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)

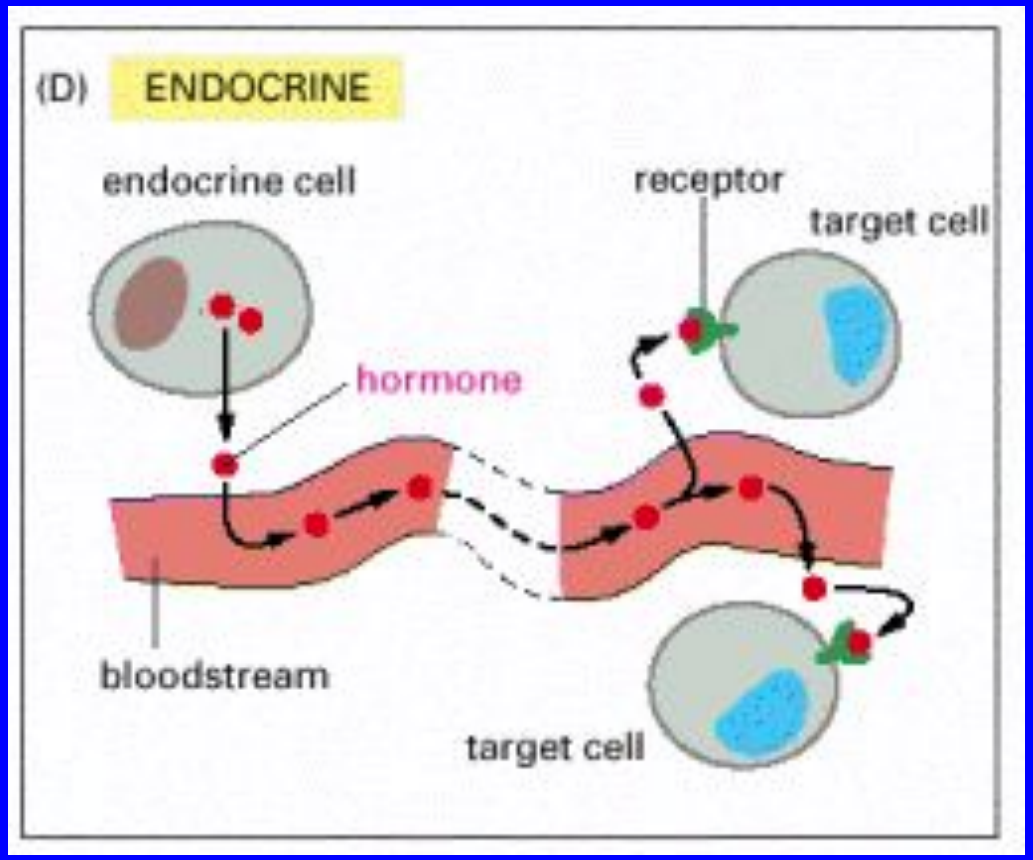
2) **Малоспецифичные химические соединения** (например, вызывающие денатурацию белков или повреждение ДНК)

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)

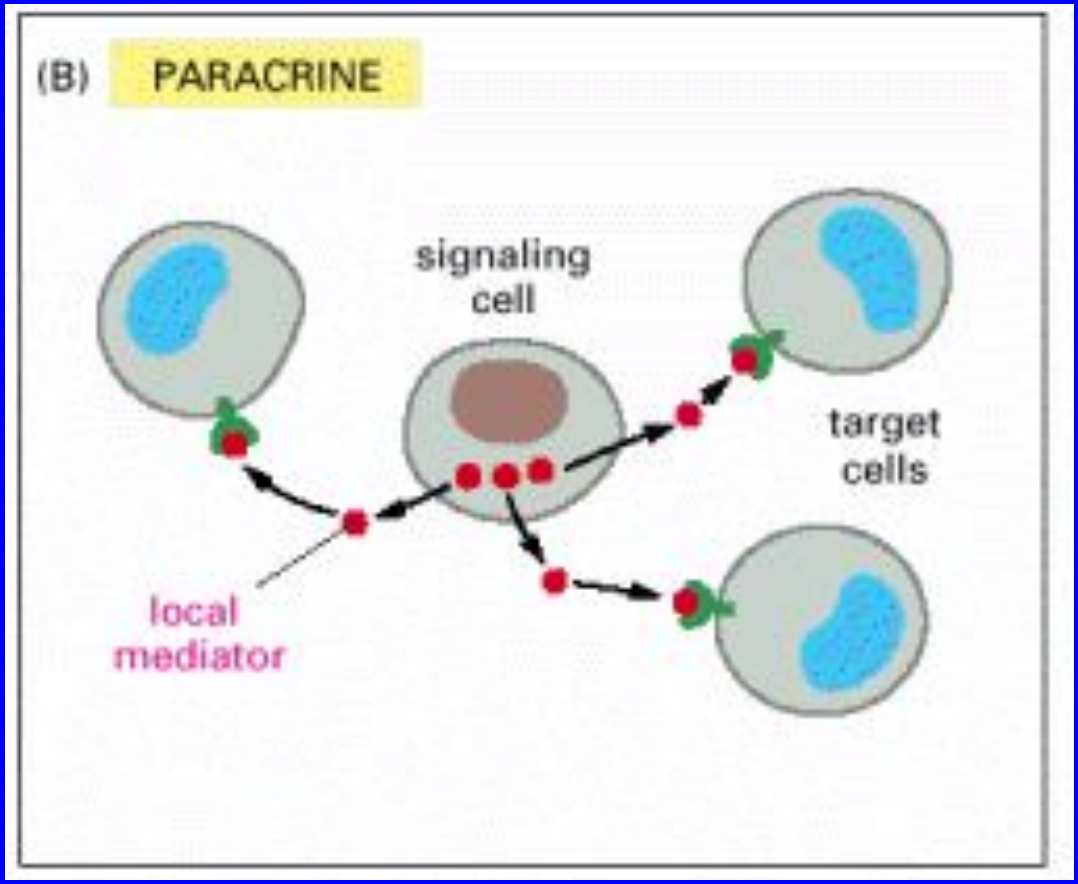
1) Эндокринная секреция (в кровоток; все гормоны, многие цитокины, ростовые факторы)



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

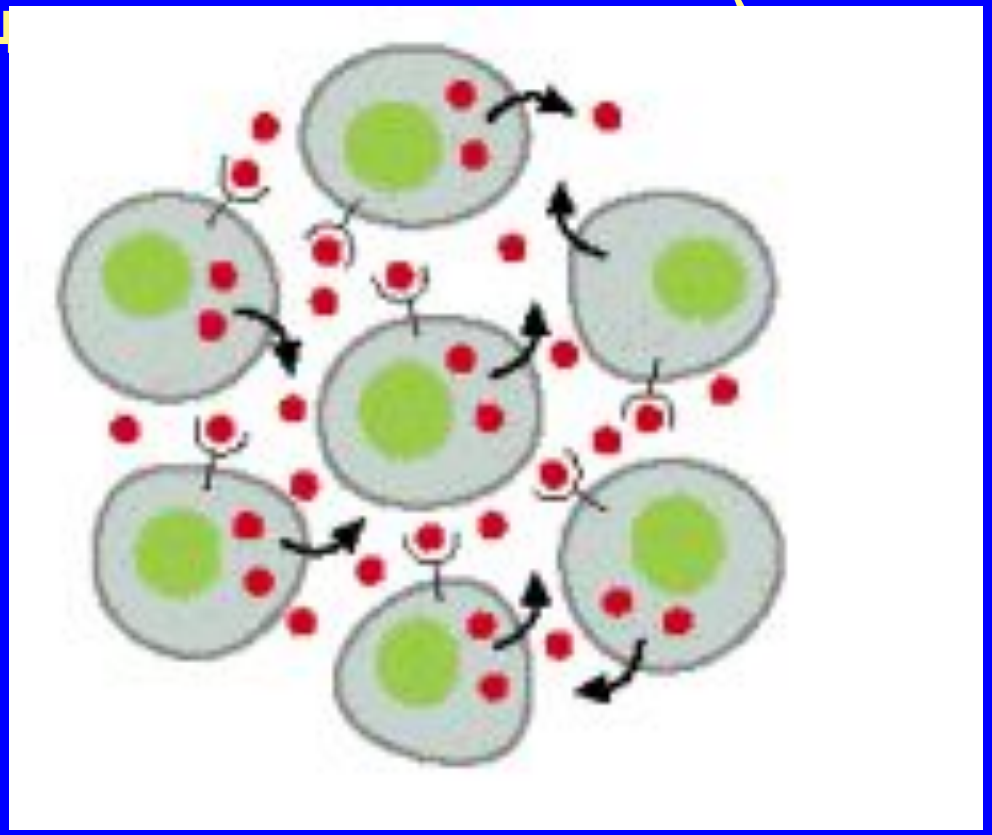
2) Паракринная секреция (лиганды локального действия; простогландины, лейкотриены, многие хемокины)



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

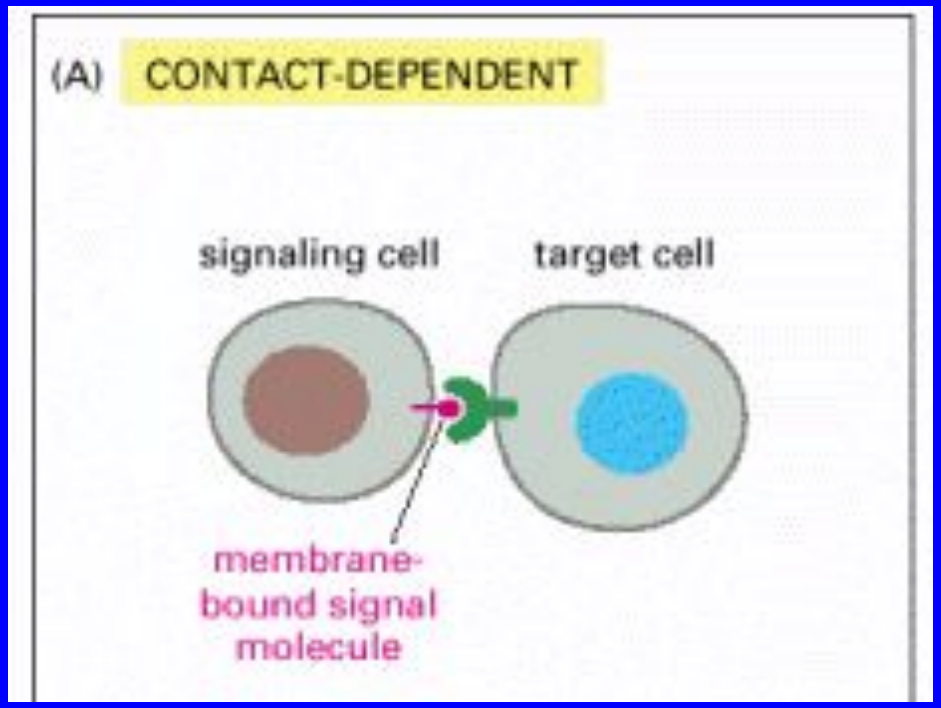
3) Аутокринная секреция (действие на ту же клетку или
на близлежащ



Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

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



Типы секреции

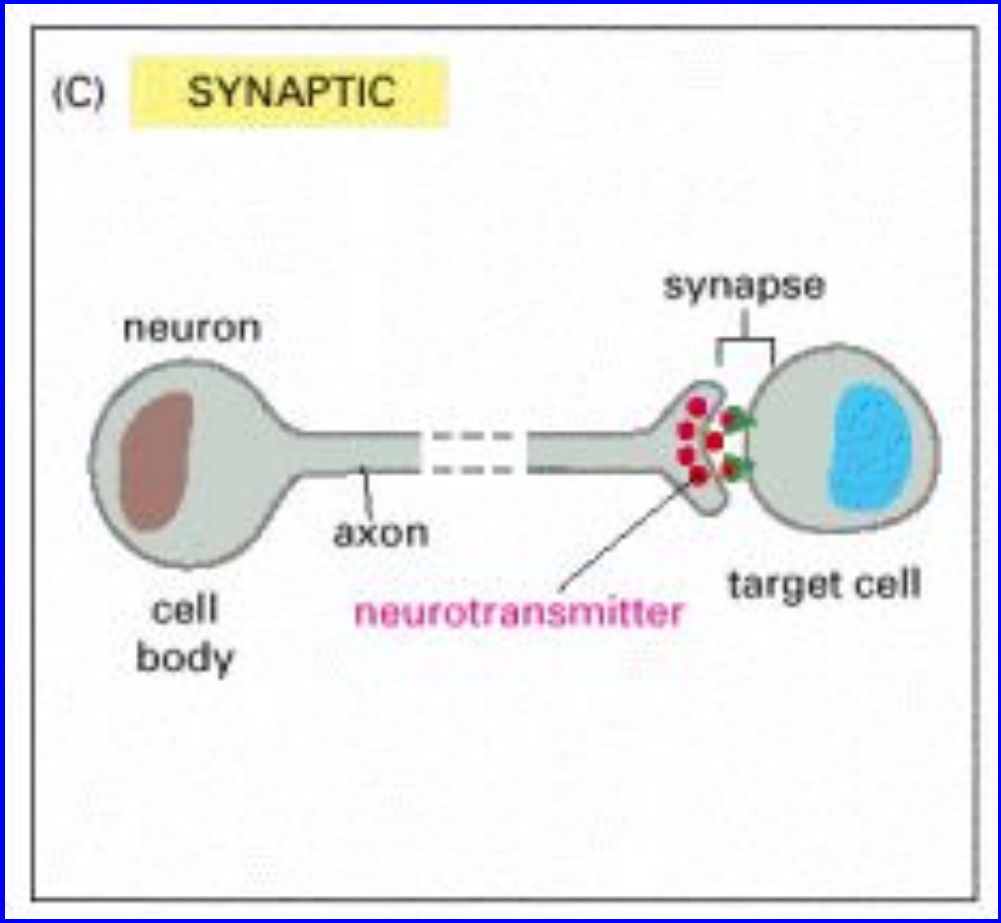
(классификация лигандов по дальности действия)

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

Типы секреции

(классификация лигандов по дальности действия)

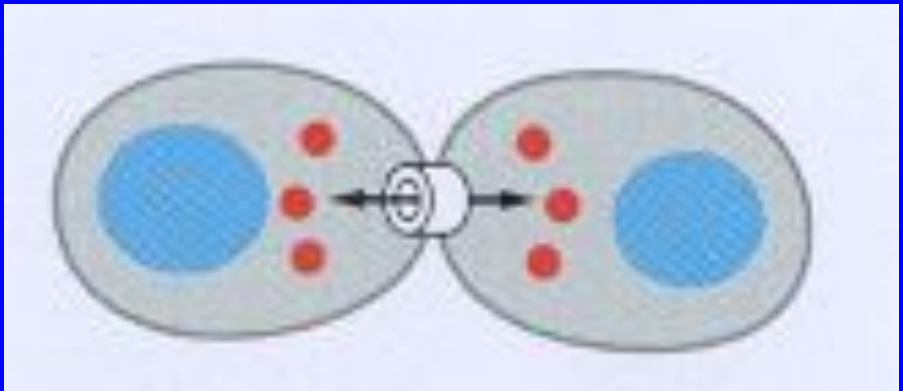
6) Синаптическая (секреция нейромедиаторов в химический синапс; биогенные амины, аминокислоты)



Типы секреции

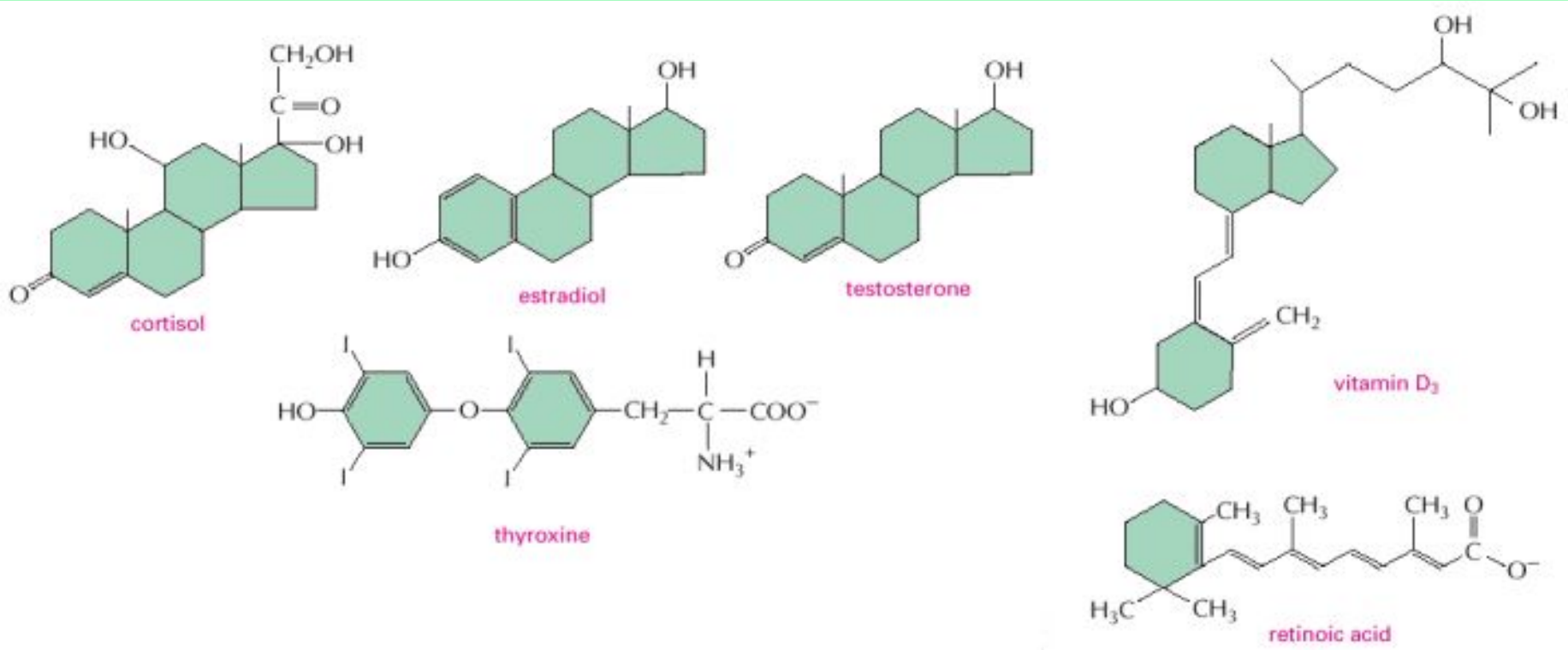
(классификация лигандов по дальности действия)

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

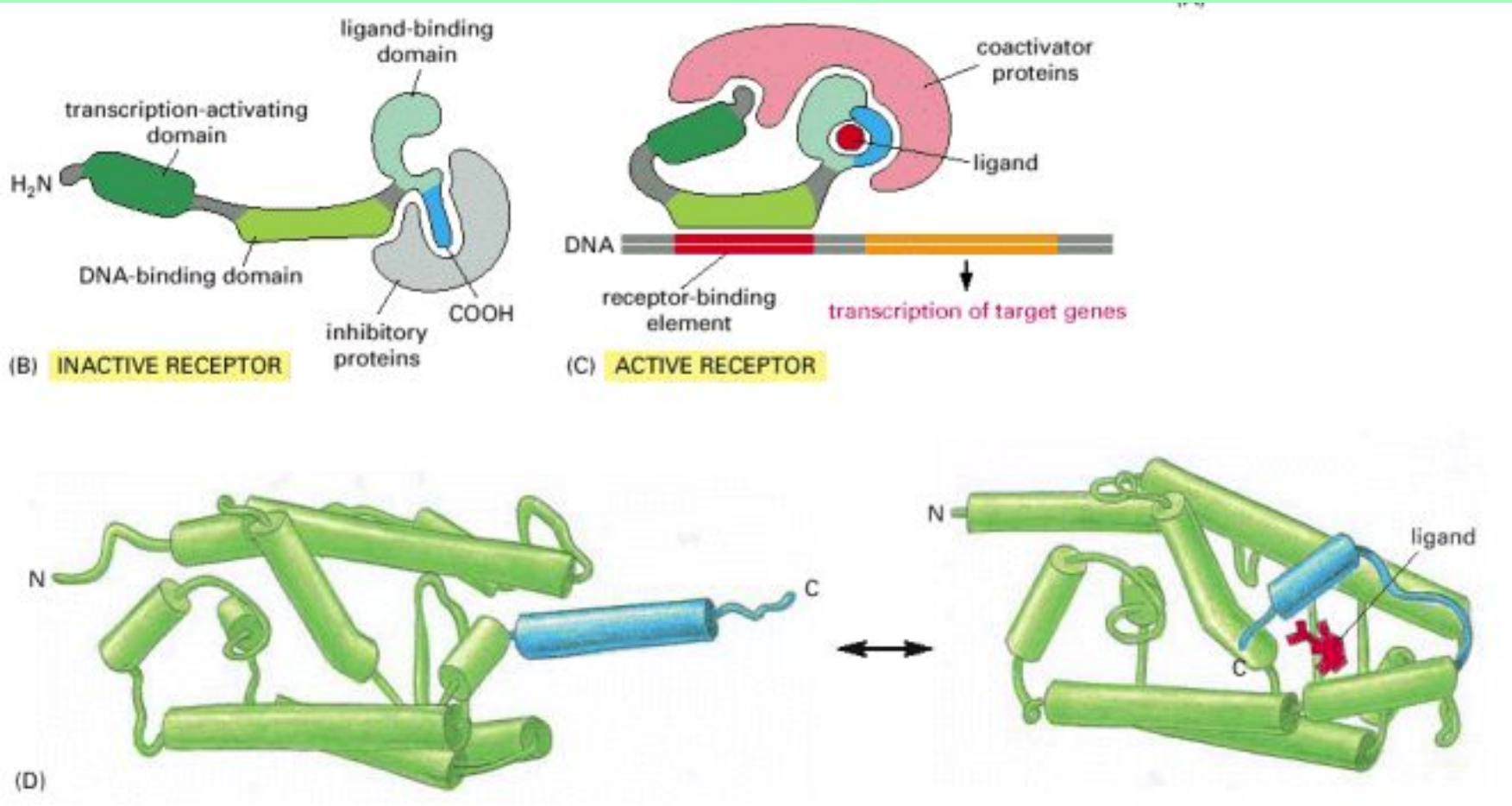


Рецепторы

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)

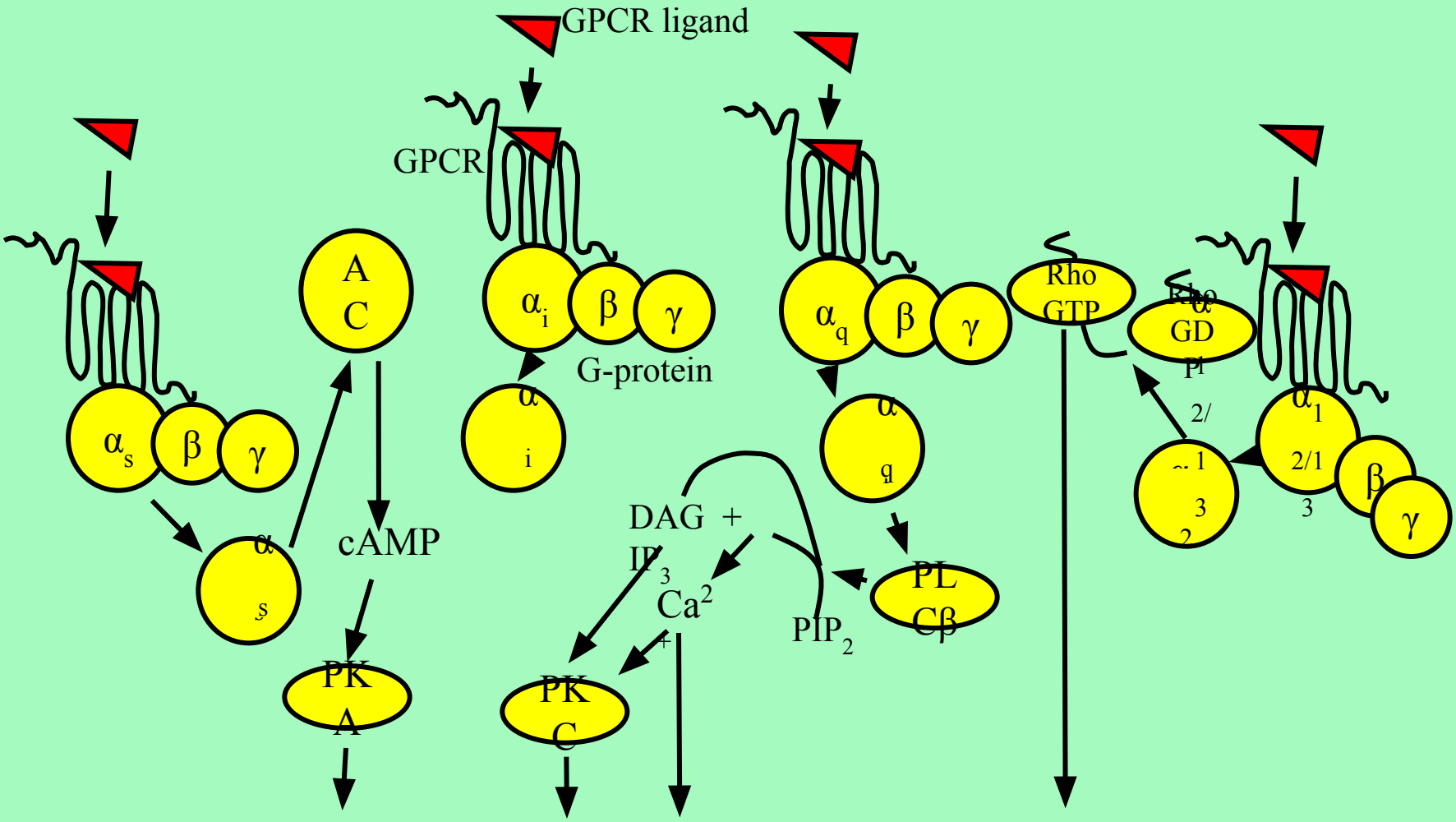
DD, DED – гомофильное связывание в апоптозе

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	$G_{q/11}$
	mGluR2,3,4,6,7,8	$G_{i/o}$
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	$G_{q/11}$
	M_2, M_4	$G_{i/o}$
Epinephrine, norepinephrine	α_{1A},α_{1B},α_{1D}	$G_{q/11}$
	α_{2A},α_{2B},α_{2C}	$G_{i/o}$
	β_1,β_2,β_3	G_s
Dopamine	D_1,D_5	G_s
	D_2,D_3,D_4	$G_{i/o}$
Histamine	H_1	$G_{q/11}$
	H_2	G_s
	H_3,H_4	$G_{i/o}$
Melatonin	MT_1,MT_2,MT_3	$G_{i/o}$
Serotonin	$5\text{-}HT_{1A/B/D/E/F}$	$G_{i/o}$
	$5\text{-}HT_{2A/B/C}$	$G_{q/11}$
	$5\text{-}HT_4$,$5\text{-}HT_6$,$5\text{-}HT_7$	G_s
	$5\text{-}HT_{5A/B}$	$G_{i/o}$, G_s
Trace amines	TA1, TA2	G_s
Ions		
Ca^{2+}	CaSR	$G_{q/11}$, $G_{i/o}$
H^+	SPC1, G2A	$G_{q/11}$, $G_{12/13}$
	GPR4, TDAG-8	G_s

Nucleotides/nucleosides		
Adenosine	A_1, A_3	$G_{i/o}$
	A_{2A}, A_{2B}	G_s
ADP	$P2Y_{12}$, $P2Y_{13}$	$G_{i/o}$
ADP/ATP	$P2Y_1$	$G_{q/11}$
ATP	$P2Y_{11}$	$G_{q/11}$, G_s
UDP	$P2Y_6$	$G_{q/11}$
UDP-glucose	$P2Y_{14}$	$G_{i/o}$
UTP/ATP	$P2Y_2$, $P2Y_4$	$G_{q/11}$
Lipids		
Anandamide, 2-arachidonoyl glycerol	CB_1, CB_2	$G_{i/o}$
11-*Cis*-retinal (covalently bound for	Rhodopsin	$G_{t\text{-}r}$
light-dependent receptor activation;	Opsins (green, blue, red)	$G_{t\text{-}c}$
see below)	Melanopsin	$G_{q/11}$?
Fatty acids (C_2–C_5)	GPR41, GPR43	$G_{i/o}$, $G_{q/11}$
(C_{12}–C_{20})	GPR40	$G_{q/11}$
(C_{14}–C_{22})	GPR120	$G_{q/11}$
5-Oxo-ETE	TG1019, GPR170	$G_{i/o}$
Leukotrinene B_4 (LTB_4)	BLT	$G_{i/o}$
LTC_4, LTD_4	CysLT1, CysLT2	$G_{q/11}$
LXA_4	FPRL1 (ALXR)	$G_{i/o}$
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 (PGI_2)	IP	G_s
Prostaglandin D_2 (PGD_2)	DP	G_s
	$CRTH_2$	G_i
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF)	FP	$G_{q/11}$
Prostaglandin E_2 (PGE_2)	EP_1	$G_{q/11}$
	EP_2, EP_4	G_s
	EP_3	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)	SPC_1 (OGR1), SPC_2 (GPR4)	G_i
Thromboxane A_2 (TxA_2)	TP	$G_{q/11}$, $G_{12/13}$
Peptides/proteins		
Adrenocorticotrophin (ACTH)	MC_2	G_s
Adrenomedullin	AM_1 (CL+RAMP2), AM_2 (CL+RAMP3)	G_s

Amylin	AMY_1 (CT+RAMP1), AMY_2 (CT+RAMP2), AMY_3 (CT+RAMP3)	G_s
Angiotensin II	AT_1	$G_{q/11}$, $G_{12/13}$, $G_{i/o}$
	AT_2	?
Apelin	APJ	$G_{i/o}$
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	$G_{i/o}$
CXC chemokines	CXCR1,2,3,4,5,6	$G_{i/o}$
CX_3C chemokines	XCL1, XCL2, CX3L1	$G_{i/o}$
Cholecyctokinin (CCK-8)	CCK_1, CCK_2	$G_{q/11}$, G_s
Complement C3a/C5a	C3a, C5a	$G_{i/o}$
Corticitropin-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	$G_{i/o}$
Galanin, galanin-like peptide	GAL1, GAL3	$G_{i/o}$
	GAL2	$G_{i/o}$, $G_{q/11}$, $G_{12/13}$
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	$G_{i/o?}$
	MCH2	$G_{q/11}$

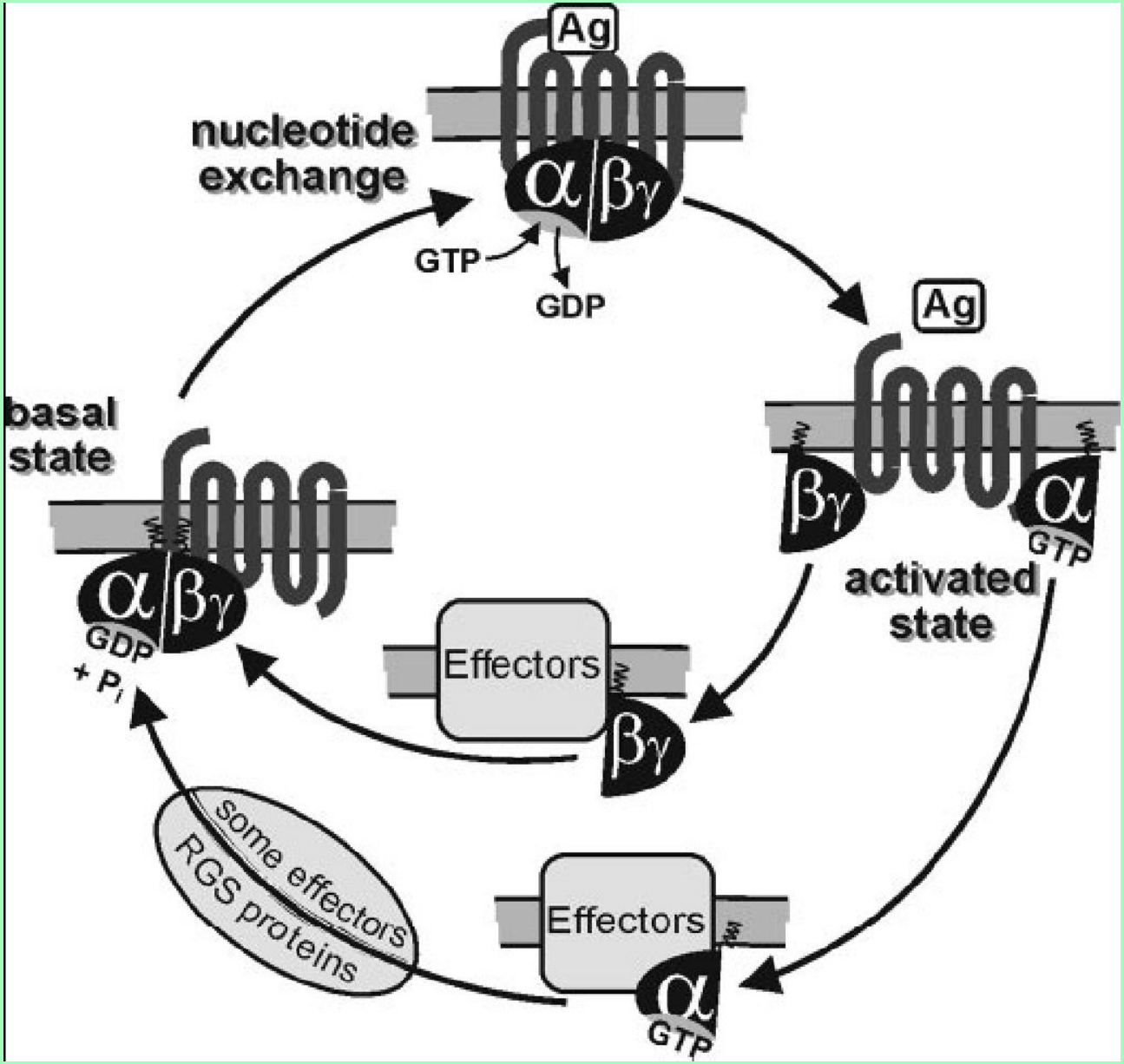
Melanocortins	MC_1, MC_3, MC_4, MC_5	G_s
Motilin	GPR38	$G_{q/11}$
Neurokinin-A/-B (NK-A/-B)	NK_2 (NK-A), NK_3 (NK-B)	$G_{q/11}$
Neuromedin-B, bombesin	BB1	$G_{q/11}$
Neuromedin U	NMU1 (FM-3), NMU2 (FM-4)	$G_{q/11}$
Neuropeptide FF & AF	NPFF1, NPFF2	$G_{i/o}$
Neuropeptide W-23, W-30	GRP7, GPR8	$G_{i/o}$
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}	$G_{q/11}$
	V_2	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-*cis*-retinal)	$G_{t\text{-}r}$
~426 nm (max. absorption)	Blue-opsin (11-*cis*-retinal)	$G_{t\text{-}c}$
~530 nm (max. absorption)	Green-opsin (11-*cis*-retinal)	$G_{t\text{-}c}$
~560 nm (max. absorption)	Red-opsin (11-*cis*-retinal)	$G_{t\text{-}c}$
~425–480 nm (max. absorption)	Melanopsin (11-*cis*-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 ?

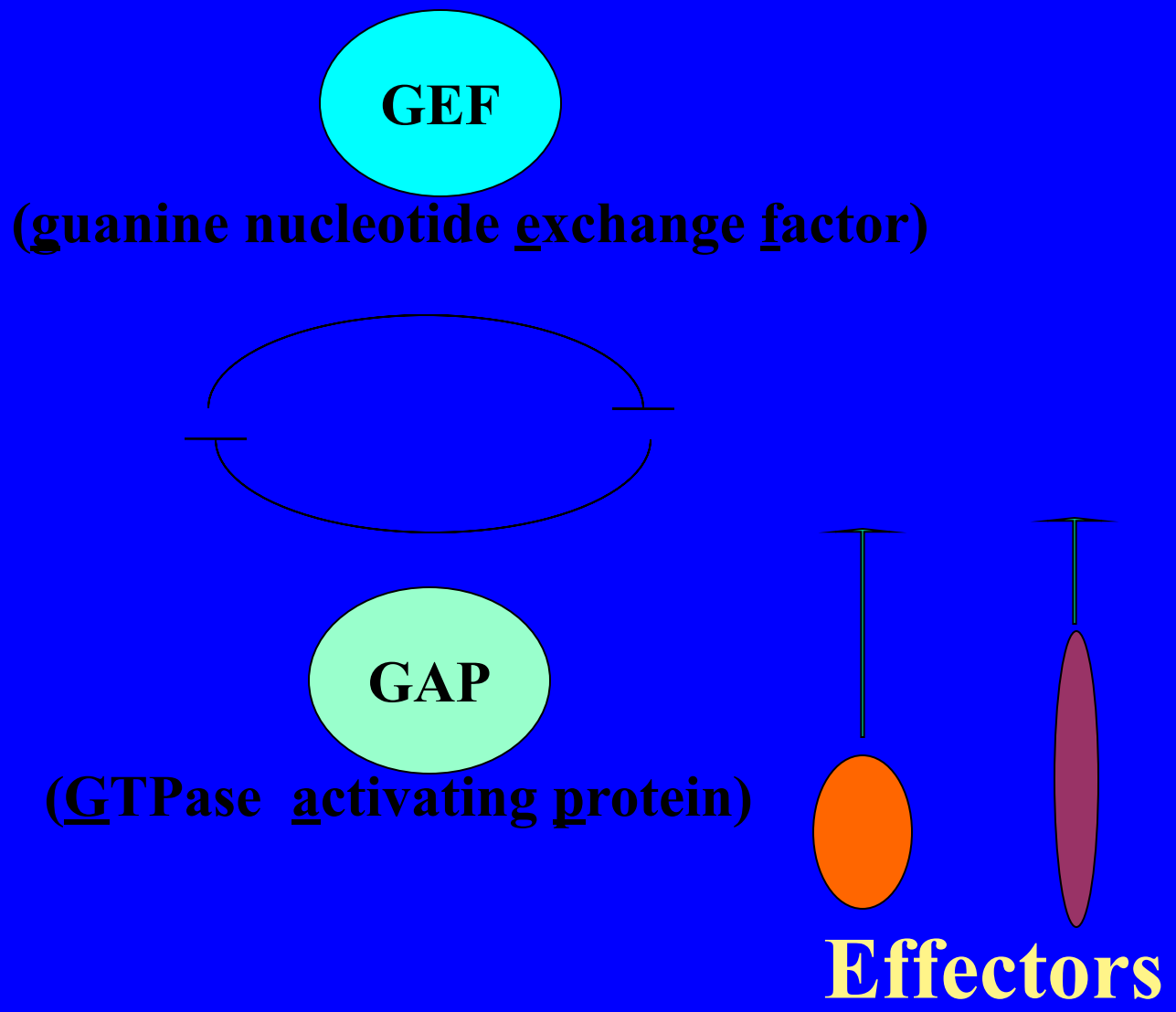
Субъединицы G-белков

Name	Gene	Expression	Effector(s)
α-Subunits			
$G\alpha_s$ class			
$G\alpha_s$	*GNAS*	Ubiquitous	AC (all types) ↑
$G\alpha_{sXL}$	(*GNASXL*)	Neuroendocrine	AC ↑
$G\alpha_{olf}$	*GNAL*	Olfactory epithelium, brain	AC ↑
$G\alpha_{i/o}$ class			
$G\alpha_{i1}$	*GNAI1*	Widely distributed	AC (types I,III,V,VI,VIII,IX) ↓ (directly regulated)
$G\alpha_{i2}$	*GNAI2*	Ubiquitous	various other effectots are regulated via $G\beta\gamma$
$G\alpha_{i3}$	*GNAI3*	Widely distributed	released from activated $G_{i1\text{-}3}$ (see below)
$G\alpha_o$	*GNAO*	Neuronal, neuroendocrine	VDCC ↓, GIRK ↑ (via $G\beta\gamma$; see below)
$G\alpha_z$	*GNAZ*	Neuronal, platelets	AC (e.g., V,VI) ↓ (directly regulated); Rap1GAP
$G\alpha_{gust}$	*GNAT3*	Taste cells, brush cells	PDE ↑?; other effectors via $G\beta\gamma$?
$G\alpha_{t\text{-}r}$	*GNAT1*	Retinal rods, taste cells	PDE 6 (γ-subunit rod) ↑
$G\alpha_{t\text{-}c}$	*GNAT2*	Retinal cones	PDE 6 (γ-subunit cone) ↑
$G\alpha_{q/11}$ class			
$G\alpha_q$	*GNAQ*	Ubiquitous	PLC-β1-4 ↑
$G\alpha_{11}$	*GNA11*	Almost ubiquitous	PLC-β1-4 ↑
$G\alpha_{14}$	*GNA14*	Kidney, lung, spleen	PLC-β1-4 ↑
$G\alpha_{15/16}$	*GNA16* (*Gna15*)	Hematopoietic cells	PLC-β1-4 ↑
$G\alpha_{12/13}$ class			
$G\alpha_{12}$	*GNA12*	Ubiquitous	PDZ-RhoGEF/LARG, Btk, Gap1m, cadherin
$G\alpha_{13}$	*GNA13*	Ubiquitous	p115RhoGEF, PDZ-RhoGEF/LARG, radixin
β-Subunits			
β_1	*GNB1*	Widely, retinal rods	AC type I ↓ AC types II,IV,VII ↑ PLC-β ($\beta3>\beta2>\beta1$) ↑ GIRK1–4 (Kir3.1–3.4) ↑ receptor kinases (GRK 2 and 3) ↑ PI-3-K, β, γ ↑ T type VDCC ($Ca_v3.2$) ↓ ($G\beta_2\gamma2$) N-,P/Q-,R-type VDCC ($Ca_v2.1$–2.3) ↓
β_2	*GNB2*	Widely distributed	
β_3	*GNB3*	Widely, retinal cones	
β_4	*GNB4*	Widely distributed	
β_5	*GNB5*	Mainly brain	
γ-Subunits			
γ_1, γ_{rod}	*GNGT1*	Retinal rods, brain,	
γ_{14}, γ_{cone}	*GNGT2*	Retinal cones, brain	
γ_2, γ_6	*GNG2*	Widely	
γ_3	*GNG3*	Brain, blood	
γ_4	*GNG4*	Brain and other tissues	
γ_5	*GNG5*	Widely	
γ_7	*GNG7*	Widely	
γ_8, γ_9	*GNG8*	Olfactory/vomeronasal epithelium	
γ_{10}	*GNG10*	Widely	
γ_{11}	*GNG11*	Widely	
γ_{12}	*GNG12*	Widely	
γ_{13}	*GNG13*	Brain, taste buds	

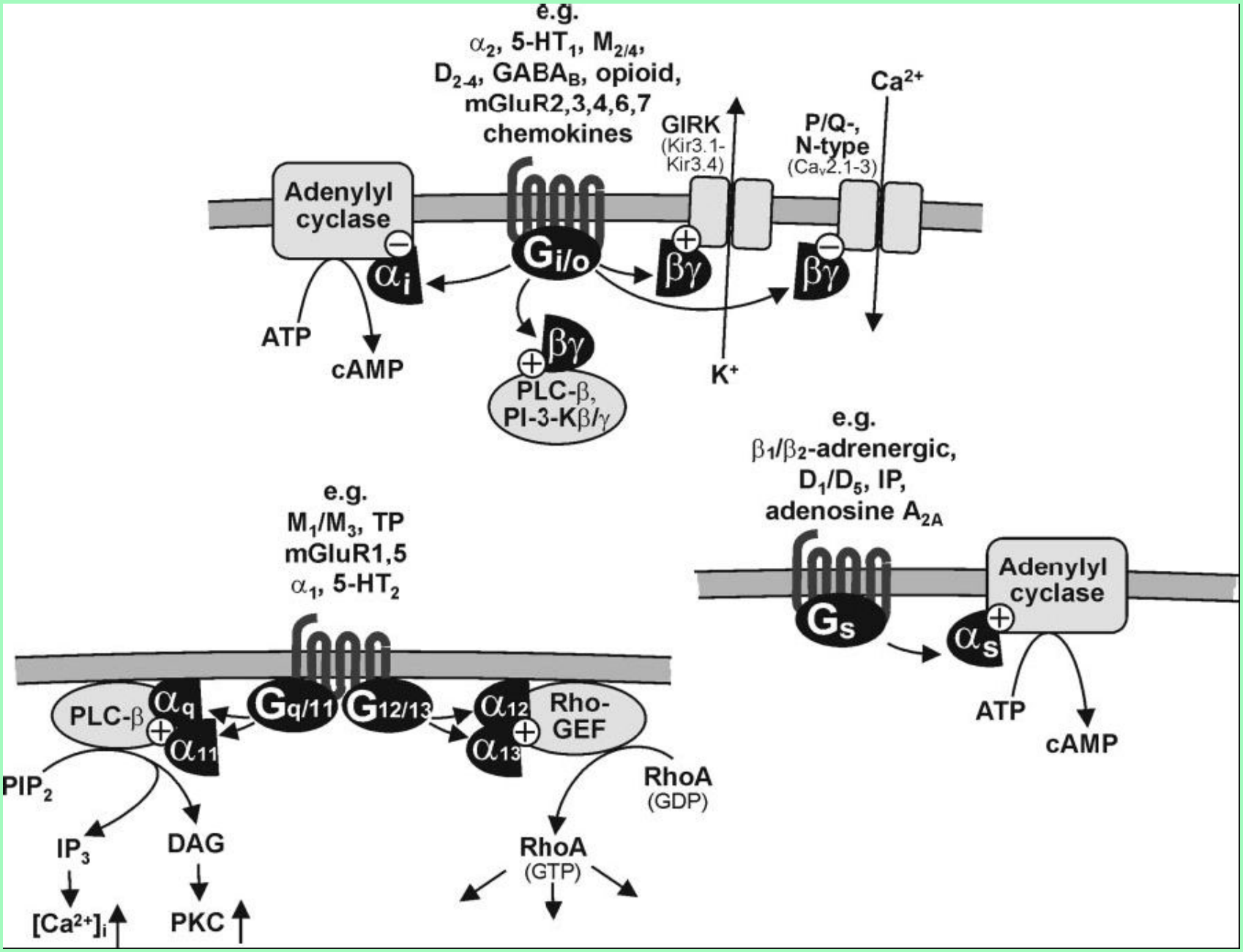
Цикл работы G-белков



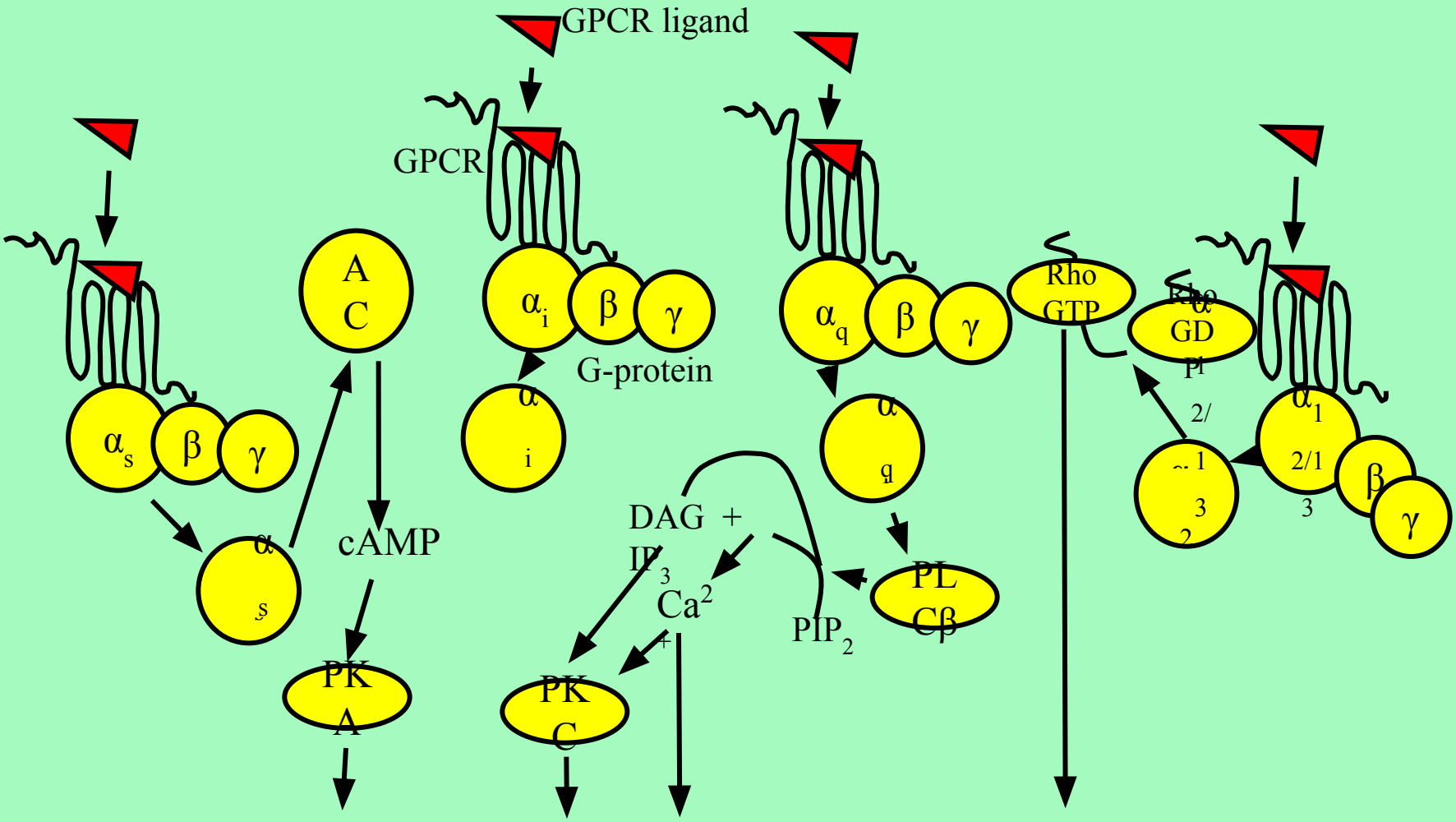
Рабочий цикл малых регуляторных ГТФаз

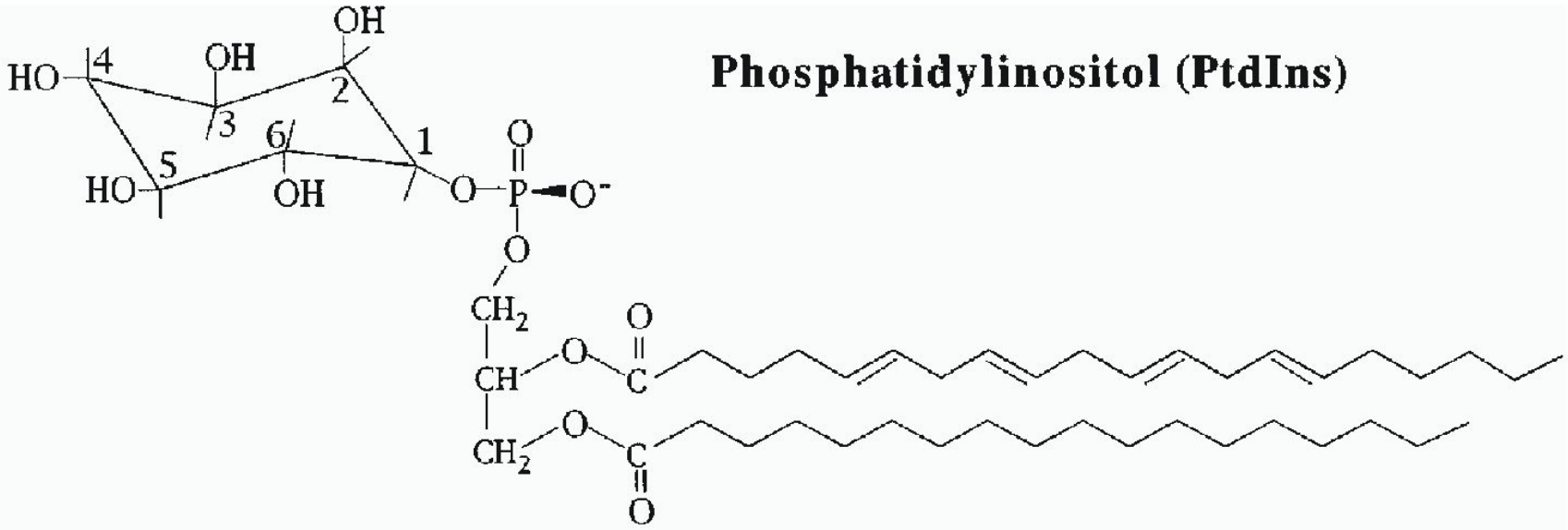


Передача сигнала от G-белков

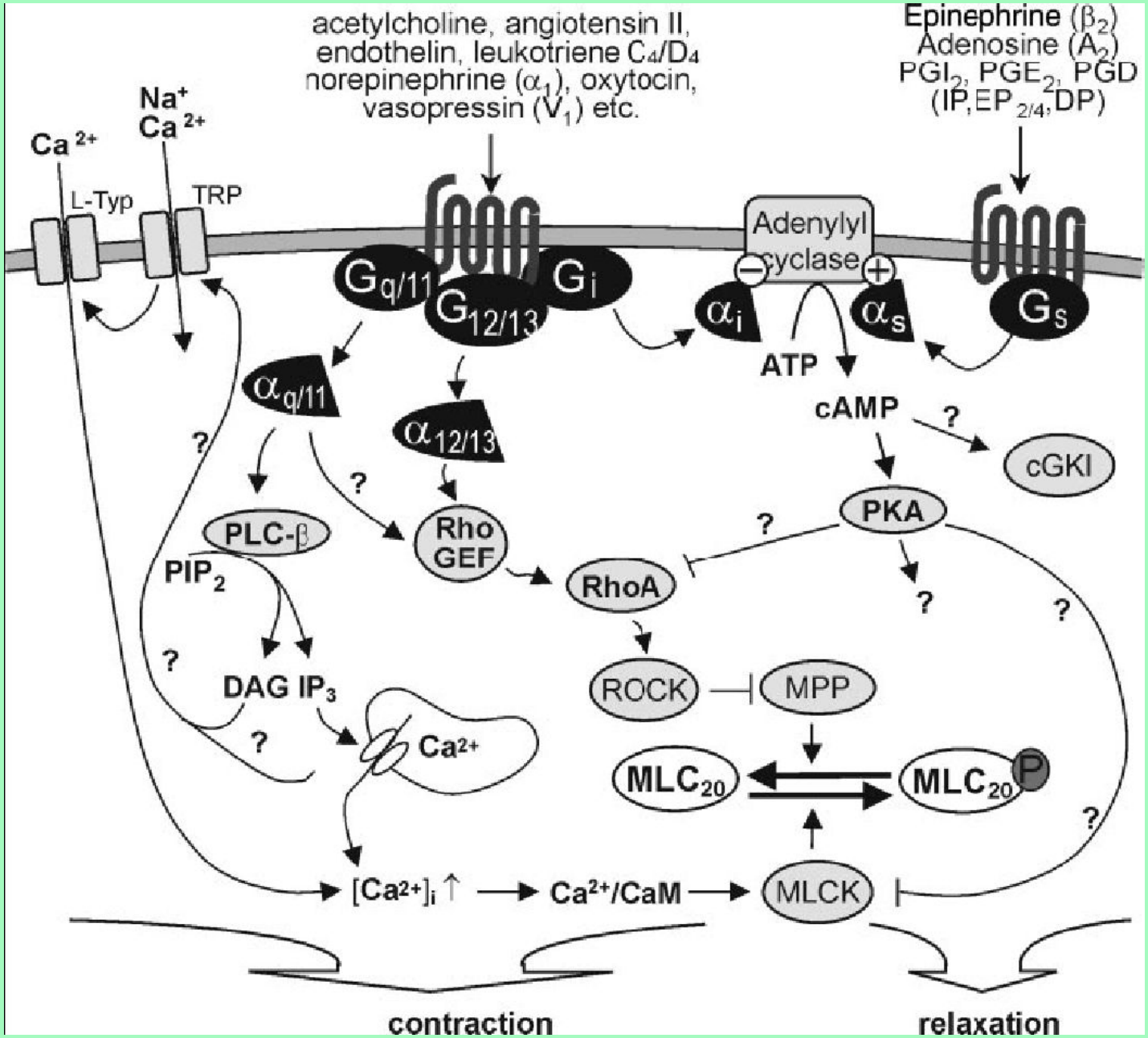


Основные сигнальные пути от рецепторов, сопряженных с G-белками

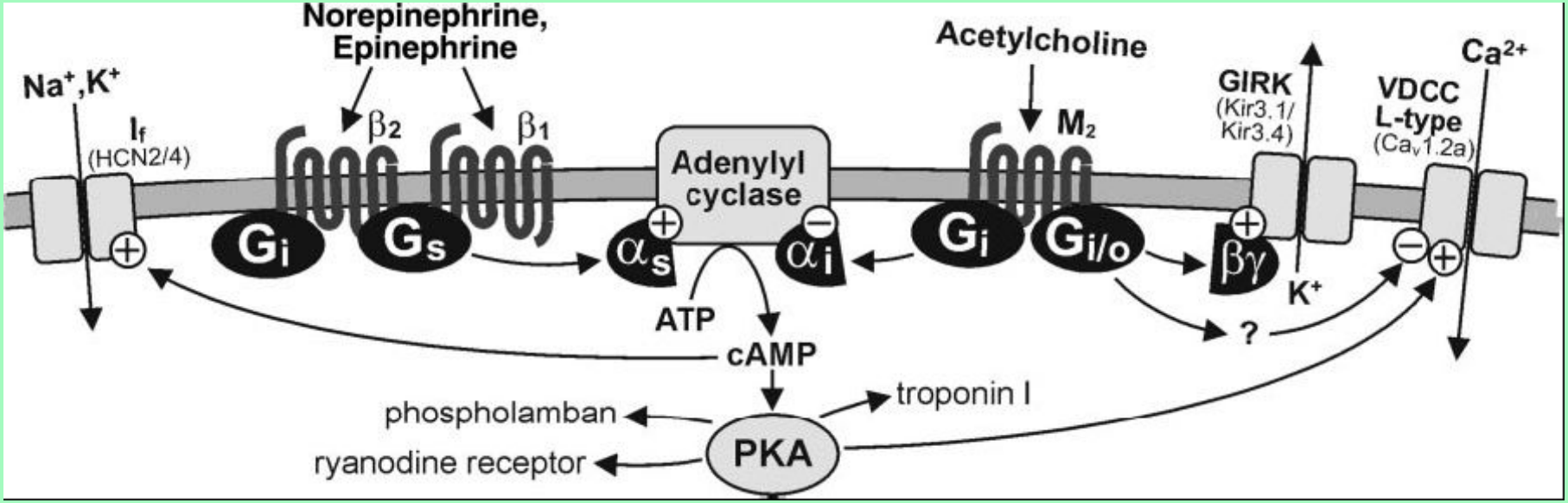



Phosphatidylinositol (PtdIns)
HO
OH
OH
HO
OH
O
O
O
O
CH2
CH
CH2
O
O
O
O
C
C
O
1
2
3
4
5
6

Регуляция гладкой мускулатуры



Регуляция сердечной мышцы

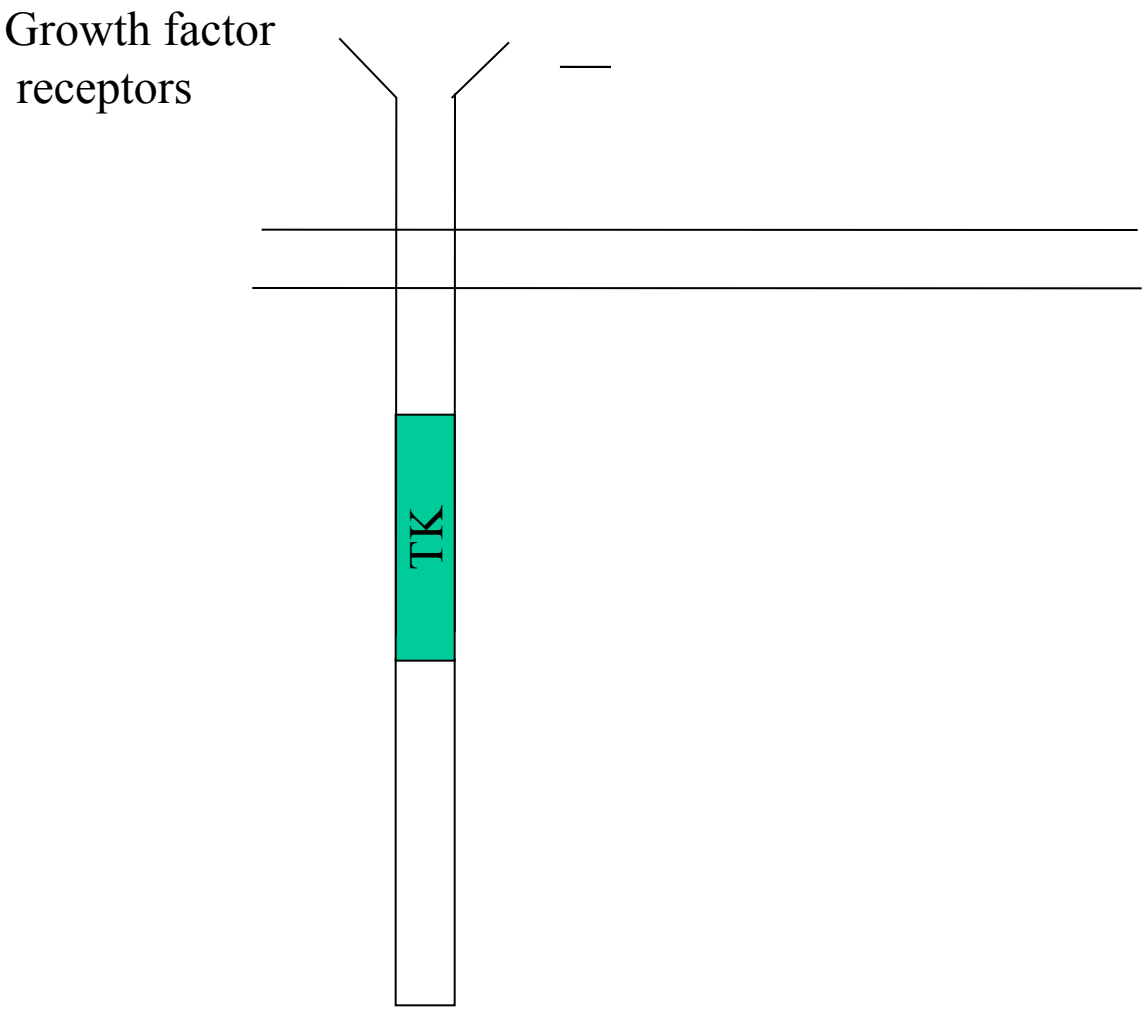


Рецепторы факторов роста – трансмембранные тирозинкиназы

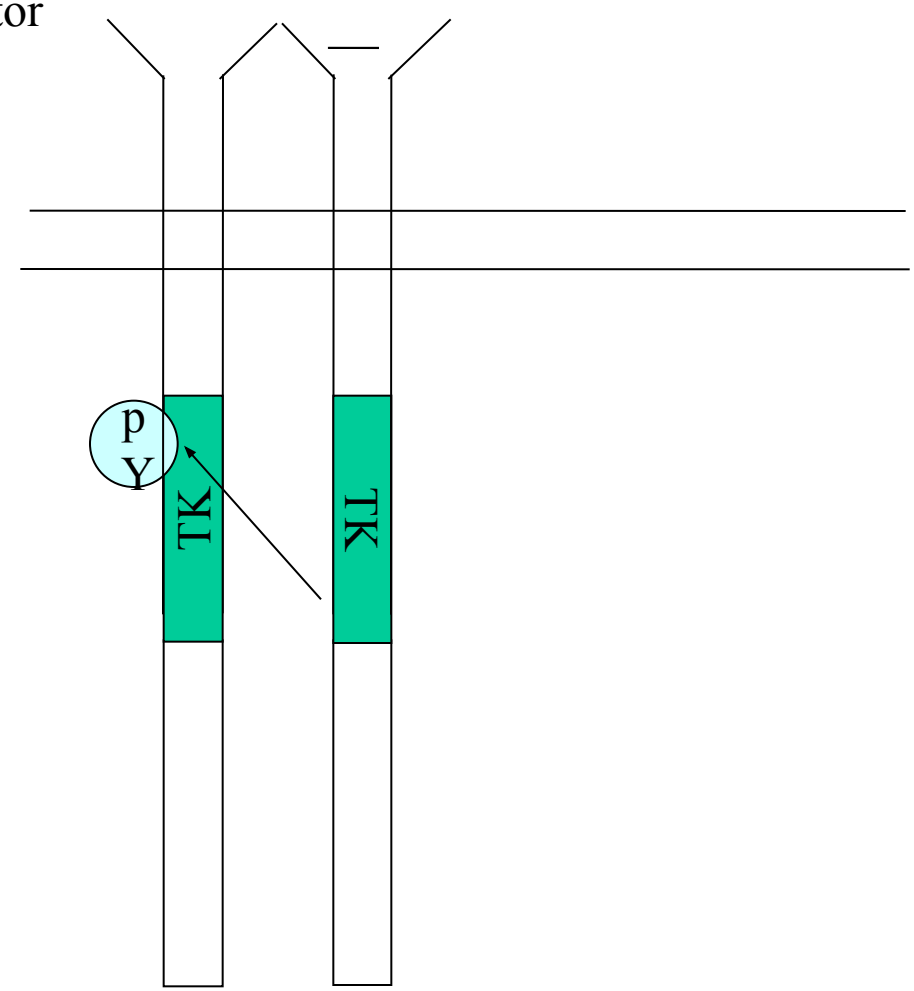
Факторы роста

Семейство	Рецепторы	Факторы роста	Экспрессия рецепторов (в основном)	Действия (обычно)
PDGF (platelet-derived growth factor, фактор роста, продуцируемый кровяными пластинками)	PDGFRα, PDGFRβ, 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, TGFα, amphiregulin, epiregulin, β-cellulin, HB-EGF, neuregulins	Эпителий	Пролиферация, выживание
IGF (insulin-like growth fector)	IGF-1R, insulin R	IGF-1, insulin	Повсеместно	Выживание, пролиферация, синтез гликогена (инсулин)

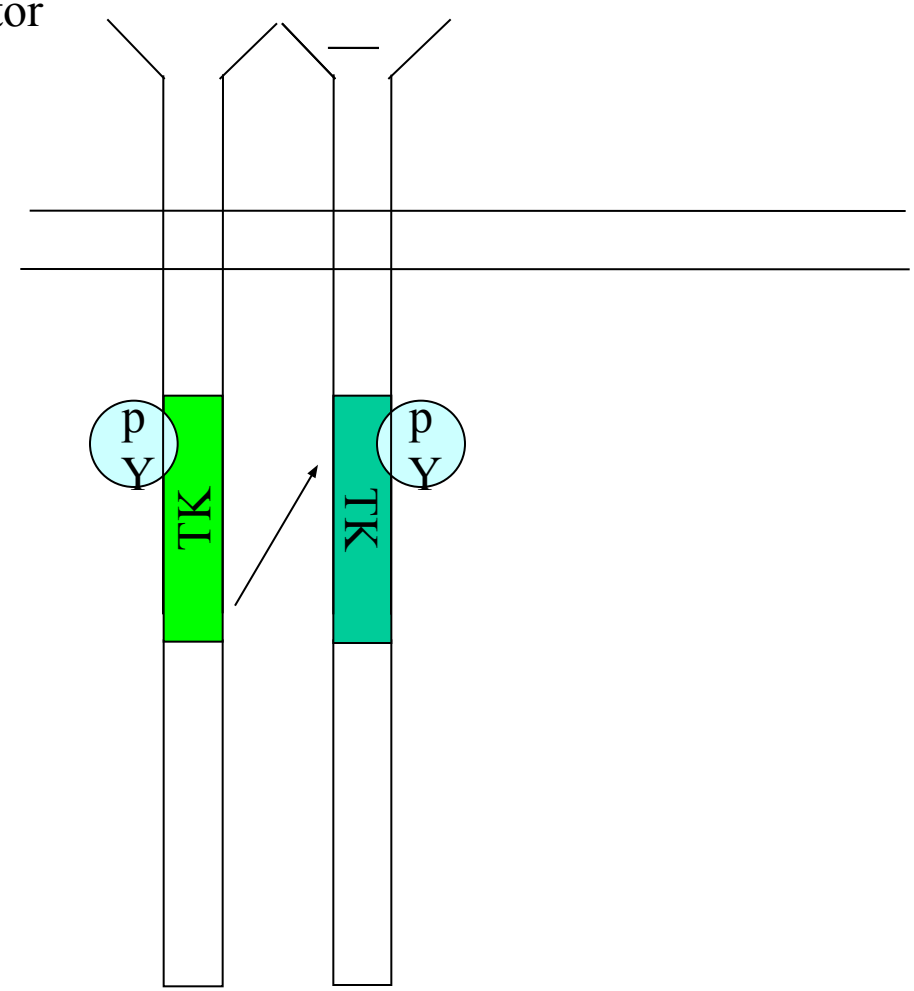
Семейство	Рецепторы	Факторы роста	Экспрессия рецепторов (в основном)	Действия (обычно)
FGF (fibroblast growth factors)	FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4	Basic FGFs, acidic FGFs	Фибробласты, гладкие мышцы	Пролиферация, выживание ангиогенез
VEGF (vascular endothelial growth factor)	Flt-1, Flk-1 (KDR), VEGF-C 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 предшественн ики	Выживание, дифференци-ровка


Growth factor
receptors
TK

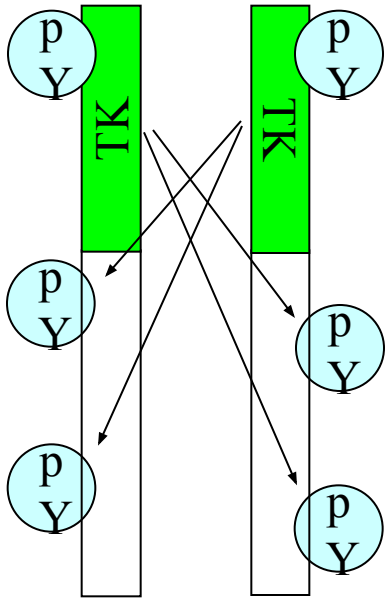
Growth factor receptors



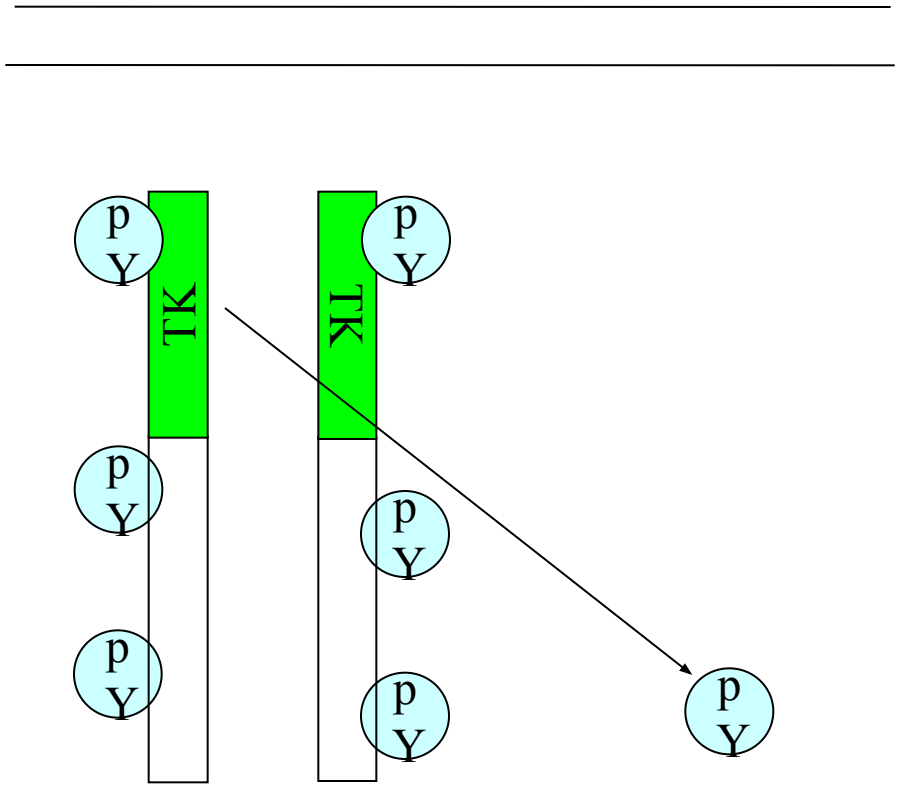
Growth factor receptors



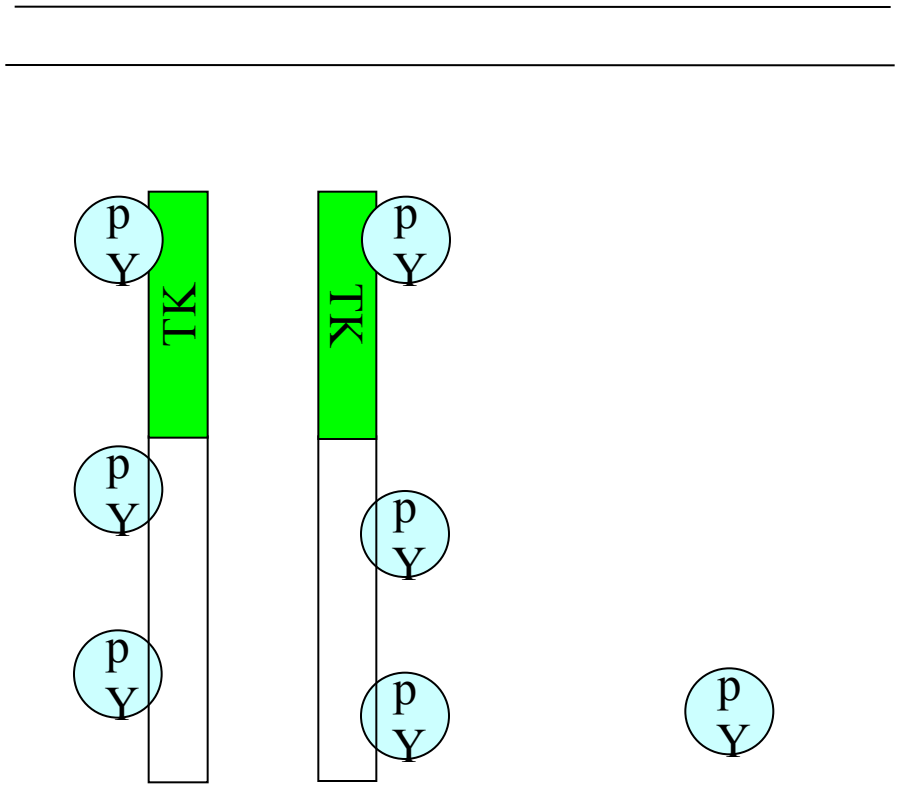
Growth factor
receptors



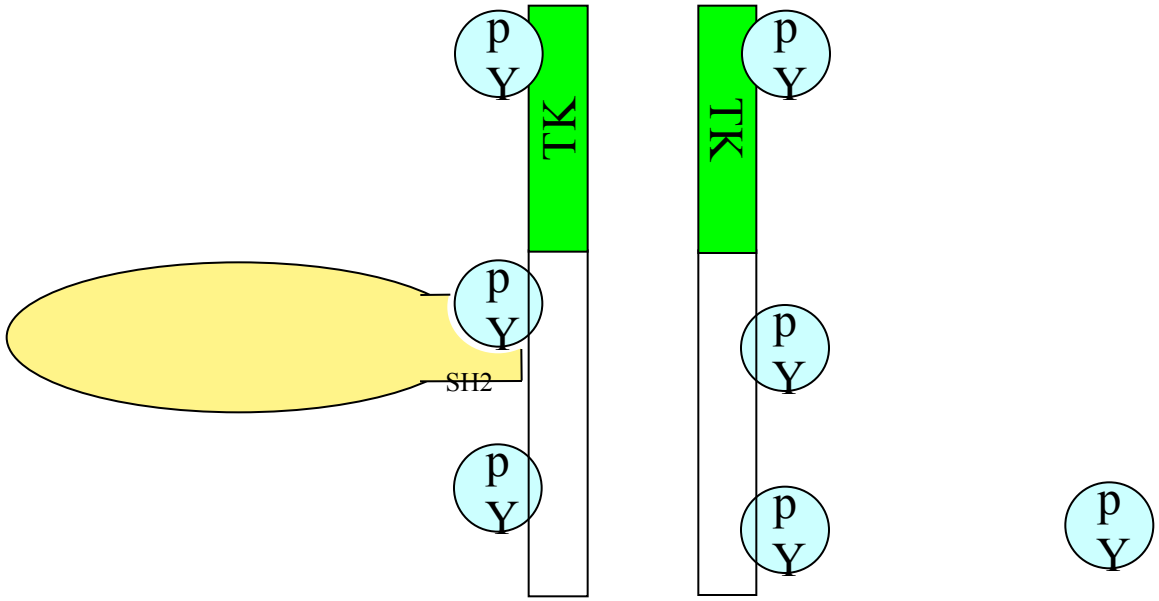
Growth factor
receptors



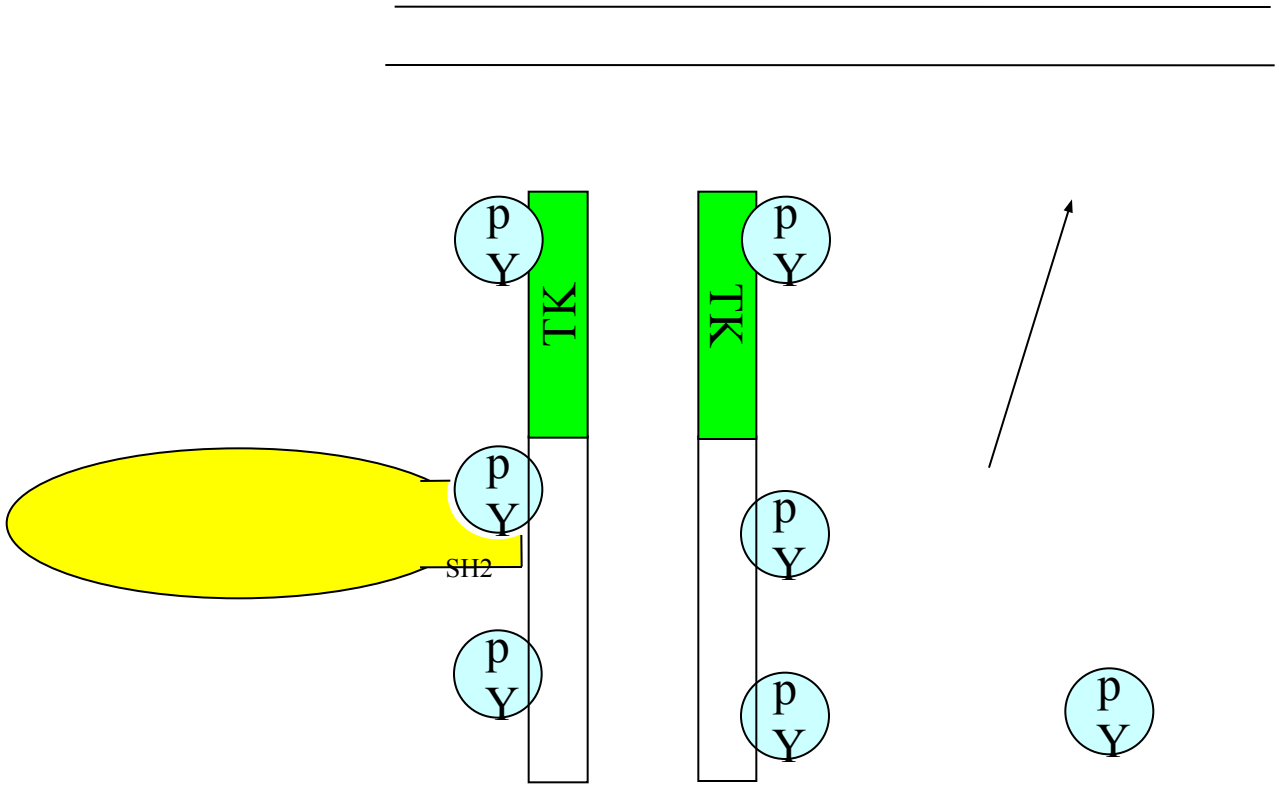
Growth factor
receptors



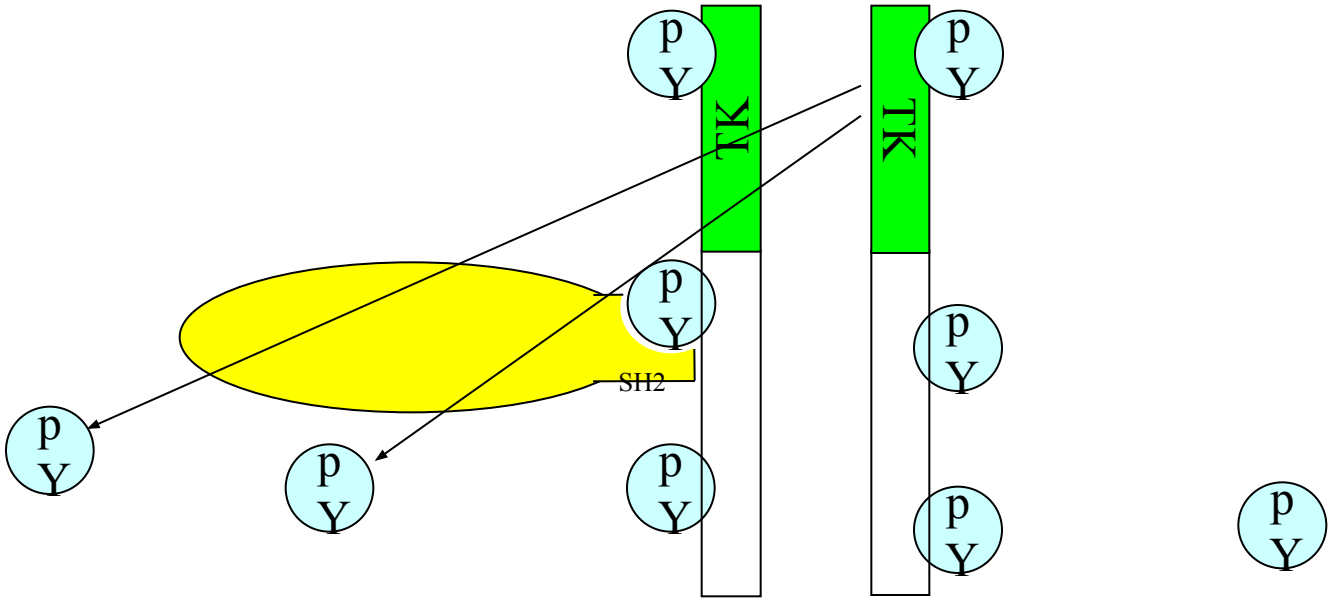
Growth factor
receptors



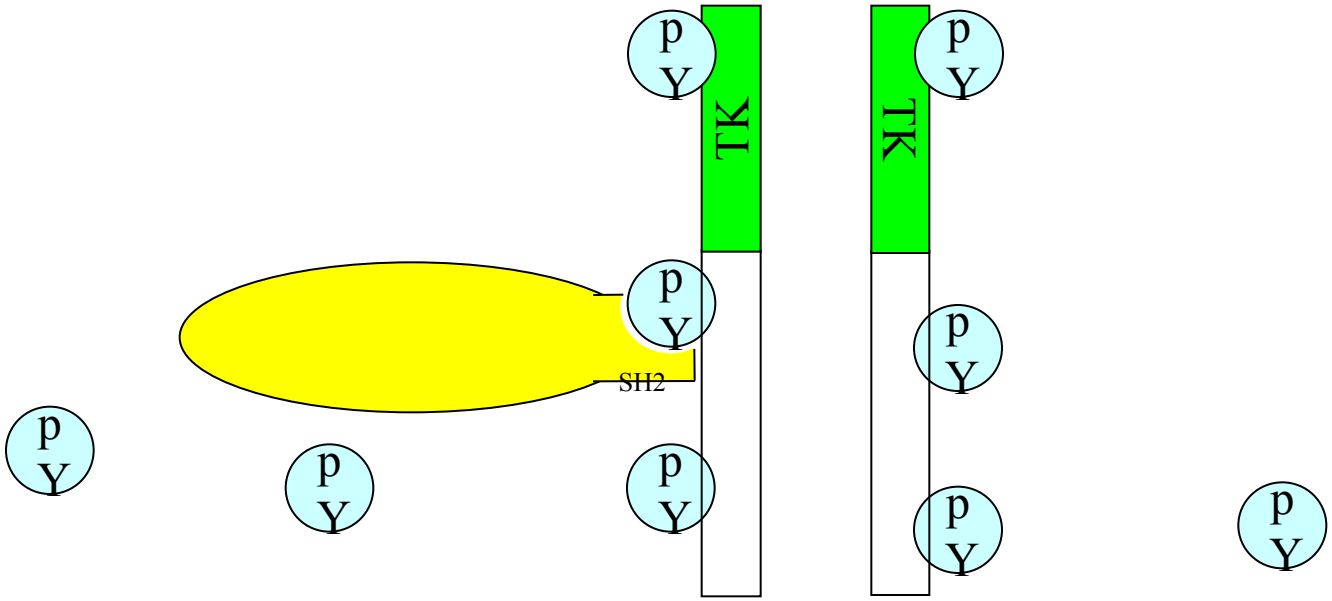
Growth factor
receptors



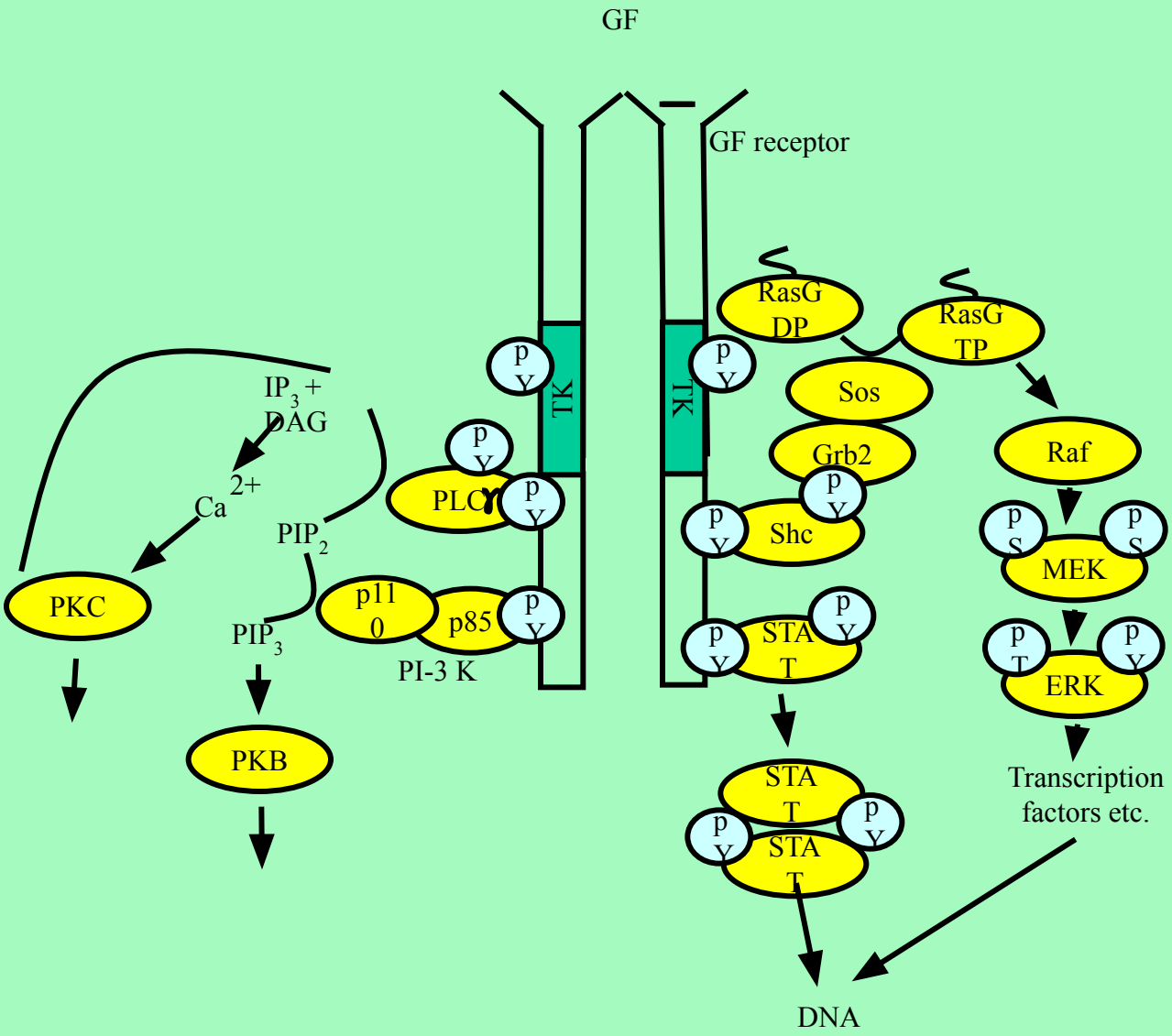
Growth factor
receptors



Growth factor
receptors



Основные сигнальные пути от рецепторов факторов роста



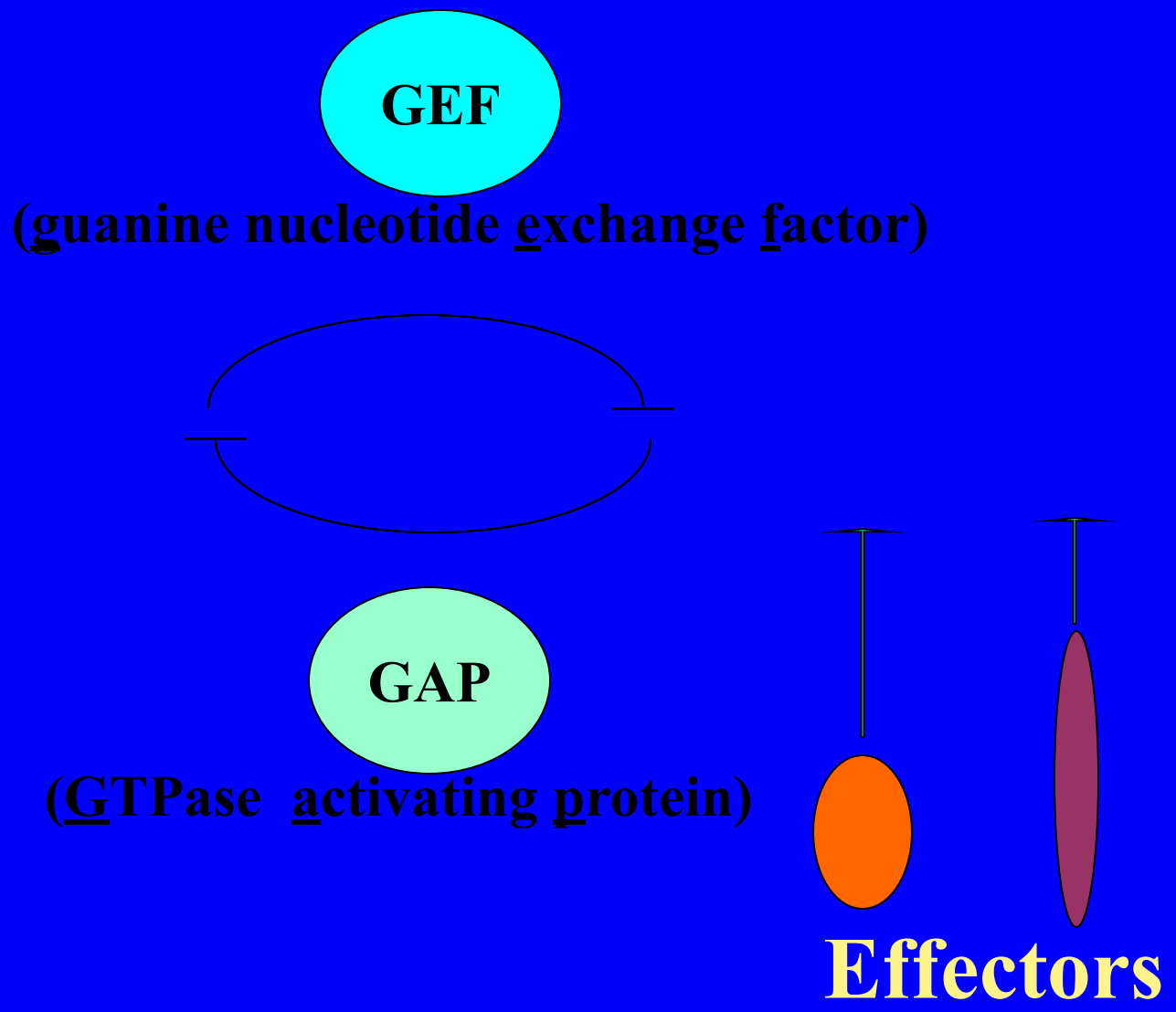
Малая регуляторная

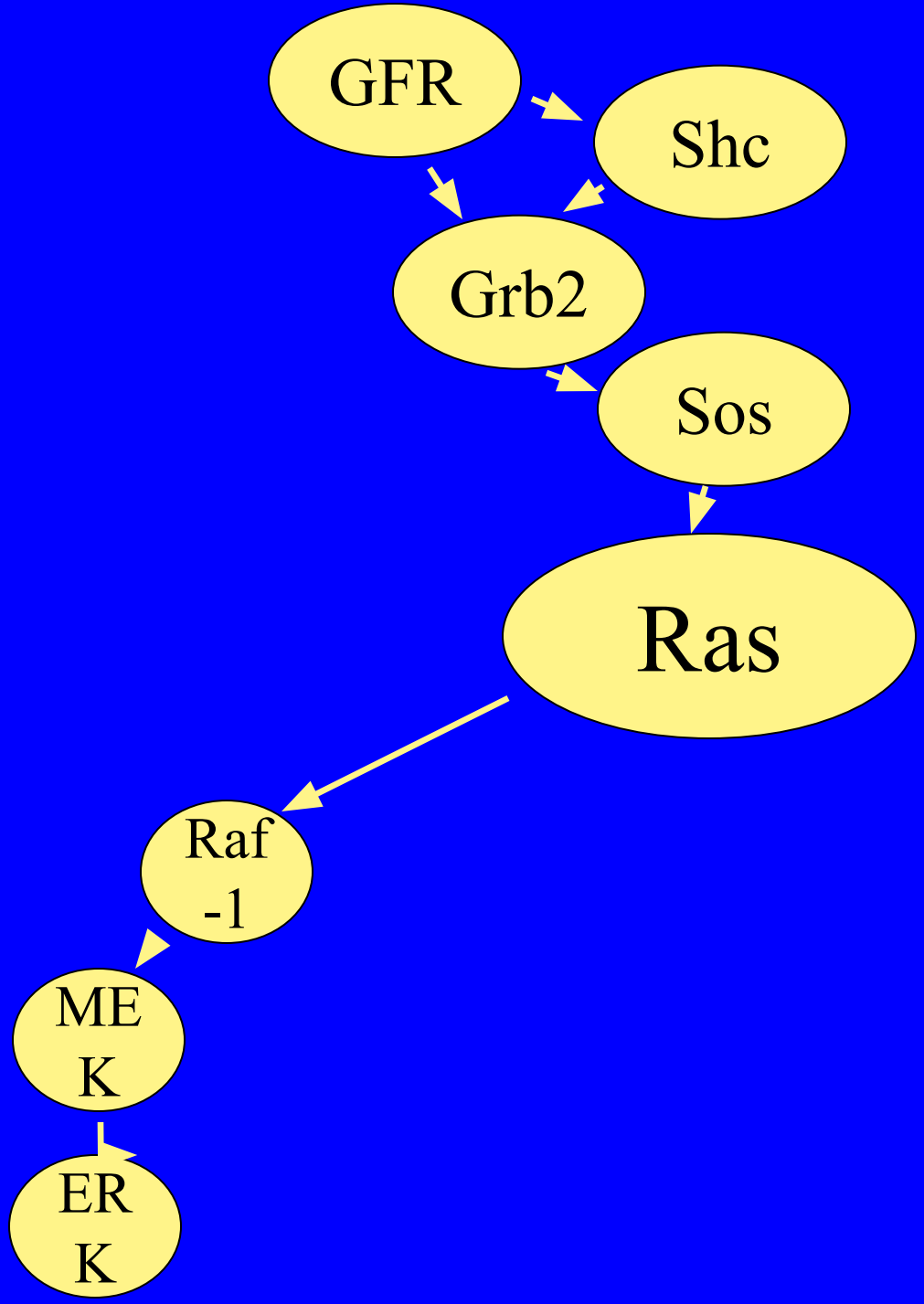
ГТФаза Ras

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



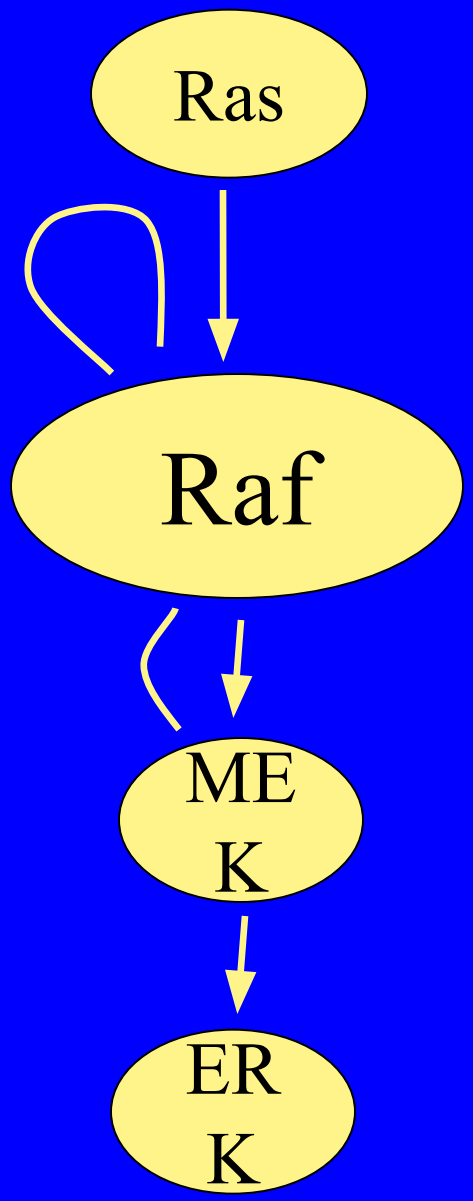

GFR
Shc
Grb2
Sos
Ras
Raf
-1
ME
K
ER
K

MAP-киназные

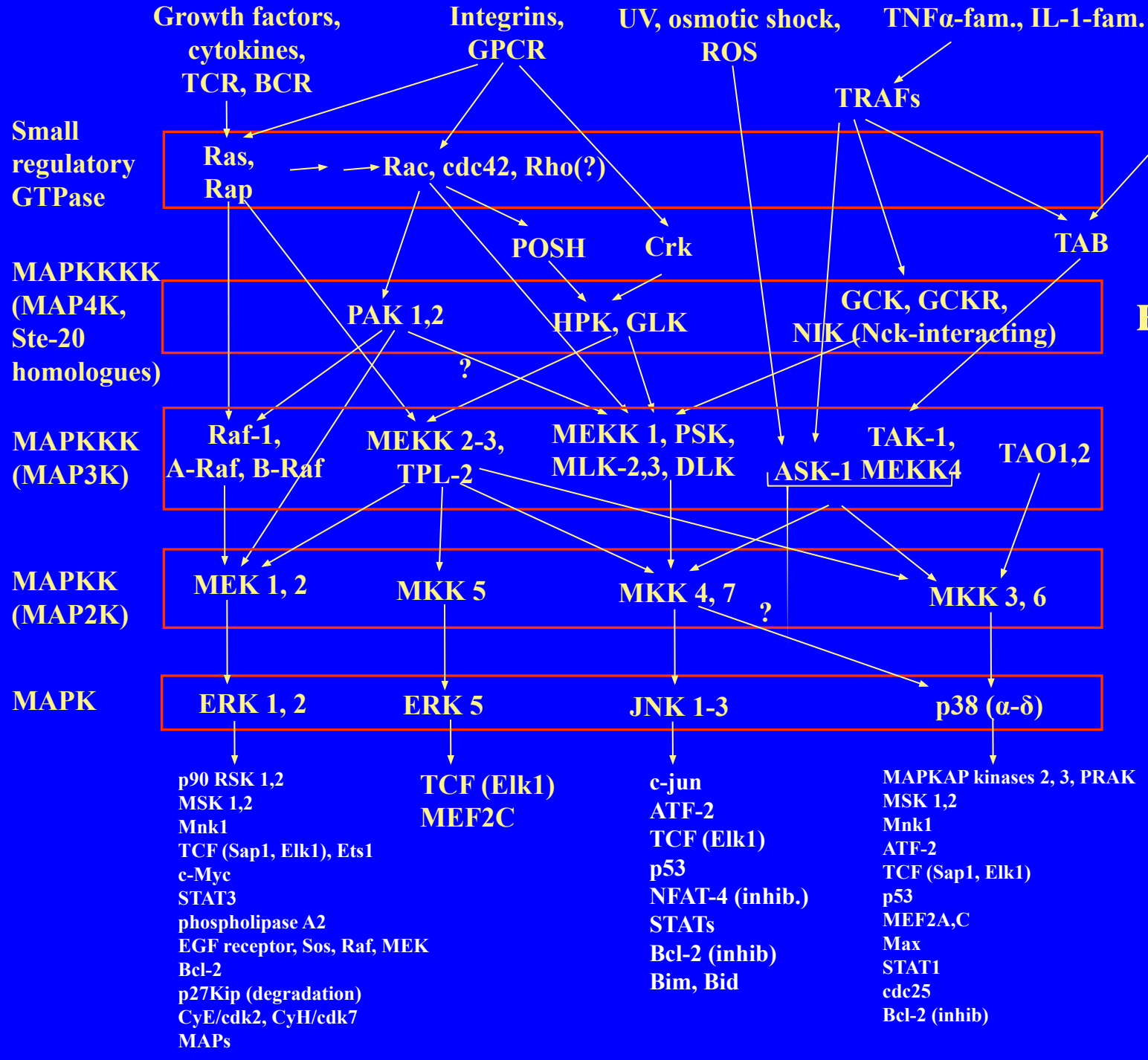
каскады

MAP-киназные каскады

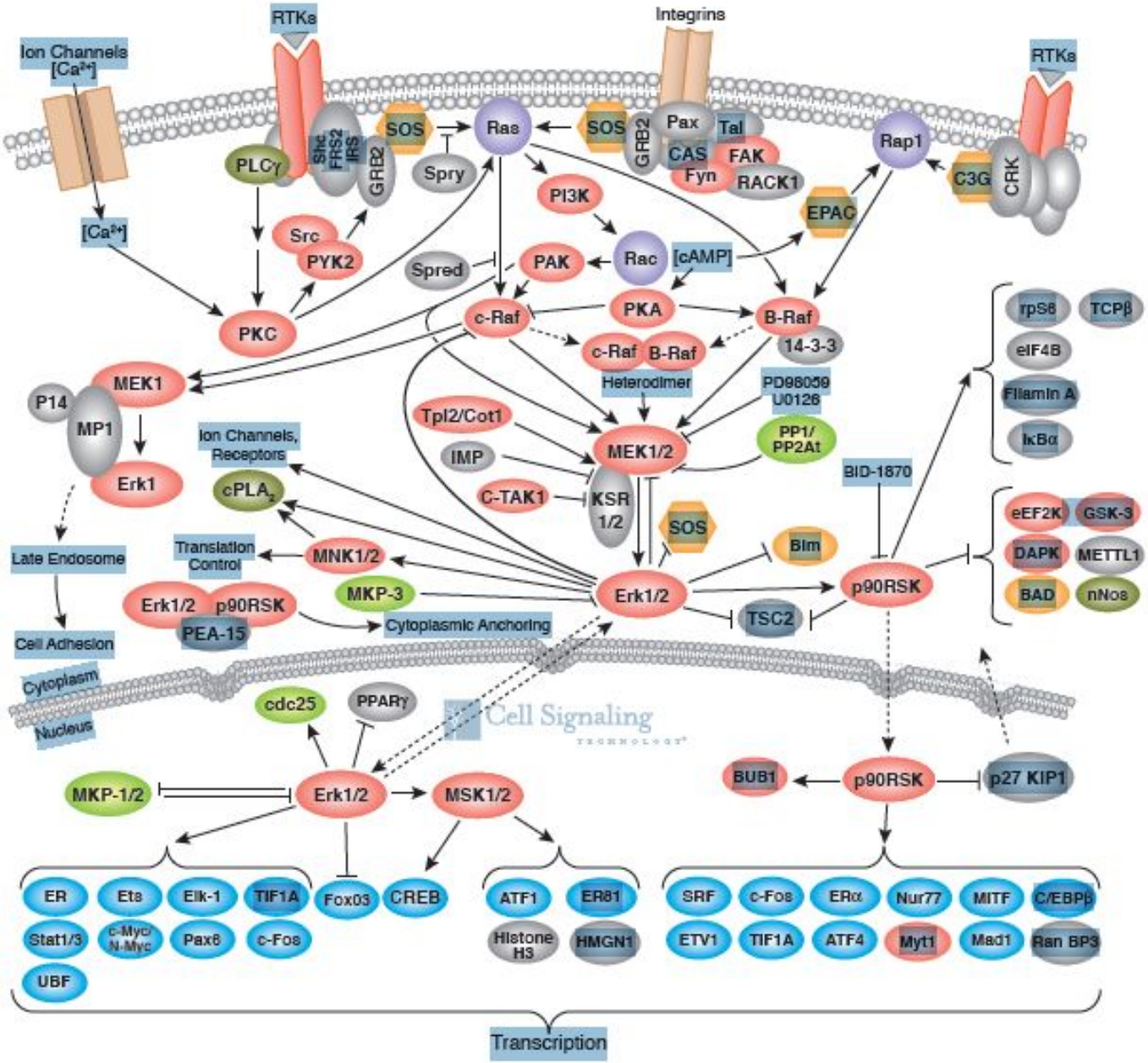
Регуляция и мишени Raf



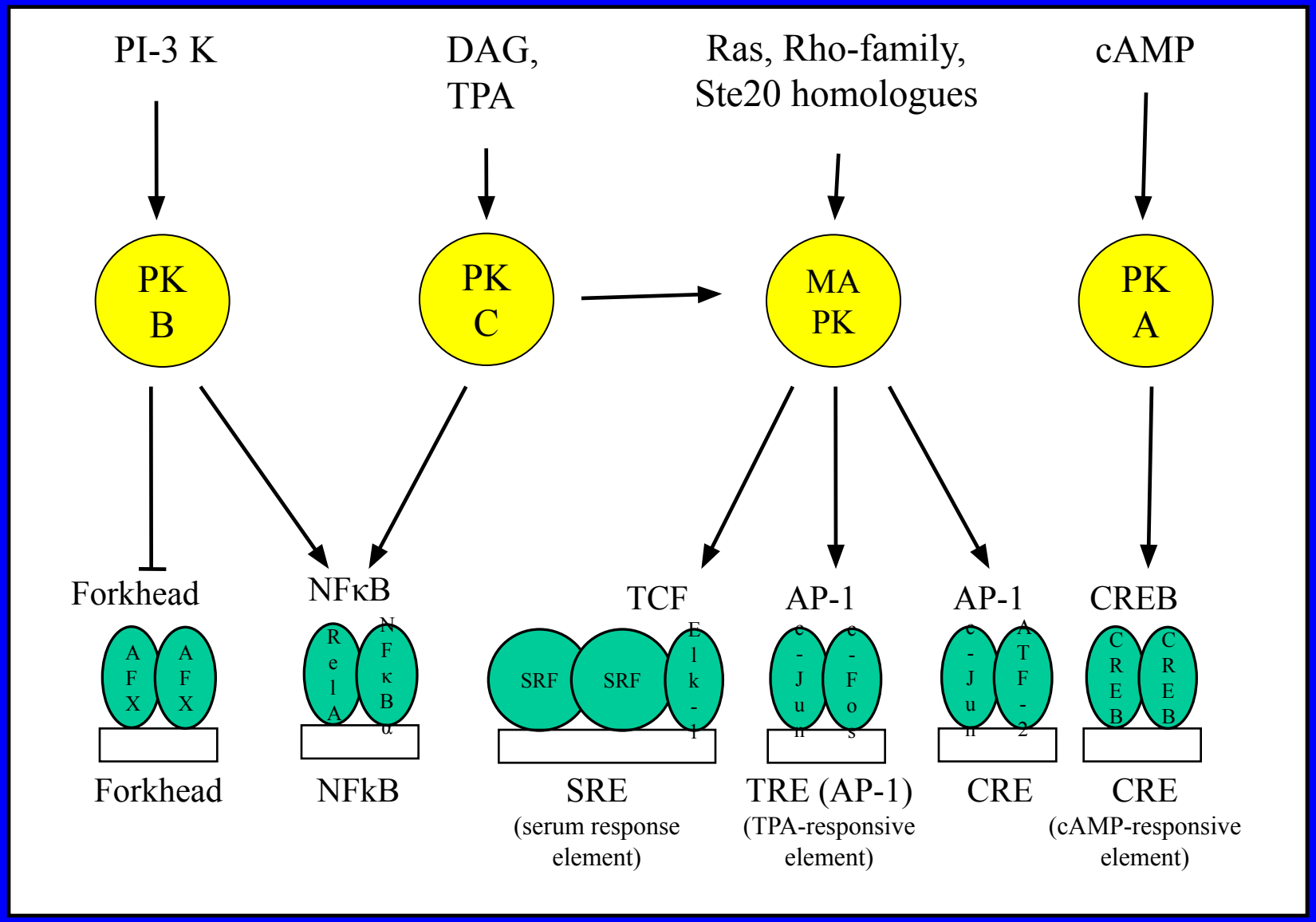
MAP-киназные каскады



MAPK/Erk in Growth and Differentiation



Principal transcriptional factors regulation



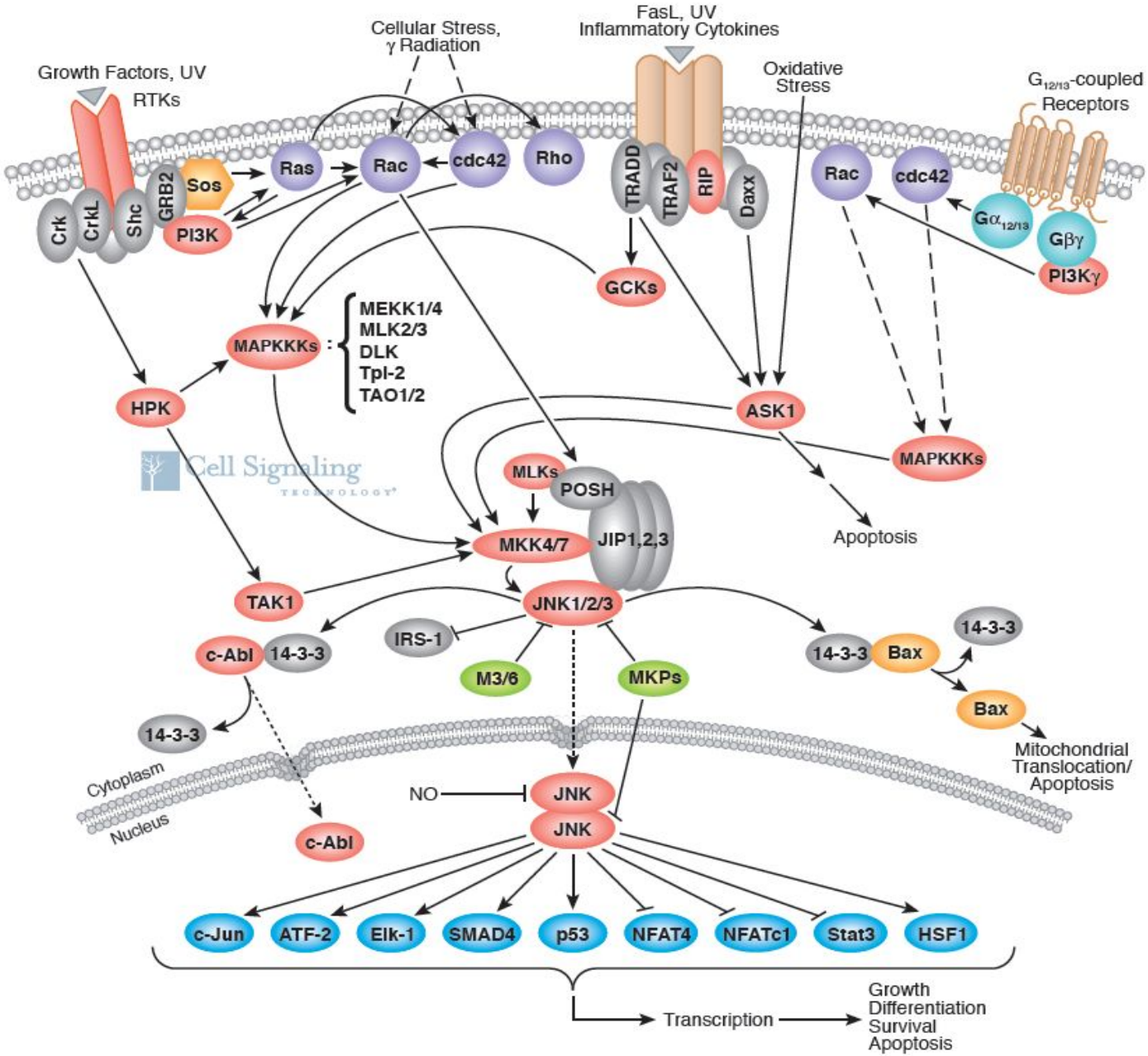
ERK scaffolds

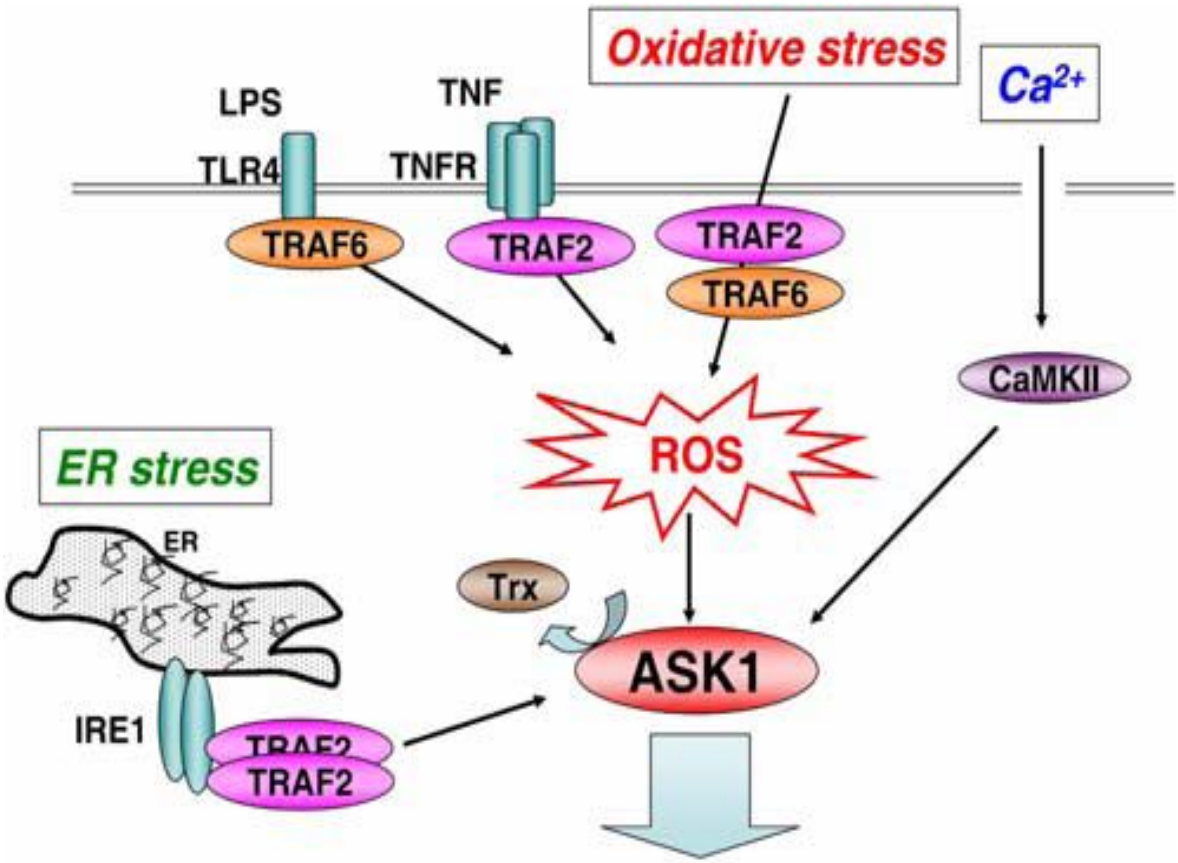
KSR-1
MP-1 – late endosomes and lysosomes
Sef1 – Golgi
GIT1 – GPCR (via GRK) and focal adhesions (?)
b-arrestin-1,2 – GPCR
MEKK-1 (not as a kinase, also on cytoskeleton)
KSR-2 – for A-Raf
CNK, SUR-8

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

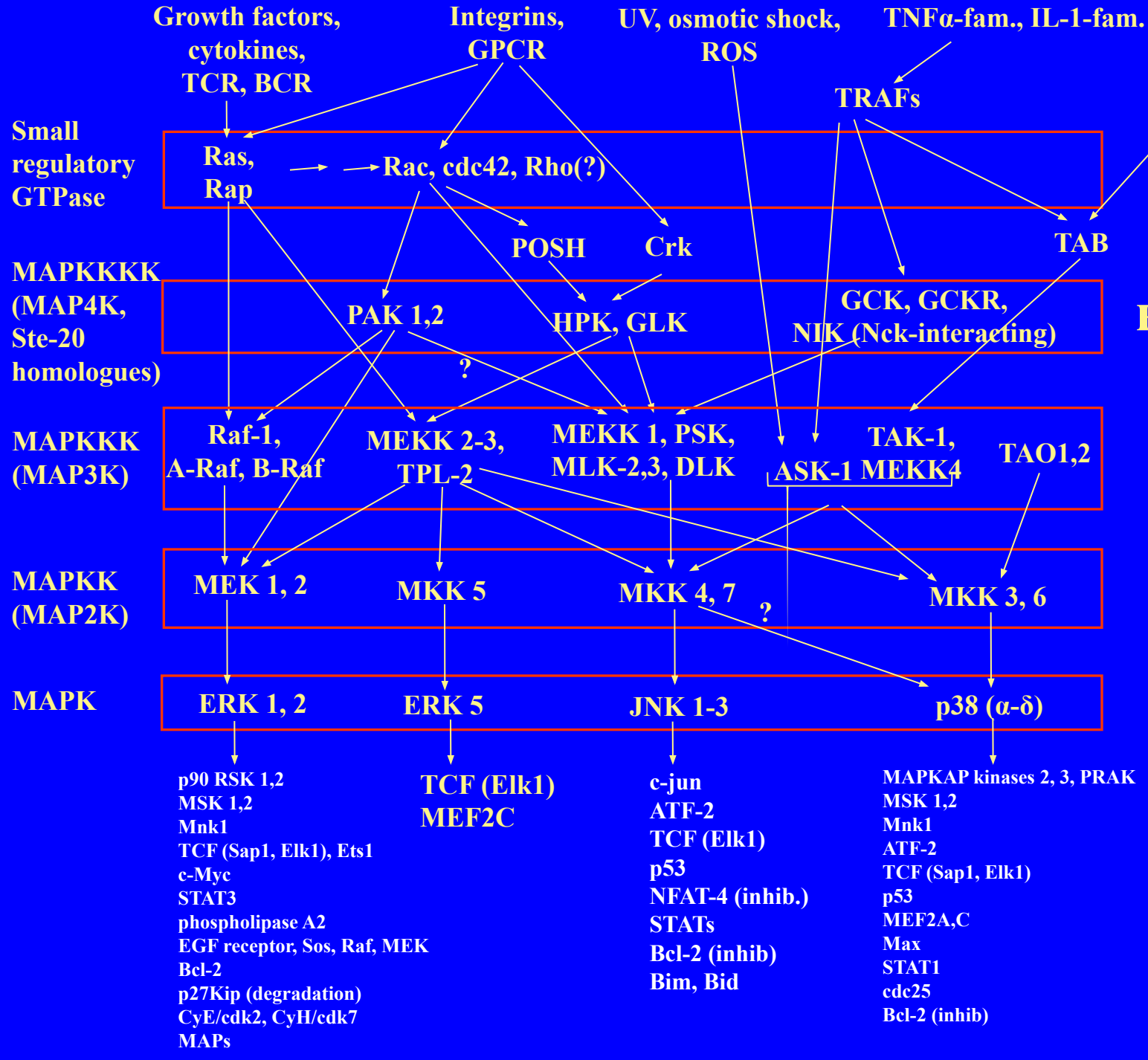
SAPK/JNK Signaling Cascades



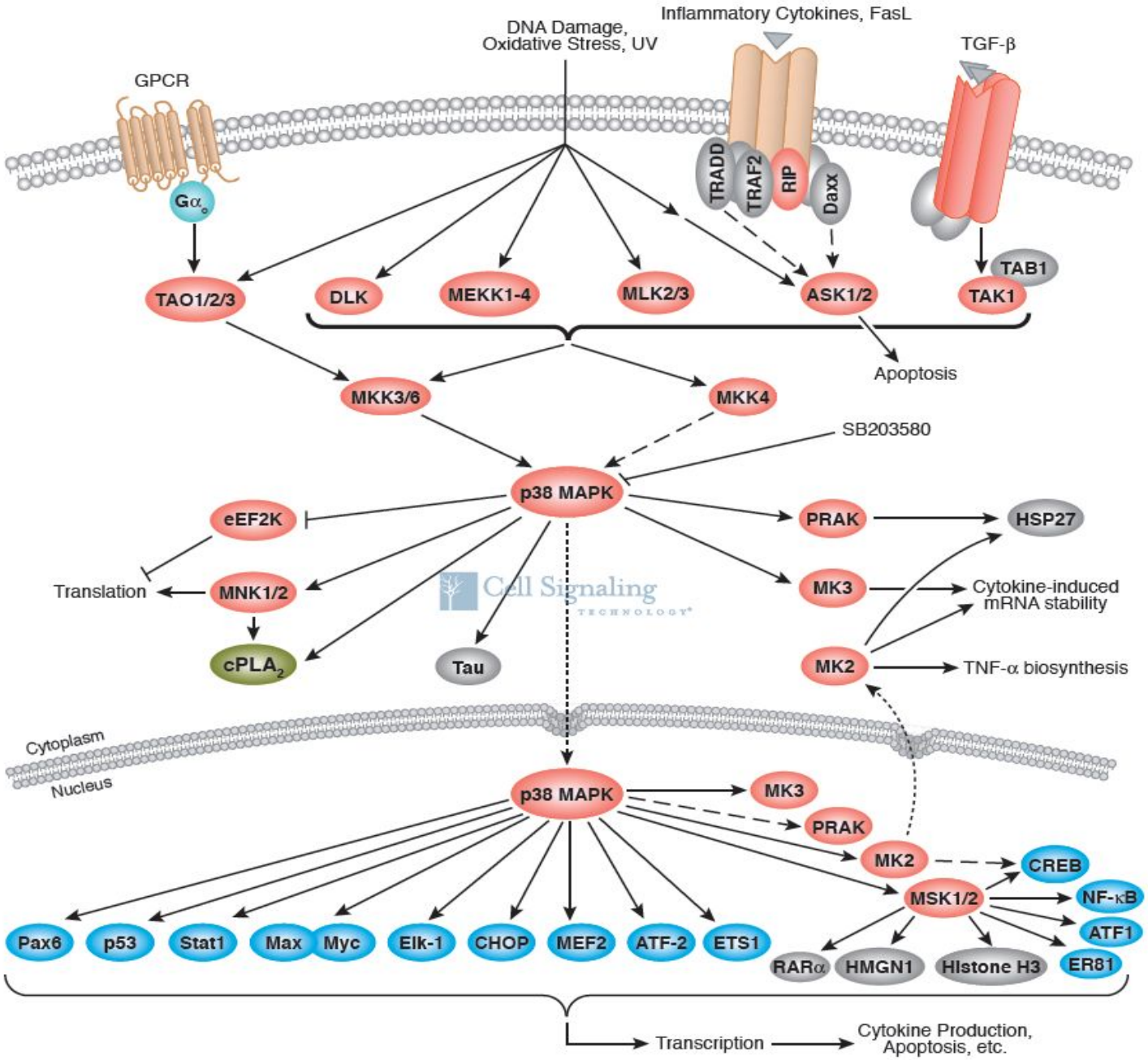


Cell death, differentiation, survival, cytokine production, etc.

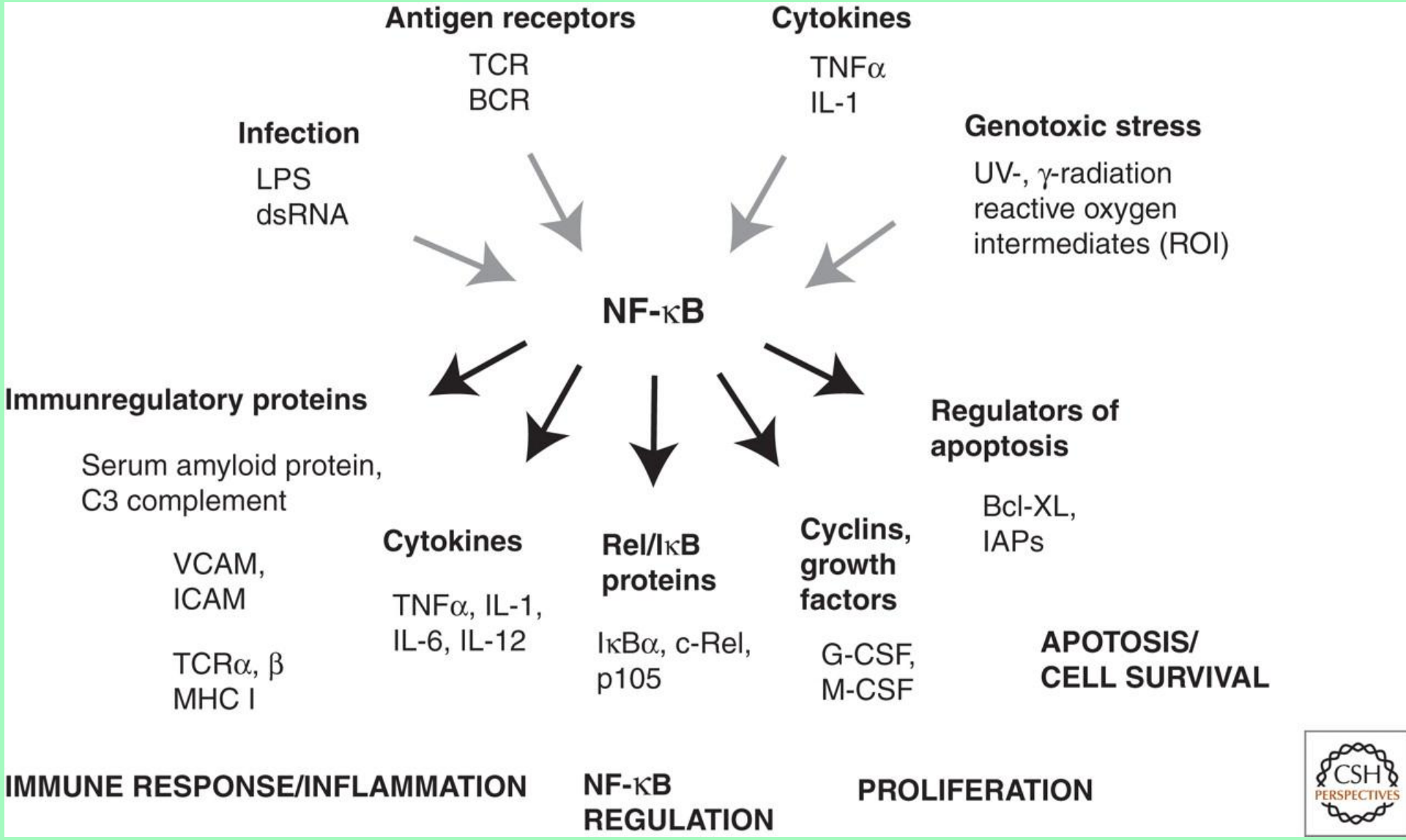
MAP-киназные каскады

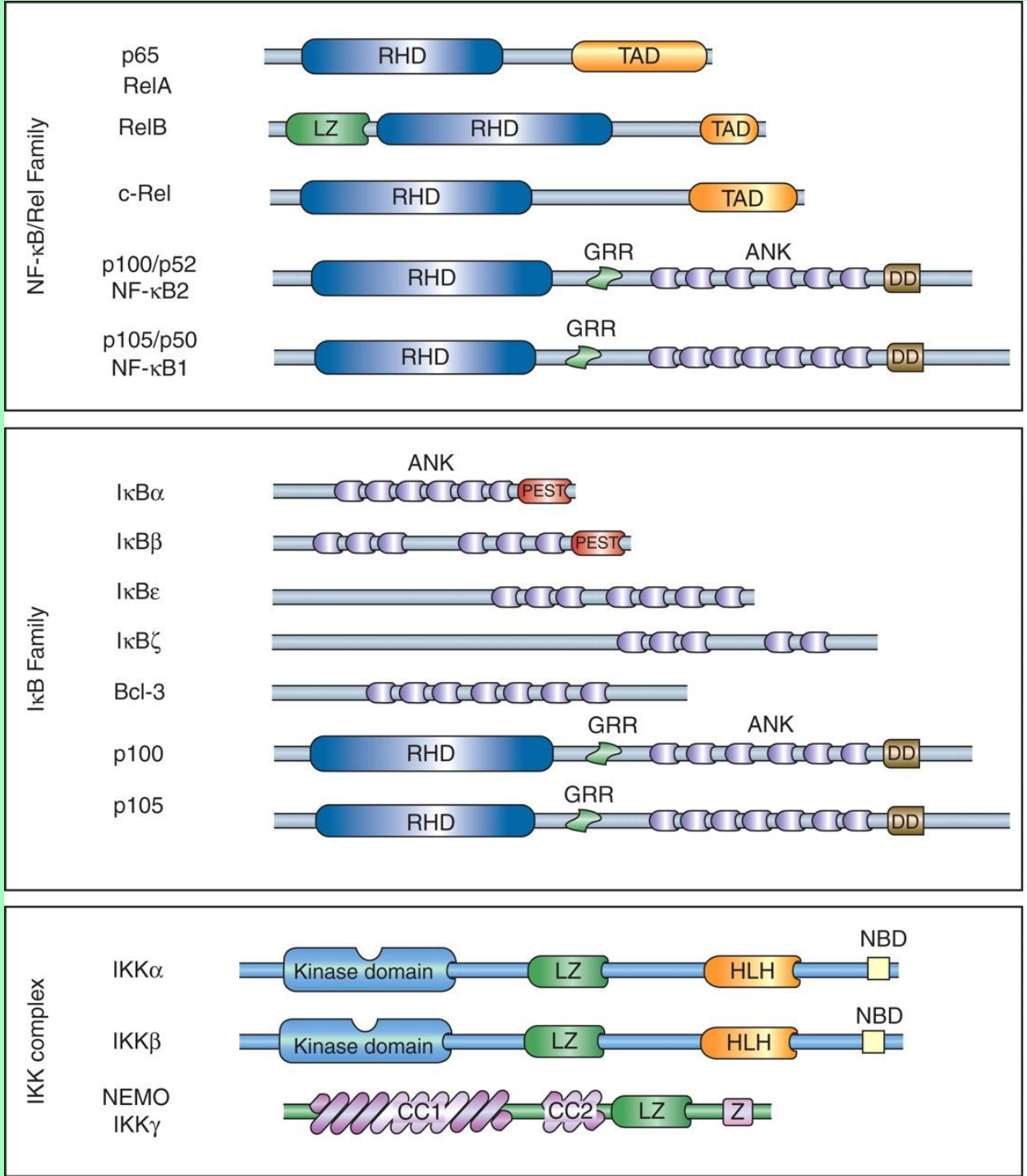


p38 MAPK Signaling Pathways

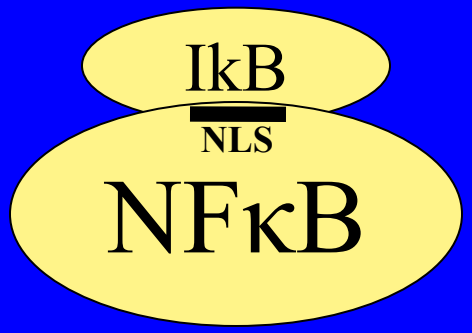


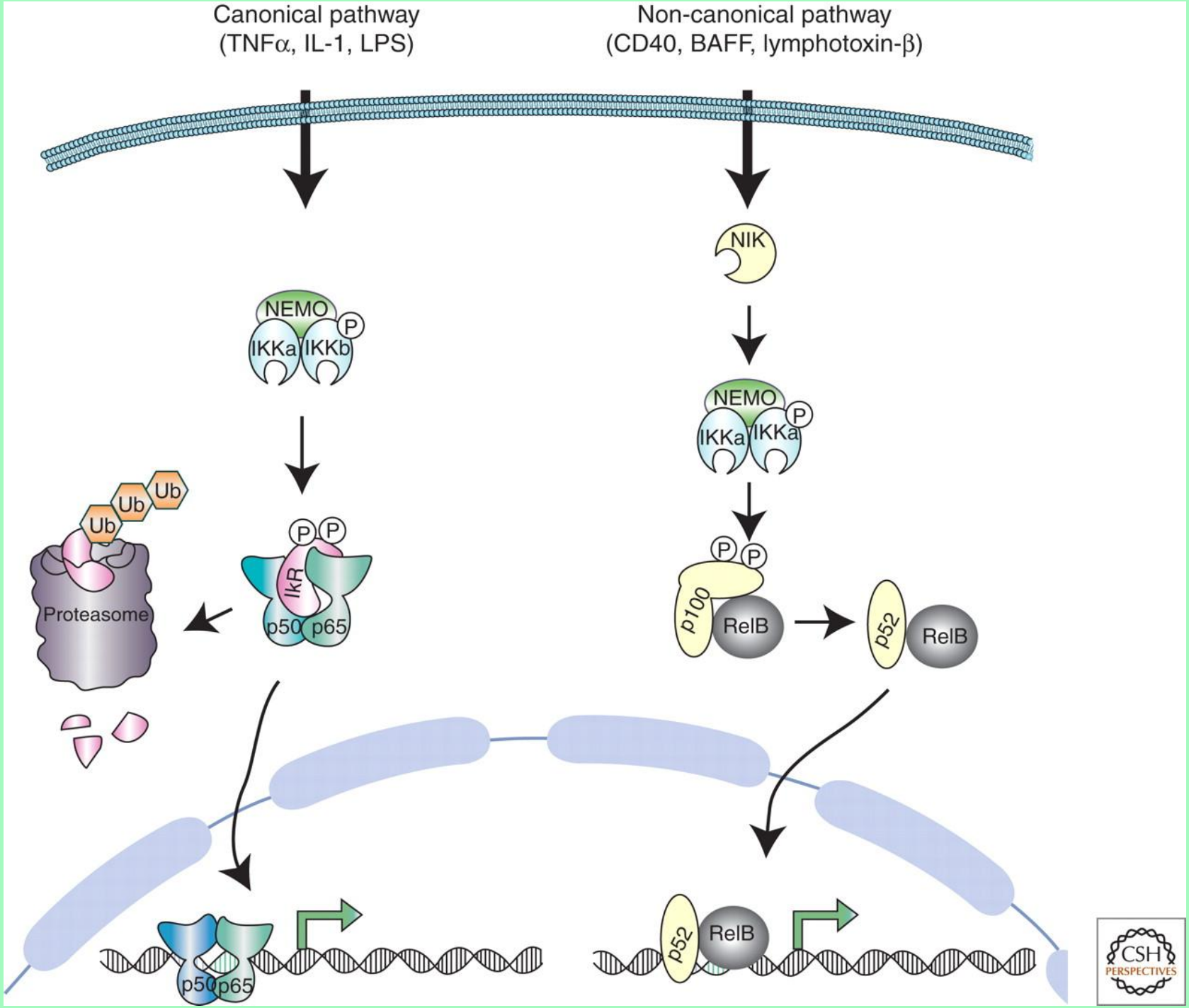
NFκB

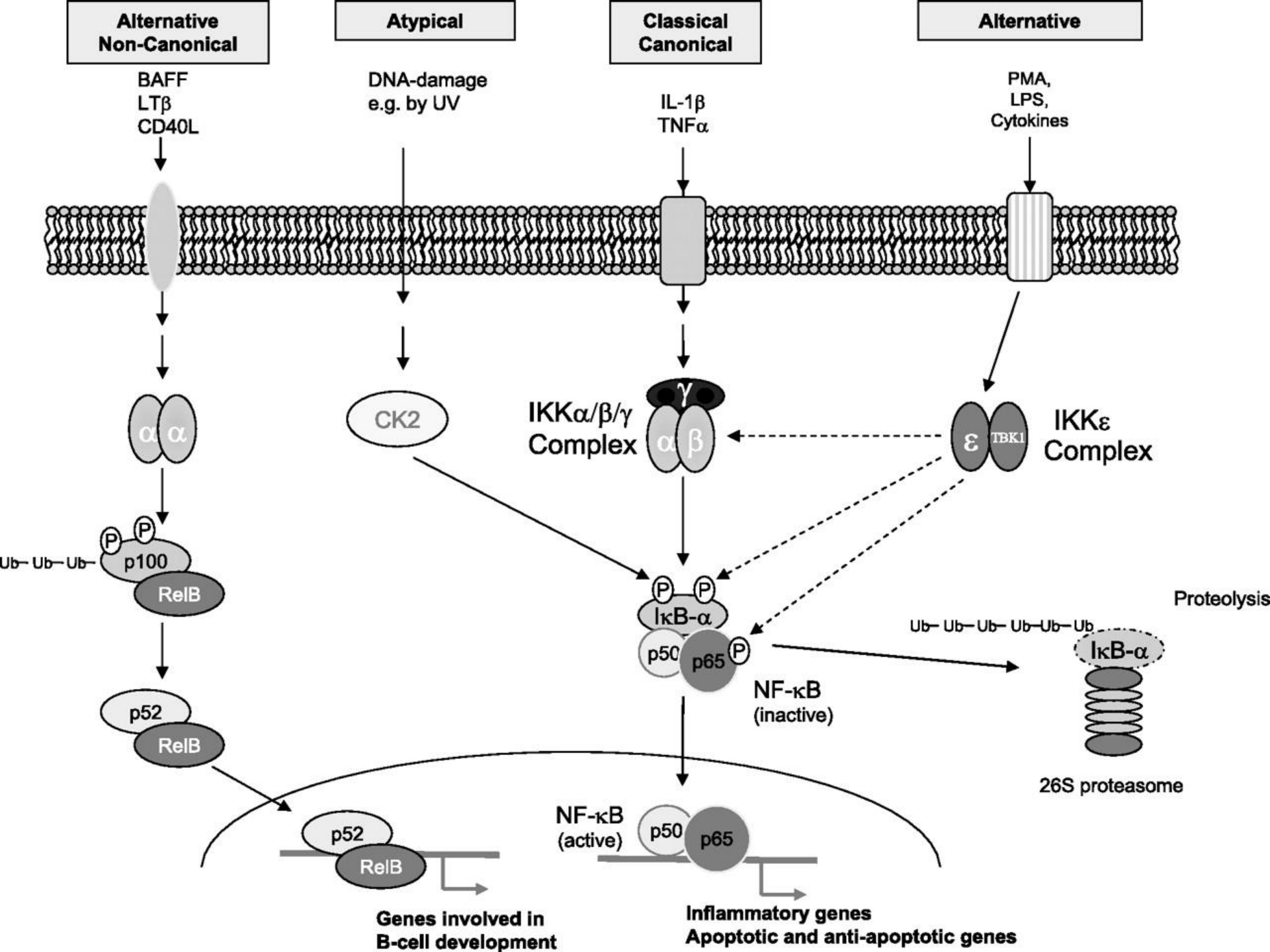

Antigen receptors
TCR
BCR
Cytokines
TNFα
IL-1
Infection
LPS
dsRNA
Genotoxic stress
UV-, γ-radiation
reactive oxygen
intermediates (ROI)
NF-κB
Immunregulatory proteins
Serum amyloid protein,
C3 complement
VCAM,
ICAM
TCRα, β
MHC I
Cytokines
TNFα, IL-1,
IL-6, IL-12
Rel/IκB
proteins
IκBα, c-Rel,
p105
Cyclins,
growth
factors
G-CSF,
M-CSF
Regulators of
apoptosis
Bcl-XL,
IAPs
APOTOSIS/
CELL SURVIVAL
IMMUNE RESPONSE/INFLAMMATION
NF-κB
REGULATION
PROLIFERATION
CSH
PERSPECTIVES

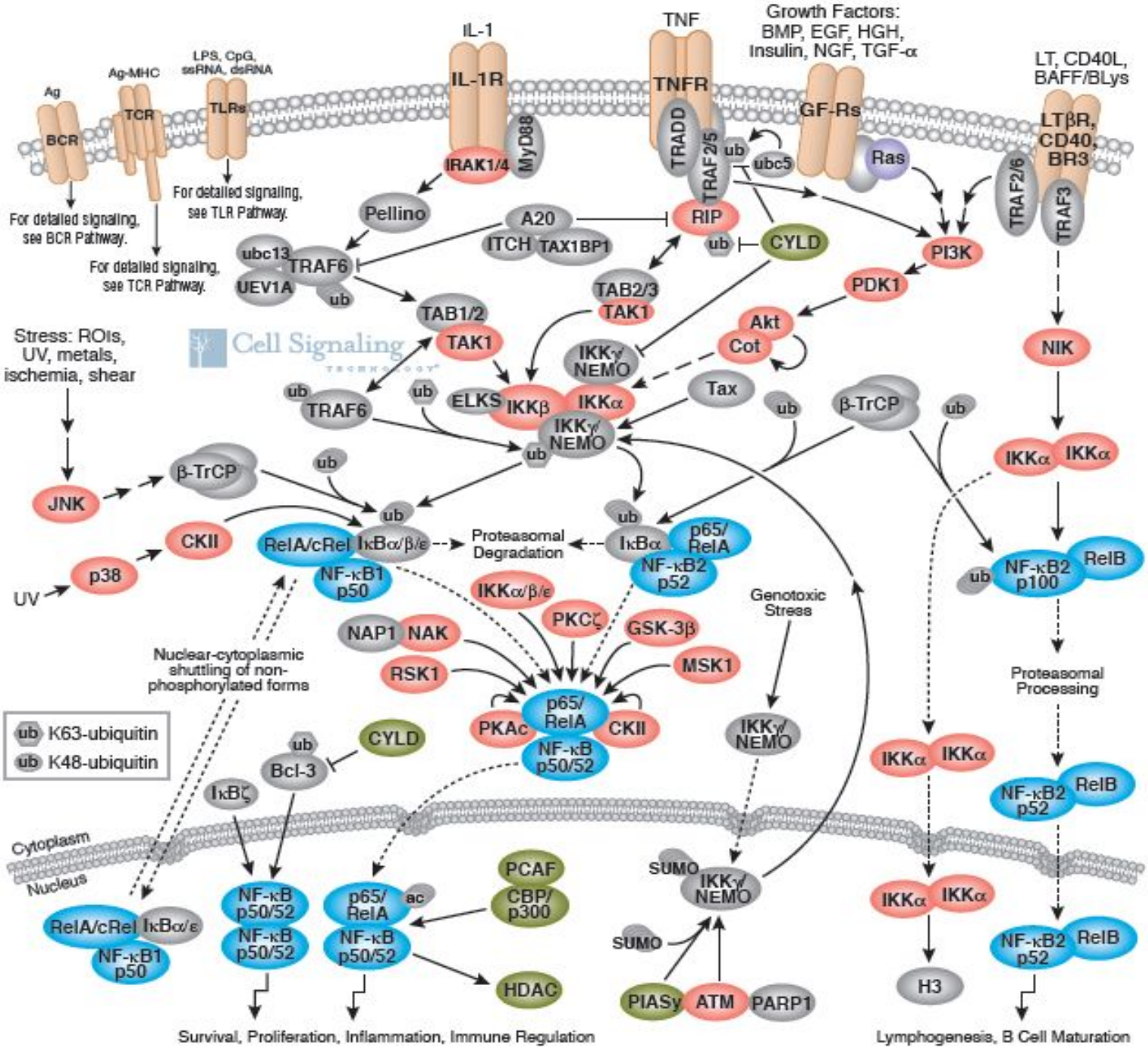

NF-κB/Rel Family
p65
RelA
RHD
TAD
RelB
LZ
RHD
TAD
c-Rel
RHD
TAD
p100/p52
NF-κB2
RHD
GRR
ANK
DD
p105/p50
NF-κB1
RHD
GRR
DD
IκB Family
IκBα
ANK
PEST
IκBβ
PEST
IκBε
IκBζ
Bcl-3
p100
RHD
GRR
ANK
DD
p105
RHD
GRR
DD
IKK complex
IKKα
Kinase domain
LZ
HLH
NBD
IKKβ
Kinase domain
LZ
HLH
NBD
NEMO
IKKγ
CC1
CC2
LZ
Z

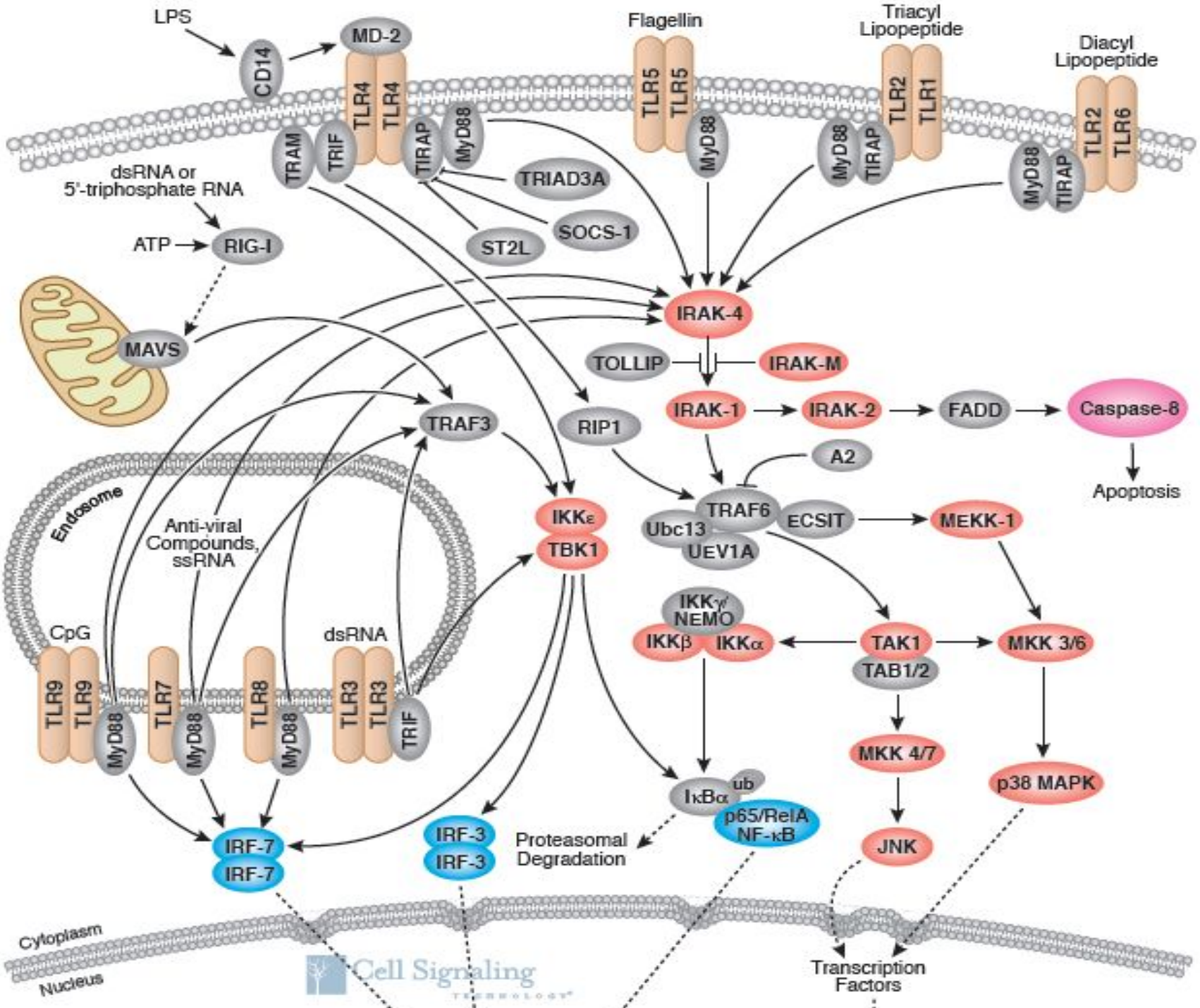
NFκB activation (canonical)

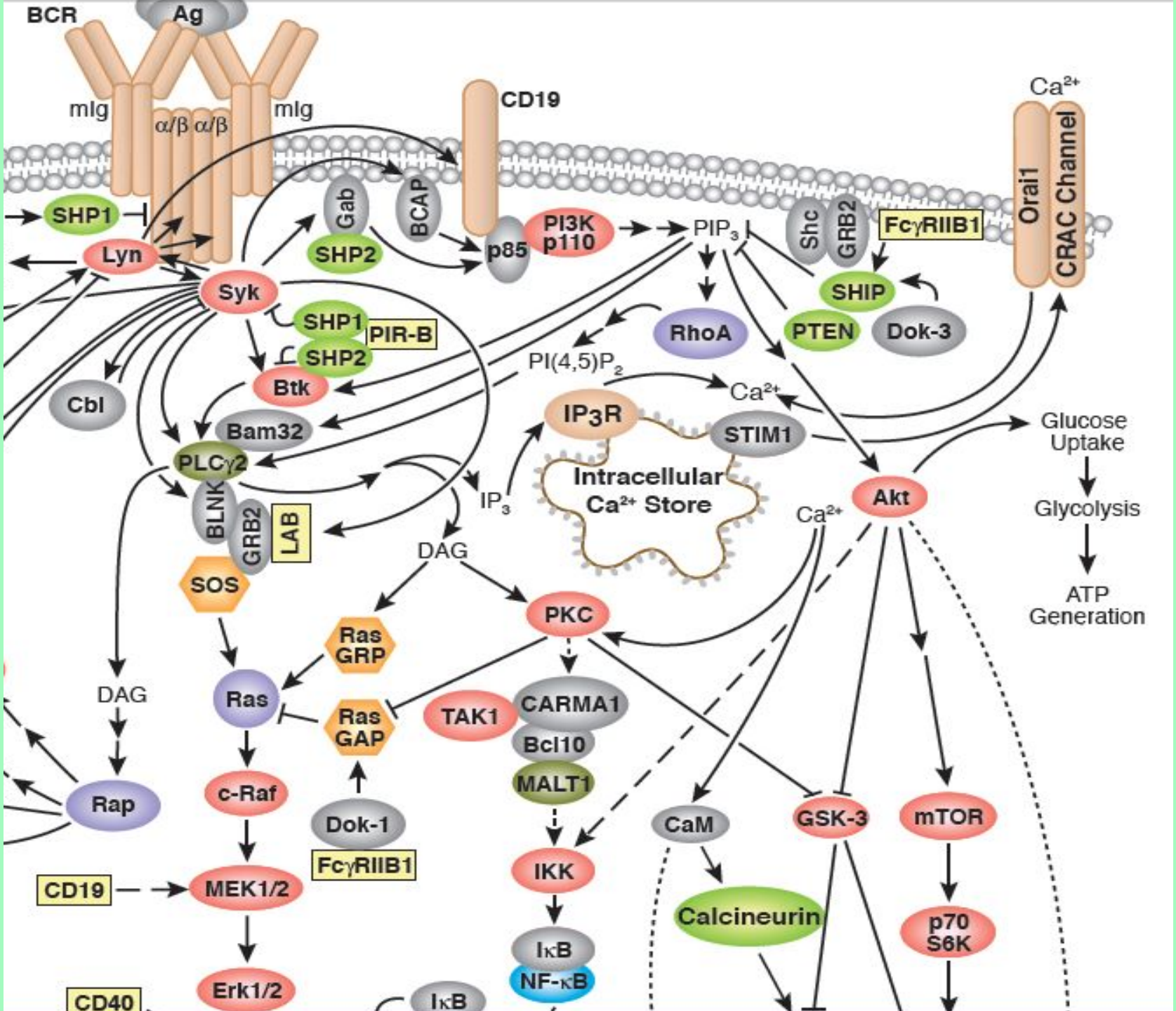


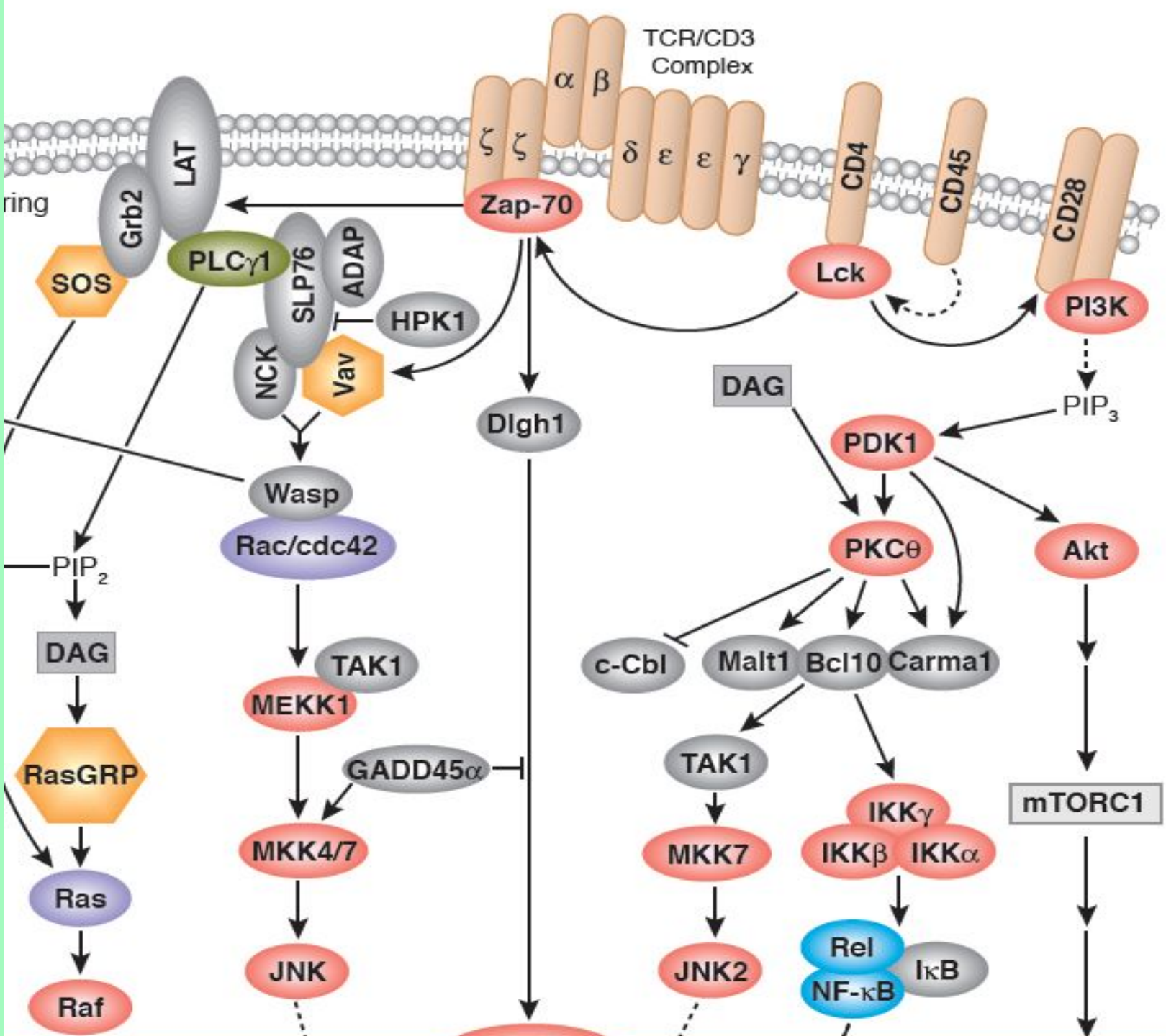

Canonical pathway
(TNFα, IL-1, LPS)
Non-canonical pathway
(CD40, BAFF, lymphotoxin-β)
NIK
NEMO
IKKa
IKKb
P
NEMO
IKKa
IKKa
P
Ub
Ub
Ub
Proteasome
P
P
IκB
p50
p65
P
P
p100
RelB
p52
RelB
p50
p65
p52
RelB
CSH
PERSPECTIVES


Alternative Non-Canonical
Atypical
Classical Canonical
Alternative
BAFF
LTβ
CD40L
DNA-damage
e.g. by UV
IL-1β
TNFα
PMA,
LPS,
Cytokines
α α
CK2
IKKα/β/γ Complex
γ
α β
ε TBK1
IKKε Complex
P P
Ub– Ub– Ub–
p100
RelB
p52
RelB
P P
IκB-α
p50
p65 P
NF-κB
(inactive)
Proteolysis
Ub– Ub– Ub– Ub– Ub– Ub
IκB-α
26S proteasome
NF-κB
(active)
p50
p65
p52
RelB
Genes involved in
B-cell development
Inflammatory genes
Apoptotic and anti-apoptotic genes


IL-1
TNF
Growth Factors:
BMP, EGF, HGH,
Insulin, NGF, TGF-α
LT, CD40L,
BAFF/BLys
Ag
Ag-MHC
LPS, CpG,
ssRNA, dsRNA
BCR
TCR
TLRs
IL-1R
MyD88
IRAK1/4
TNFR
TRADD
TRAF2/5
ubc5
GF-Rs
Ras
LTβR,
CD40,
BR3
TRAF2/6
TRAF3
For detailed signaling,
see BCR Pathway.
For detailed signaling,
see TLR Pathway.
For detailed signaling,
see TCR Pathway.
Pellino
A20
ITCH
TAX1BP1
RIP
CYLD
PI3K
ubc13
TRAF6
UEV1A
TAB2/3
TAK1
PDK1
TAB1/2
TAK1
Akt
Cot
Cell Signaling
Stress: ROIs,
UV, metals,
ischemia, shear
IKKγ/
NEMO
NIK
TRAF6
ELKS
IKKβ
IKKα
Tax
β-TrCP
IKKα
IKKα
JNK
β-TrCP
CKII
RelA/cRel
IκBα/β/ε
Proteasomal
Degradation
IκBα
p65/
RelA
NF-κB2
p52
NF-κB1
p50
NF-κB2
p100
RelB
UV
p38
IKKα/β/ε
PKCζ
GSK-3β
Genotoxic
Stress
NAP1
NAK
RSK1
MSK1
Nuclear-cytoplasmic
shuttling of non-
phosphorylated forms
Proteasomal
Processing
p65/
RelA
PKAc
CKII
NF-κB
p50/52
IKKγ/
NEMO
K63-ubiquitin
K48-ubiquitin
CYLD
Bcl-3
IκBζ
IKKα
IKKα
NF-κB2
p52
RelB
Cytoplasm
Nucleus
PCAF
CBP/
p300
SUMO
IKKγ/
NEMO
RelA/cRel
IκBα/ε
NF-κB1
p50
NF-κB
p50/52
p65/
RelA
ac
NF-κB
p50/52
SUMO
IKKα
IKKα
NF-κB2
p52
RelB
HDAC
PIASy
ATM
PARP1
H3
Survival, Proliferation, Inflammation, Immune Regulation
Lymphogenesis, B Cell Maturation


LPS
CD14
MD-2
TLR4
TLR4
TRAM
TRIF
TIRAP
MyD88
Flagellin
TLR5
TLR5
MyD88
Triacyl Lipopeptide
TLR2
TLR1
MyD88
TIRAP
Diacyl Lipopeptide
TLR2
TLR6
MyD88
TIRAP
TRIAD3A
SOCS-1
ST2L
dsRNA or 5'-triphosphate RNA
ATP
RIG-I
MAVS
IRAK-4
TOLLIP
IRAK-M
IRAK-1
IRAK-2
FADD
Caspase-8
Apoptosis
TRAF3
RIP1
A2
TRAF6
ECSIT
MEKK-1
Ubc13
UEV1A
IKKε
TBK1
Endosome
Anti-viral Compounds, ssRNA
CpG
dsRNA
TLR9
TLR9
MyD88
TLR7
MyD88
TLR8
MyD88
TLR3
TLR3
TRIF
IKKγ NEMO
IKKβ
IKKα
TAK1
TAB1/2
MKK 3/6
MKK 4/7
p38 MAPK
IκBα
ub
p65/RelA NF-κB
JNK
IRF-7
IRF-7
IRF-3
IRF-3
Proteasomal Degradation
Cytoplasm
Nucleus
Cell Signaling
Transcription Factors


BCR
Ag
mIg
α/β α/β
mIg
CD19
Ca2+
Orai1
CRAC Channel
SHP1
Lyn
Syk
Gab
SHP2
BCAP
p85
PI3K p110
PIP3
Shc
GRB2
FcγRIIB1
SHIP
PTEN
Dok-3
RhoA
SHP1
SHP2
PIR-B
Btk
Cbl
Bam32
PLCγ2
BLNK
GRB2
LAB
SOS
PI(4,5)P2
Ca2+
IP3R
STIM1
Intracellular Ca2+ Store
IP3
DAG
Ca2+
Akt
Glucose Uptake
Glycolysis
ATP Generation
PKC
Ras GRP
Ras
Ras GAP
TAK1
CARMA1
Bcl10
MALT1
DAG
Rap
c-Raf
Dok-1
FcγRIIB1
CD19
MEK1/2
Erk1/2
IKK
IκB
NF-κB
CaM
Calcineurin
GSK-3
mTOR
p70 S6K
CD40
IκB


TCR/CD3
Complex
α
β
ζ
ζ
δ
ε
ε
γ
Zap-70
CD4
CD45
CD28
Lck
PI3K
LAT
Grb2
SOS
PLCγ1
SLP76
ADAP
HPK1
NCK
Vav
Dlgh1
DAG
PIP3
PDK1
PKCθ
Akt
Wasp
Rac/cdc42
PIP2
DAG
RasGRP
Ras
Raf
TAK1
MEKK1
GADD45α
MKK4/7
JNK
c-Cbl
Malt1
Bcl10
Carma1
TAK1
MKK7
JNK2
IKKγ
IKKβ
IKKα
Rel
NF-κB
IκB
mTORC1