

Внутриклеточная сигнализация

Signaling

Signal transduction

In: Molecular Biology of the Cell

B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis,

M. Raff, K. Roberts, P. Walter.

5th edition. 2008

15. Cell Communication + other chapters

Signal Transduction

B. Gomperts, I. Kramer, P. Tatham

2nd edition. 2009

Biochemistry of Signal Transduction and Regulation

G. Krauss

3rd edition, Wiley, 2003

Handbook of Cell Signaling

R. Bradshaw, E. Denis

Academic Press; 2003

2nd edition 2009

Этапы проведения сигнала

1) Рецепция

**2) Передача сигнала
(системы сигнальных путей /
вторичных мессенджеров)**

3) Ответ клетки

Этапы проведения сигнала

1) Рецепция

СТИМУЛЫ

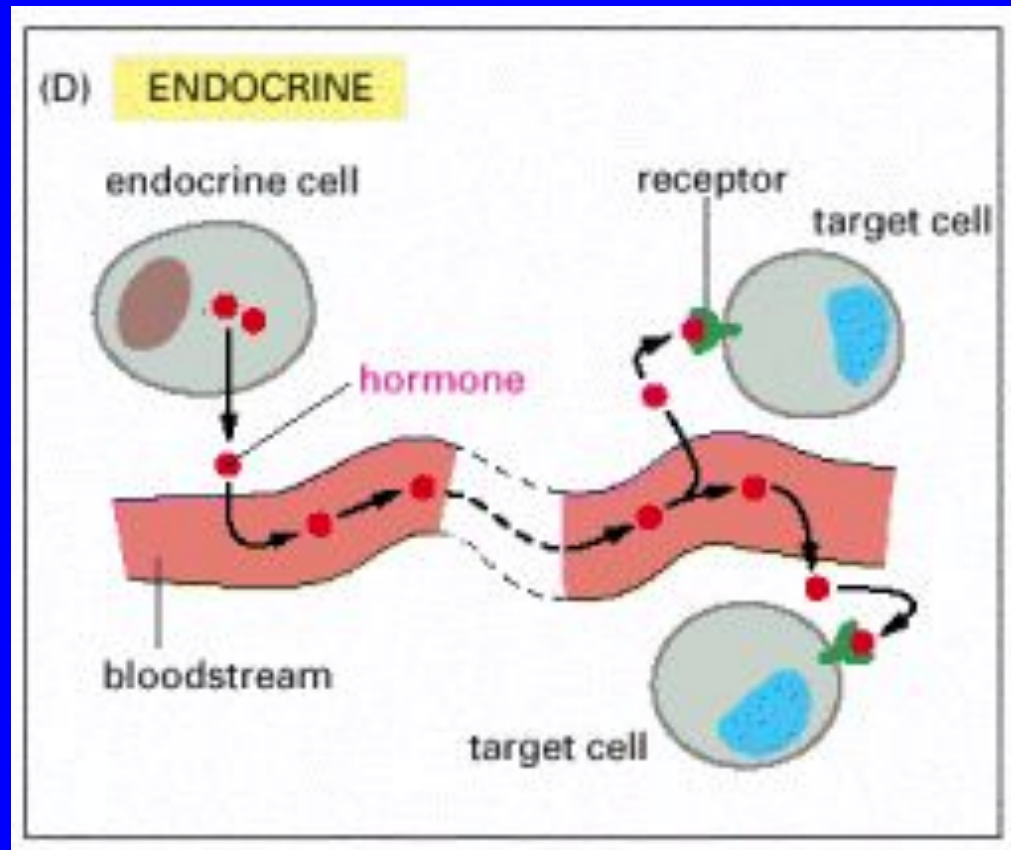
(информация, приходящая к клетке)

- 1) **Высокоаффинные лиганды** (связываются с рецептором высокоаффинно и высокоселективно)
- 2) **Малоспецифичные химические соединения** (например, вызывающие денатурацию белков или повреждение ДНК)
- 3) **Физические стимулы** (ионизирующее облучение (IR – гамма или рентгеновское облучение), ультрафиолет (UV), изменение температуры (heat shock/cold shock), гипер- или гипоосмолярность, электрический импульс, тряска)

Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

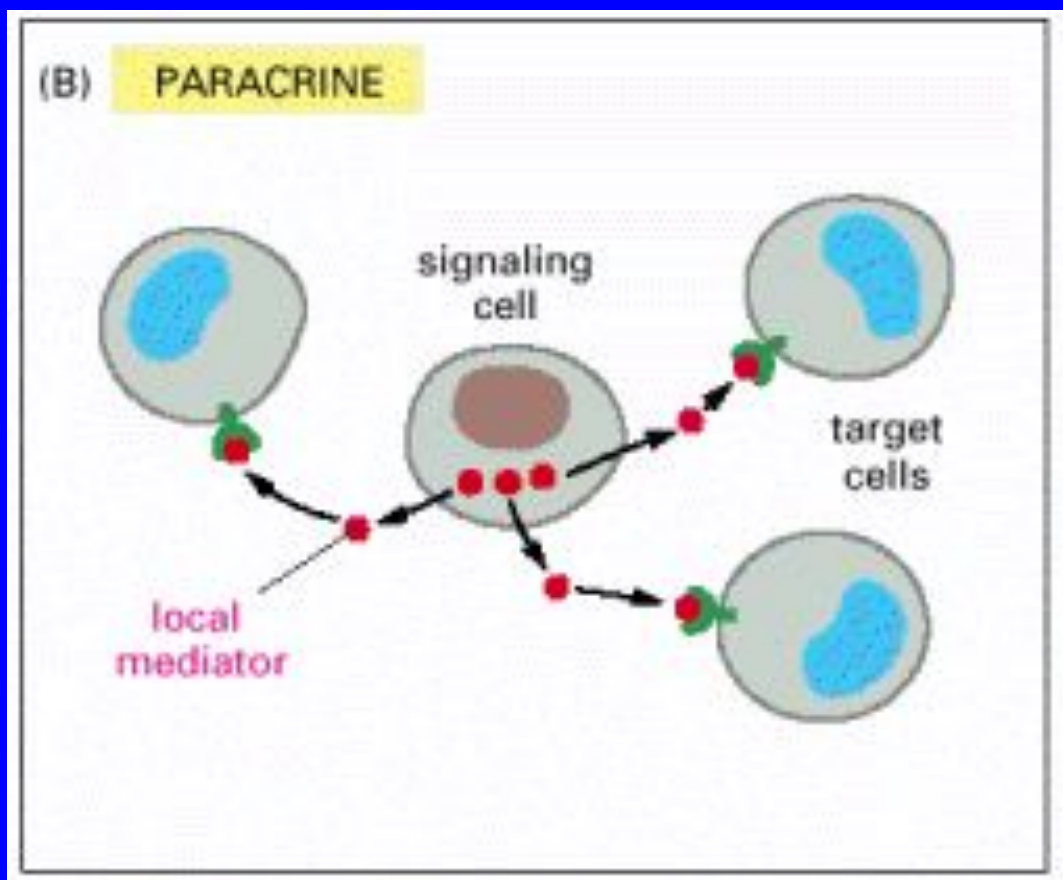
- 1) Эндокринная секреция (в кровотоки; все гормоны, многие цитокины, ростовые факторы)



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

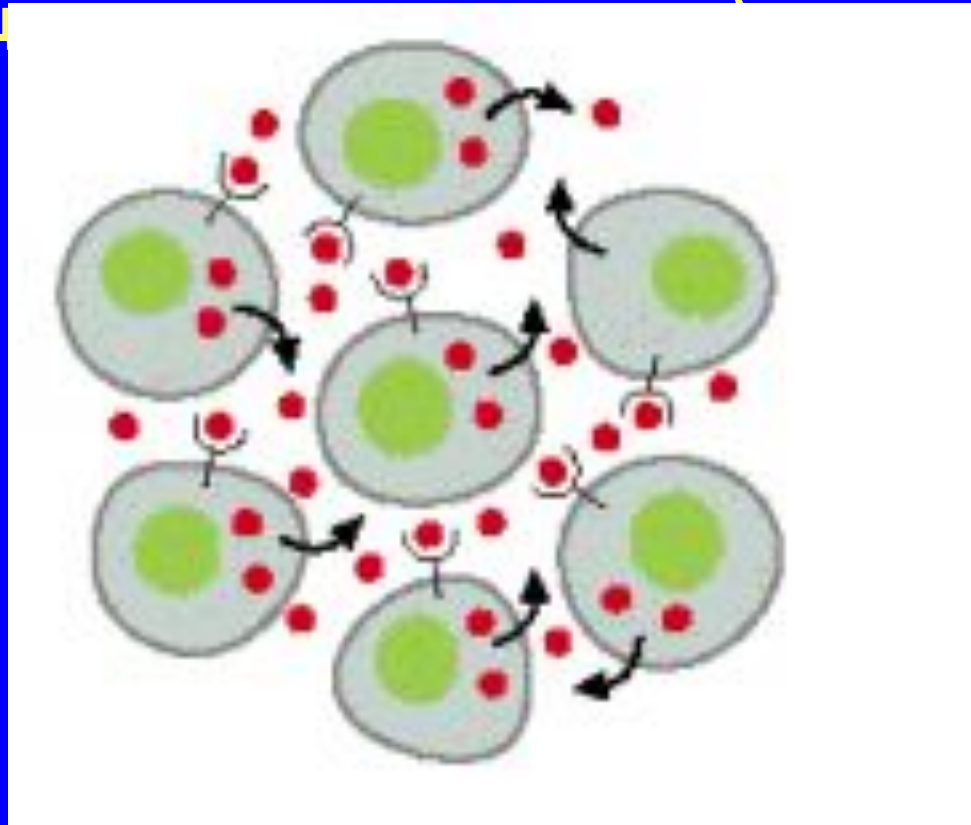
2) Паракринная секреция (лиганды локального действия; простагландины, лейкотриены, многие хемокины)



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

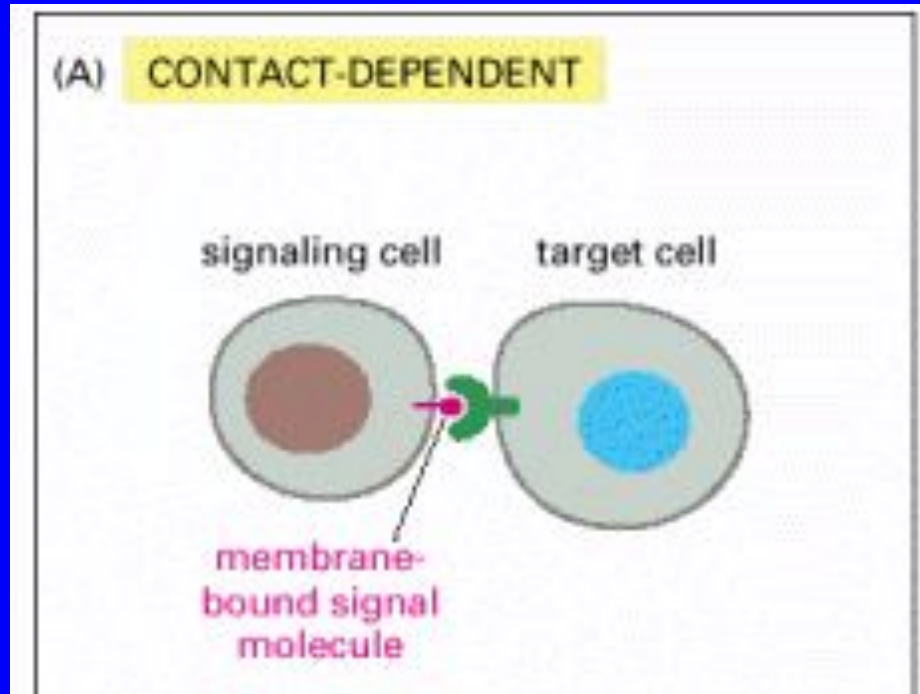
3) Аутокринная секреция (действие на ту же клетку или на близлежащие)



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

4) Юкстакринная, или зависимая от контактов секреция (juxtacrine; лиганды на поверхности клеток, рецепция при непосредственном взаимодействии клеток; лиганды антигенраспознающих рецепторов, кадгеринов, рецепторных тирозинфосфатаз, Notch)



Типы секреции

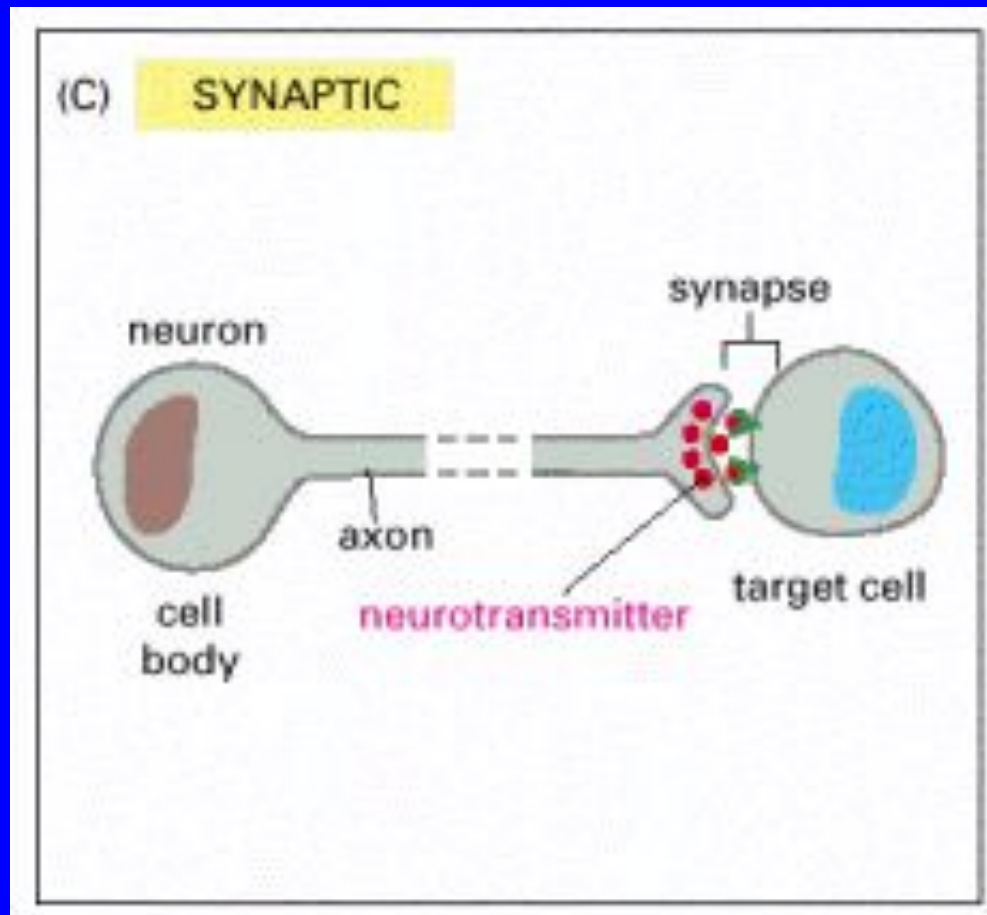
(классификация лигандов по дальности действия)

5) Секреция компонентов внеклеточного матрикса
(нерастворимые лиганды рецептируются контактами
клетка-матрикс; лиганды интегринов)

Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

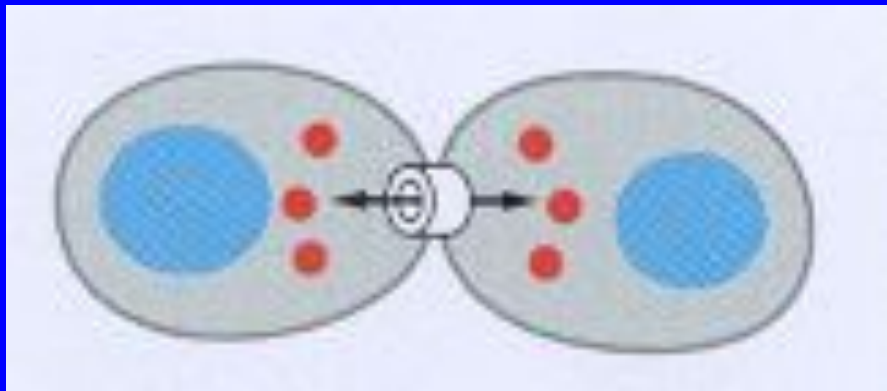
б) Синаптическая (секреция нейромедиаторов в химический синапс; биогенные амины, аминокислоты)



Типы секреции

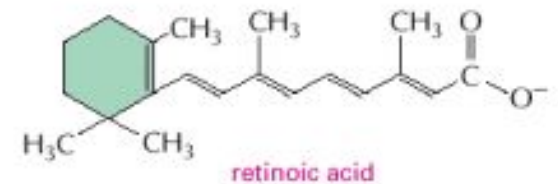
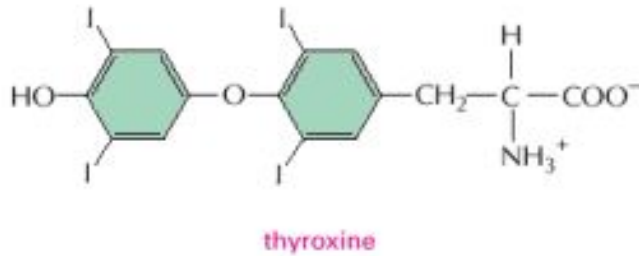
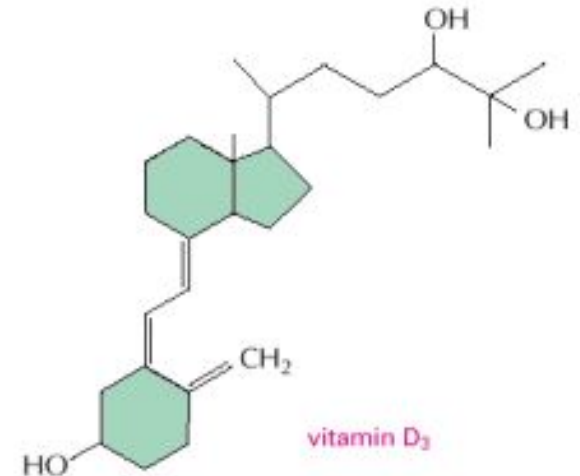
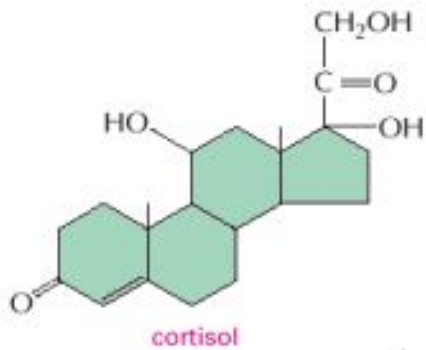
(классификация лигандов по дальности действия)

7) Секреция через щелевые контакты (gap junctions; обмен внутриклеточными сигнальными молекулами)

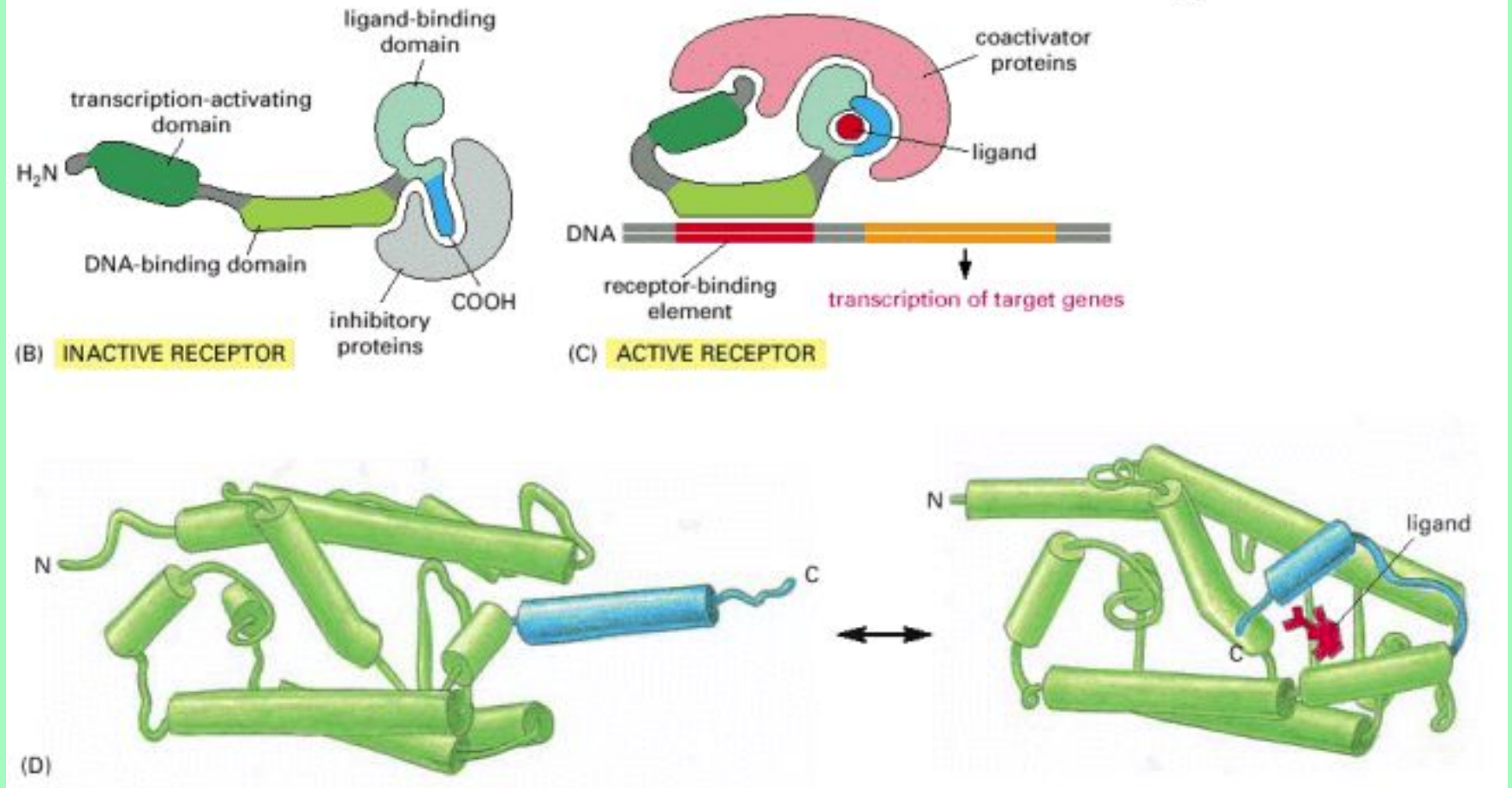


Рецепторы

Лиганды внутриклеточных рецепторов (примеры)



Внутриклеточные рецепторы



Рецепторы

Этапы проведения сигнала

1) Рецепция

2) Передача сигнала
(системы сигнальных путей /
вторичных мессенджеров)

Этапы проведения сигнала

1) Рецепция

2) Передача сигнала
(системы сигнальных путей /
вторичных мессенджеров)

3) Ответ клетки

ОТВЕТЫ КЛЕТКИ

- 1) Влияние на пролиферацию
(стимуляция деления клеток /
блок клеточного цикла)
- 2) Влияние на апоптоз
(стимуляция апоптоза /
стимуляция выживания (супрессия апоптоза))
- 3) Влияние на адгезию, миграцию
и структуры актинового цитоскелета
- 4) Дифференцировка
- 5) Специализированные быстрые ответы
(сокращение, секреция, проведение электрического
импульса и т.д.)

Вторичный месенджер

или его активная форма

должна быстро появляться

и быстро исчезать ...

Регуляция сигнальной молекулы

- 1) Регуляция количества
- 2) Регуляция вторичных модификаций
- 3) Регуляция локализации

Распространенные сигнальные домены связывания

SH2, PTB – связывание фосфотирозин-содержащих пептидов

SH3 – связывание пролин-богатых пептидов

PH – обычно связывание фосфолипидов (некоторые специфичны для 3,4-фосфорилированного PI)

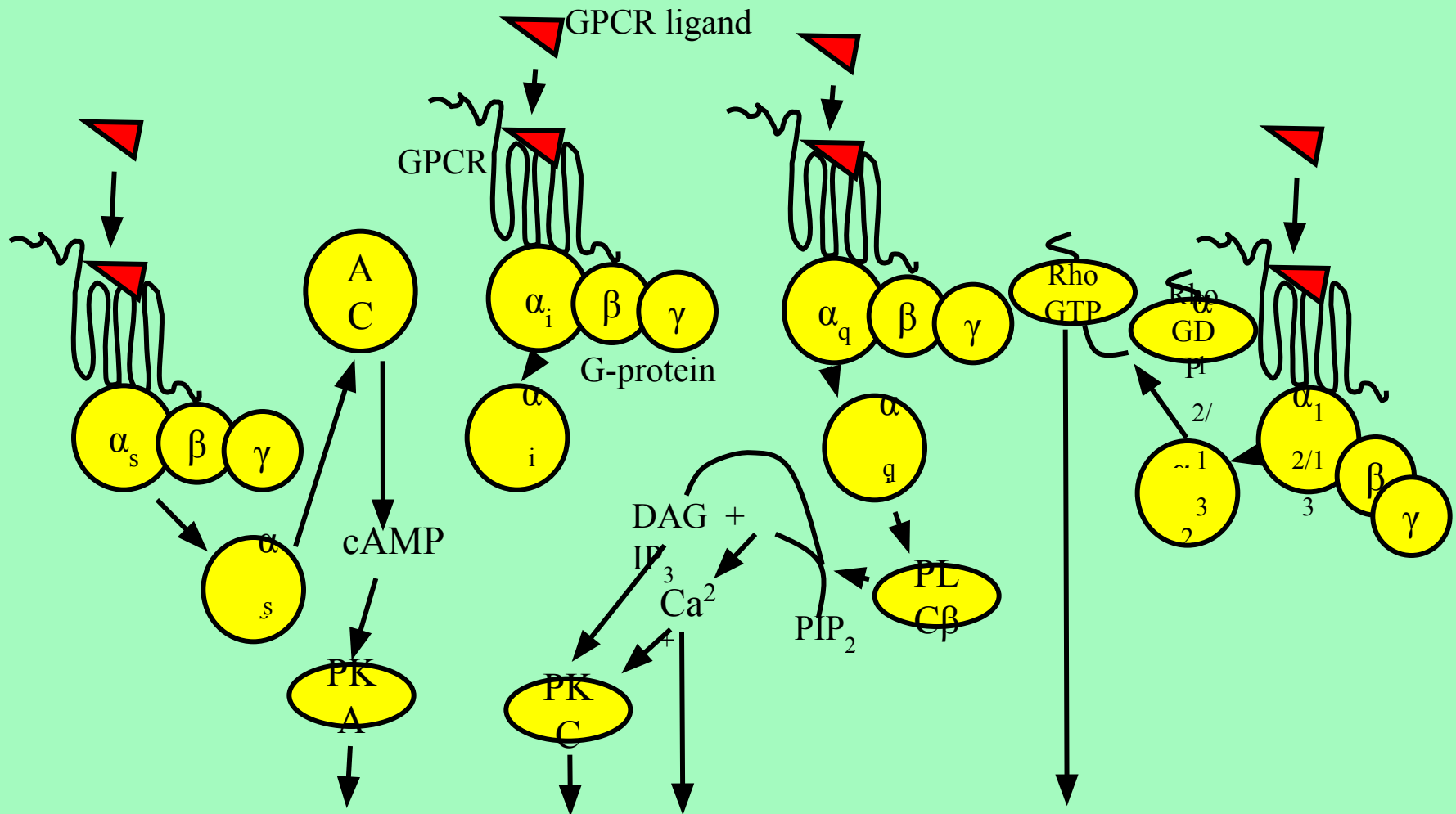
DD, DED – гомофильное связывание в апоптозе

Рецепторы, сопряженные с

G-белками

(GPCR)

Основные сигнальные пути от рецепторов, сопряженных с G-белками



Лиганды рецепторов, сопряженных с G-белками

| Endogenous Ligand(s) | Receptor | Coupling to G Protein Subclass(es) |
|---------------------------------|--|--|
| Amino acids, dicarboxylic acids | | |
| Glutamate | mGluR1,5 mGluR2,3,4,6,7,8 | G _{q/11} G _{i/o} |
| γ-Aminobutyric acid (GABA) | GABA _{B1} (binding), GABA _{B2} (signaling) | G _{i/o} |
| α-Ketoglutarate | GPR99 | G _{q/11} |
| Succinate | GPR91 | G _{q/11} , G _{i/o} |
| L-Arginine, L-lysine | GPRC6A | G _{q/11} ? |
| Biogenic Amines | | |
| Acetylcholine | M ₁ , M ₃ , M ₅ M ₂ , M ₄ | G _{q/11} G _{i/o} |
| Epinephrine, norepinephrine | α _{1A} , α _{1B} , α _{1D} α _{2A} , α _{2B} , α _{2C} β ₁ , β ₂ , β ₃ | G _{q/11} G _{i/o} G _s |
| Dopamine | D ₁ , D ₅ D ₂ , D ₃ , D ₄ | G _s G _{i/o} |
| Histamine | H ₁ H ₂ H ₃ , H ₄ | G _{q/11} G _s G _{i/o} |
| Melatonin | MT ₁ , MT ₂ , MT ₃ | G _{i/o} |
| Serotonin | 5-HT _{1A/B/D/E/F} 5-HT _{2A/B/C} 5-HT ₄ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ 5-HT _{5A/B} | G _{i/o} G _{q/11} G _s G _{i/o} , G _s |
| Trace amines | TA1, TA2 | G _s |
| Ions | | |
| Ca ²⁺ | CaSR | G _{q/11} , G _{i/o} |
| H ⁺ | SPC1, G2A GPR4, TDAG-8 | G _{q/11} , G _{12/13} G _s |

Nucleotides/nucleosides

Adenosine

A₁, A₃

G_{1/o}

A_{2A}, A_{2B}

G_s

ADP

P2Y₁₂, P2Y₁₃

G_{1/o}

ADP/ATP

P2Y₁

G_{q/11}

ATP

P2Y₁₁

G_{q/11}, G_s

UDP

P2Y₆

G_{q/11}

UDP-glucose

P2Y₁₄

G_{1/o}

UTP/ATP

P2Y₂, P2Y₄

G_{q/11}

Lipids

Anandamide, 2-arachidonoyl glycerol

CB₁, CB₂

G_{1/o}

11-*Cis*-retinal (covalently bound for light-dependent receptor activation; see below)

Rhodopsin

G_{t-r}

Opsins (green, blue, red)

G_{t-c}

Melanopsin

G_{q/11} ?

Fatty acids (C₂-C₅)

GPR41, GPR43

G_{1/o}, G_{q/11}

(C₁₂-C₂₀)

GPR40

G_{q/11}

(C₁₄-C₂₂)

GPR120

G_{q/11}

5-Oxo-EETE

TG1019, GPR170

G_{1/o}

Leukotrinene B₄ (LTB₄)

BLT

G_{1/o}

LTC₄, LTD₄

CysLT1, CysLT2

G_{q/11}

LXA₄

FPRL1 (ALXR)

G_{1/o}

Lysophosphatidic acid (LPA)

LPA_{1/2/3} (Edg2/4/7)

G_i, G_{q/11}, G_{12/13}

Platelet-activating factor (PAF)

PAF

G_{q/11}

Prostacyclin (PGI₂)

IP

G_s

Prostaglandin D₂ (PGD₂)

DP

G_s

CRTH₂

G_i

Prostaglandin F_{2α} (PGF)

FP

G_{q/11}

Prostaglandin E₂ (PGE₂)

EP₁

G_{q/11}

EP₂, EP₄

G_s

EP₃

G_s, G_{q/11}, G_i

Spingosine-1-phosphate (S1P)

S1P_{1/2/3/4/5} (Edg1/5/3/6/8)

G_i, G_{q/11}, G_{12/13}

Spingosylphosphorylcholine (SPC)

SPC₁ (OGR1), SPC₂ (GPR4)

G_i

Thromboxane A₂ (TxA₂)

TP

G_{q/11}, G_{12/13}

Peptides/proteins

Adrenocorticotrophin (ACTH)

MC₂

G_s

Adrenomedullin

AM₁ (CL+RAMP2), AM₂ (CL+RAMP3)

G_s

| | | |
|--|---|---|
| Amylin | AMY ₁ (CT+RAMP1), AMY ₂ (CT+RAMP2), AMY ₃ (CT+RAMP3) | G _s |
| Angiotensin II | AT ₁ AT ₂ | G _{q/11} , G _{12/13} , G _{v/o} ? |
| Apelin | APJ | G _{v/o} |
| Bradykinin | B ₁ , B ₂ | G _{q/11} |
| Calcitonin | CT | G _s , G _{q/11} |
| Calcitonin gene-related peptide (CGRP) | CGRP ₁ (CL+RAMP1) | G _s , G _{q/11} |
| CC chemokines | CCR1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 | G _{v/o} |
| CXC chemokines | CXCR1,2,3,4,5,6 | G _{v/o} |
| CX ₃ C chemokines | XCL1, XCL2, CX3L1 | G _{v/o} |
| Cholecystokinin (CCK-8) | CCK ₁ , CCK ₂ | G _{q/11} , G _s |
| Complement C3a/C5a | C3a, C5a | G _{v/o} |
| Corticotropin-releasing factor (CRF), urocortin | CRF ₁ , CRF ₂ | G _s |
| Endothelin-1, -2, -3 | ET _A (ET-1, ET-2), ET _B (ET-1, -2, -3) | G _{q/11} , G _{12/13} , G _s |
| Follicle-stimulating hormone (FSH) | FSH | G _s |
| Formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) | FPR | G _{v/o} |
| Galanin, galanin-like peptide | GAL1, GAL3 GAL2 | G _{v/o} G _{v/o} , G _{q/11} , G _{12/13} |
| Gastric inhibitory peptide | GIP | G _s |
| Gastrin | CCK ₂ | G _{q/11} |
| Gastrin-releasing peptide (GRP), bombesin | BB2 | G _{q/11} |
| Ghrelin | GHS-R | G _{q/11} |
| Glucagon | Glucagon | G _s |
| Glucagon-like peptide | GLP1, GLP2 | G _s |
| Gonadotropin-releasing hormone | GnRH | G _{q/11} |
| Growth hormone-releasing hormone | GHRH | G _s |
| Kisspeptins, metastin | GPR54 | G _{q/11} |
| Luteinizing hormone, choriogonadotropin | LSH | G _s , G _i |
| Melanin-concentrating hormone | MCH1 MCH2 | G _{v/o} ? G _{q/11} |

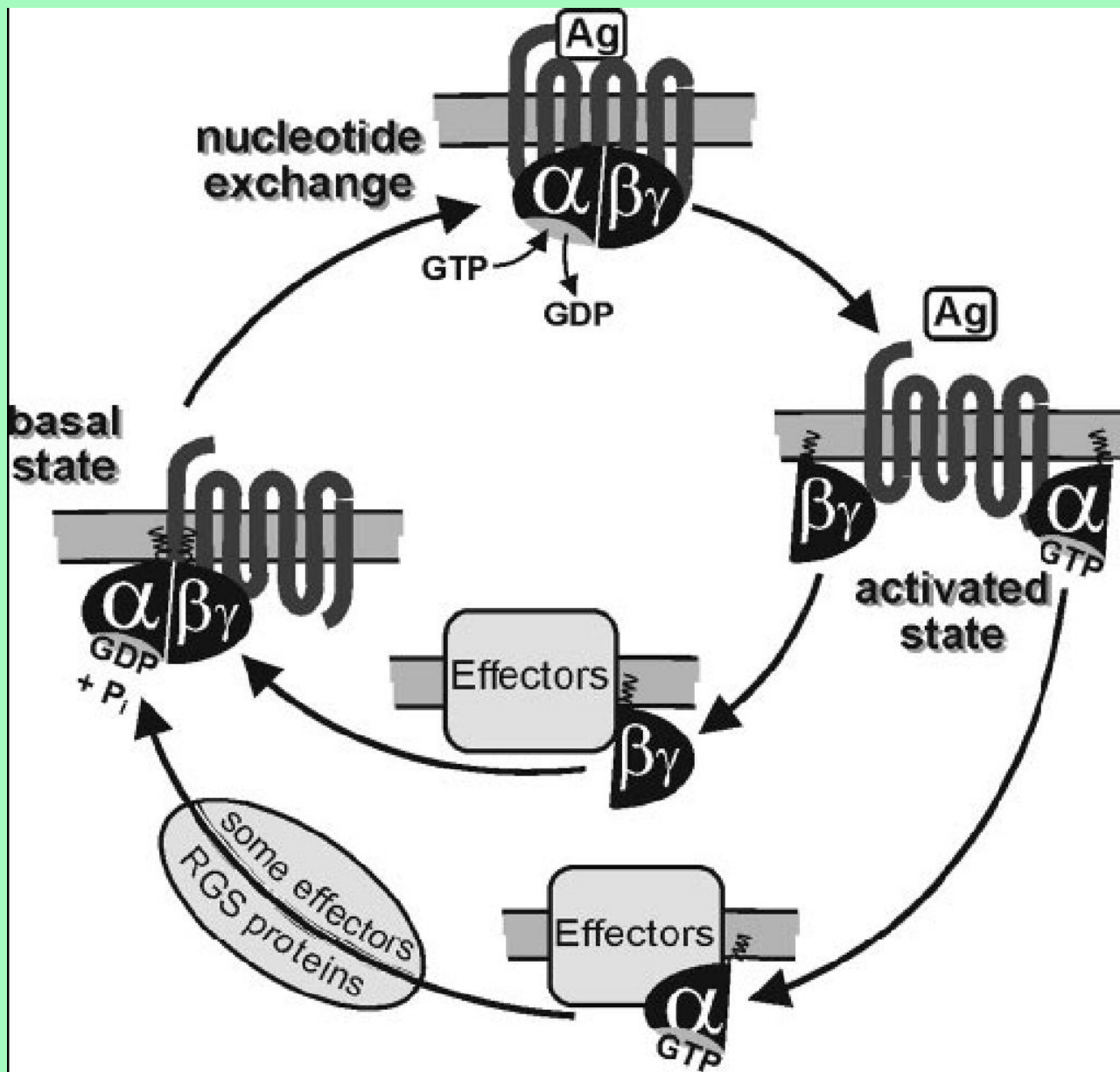
| | | |
|---|--|--|
| Melanocortins | MC ₁ , MC ₃ , MC ₄ , MC ₅ | G _s |
| Motilin | GPR38 | G _{q/11} |
| Neurokinin-A/-B (NK-A/-B) | NK ₂ (NK-A), NK ₃ (NK-B) | G _{q/11} |
| Neuromedin-B, bombesin | BB1 | G _{q/11} |
| Neuromedin U | NMU1 (FM-3), NMU2 (FM-4) | G _{q/11} |
| Neuropeptide FF & AF | NPFF1, NPFF2 | G _{i/o} |
| Neuropeptide W-23, W-30 | GRP7, GPR8 | G _{i/o} |
| Neuropeptide Y (NPY) etc. | Y ₁ , Y ₂ , Y ₄ , Y ₅ , Y ₆ | G _{i/o} |
| Neurotensin | NTS1, NTS2 | G _{q/11} |
| Opioids (β -endorphin, Met/Leu-enkephalin, dynorphin A, nociceptin/orphanin FQ) | δ , κ , μ , ORL1 | G _{i/o} |
| Orexin A/B | OX1, OX2 | G _s , G _{q/11} |
| Oxytocin | OT | G _{q/11} , G _{i/o} |
| Parathyroid hormone (related peptide) | PTH/PTHrP | G _s , G _{q/11} |
| Prokineticin-1,2 | PK-R1, PK-R2 | G _{q/11} |
| Prolactin-releasing peptide | PrRP (GPR10) | G _{q/11} |
| Relaxin, insulin-like 3 | LGR7, LGR8 | G _s |
| Secretin | Secretin | G _s |
| Somatostatin | SST ₁ , SST ₂ , SST ₃ , SST ₄ , SST ₅ | G _{i/o} |
| Substance P (SP) | NK ₁ | G _{q/11} |
| Thyrotropin (TSH) | TSH | G _s , G _{q/11} , G _i , G _{12/13} |
| Thyrotropin-releasing hormone (TRH) | TRH-1, TRH-2 | G _{q/11} |
| Urotensin II | UT-II (GPR14) | G _{q/11} |
| Vasoactive intestinal polypeptide (VIP), PACAP | VPAC ₁ , VPAC ₂ , PAC ₁ | G _s |
| Vasopressin | V _{1a} , V _{1b} V ₂ | G _{q/11} G _s |
| Proteases (the new NH ₂ -terminal domain produced by proteolytic cleavage serves as a tethered ligand) | | |
| Thrombin and others | PAR-1, PAR-3, PAR-4 | G _{q/11} , G _{12/13} , G _{i/o} |
| Trypsin and others | PAR-2 | G _{q/11} |

| | | | |
|------------|-------------------------------|--|-------------|
| Light | ~500 nm (max. absorption) | Rhodopsin (11- <i>cis</i> -retinal) | G_{t-r} |
| | ~426 nm (max. absorption) | Blue-opsin (11- <i>cis</i> -retinal) | G_{t-c} |
| | ~530 nm (max. absorption) | Green-opsin (11- <i>cis</i> -retinal) | G_{t-c} |
| | ~560 nm (max. absorption) | Red-opsin (11- <i>cis</i> -retinal) | G_{t-c} |
| | ~425–480 nm (max. absorption) | Melanopsin (11- <i>cis</i> -retinal) | $G_{q/11}?$ |
| Taste | | | |
| Umami | | T1R1 + T1R3 | $G_{gust}?$ |
| | | mGluR4 | $G_{i/o}$ |
| Sweet | | T1R2 + T1R3 | $G_{gust}?$ |
| Bitter | | T2 receptor group (many; ~25 in human, ~36 in mouse) | $G_{gust}?$ |
| Odorants | | many (~350 in human, ~1,000 in mouse) | G_{olf} |
| Pheromones | | V1 group (few in human, ~150 in mouse) | $G_{i2} ?$ |
| | | V2 group (none in human, ~150 in mouse) | $G_o ?$ |

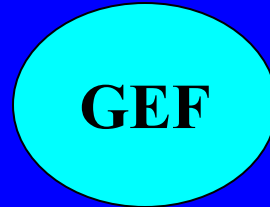
Субъединицы G-белков

| Name | Gene | Expression | Effector(s) |
|---|----------------------|----------------------------------|---|
| α-Subunits | | | |
| $G\alpha_s$ class | | | |
| $G\alpha_s$ | <i>GNAS</i> | Ubiquitous | AC (all types) \uparrow |
| $G\alpha_{sXL}$ | <i>(GNASXL)</i> | Neuroendocrine | AC \uparrow |
| $G\alpha_{olf}$ | <i>GNAL</i> | Olfactory epithelium, brain | AC \uparrow |
| $G\alpha_{i/o}$ class | | | |
| $G\alpha_{i1}$ | <i>GNAI1</i> | Widely distributed | AC (types I,III,V,VI,VIII,IX) \downarrow (directly regulated) |
| $G\alpha_{i2}$ | <i>GNAI2</i> | Ubiquitous | various other effectots are regulated via $G\beta\gamma$ |
| $G\alpha_{i3}$ | <i>GNAI3</i> | Widely distributed | released from activated G_{i1-3} (see below) |
| $G\alpha_o$ | <i>GNAO</i> | Neuronal, neuroendocrine | VDCC \downarrow , GIRK \uparrow (via $G\beta\gamma$; see below) |
| $G\alpha_z$ | <i>GNAZ</i> | Neuronal, platelets | AC (e.g., V,VI) \downarrow (directly regulated); Rap1GAP |
| $G\alpha_{gust}$ | <i>GNAT3</i> | Taste cells, brush cells | PDE \uparrow ?; other effectors via $G\beta\gamma$? |
| $G\alpha_{t-r}$ | <i>GNAT1</i> | Retinal rods, taste cells | PDE 6 (γ -subunit rod) \uparrow |
| $G\alpha_{t-c}$ | <i>GNAT2</i> | Retinal cones | PDE 6 (γ -subunit cone) \uparrow |
| $G\alpha_{q/11}$ class | | | |
| $G\alpha_q$ | <i>GNAQ</i> | Ubiquitous | PLC- β 1-4 \uparrow |
| $G\alpha_{11}$ | <i>GNA11</i> | Almost ubiquitous | PLC- β 1-4 \uparrow |
| $G\alpha_{14}$ | <i>GNA14</i> | Kidney, lung, spleen | PLC- β 1-4 \uparrow |
| $G\alpha_{15/16}$ | <i>GNA16 (Gna15)</i> | Hematopoietic cells | PLC- β 1-4 \uparrow |
| $G\alpha_{12/13}$ class | | | |
| $G\alpha_{12}$ | <i>GNA12</i> | Ubiquitous | PDZ-RhoGEF/LARG, Btk, Gap1m, cadherin |
| $G\alpha_{13}$ | <i>GNA13</i> | Ubiquitous | p115RhoGEF, PDZ-RhoGEF/LARG, radixin |
| β-Subunits | | | |
| β_1 | <i>GNB1</i> | Widely, retinal rods | AC type I \downarrow AC types II,IV,VII \uparrow PLC- β ($\beta_3 > \beta_2 > \beta_1$) \uparrow GIRK1-4 (Kir3.1-3.4) \uparrow receptor kinases (GRK 2 and 3) \uparrow PI-3-K, β , γ \uparrow T type VDCC ($Ca_v3.2$) \downarrow ($G\beta_2\gamma_2$) N-,P/Q-,R-type VDCC ($Ca_v2.1-2.3$) \downarrow |
| β_2 | <i>GNB2</i> | Widely distributed | |
| β_3 | <i>GNB3</i> | Widely, retinal cones | |
| β_4 | <i>GNB4</i> | Widely distributed | |
| β_5 | <i>GNB5</i> | Mainly brain | |
| γ-Subunits | | | |
| γ_1, γ_{rod} | <i>GNGT1</i> | Retinal rods, brain, | } |
| $\gamma_{14}, \gamma_{cone}$ | <i>GNGT2</i> | Retinal cones, brain | |
| γ_2, γ_6 | <i>GNG2</i> | Widely | |
| γ_3 | <i>GNG3</i> | Brain, blood | |
| γ_4 | <i>GNG4</i> | Brain and other tissues | |
| γ_5 | <i>GNG5</i> | Widely | |
| γ_7 | <i>GNG7</i> | Widely | |
| γ_8, γ_9 | <i>GNG8</i> | Olfactory/vomeronasal epithelium | |
| γ_{10} | <i>GNG10</i> | Widely | |
| γ_{11} | <i>GNG11</i> | Widely | |
| γ_{12} | <i>GNG12</i> | Widely | |
| γ_{13} | <i>GNG13</i> | Brain, taste buds | |

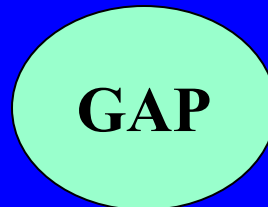
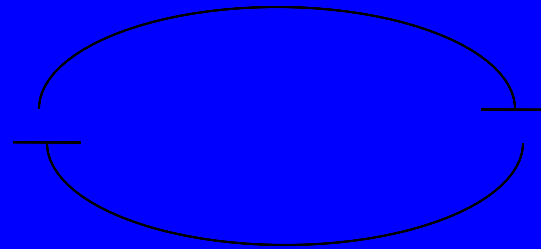
Цикл работы G-белков



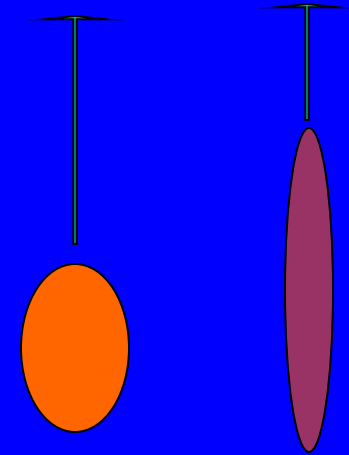
Рабочий цикл малых регуляторных ГТФаз



(guanine nucleotide exchange factor)

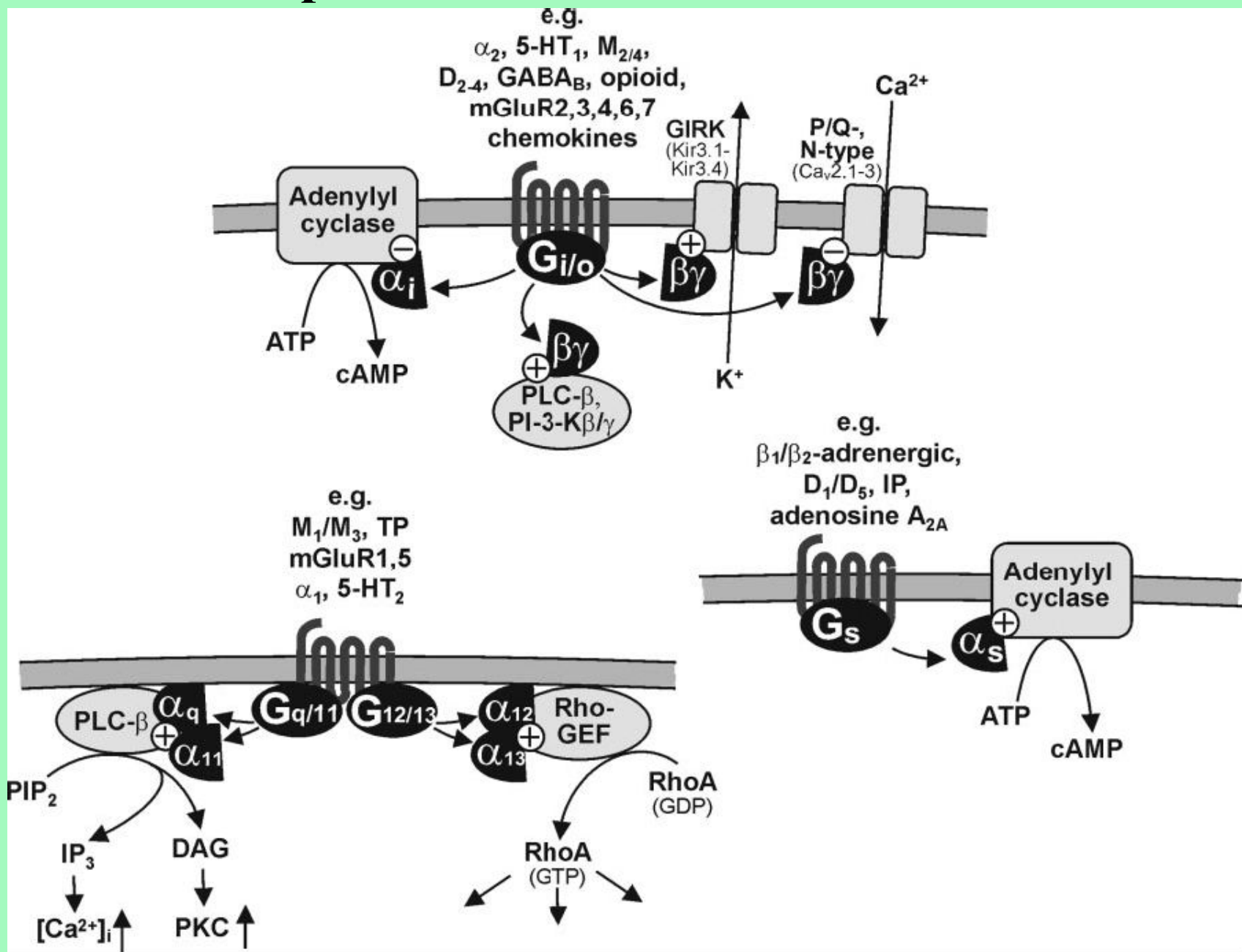


(GTPase activating protein)

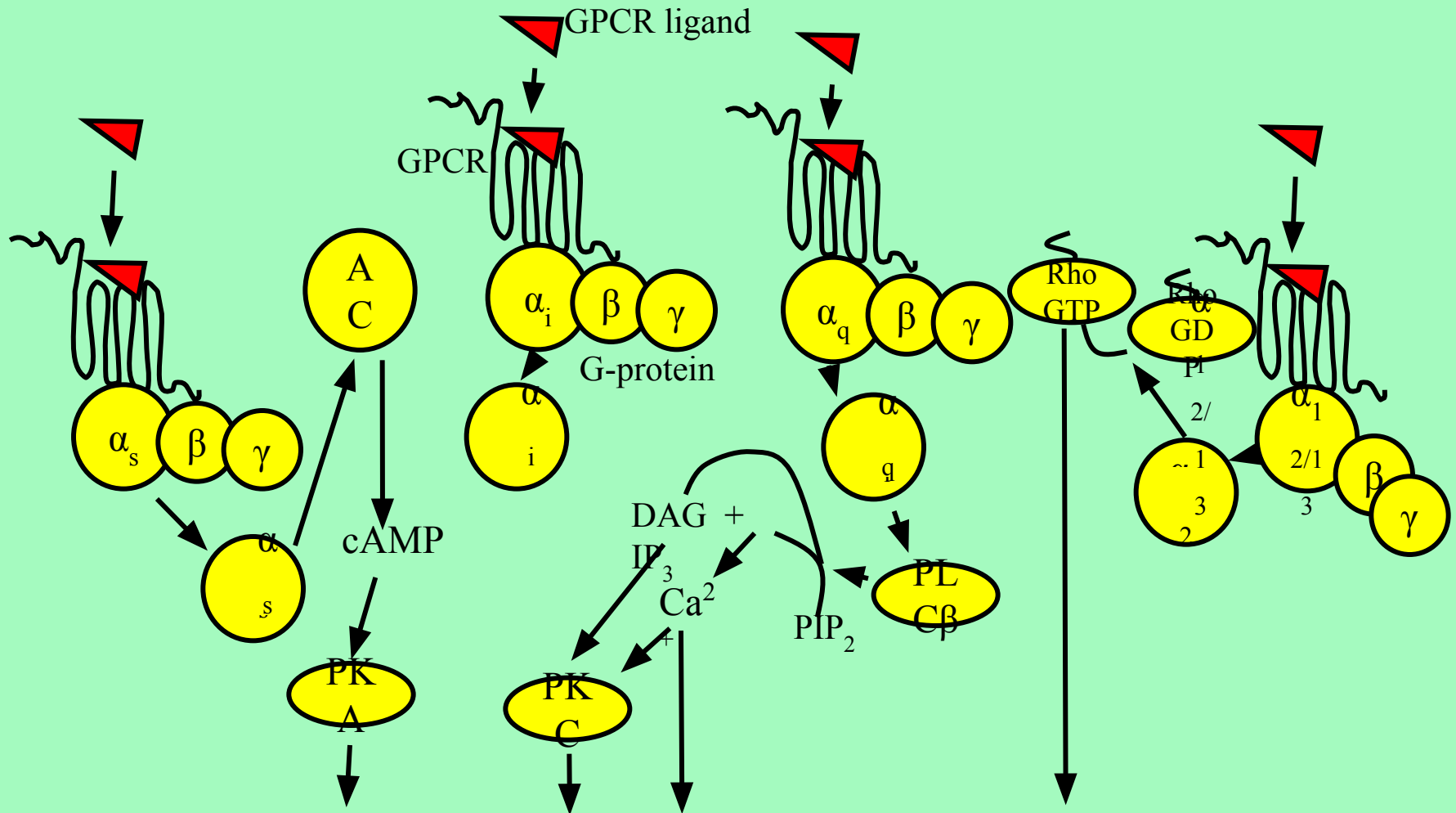


Effectors

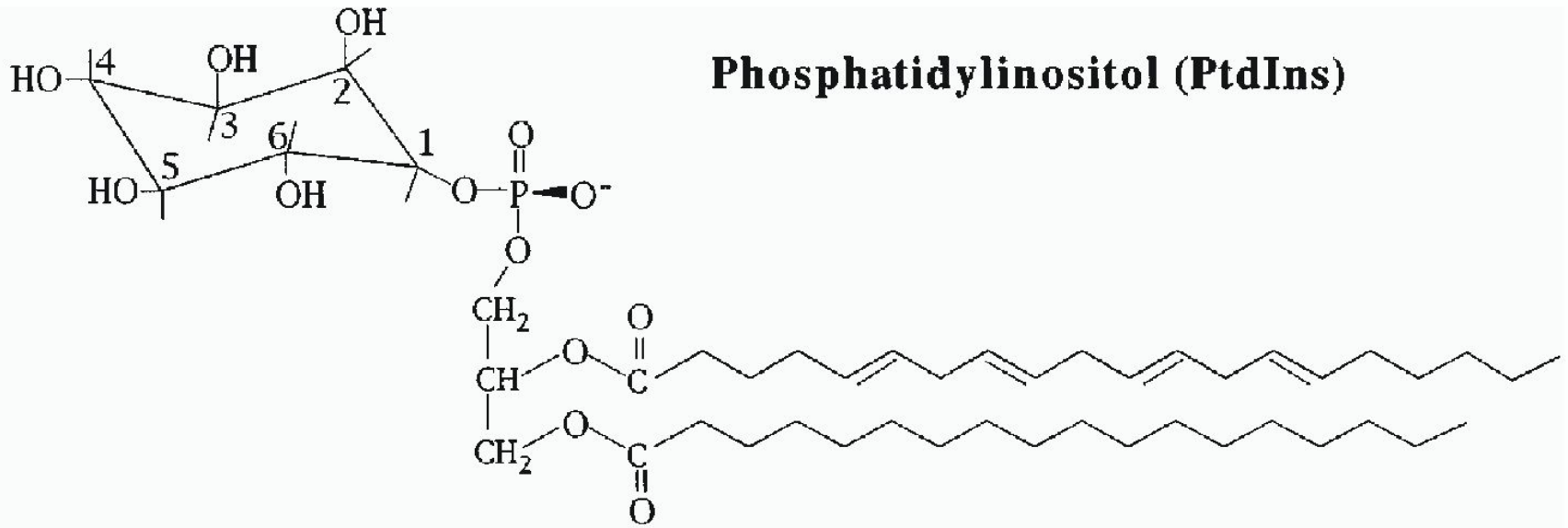
Передача сигнала от G-белков



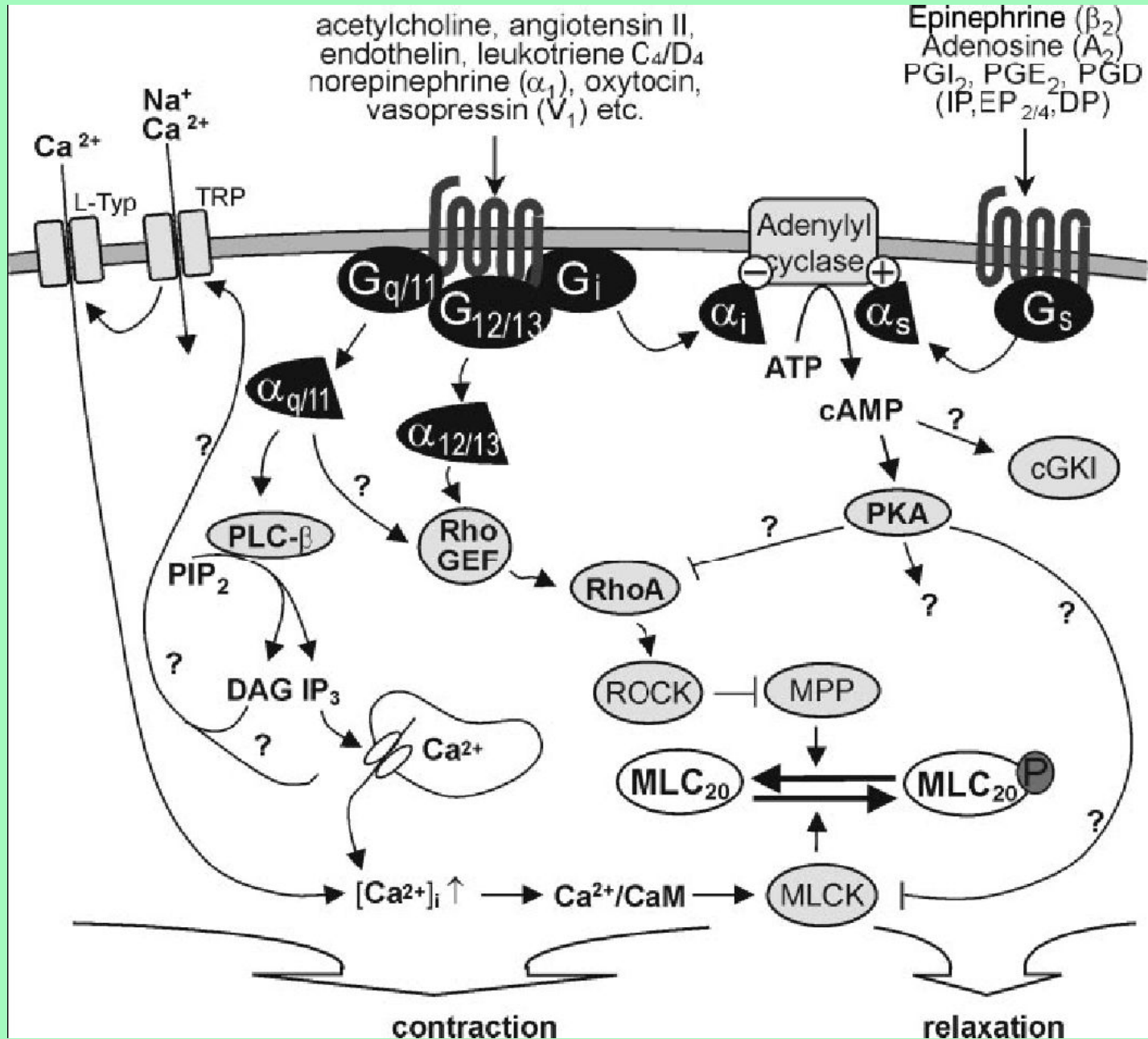
Основные сигнальные пути от рецепторов, сопряженных с G-белками



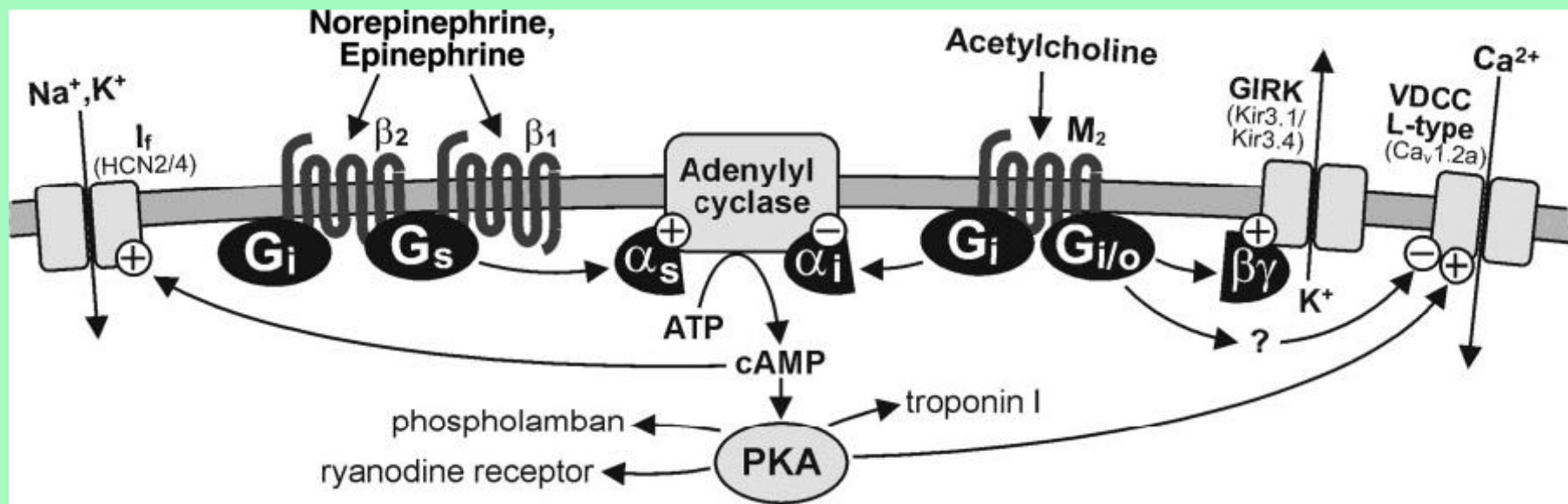
Phosphatidylinositol (PtdIns)



Регуляция гладкой мускулатуры



Регуляция сердечной мышцы



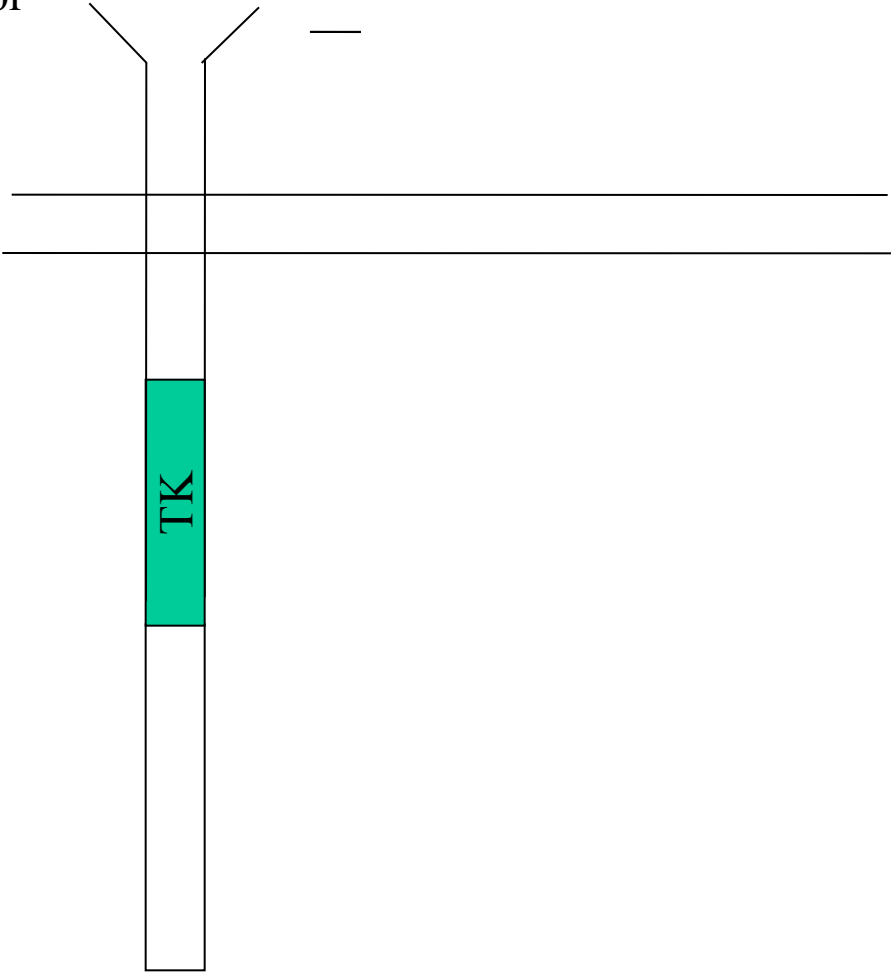
**Рецепторы факторов роста –
трансмембранные
тирозинкиназы**

Факторы роста

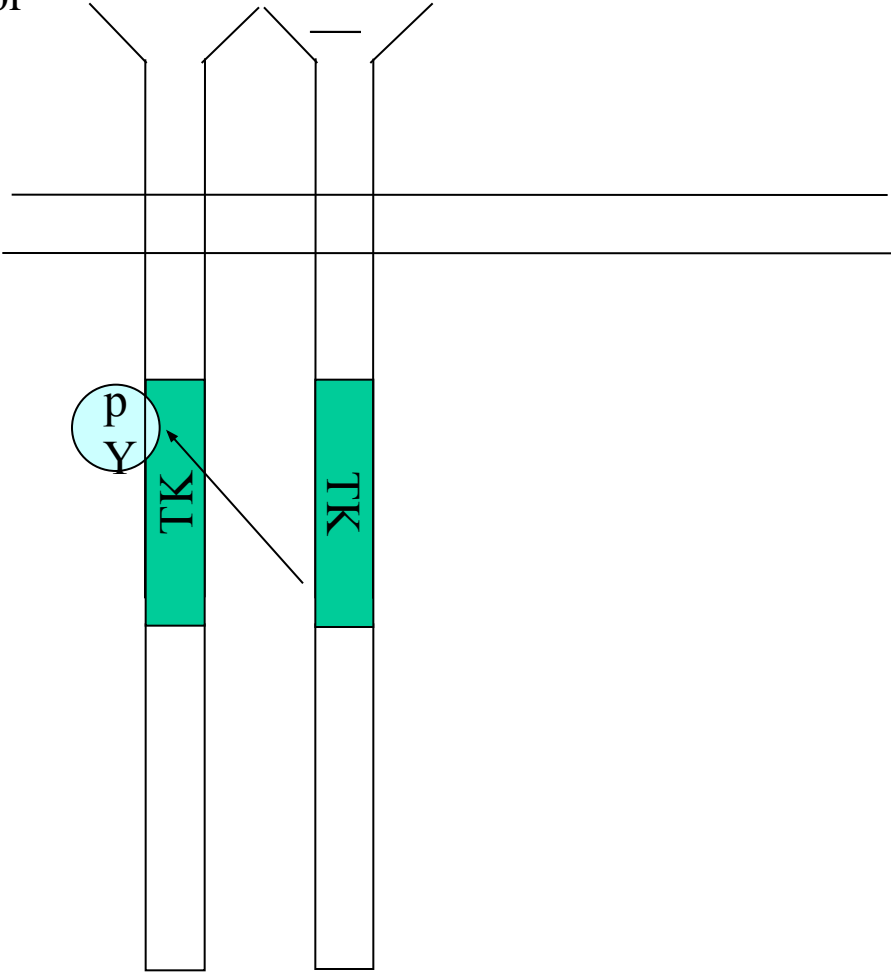
| Семейство | Рецепторы | Факторы роста | Экспрессия рецепторов (в основном) | Действия (обычно) |
|--|--|--|------------------------------------|---|
| PDGF (platelet-derived growth factor, фактор роста, продуцируемый кровяными пластинками) | PDGFR α , PDGFR β , SCFR (c-kit), CSF-R(Fms), Flk-2 | PDGFA, PDGFB, SCF (stem cell factor), CSF | Повсеместно | Пролиферация, выживание |
| EGF (epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста) | EGFR (ErbB1), ErbB2 (Neu), ErbB3, ErbB4 | EGF, TGF α , amphiregulin, epiregulin, β -cellulin, HB-EGF, neuregulins | Эпителий | Пролиферация, выживание |
| IGF (insulin-like growth factor) | IGF-1R, insulin R | IGF-1, insulin | Повсеместно | Выживание, пролиферация, синтез гликогена (инсулин) |

| Семейство | Рецепторы | Факторы роста | Экспрессия рецепторов (в основном) | Действия (обычно) |
|---|--------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| FGF (fibroblast growth factors) | FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4 | Basic FGFs, acidic FGFs | Фибробласты, гладкие мышцы | Пролиферация, выживание ангиогенез |
| VEGF (vascular endothelial growth factor) | Flt-1, Flk-1 (KDR), VEGF-C R | VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C | Эндотелий сосудов | Пролиферация, Выживание, ангиогенез |
| HGF (hepatocyte growth factor) | HGFR (c-Met), MSPR (c-Ron) | HGF | Гепатоциты | Миграция, пролиферация, выживание |
| NGF (nerve growth factor) | Trk, TrkB, TrkC | NGFs (neurotrophins) | Нейроны и их предшественники | Выживание, дифференцировка |

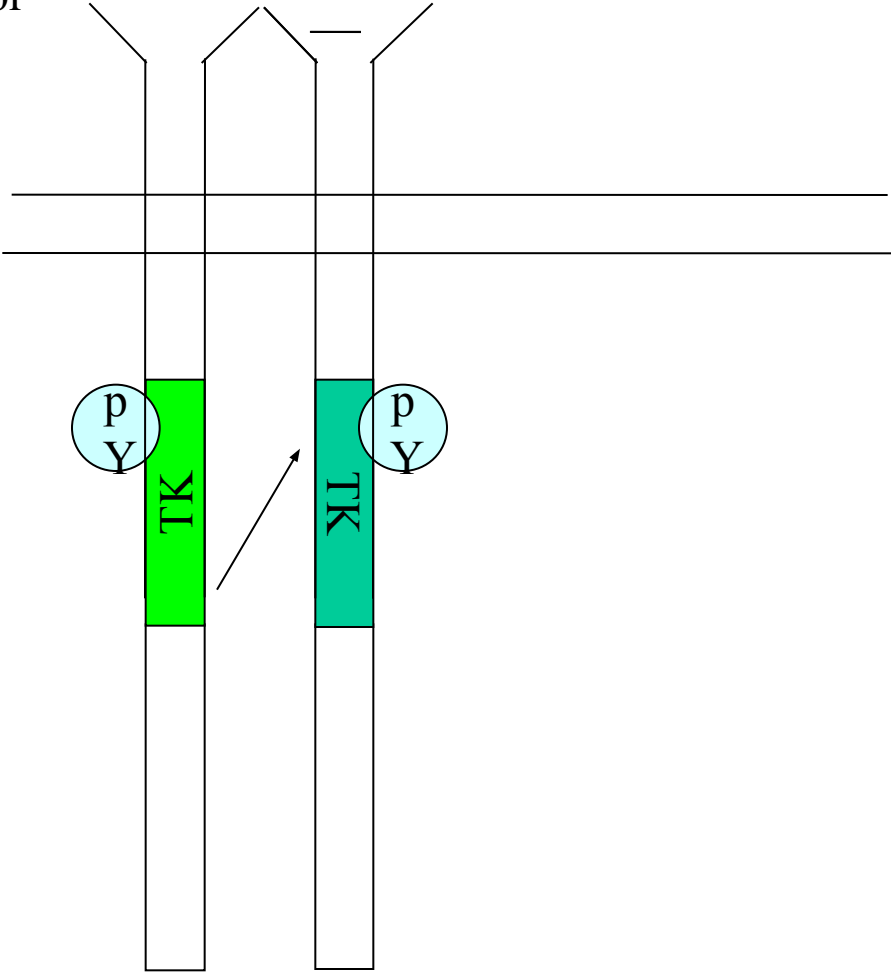
Growth factor
receptors



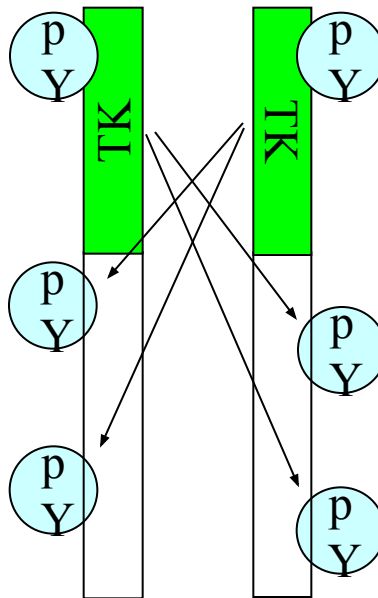
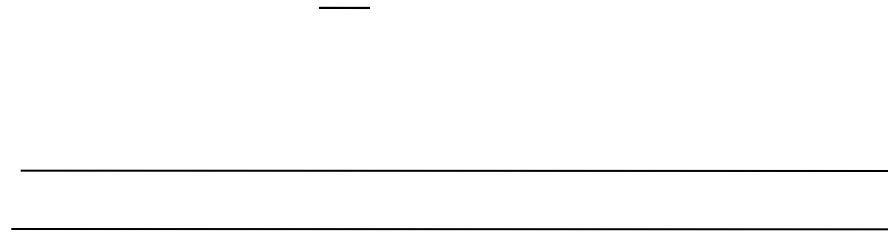
Growth factor
receptors



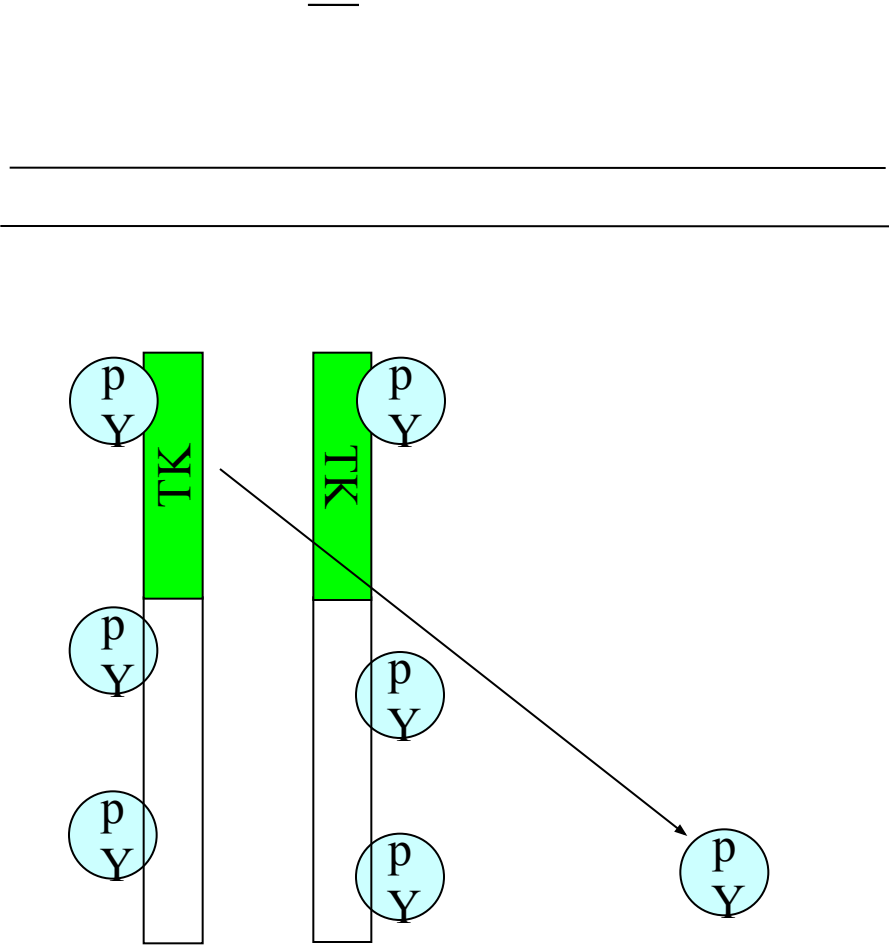
Growth factor
receptors



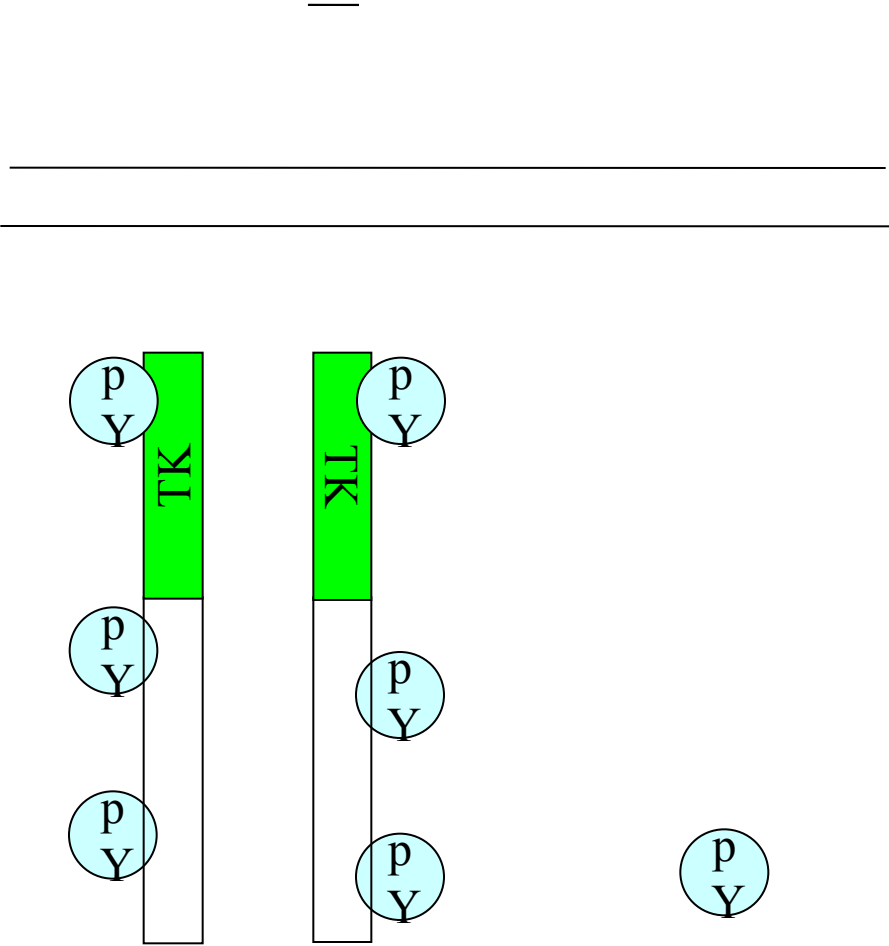
Growth factor receptors



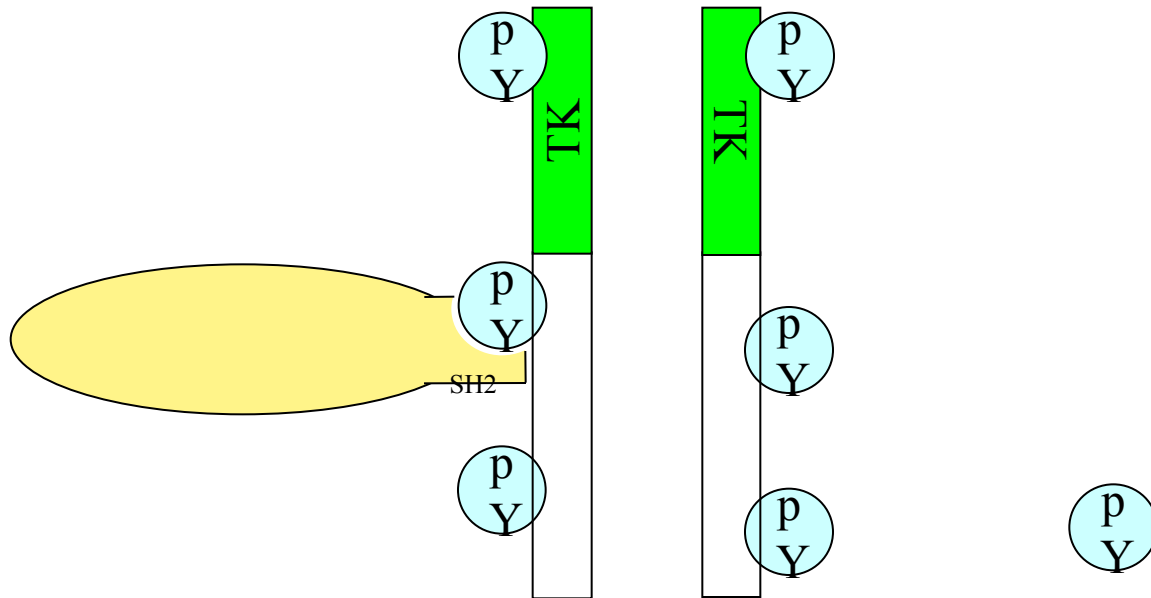
Growth factor
receptors



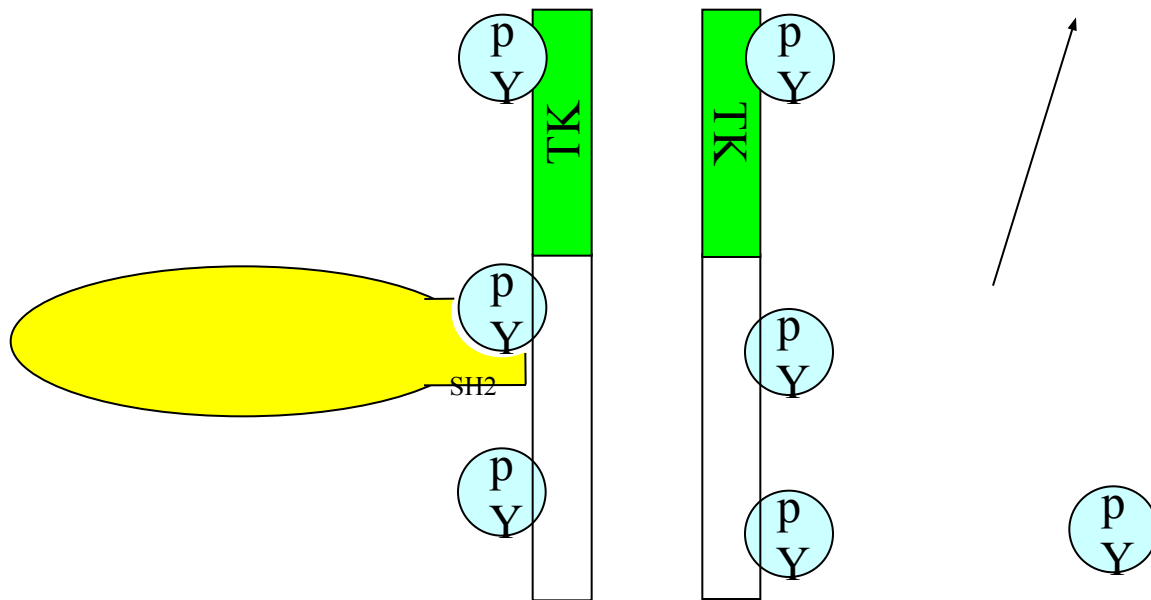
Growth factor
receptors



Growth factor
receptors

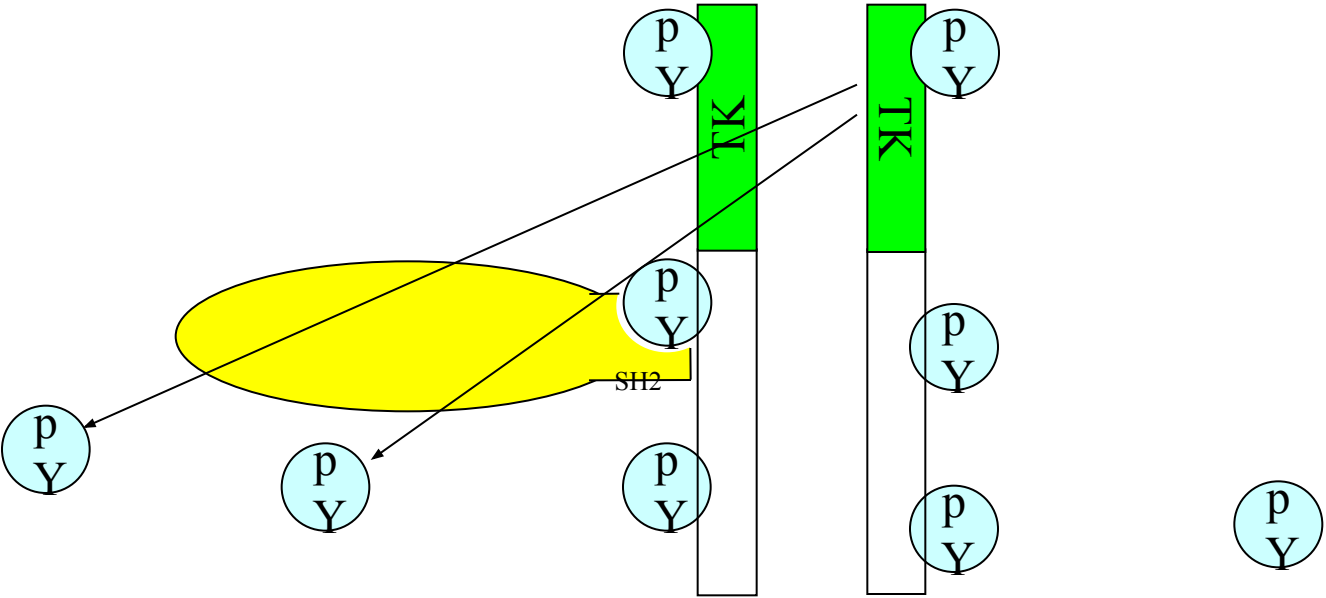


Growth factor receptors



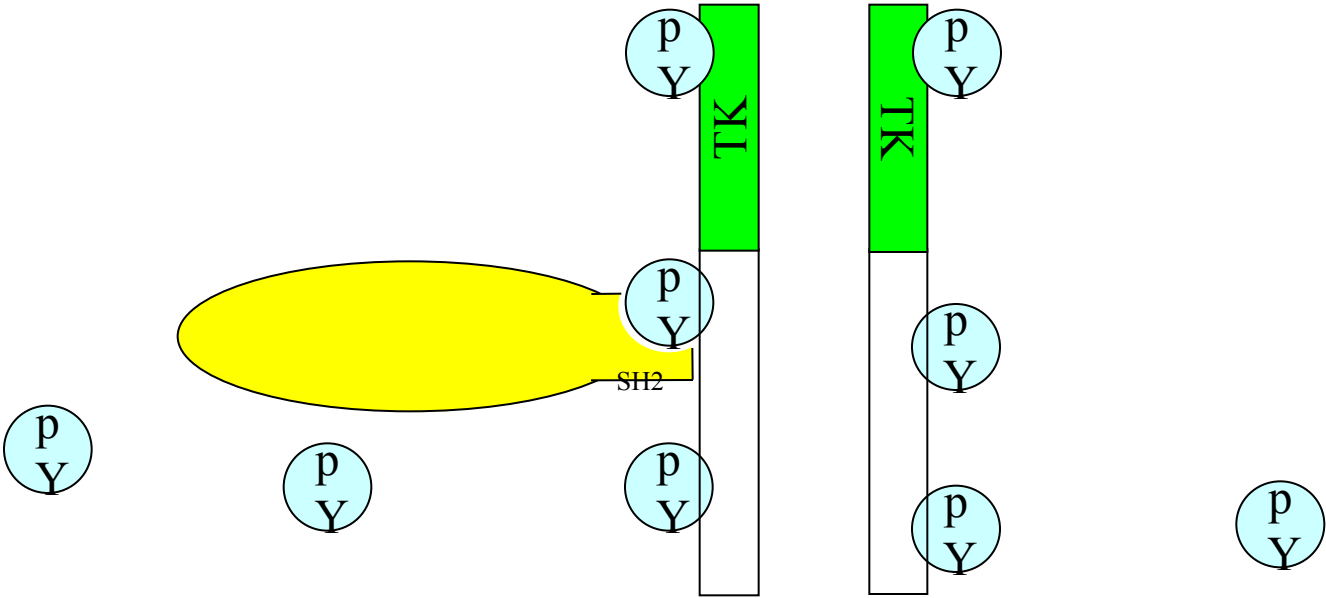
Growth factor
receptors

—

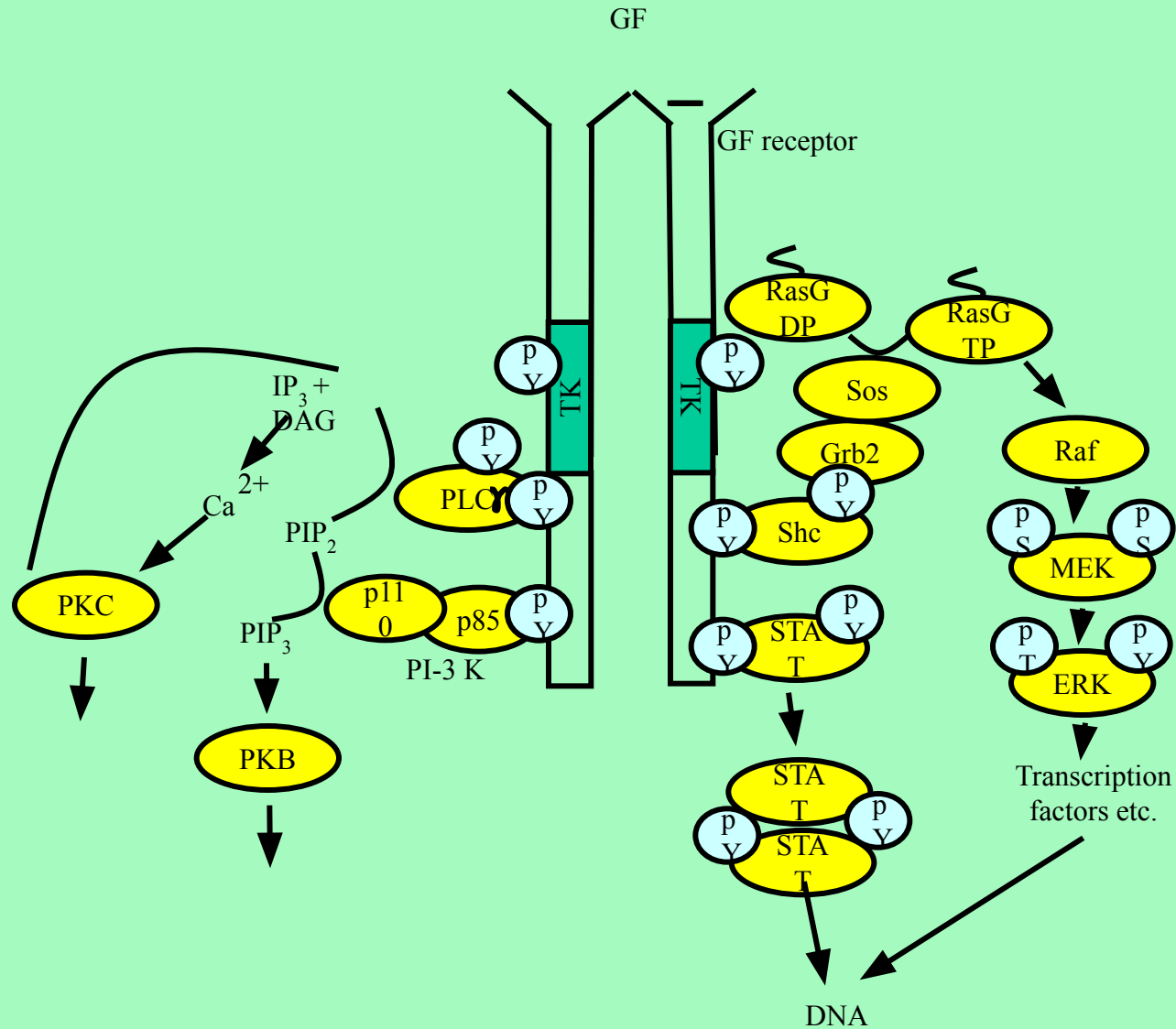


Growth factor
receptors

—



Основные сигнальные пути от рецепторов факторов роста



Малая регуляторная

ГТФаза Ras

Малые регуляторные ГТФазы

Семейство Ras: Ras, Ral, Rap

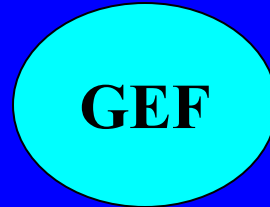
Семейство Rho: Rho, Rac, cdc42

Семейство Rab: Rabs

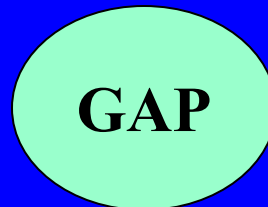
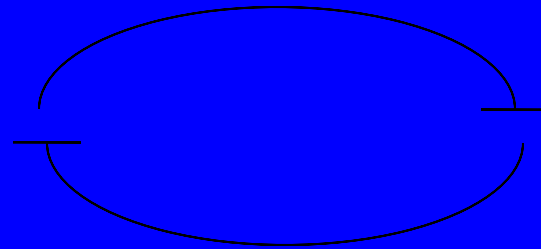
Семейство ARF: ARF

Семейство Ran: Ran

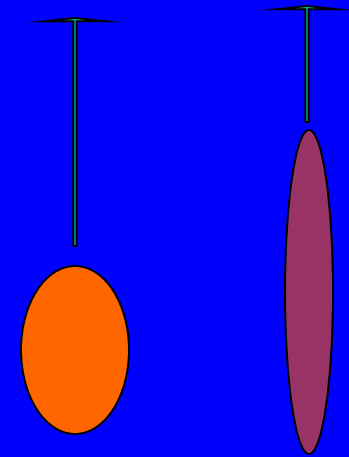
Рабочий цикл малых регуляторных ГТФаз



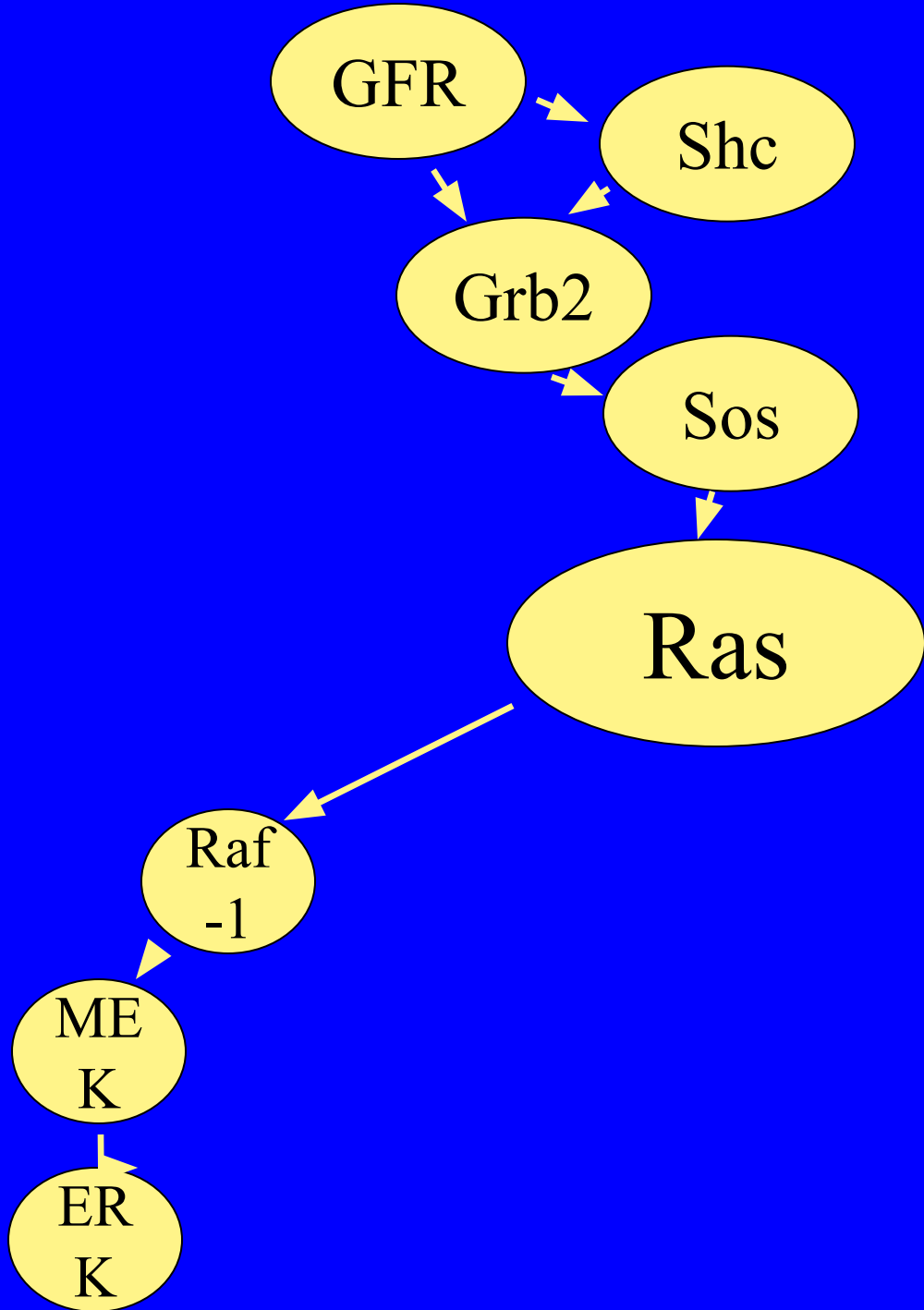
(guanine nucleotide exchange factor)



(GTPase activating protein)



Effectors

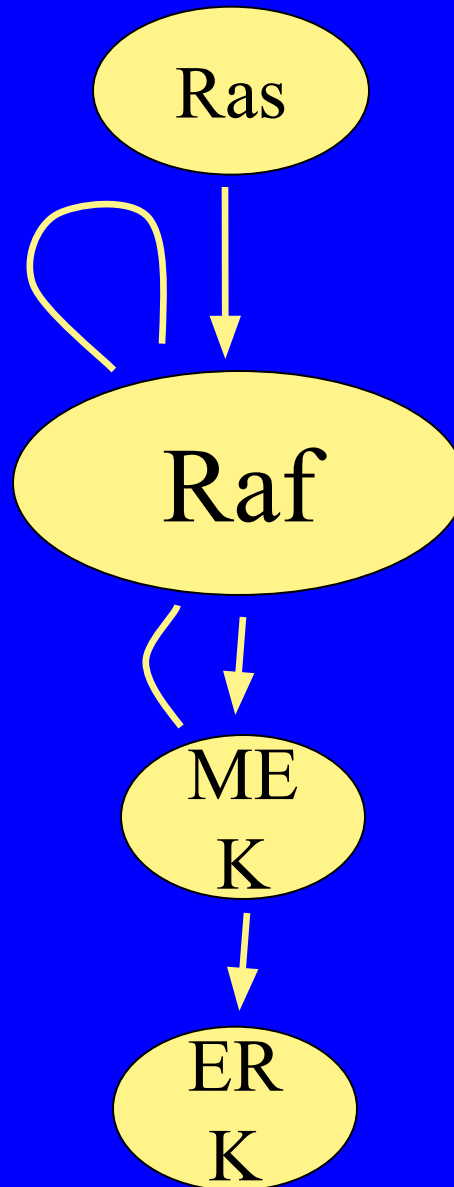


МАР-киназные

каскады

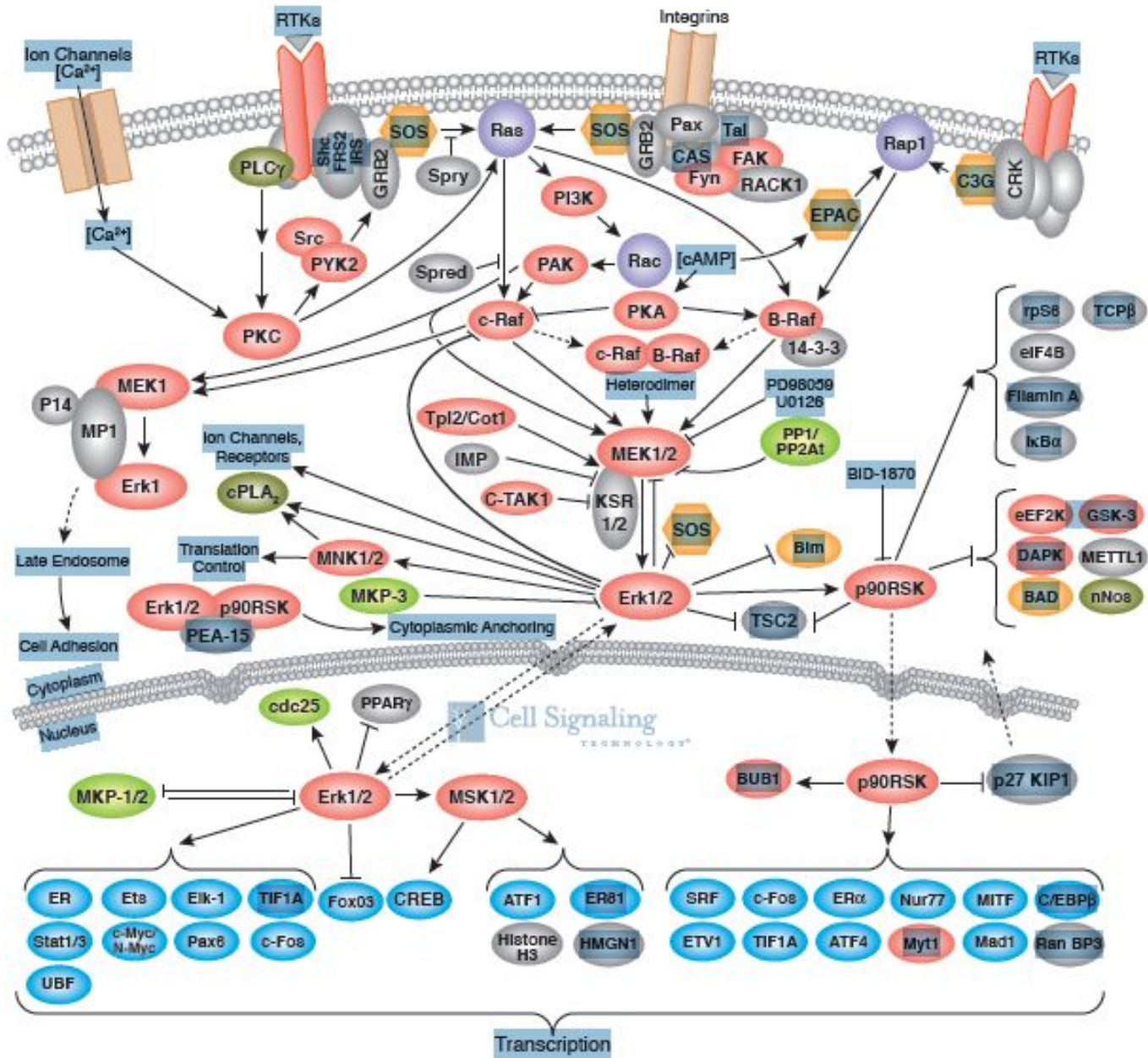
**МАР-
киназные
каскады**

Регуляция и мишени Raf

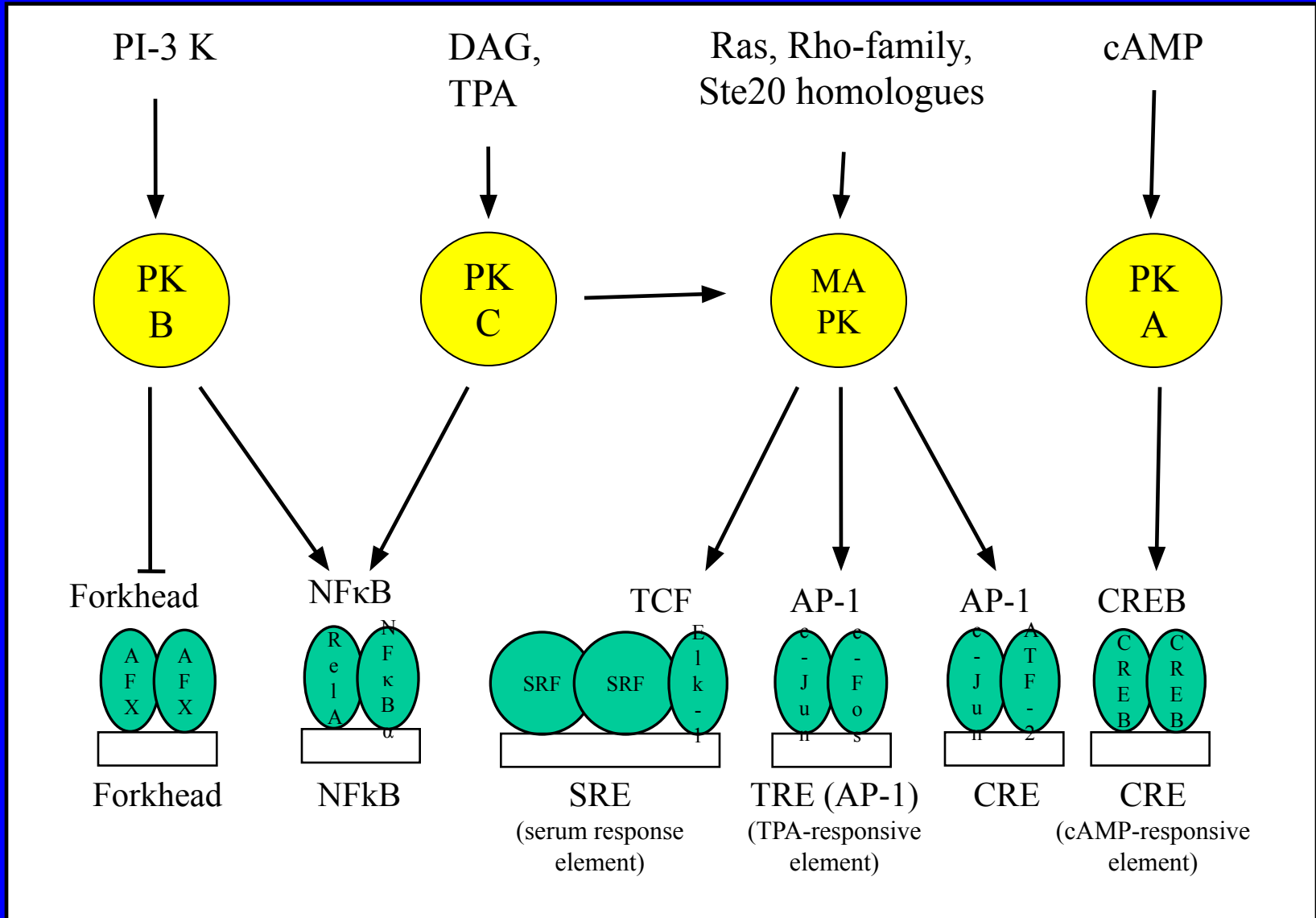




MAPK/Erk in Growth and Differentiation



Principal transcriptional factors regulation



ERK scaffolds

KSR-1

MP-1 – late endosomes and lysosomes

Sef1 – Golgi

GIT1 – GPCR (via GRK) and focal adhesions (?)

b-arrestin-1,2 – GPCR

MEKK-1 (not as a kinase, also on cytoskeleton)

KSR-2 – for A-Raf

CNK, SUR-8

JNK and p38 scaffolds

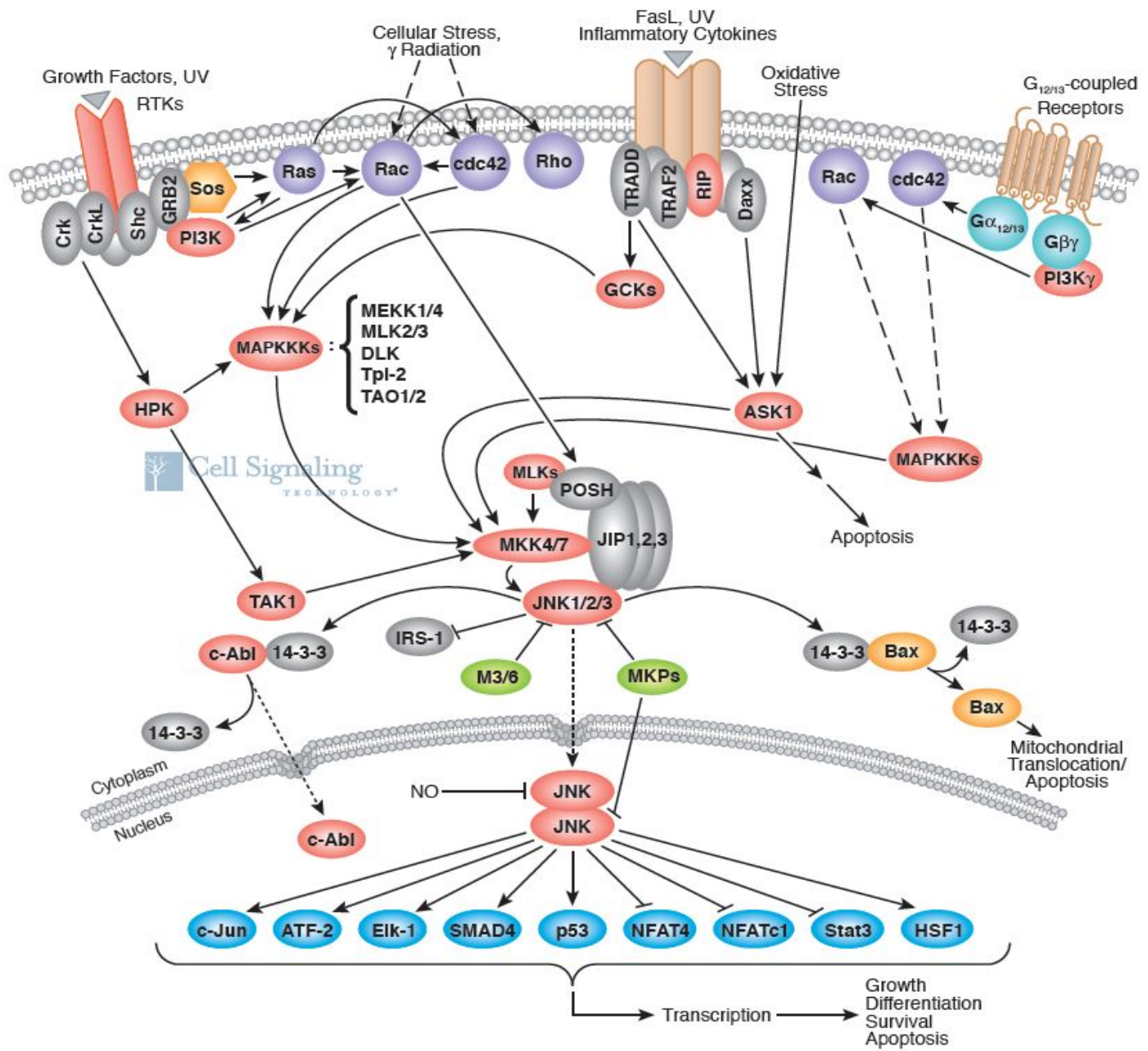
JIP 1-4 – for JNK and p38

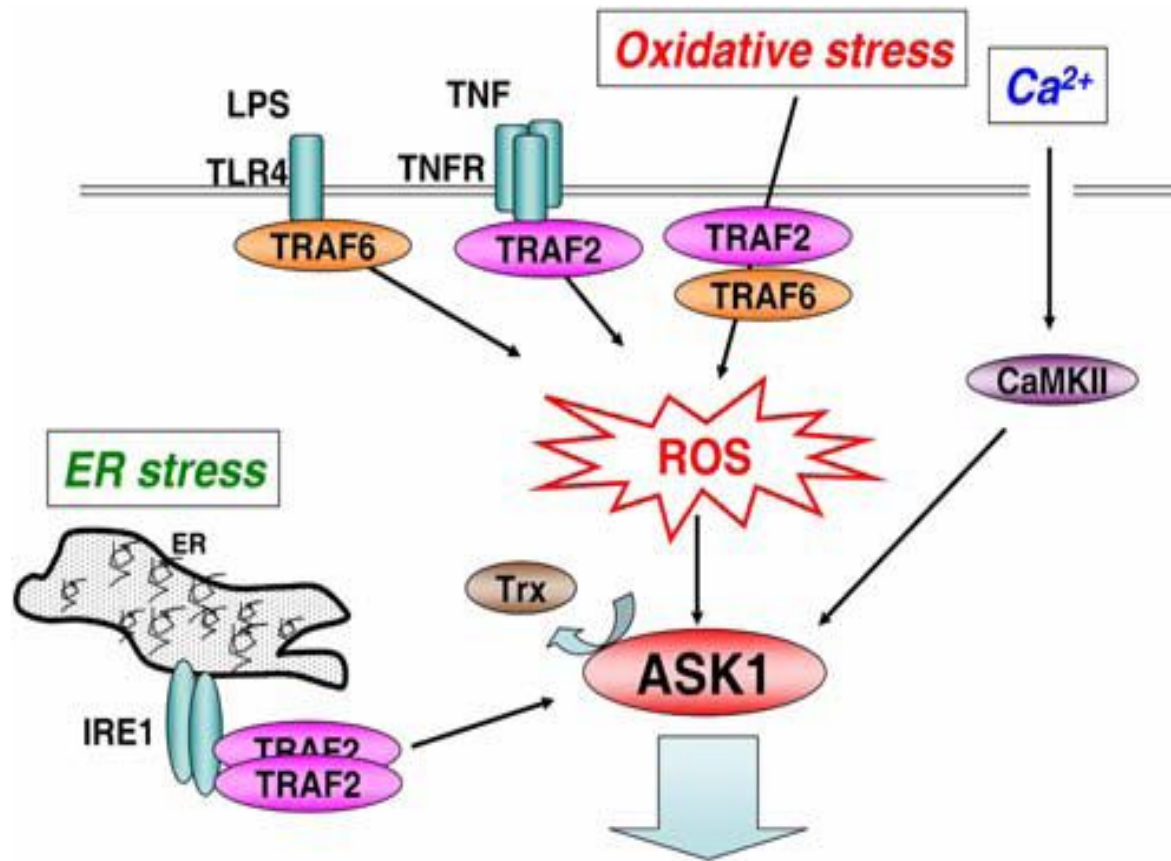
b-arrestin-2– GPCR for JNK-3

CrkII, POSH, IKAP, MKPX, SKRP1 – for JNK

Filamin – for JNK from TNF-family via TRAF-2

SAPK/JNK Signaling Cascades

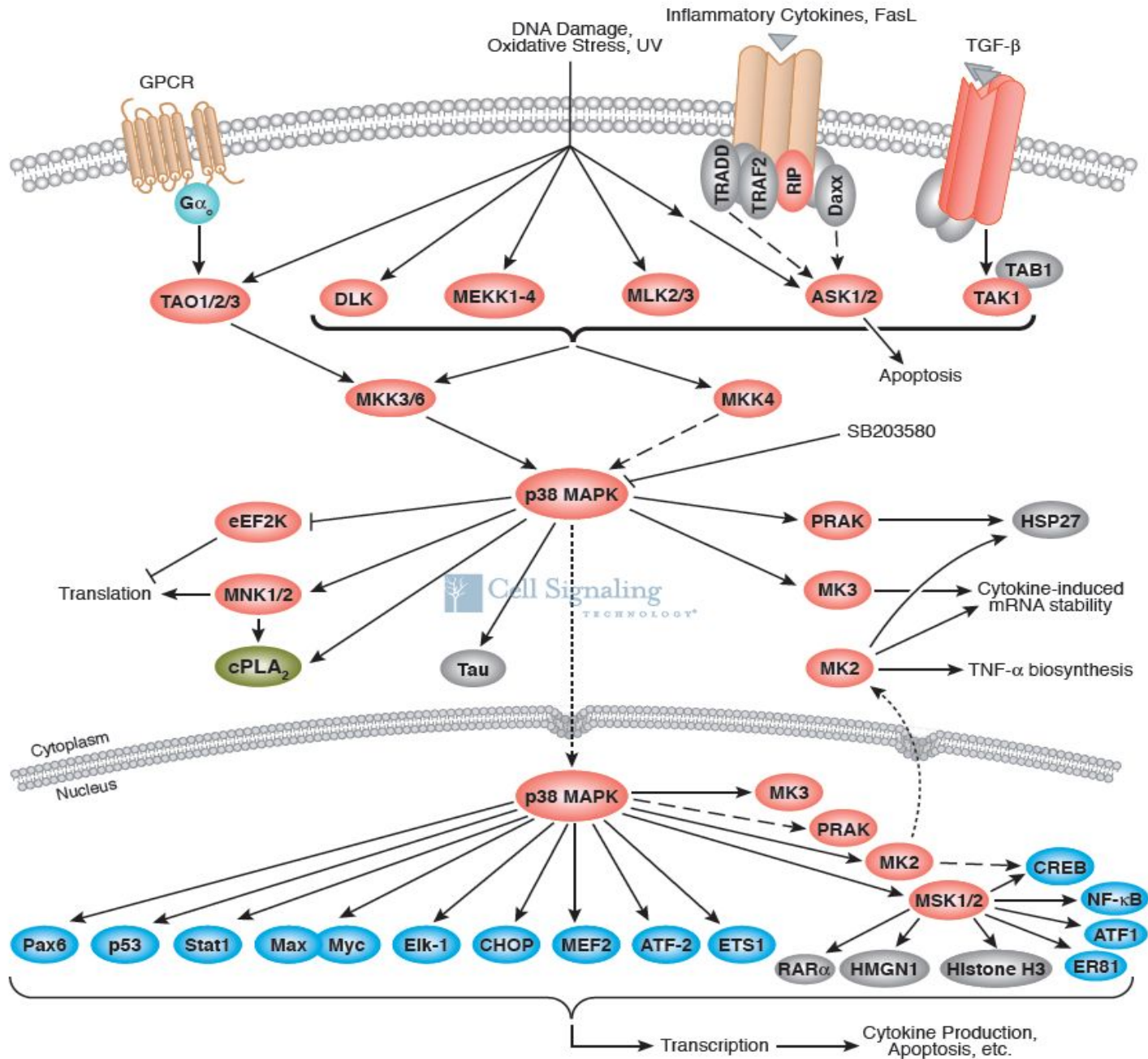




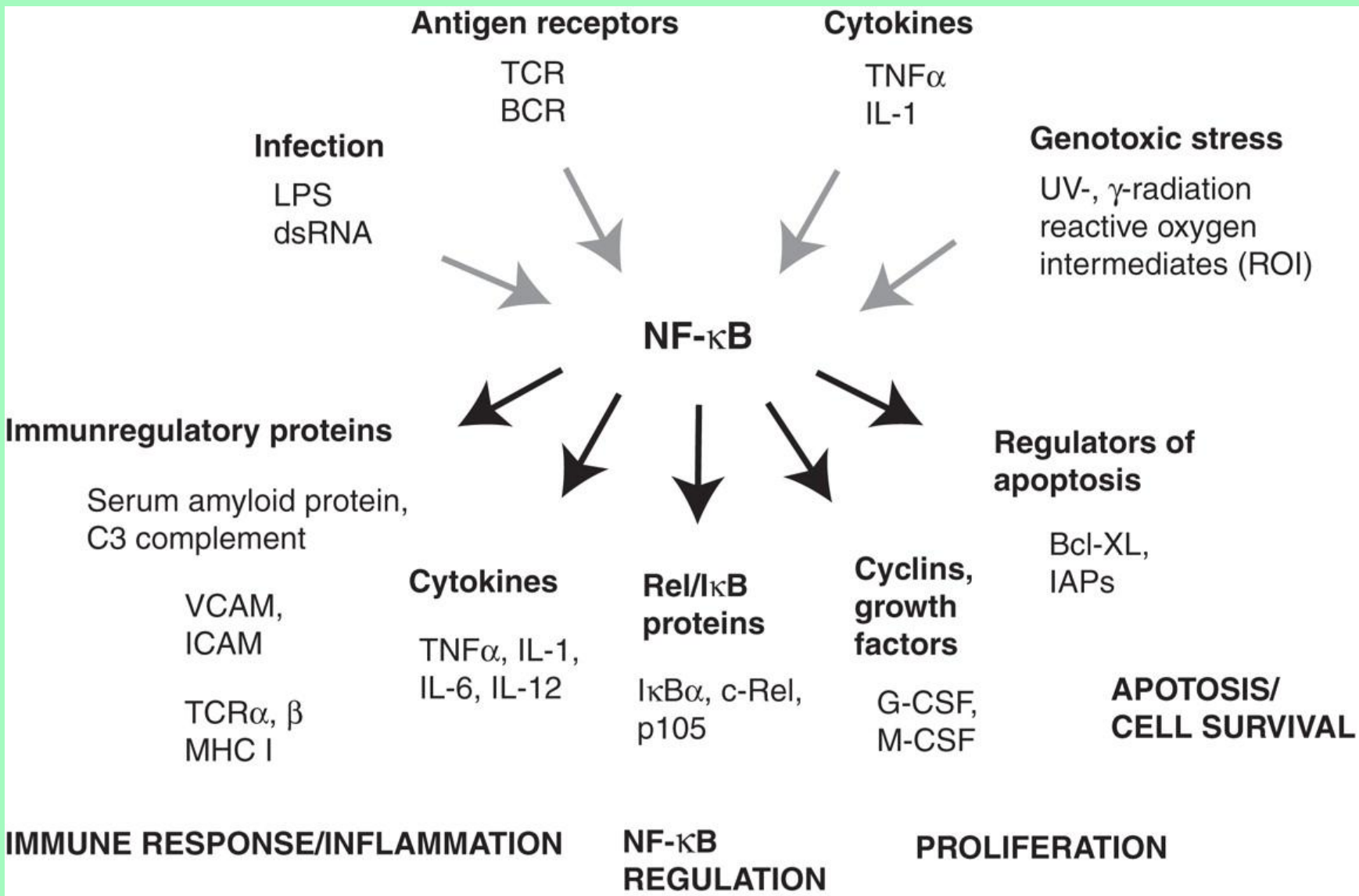
Cell death, differentiation, survival, cytokine production, etc.

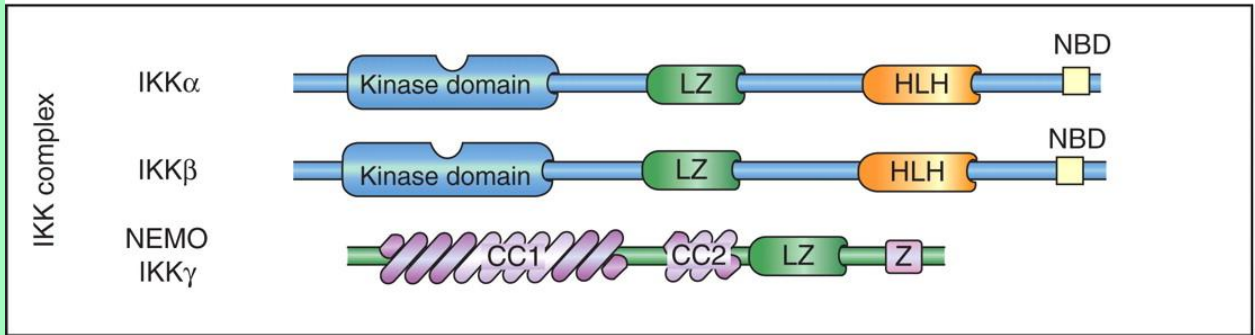
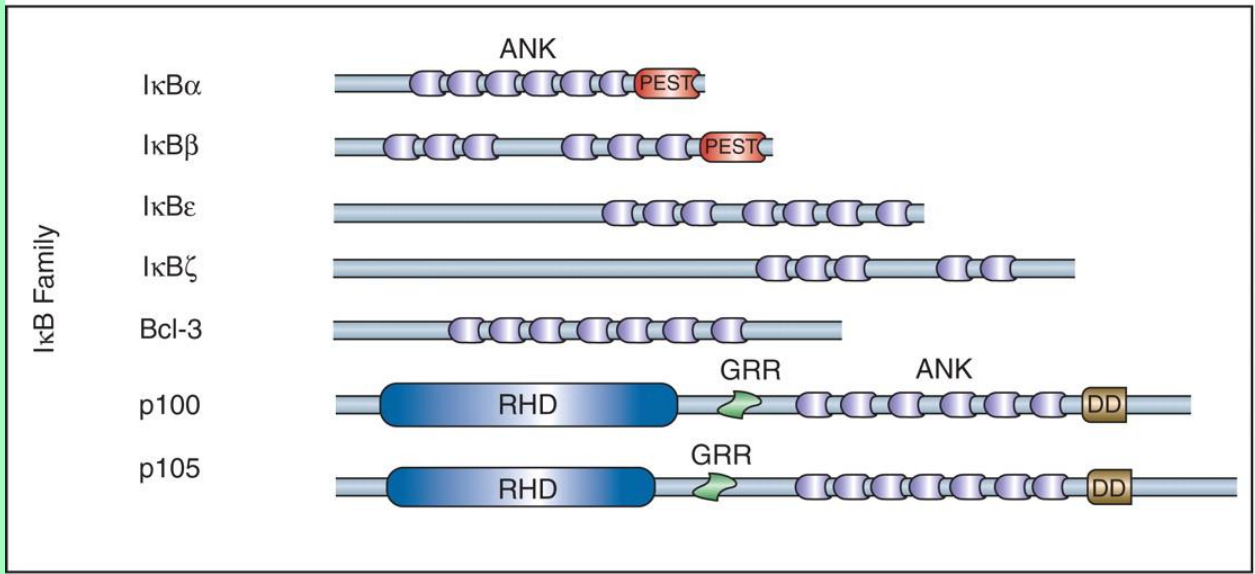
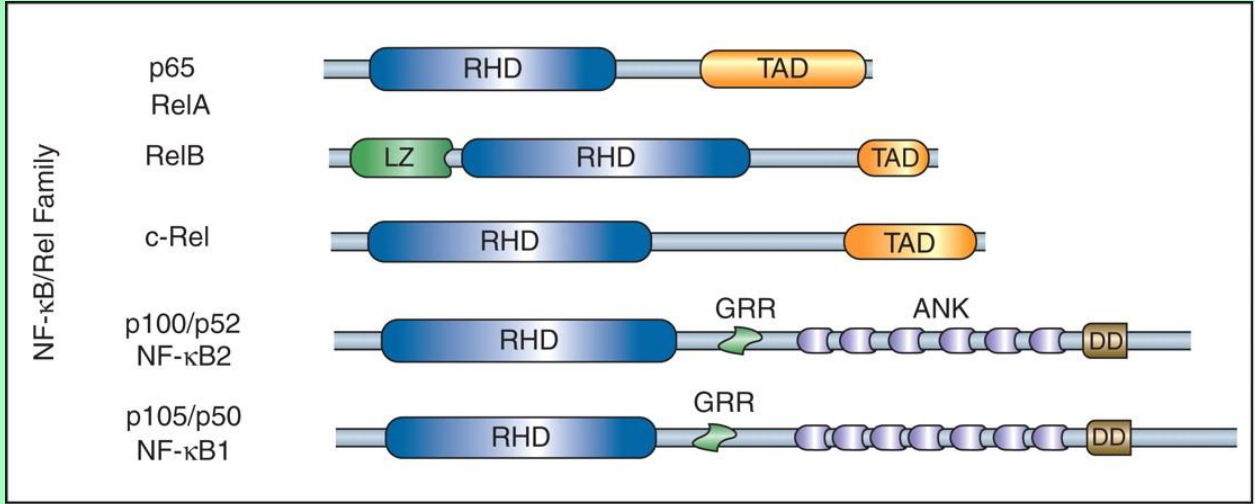


p38 MAPK Signaling Pathways

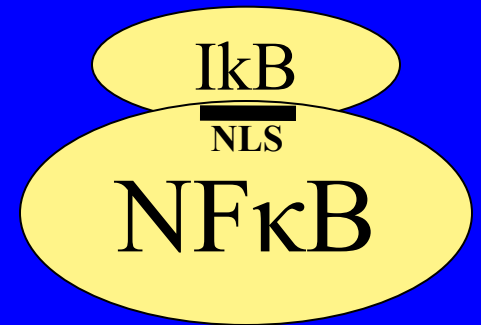


NFκB





NFκB activation (canonical)



Canonical pathway
(TNF α , IL-1, LPS)

Non-canonical pathway
(CD40, BAFF, lymphotoxin- β)

