gamma$ subunits of heterotrimeric G proteins acting on a Ras and Rac1-dependent pathway. *J Biol Chem* 1996; 271(8):3963-6.
- [96] Mitchell FM, Russell M, Johnson GL. Differential calcium dependence in the activation of c-Jun kinase and mitogen-activated protein kinase by muscarinic acetylcholine receptors in rat 1a cells. *Biochem J* 1995; 309(Pt2):381-4.
- [97] Notcovich C, Diez F, Tubio MR, Baldi A, Kazanietz MG, *et al.* Histamine acting on H1 receptor promotes inhibition of proliferation via PLC, RAC, and JNK-dependent pathways. *Exp Cell Res* 2010; 316(3):401-11.
- [98] Notcovich C, Diez F, Tubio MR, Baldi A, Kazanietz MG, *et al.* Histamine acting on H1 receptor promotes inhibition of proliferation via PLC, RAC and JNK-dependent pathways. *Exp Cell Res* 2010; 316(3):401-11.
- [99] Krump E, Sanghera JS, Pelech SI, Furuya W, Grinstein S. Chemotactic peptide N-formyl-met-leu-phe activation of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and MAPK-activated protein kinase-2 in human neutrophils. *J Biol Chem* 1997; 272(2):937-44.
- [100] Huang CC, You JL, Wu MY, Hsu KS. Rap1-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation facilitates AMPA-receptor trafficking via the GDI.Rab5 complex. Potential role in (S)-3,5-dihydroxyphenylglycine-induced long term depression. *J Biol Chem* 2004; 279(13):12286-92.
- [101] Yamauchi J, Itoh H, Miyamoto Y, Hirasawa A, Kaziro Y, *et al.* Involvement of c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase in α 1B-adrenergic receptor/Gaq-induced inhibition of cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281:1019-23.
- [102] Piskunov A, Rochette-Egly C. A retinoic acid receptor RAR α pool present in membrane lipid rafts forms complexes with G protein α Q to activate p38MAPK. *Oncogene* 2012; 31(28):3333-45.
- [103] Wang X, McGowan CH, Zhao M, Downey JS, Fearn C, *et al.* Involvement of the MKK6-p38gamma cascade in gamma-radiation-induced cell cycle arrest. *Mol Cell Biol* 2000; 20(13):4543-52.
- [104] Kumar S, McDonnell PC, Gum RJ, Nand AT, Lee JC, *et al.* Novel homologues of CSBP/p38 MAP kinase: activation, substrate specificity and sensitivity to inhibition by pyridinyl imidazoles. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235(3):533-8.
- [105] Marinissen MJ, Chiariello M, Pallante M, Gutkind JS. A network of mitogen-activated protein kinases links G protein-coupled receptors to the c-jun promoter: a role for c-Jun NH2-terminal kinase, p38s, and extracellular signal-regulated kinase 5. *Mol Cell Biol* 1999; 19(6):4289-301.
- [106] Garcia-Hoz C, Sanchez Fernandez G, Diaz-Meco MT, Moscat J, Mayor F, *et al.* $G\alpha_q$ acts as an adaptor protein in PKC ζ -mediated ERK5 activation by GPCR. *J Biol Chem* 2010; 285(18):13480-9.
- [107] Garcia-Hoz C, Sánchez-Fernández G, García-Escudero R, Fernández-Velasco M, *et al.*
- [108] Protein kinase C (PKC) ζ -mediated $G\alpha_q$ stimulation of ERK5 protein pathway in cardiomyocytes and cardiac fibroblasts. *J Biol Chem* 2012; 287(10):7792-802.
- [109] Chan AM, Fleming TP, McGovern ES, Chedid M, Miki T, *et al.* Expression cDNA cloning of a transforming gene encoding the wild-type $G\alpha_{12}$ gene product. *Mol Cell Biol* 1993; 13(2):762-8.
- [110] Xu N, Bradley L, Ambdukar I, Gutkind JS. A mutant alpha subunit of G_{12} potentiates the eicosanoid pathway and is highly oncogenic in NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6741-45.
- [111] Vara Prasad MV, Shore SK, Dhanasekaran N. Activated mutant of $G\alpha_{13}$ induces Egr-1, c-fos, and transformation in NIH 3T3 cells. *Oncogene* 1994; 9: 2425-9.
- [112] Dhanasekaran N, Dermott JM. Signaling by the G12 class of G proteins. *Cell Signal* 1996; 8: 235-45.
- [113] Xu N, Voyno-Yasenetskaya T, Gutkind JS. Potent transforming activity of the $G_{13}\alpha$ subunit defines a novel family of oncogenes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 603-9.
- [114] Gutkind JS, Coso OA, Xu N. G Proteins, Receptors, and Diseases 1998; pp.101-17. $G\alpha_{12}$ - and $G\alpha_{13}$ -Subunits of heterotrimeric G proteins: a novel family of oncogenes. Humana Press, New York.
- [115] Voyno-Yasenetskaya TA, Faure MP, Ahn NG, Bourne HR. $G\alpha_{12}$ and $G\alpha_{13}$ regulate extracellular signal-regulated kinase and c-Jun kinase pathways by different mechanisms in COS-7 cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 21081-7.
- [116] Nagao M, Kaziro Y, Itoh H. The Src family tyrosine kinase is involved in Rho-dependent activation of c-Jun N-terminal kinase by $G\alpha_{12}$. *Oncogene* 1999; 18: 4425-34.

- [117] Marinissen MJ, Servitja JM, Offermanns S, Simon MI, Gutkind JS. Thrombin protease-activated receptor-1 signals through G_q - and G_{13} -initiated MAPK cascades regulating c-Jun expression to induce cell transformation. *J Biol Chem* 2003; 278: 46814–25.
- [118] Radhika V, Dhanasekaran N. Transforming G proteins. *Oncogene* 2001; 20: 1607–14
- [119] Collins LR, Minden A, Karin M, Brown JH. $G\alpha_{12}$ stimulates c-Jun NH2-terminal kinase through the small G proteins Ras and Rac. *J Biol Chem* 1996; 271(29):17349-53.
- [120] Mitsui H, Takawa N, Kurokawa K, Exton JH, Takawa Y. Dependence of activated $G\alpha_{12}$ -induced G1 to S phase cell cycle progression on both Ras/mitogen-activated protein kinase and Ras/Rac1/Jun N-terminal kinase cascades in NIH3T3 fibroblasts. *J Biol Chem* 1997; 272(8):4904-10.
- [121] Dermott JM, Ha JH, Lee CH, Dhanasekaran N. Differential regulation of Jun N-terminal kinase and p38MAP kinase by $G\alpha_{12}$. *Oncogene* 2004; 23(1):226-32.