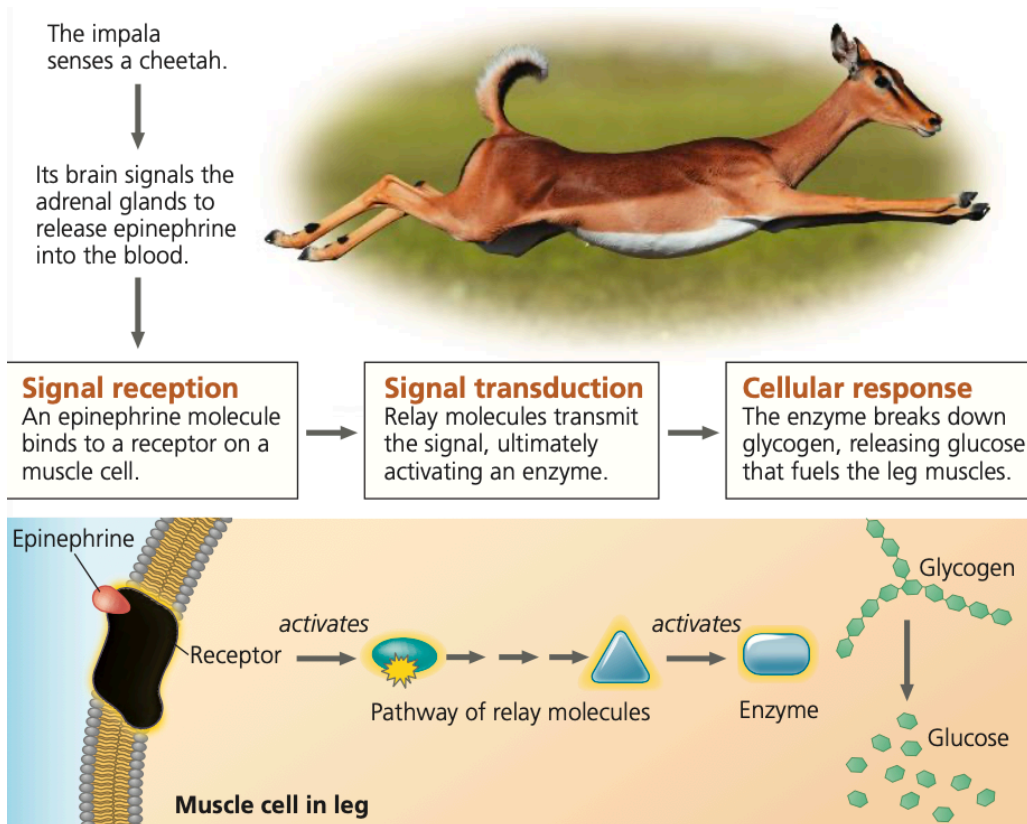


## Cellulær signalisering

### Hvordan fører celledisignalisering til den desperate flukten til en impala?

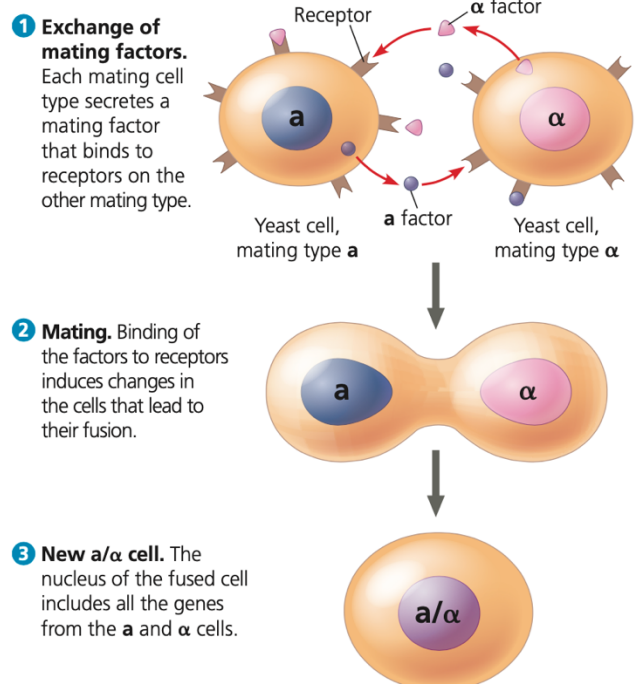


Forskere tror at mekanismer for signalisering først utviklet seg for hundre millioner år siden i prokaryote og i encellede eukaryote.

Celledisignalisering og respons foregår i tre trinn; signal-mottak, signal-transduksjon og cellulær respons. Felles betegnelse på de tre trinnene er **signaloverføringsvei**. Det finnes mange ulike «veier» i både unicellulære og multicellulære organismer.

Gjærceller signaliserer til hverandre ved å frigjøre ved å frigjøre enkelte faktorer som kan binde seg på reseptorer til andre gjærceller. Gjærceller har to ulike kjønn, a og  $\alpha$ , som har korresponderende «mating factors». Reseptorer for  $\alpha$ -faktorer sitter i

**▼ Figure 9.3 Communication between mating yeast cells.** *Saccharomyces cerevisiae* cells use chemical signaling to identify cells of the opposite mating type and initiate the mating process. The two mating types and their corresponding chemical signaling molecules, or mating factors, are called **a** and  $\alpha$ .



cellemembranen på  $\alpha$ -gjærceller og vice versa. Når disse faktorene kobles på reseptorer, vokser de to gjærcellene sammen og danner en  $\alpha/\alpha$ -gjærcelle.

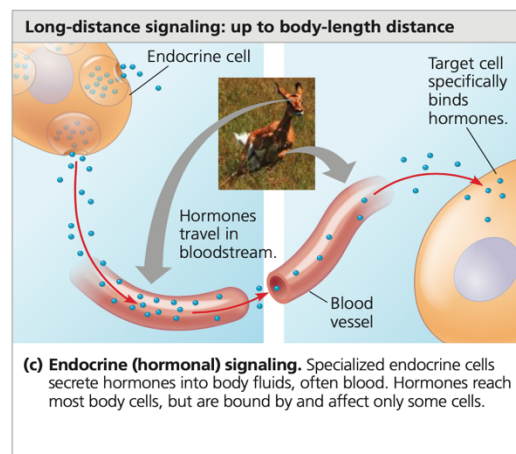
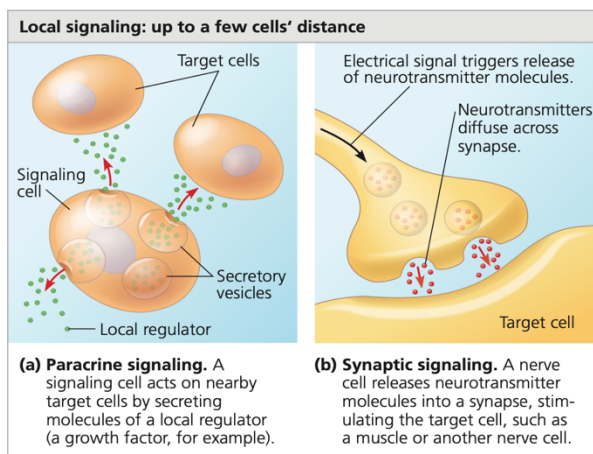
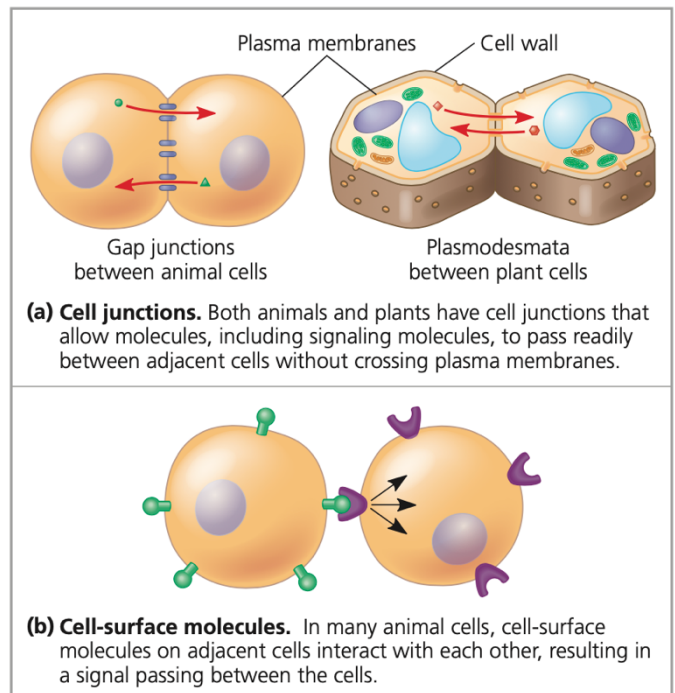
Mange eukaryote celler kommuniserer gjennom direkte kontakt, for eksempel ved at de er koblet sammen via plasmodesmata eller andre former for kanaler, ofte kalt **cellekryss**. Noen celler kan også kommunisere ved direkte kontakt **cellemembran-molekyler**.

**Signalmolekyler** skilles ut fra en signaliserende celle. Noen molekyler vandrer kort, og signaliserer til cellene i «nærmiljøet». Dette kalles **parakrin signalisering**. En slik lokal faktor/regulator kan være *vekstfaktorer* som stimulerer nærstående celler til å vokse

og dele seg. Mange celler kan respondere på signalene fra én celle. En spesialisert type lokal celledisignalisering er **synaptisk signalisering** som er spesielt viktig i nervesystemet. Et elektrisk signal langs en nervecelle stimulerer/trigger utskilling av neurotransmittere (molekyler) som fungerer som et kjemisk signal som diffunderer over en synapse – liten «kanal» mellom to en nervecelle og dens mottaker/målcelle – slik at man får en respons i cellen som har mottatt signalet.

Man har også langdistanse signalisering, hvor **hormoner** er spesielt viktig.

Hormonsignalisering kalles også for **endokrin signalisering**. Spesialiserte celler skiller ut hormoner som fraktes gjennom sirkulasjonssystemet til andre deler av kroppen. Målceller kan kjenne dem igjen, og respondere. På lik måte som lokale regulatorer, varierer hormoner



i både størrelse og type. Et eksempel er plantehormonet etylen ( $C_2H_4$ ) som gjør at frukt modnes og hjelper til med å regulere vekst. Molekylet er lite nok, og upolart, slik at det kan diffundere gjennom cellemembranen, og lufta, uhindret. På den andre siden har man det hormonet insulin som man finner hos pattedyr – et hormon som regulerer sukker-nivået i blodet – som er et protein som består av flere tusen atomer.

Cellers evne til å respondere på et signalmolekyl avhenger av om cellen har reseptor-molekyler i cellemembranen som kan binde molekylet. Informasjonen, signalet, fra bindingen må deretter overføres til en annen form – transdusert – inni cellen før cellen kan respondere.

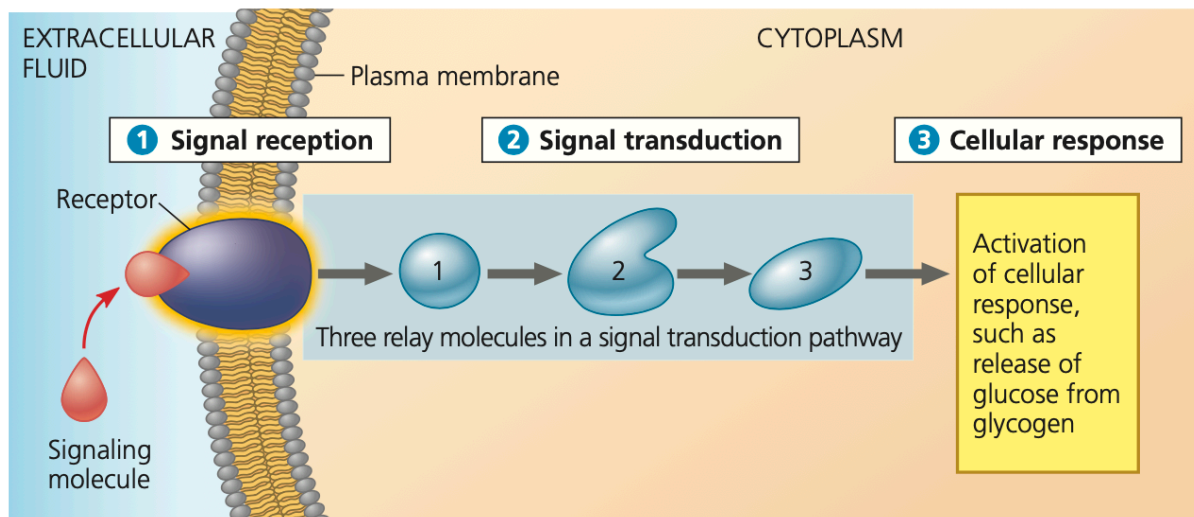
Dagens forståelse av celledisignalisering bygger på arbeidet til Earl W. Sutherland m/kolleger (Nobelpris 1971), som studerte hvordan adrenalin trigger «fight or flight»-responsen i dyr. En effekt av adrenalin er å mobilisere energilagere som kan benyttes til å kjempe eller stikke av. Adrenalin stimulerer nedbrytning av glykogen i lever- og skjelettmuskelceller.

Nedbrytningen av glykogen gir glukose-1-fosfat, som cellene overfører til glukose-6-fosfat. Denne forbindelsen kan brukes videre i tidlig glykolyse. Alternativt kan fosfatgruppen stripes fra glukosen i leveren, og skilles ut i blodet slik at andre celler kan benytte seg av energien. Sutherland m/kolleger oppdaget at adrenalin aktiverer enzymet *glykogen fosforylase*. De fant likevel ingen reaksjon ved å introdusere hormonet til en løsning av enzym og substrat. Altså må man ha en intakt celle, fordi adrenalin ikke interagerer direkte med enzymet, men gjennom flere intermediære steg, og fordi man må ha en membranomsluttet celle for å få en overføring av signal. Celledisignalisering ble derfor delt opp i tre ulike trinn.

1. **Signalmottak** – Målcellen detekterer et signal på utsiden av cellen. Signalet detekteres når signalmolekylet binder seg til en reseptor i cellemembranen eller inni cellen.
2. **Signaltransduksjon** – Binding av signalmolekyl til reseptorproteinet endrer på proteinet og starter transduksjon-prosessen. Dette steget konverterer signalet til en form som kan gi en spesifikk cellulær respons. Noen ganger foregår transduksjon i et steg, men ofte kreves det en rekke endringer i flere molekyler. Dette er en signaloverføringsvei. Molekylene som kreves i overføringen kalles ofte **relémolekyler** og/eller **sekundære budbringere**.

3. **Cellulær respons** – Det transduerte signalet trigger en spesifikk cellulær respons.

Responsen kan være en hvilken som helst cellulær aktivitet, for eksempel katalyse av et molekyl ved hjelp av et enzym, omorganisering av cytoskjelettet eller aktivering av spesifikke gener i cellekjernen. Cellesignaliseringsprosessen er viktig for at slike aktiviteter/responser skal skje i de rette cellene, og i riktig koordinering med aktiviteten til andre celler i kroppen.



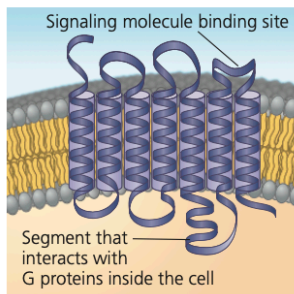
Et signalmolekyl er komplementært i form til et spesifikt sete på en reseptor, og fester seg der som hånd i hanske. Signalmolekylet oppfører seg med andre ord som en **ligand**, som er et molekyl som spesifikt binder seg til et annet (ofte større) molekyl. Denne bindingen fører stort sett til at reseptorproteinet endrer fasong. For mange reseptorer er det fasongendringen som aktiverer molekylet, og tillater at det kan interagere med andre molekyler i eller utenpå cellen. For andre reseptorer vil ligandbindingen føre til en umiddelbar forening av to eller flere reseptorproteiner, noe som kan føre til flere molekylære hendelser i cellen. De fleste signalreseptorene er plasmamembranproteiner, men noen kan også være lokalisert inne i cellen.

**Transmembrane reseptorproteiner** på celleoverflaten spiller en livsviktig rolle i de biologiske systemene til dyr. Den største familien av reseptorer på celleoverflaten som man finner hos mennesker er **G-protein-koblede reseptorer (GPCRs)**. Det finnes over 800 av dem.

De fleste vannløselige signalmolekyler binder seg til spesifikke seter i transmembrane reseptorproteiner, som overfører informasjon fra de ekstracellulære omgivelsene til innsiden av cellen.



## G Protein-Coupled Receptors



**G protein-coupled receptor**

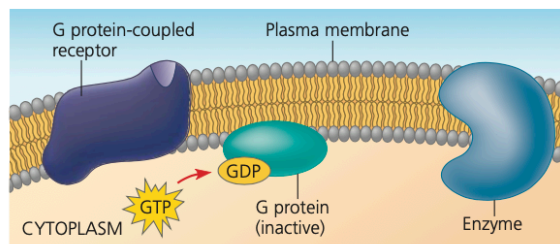
A **G protein-coupled receptor** (GPCR) is a cell-surface transmembrane receptor that works with the help of a **G protein**, a protein that binds the energy-rich molecule GTP. Many different signaling molecules—including yeast mating factors, neurotransmitters, and epinephrine (adrenaline) and many other hormones—use GPCRs.

G protein-coupled receptors vary in the binding sites for their ligands and also for different types of G proteins inside the cell. Nevertheless, GPCR proteins are all remarkably similar in structure. In fact, they make up a large family of eukaryotic receptor proteins with a secondary structure in which the single polypeptide, represented here in a ribbon model, has seven transmembrane  $\alpha$  helices (outlined with cylinders and depicted in a row for clarity). Specific loops between the helices (here, the loops on the right) form binding

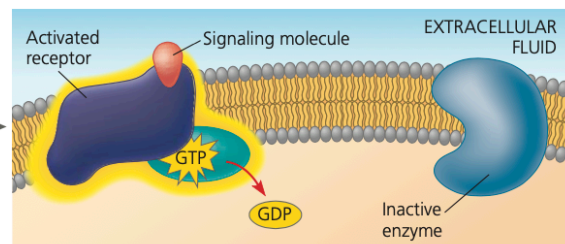
sites for signaling molecules (outside the cell) and G proteins (on the cytoplasmic side).

GPCR-based signaling systems are extremely widespread and diverse in their functions, including roles in embryonic development and sensory reception. In humans, for example, vision, smell, and taste depend on GPCRs (see Concept 50.4). Similarities in the structures of G proteins and GPCRs in diverse organisms suggest that G proteins and their associated receptors evolved very early among eukaryotes.

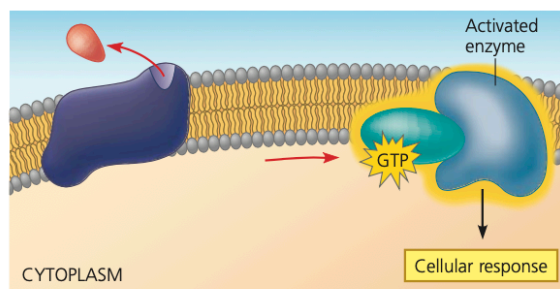
Malfunctions of the associated G proteins themselves are involved in many human diseases, including bacterial infections. The bacteria that cause cholera, pertussis (whooping cough), and botulism, among others, make their victims ill by producing toxins that interfere with G protein function. Up to 60% of all medicines used today exert their effects by influencing G protein pathways.



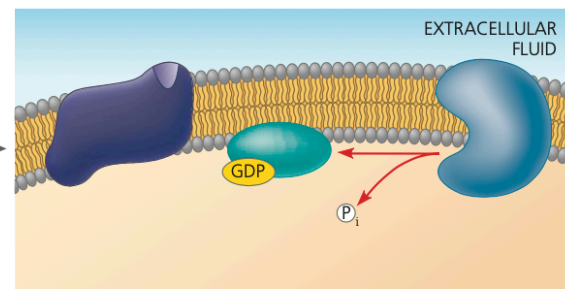
**1** Attached but able to move along the cytoplasmic side of the membrane, a G protein functions as a molecular switch that is either on or off, depending on whether GDP or GTP is attached—hence the term *G protein*. (GTP, or guanosine triphosphate, is similar to ATP.) When GDP is bound to the G protein, as shown above, the G protein is inactive. The receptor and G protein work together with another protein, usually an enzyme.



**2** When the appropriate signaling molecule binds to the extracellular side of the receptor, the receptor is activated and changes shape. Its cytoplasmic side then binds an inactive G protein, causing a GTP to displace the GDP. This activates the G protein.



**3** The activated G protein dissociates from the receptor, diffuses along the membrane, and then binds to an enzyme, altering the enzyme's shape and activity. Once activated, the enzyme can trigger the next step leading to a cellular response. Binding of signaling molecules is reversible: Like other ligands, they bind and dissociate many times. The ligand concentration outside the cell determines how often a ligand is bound and initiates signaling.

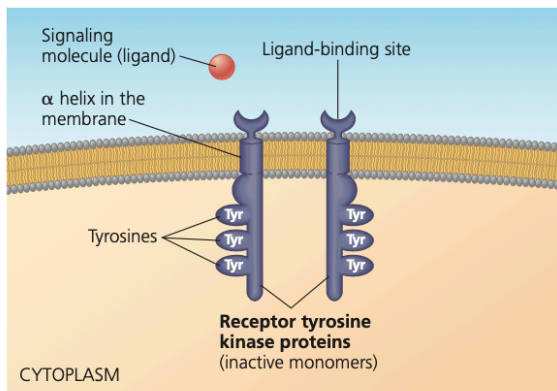


**4** The changes in the enzyme and G protein are only temporary: The G protein also acts as a GTPase, hydrolyzing its bound GTP to GDP and  $P_i$ ; as a result, it can no longer activate the enzyme. The G protein leaves the enzyme, which returns to its inactive state. The G protein is now available for reuse. Its GTPase function allows the pathway shut down rapidly when the signaling molecule is no longer present.

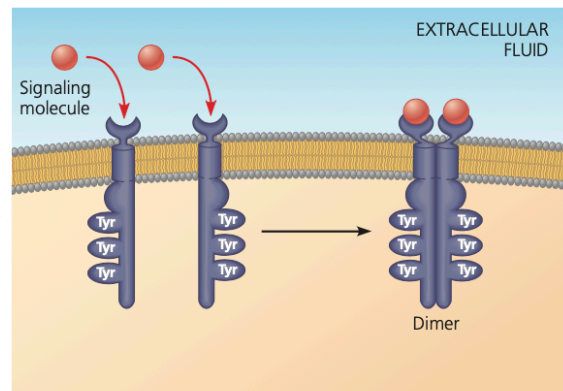
## Receptor Tyrosine Kinases

**Receptor tyrosine kinases (RTKs)** belong to a major class of plasma membrane receptors characterized by having enzymatic activity. An RTK is a *protein kinase*—an enzyme that catalyzes the transfer of phosphate groups from ATP to another protein. The part of the receptor protein extending into the cytoplasm functions more specifically as a tyrosine kinase, an enzyme that catalyzes the transfer of a phosphate group from ATP to the amino acid tyrosine of a substrate protein. Thus, RTKs are membrane receptors that attach phosphates to tyrosines.

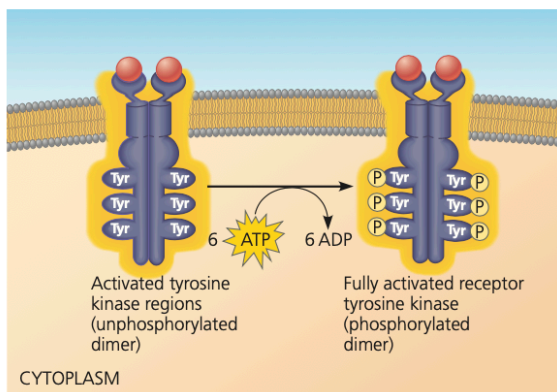
Upon binding a ligand such as a growth factor, one RTK may activate ten or more different transduction pathways and cellular responses. Often, more than one signal transduction pathway can be triggered at once, helping the cell regulate and coordinate many aspects of cell growth and cell reproduction. The ability of a single ligand-binding event to trigger so many pathways is a key difference between RTKs and GPCRs; GPCRs generally activate a single transduction pathway. Abnormal RTKs that function even in the absence of signaling molecules are associated with many kinds of cancer.



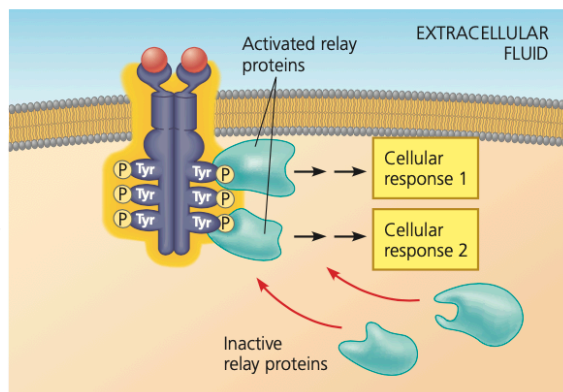
- 1 Many receptor tyrosine kinases have the structure depicted schematically here. Before the signaling molecule binds, the receptors exist as individual units referred to as monomers. Notice that each monomer has an extracellular ligand-binding site, an  $\alpha$  helix spanning the membrane, and an intracellular tail containing multiple tyrosines.



- 2 The binding of a signaling molecule (such as a growth factor) causes two receptor monomers to associate closely with each other, forming a complex known as a dimer, a process called dimerization. (In some cases, larger clusters form. The details of monomer association are a focus of current research.)



- 3 Dimerization activates the tyrosine kinase region of each monomer; each tyrosine kinase adds a phosphate from an ATP molecule to a tyrosine that is part of the tail of the other monomer.

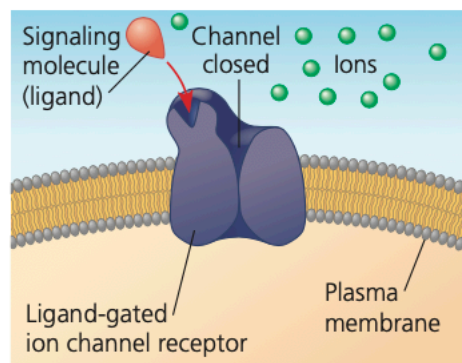


- 4 Now that the receptor is fully activated, it is recognized by specific relay proteins inside the cell. Each such protein binds to a specific phosphorylated tyrosine, undergoing a resulting structural change that activates the bound relay protein. Each activated protein triggers a transduction pathway, leading to a cellular response.

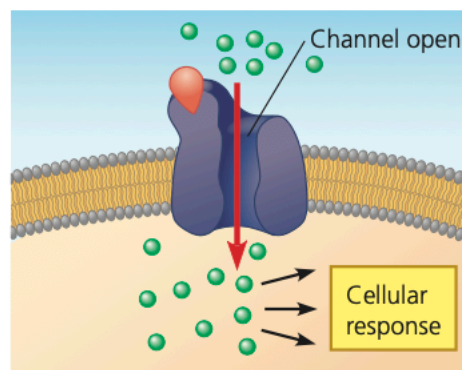
## Ion Channel Receptors

A **ligand-gated ion channel** is a type of membrane channel receptor containing a region that can act as a “gate,” opening or closing the channel when the receptor changes shape. When a signaling molecule binds as a ligand to the channel receptor, the channel opens or closes, allowing or blocking the flow of specific ions, such as  $\text{Na}^+$  or  $\text{Ca}^{2+}$ . Like the other receptors we have discussed, these proteins bind the ligand at a specific site on their extracellular sides.

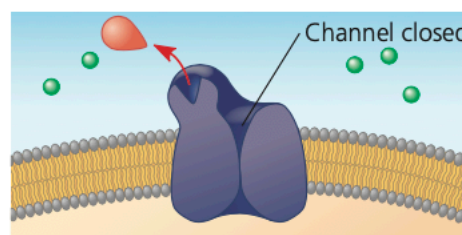
- 1 Here we show a ligand-gated ion channel receptor in which the channel remains closed until a ligand binds to the receptor.



- 2 When the ligand binds to the receptor and the channel opens, specific ions can flow through the channel and rapidly change the local concentration of that ion inside the cell. This change may directly affect the activity of the cell in some way.



- 3 When the ligand dissociates from this receptor, the channel closes and ions no longer enter the cell.



Ligand-gated ion channels are very important in the nervous system. For example, the neurotransmitter molecules released at a synapse between two nerve cells (see Figure 9.5b) bind as ligands to some ion channels on the receiving cell, causing the channels to open. Ions flow in (or, in some cases, out), triggering an electrical signal that propagates down the length of the receiving cell. Some of the gated ion channels are controlled by electrical signals instead of ligands; these voltage-gated ion channels are crucial to the functioning of the nervous system, as you’ll see in Chapter 48. Some ion channels are present on membranes of organelles, such as the ER.



## Intracellulære reseptorproteiner finnes

enten i cytoplasma eller i cellekjernen på målceller. For å nå reseptorene sine må signalmolekylet passere gjennom cellemembranen. Det er flere signalmolekyler som kan gjøre dette, enten fordi de er hydrofobe nok, eller fordi de er små nok.

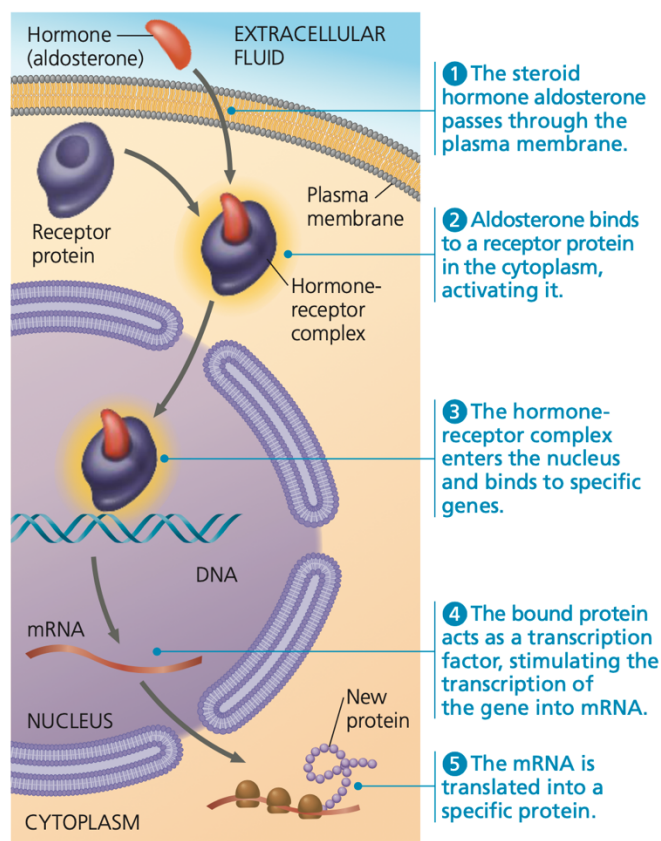
Hydrofobe signalmolekyler inkluderer **steroidhormoner** og **skjoldbruskhormoner** hos dyr. Et kjemisk signalmolekyl som også

kan passere cellemembranen er nitrogenoksid (NO). Når et hormon eller et annet signalmolekyl har kommet inn i cellen og bundet seg til en intracellulær reseptor, vil reseptoren endres til et hormon-reseptor-

kompleks som kan føre til en respons, ofte skru av og på gener. Et eksempel på dette er aldosteron som skilles ut fra binyrene og fraktes gjennom kroppen med blodet og kommer inn i celler i hele kroppen. Likevel er det kun i nyrene man vil få en respons, fordi reseptorer for aldosteron finnes kun her. Celleresponsen er at reseptoren går inn i cellekjernen og skruer på gener som kontrollerer vann- og natriumopptak i cellene i leveren, noe som påvirker blodvolum. **Transkripsjonsfaktorer** kontrollerer hvilke gener som er skrudd av eller på. Når aldosteron-reseptoren er aktivert fungerer den som en transkripsjonsfaktor som skruer av og på gener. De fleste intracellulære reseptorene fungerer som både reseptor og transduser.

Når reseptorene for signalmolekyler er plasmamembranreseptorer, har transduksjon ofte flere trinn. Dette inkluderer ofte aktivering av proteiner ved å lage eller bryte binding til fosfatgrupper eller frigjøring av andre små molekyler eller ioner som fungerer som signalmolekyler. Fordelen med at det går over flere trinn, er at signalet kan forsterkes (ofte eksponentielt). En annen fordel er at man i større grad kan koordinere og kontrollere responsen.

Å binde et spesifikt signalmolekyl til en reseptor i plasmamembranen trigger det første stedet i signaloverføringen, en kjede med molekylære interaksjoner som leder til en spesifikk



respons i cellen. En reseptor aktivert vil aktivere et annet molekyl som igjen aktiverer et annet slik at man får en kaskade frem til den endelige cellulære responsen er oppnådd. Molekyler som er avhengig av signaler fra en reseptor for å gi en respons kalles relémolekyler og/eller sekundære budbringere. Protein-protein-interaksjoner er også viktig i cellesignalisering. Signalmolekylet som starter kaskaden, er sjeldent med gjennom hele signaloverføringen. Det er ytterst sjeldent at signalmolekylet i det hele tatt passerer plasmamembranen. Istedenfor transduseres signalet til en annen form, som fører til endring i det neste proteinet, veldig ofte skjer endringen på grunn av fosforylering.

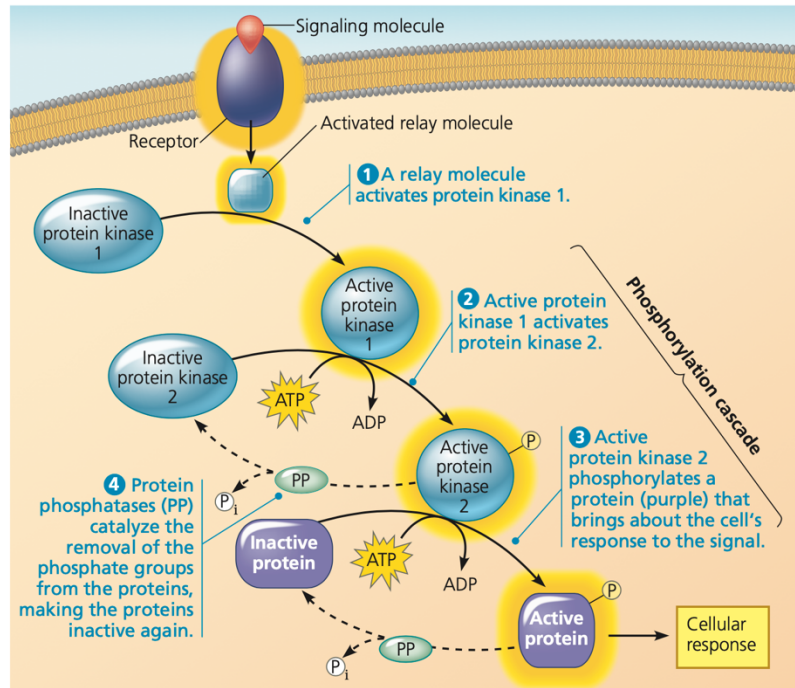
**Fosforylering og defosforylering** av proteiner er vanlig i celler for å regulere proteinaktivitet. Et enzym som overfører en fosfatgruppe fra ATP til et protein kalles vanligvis **proteinkinase**. De fleste cytoplasmiske proteinkinaser virker på proteiner som er forskjellige fra dem. Cytoplasmiske proteinkinaser forforylerer også (ofte) en av to aminosyrer – serin eller treonin – foruten tyrosin-proteinkinase. Serin/treonin-kinaser er vidt involvert i signaloverføringer i dyr, planter og fungi. Mange signaltransduksjoner bruker relémolekyler som er proteinkinaser som kan virke på andre proteinkinaser i signaloverføringen. Når en proteinkinase virker på en annen får man en **fosforyleringskaskade**, slik at man til syvende og sist kan få en signaloverføring. Fosfatgruppen binder seg til polare eller ladde aminosyrer på proteinet som fosforyleres, slik at man får en endring av form som også endrer funksjon. Dette aktiverer dem ofte, men i noen tilfeller kan det føre til en reduksjon i aktivitet. Man antar at så mye som 2% av genene koder for proteinkinaser. En celle kan ha flere hundre eller tusen proteinkinaser som regulerer aktiviteten til en stor andel av de tusen proteinene man har i cellen, blant dette er proteiner som regulerer celledeling. Abnormiteter i en slik kinase kan føre til ukontrollert celledeling.

**Proteinfosfataser** er essensielle i fosforyleringskaskaden, ettersom det er enzymer som raskt fjerner fosfatgrupper fra proteiner gjennom en prosess som kalles defosforylering. Defosforylering fører til en inaktivering av proteinkinaser slik at signaloverføringen stanses når det startsignalet ikke lenger er til stede. Proteinfosfataser gjør også proteinkinase tilgjengelige for gjenbruk, slik at cellen igjen kan respondere på et ekstracellulært signal.



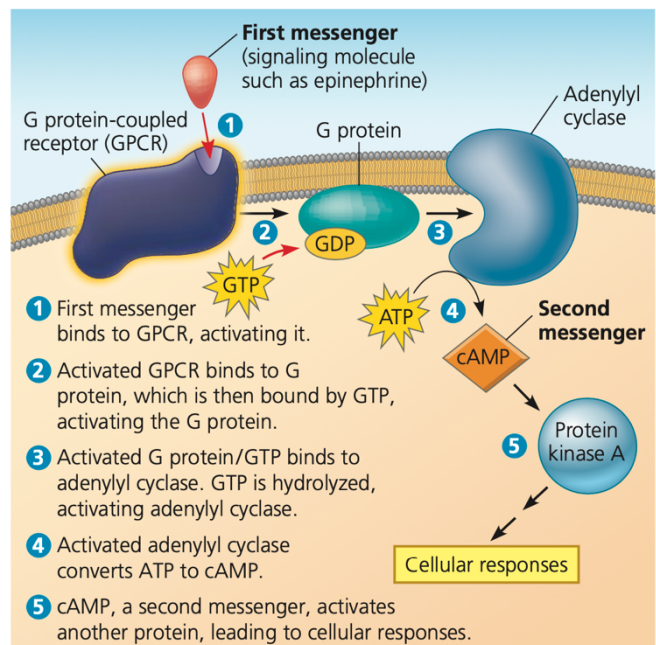
► **Figure 9.10 A phosphorylation cascade.** In a phosphorylation cascade, a series of different proteins in a pathway are phosphorylated in turn, each protein adding a phosphate group to the next one in line. Here, phosphorylation activates each protein, and dephosphorylation returns it to its inactive form. The active and inactive forms of each protein are represented by different shapes to remind you that activation is usually associated with a change in molecular shape.

**WHAT IF?** What would happen if a mutation in protein kinase 2 made it incapable of being phosphorylated?



Mens proteiner som er med i signaloverføringen kalles for relémolekyler, kalles små, vannløselige ikke-proteiner (molekyler eller ioner) for sekundære budbringere. Siden de er små og vannløselig kan de flytte seg rundt i hele cellen gjennom diffusjon. Sekundære budbringere bidrar i signaloverføringer som er initiert av både G-protein-koblede reseptorer og reseptor-tyrosinkinaser. De vanligste sekundære budbringerne er syklisk AMP og kalsiumioner.

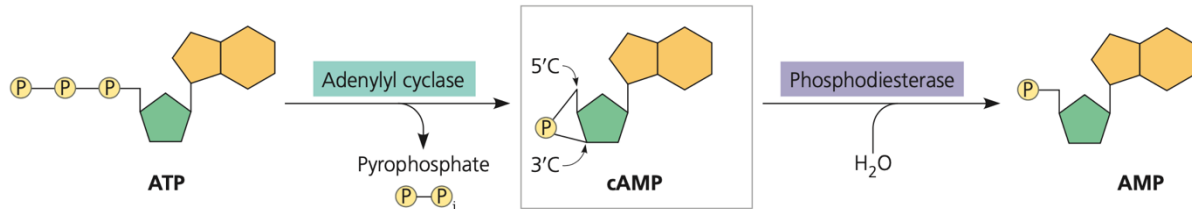
**Syklisk AMP (cAMP; cyclic adenosine monophosphate)** er et lite molekyl som er produsert av ATP. Et enzym i plasmamembranen, **adenylylcyklase** konverterer ATP til cAMP som en respons på en ekstracellulær respons (adrenalin i reseptorer i cellemembranen, bundet til GPCR). cAMP kan ikke vedvare lenge uten hormon i reseptoren på cellemembranen, og brytes ned av et enzym kalt fosfodiesterase, som overfører cAMP til



AMP. Adrenalin er bare en av flere hormoner som trigger produksjonen av cAMP. Den

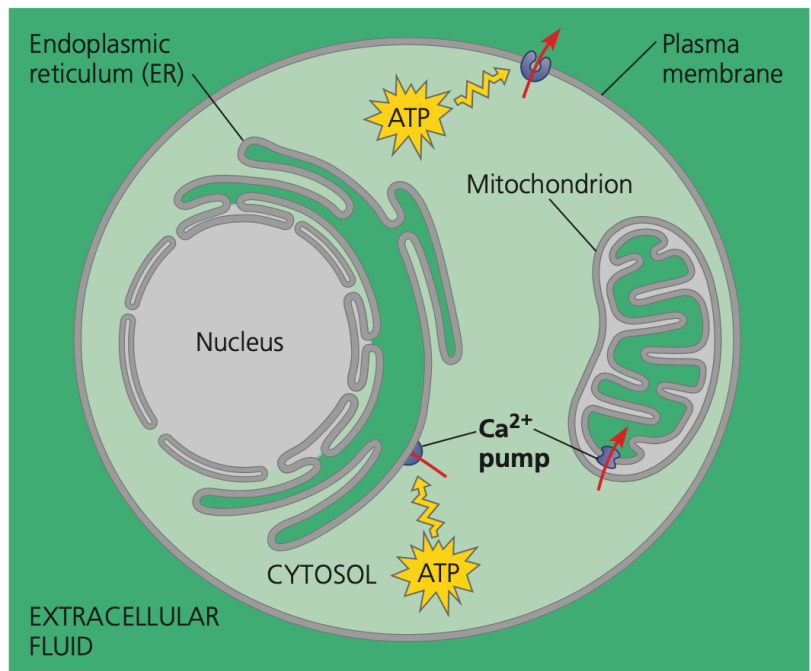
umiddelbare effekten av en økning av cAMP er aktiveringen av en serin/treonin-kinase kalt *proteinkinase A*. Det aktiverte proteinet kan deretter fosforylere andre proteiner avhengig av celletype. Andre G-protein-systemer inhiberer adenylcyklase.

▼ **Figure 9.11 Cyclic AMP.** The second messenger cyclic AMP (cAMP) is made from ATP by adenyl cyclase, an enzyme embedded in the plasma membrane. The phosphate group in cAMP is attached to both the 5' and the 3' carbons; cAMP's cyclic arrangement is the basis for its name. cAMP is inactivated by phosphodiesterase, an enzyme that converts it to AMP.



Mange signalmolekyler i dyr, herunder neurotransmittere, vekstfaktorer og noen hormoner, induserer responser i målcellene sine gjennom signaloverføring (transduksjon) som øker konsentrasjonen av kalsiumioner i cytosol. Kalsium brukes enda mer som en sekundær budbringer enn det cAMP. En økning av Ca<sup>2+</sup>-konsentrasjon i celler fører blant annet til muskelsammentrekning, eksocytose av molekyler og

**Key** ■ High [Ca<sup>2+</sup>] ■ Low [Ca<sup>2+</sup>]



celledeling i mennesket. Det er mange ting som kan gjøre at Ca<sup>2+</sup>-konsentrasjonen stiger i planter. Blant annet kan planter bli grønnere som en respons på sollys.

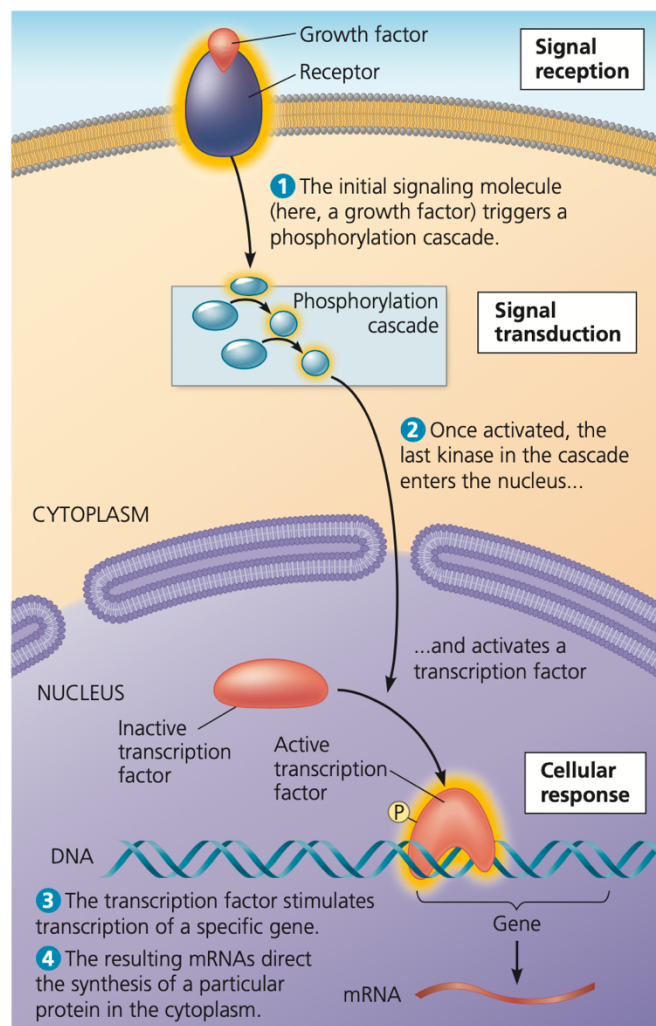
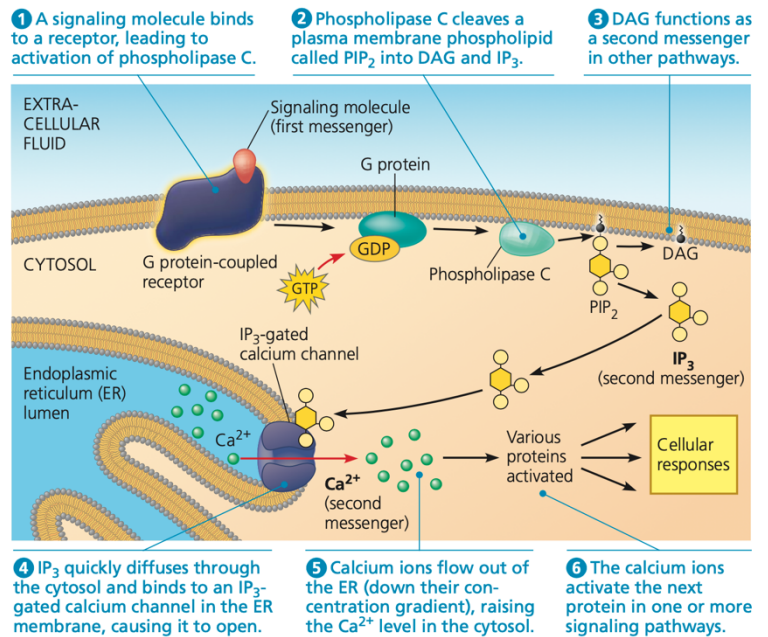
Konsentrasjonen av kalsiumioner er vanligvis lavere i cellene enn på utsiden. Av den grunn kan den brukes som en sekundær budbringer. Transport av kalsium ut av cellen og inn i endoplasmatisk retikulum (ER) krever energi. Konsentrasjonen av kalsiumioner i cytosol kan stige gjennom en mekanisme som frigjør kalsium fra ER.

To andre sekundære budbringere, inositoltrisfosfat (IP3) og diacylglycerol (DAG), er involvert i signaloverføringen. Budbringerne produseres ved at en vis type fosfolipider i plasmamembranen spaltes.

Signaloverføring fører til syvende og sist til regulering av en eller flere cellulære aktiviteter. Responsen kan skje i cellekjernen eller i cellens cytoplasma. Mange signaler regulerer til slutt proteinsyntesen, enten ved å skru spesifikke gener av eller på i cellekjernen, for eksempel steroidreseptor som fungerer som en transkripsjonsfaktor. En transkripsjonsfaktor regulerer ofte flere gener.

Andre ganger ender signaliseringen med å regulere aktiviteten til proteiner, istedenfor å syntetisere dem ved å aktivere genuttrykk. For eksempel kan et signal føre til åpning eller

lukking av en ionekanal eller endre aktiviteten til et metabolsk enzym. Det finnes ulike responser i cellen som hjelper til med å regulere en cellerespons. Omfattende enzymkaskader gjør at en celle kan forsterke responsen til et signal. Hvert katalytiske steg i kaskaden kan øke antall aktiverte produkter, slik at antallet blir større enn i det foregående trinnet. Forsterkelse-effekten stammer fra det faktum at proteiner holder seg i sin aktive form lenge nok til å prosessere flere molekyler av substrat før de blir inaktive igjen. Derfor kan bindingen av få adrenalin-molekyler til reseptorer i cellemembranen føre til frigjøringen av flere hundre millioner glukosemolekyler fra glykogen.



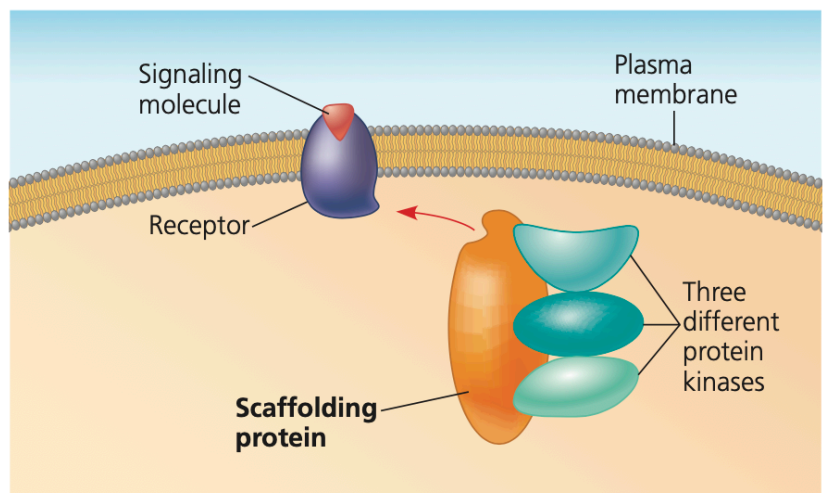
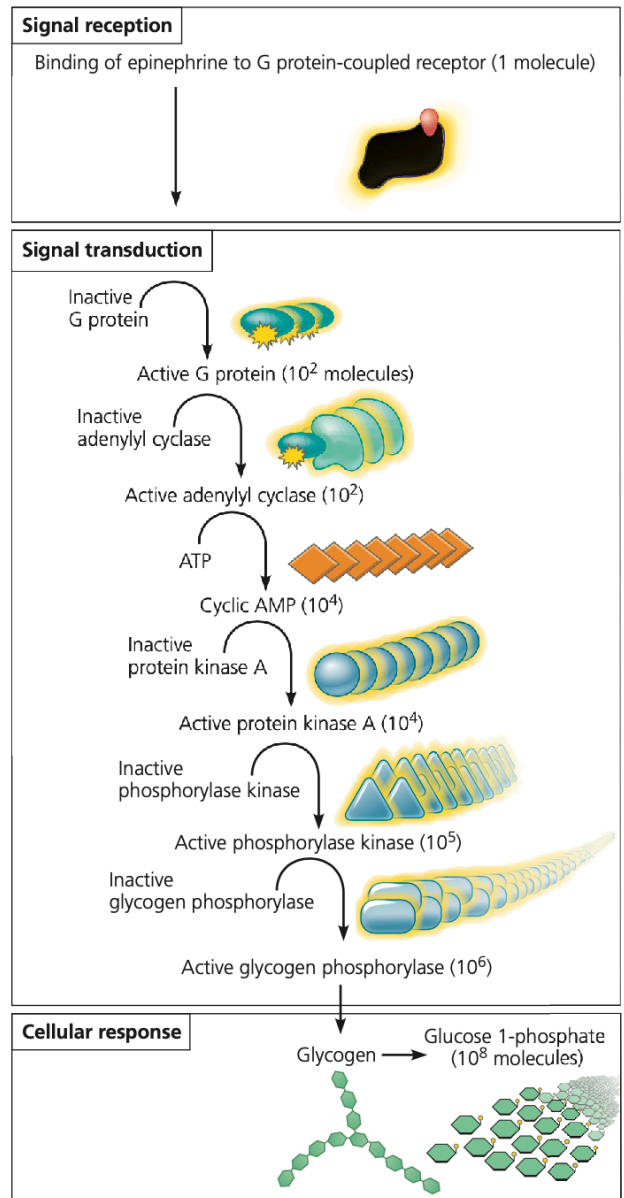


Signalmolekyler kan føre til ulike reaksjoner i en celle, avhengig av hvordan celle man har. For eksempel vil en celle i leveren frigjøre glukose fra glykogen som en respons på adrenalin, mens i responsen på adrenalin for cellene i hjertet er å pumpe blod raskere rundt i kroppen. Dette er fordi forskjellige celler har forskjellige gener skrudd på, noe som betyr at de har en ulik sammensetning av proteiner. En celles respons på et signal er helt avhengig av hvilke reseptorproteiner, reléproteiner og andre proteiner man har til å utføre celleresponsen. I noen celler kan også signaloverføringen være så kompleks at man får flere ulike celleresponser fra samme signalmolekyl (som vist i en senere figur).

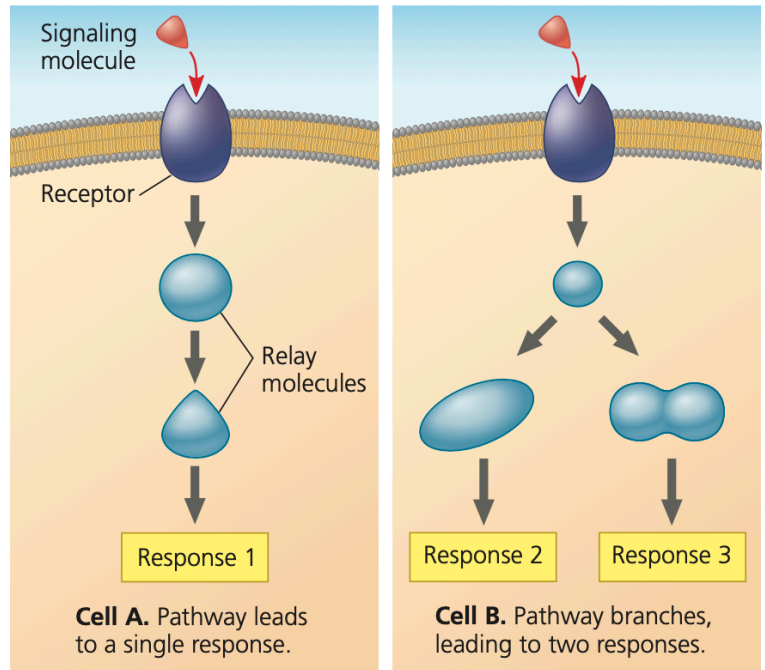
I mange tilfeller er effektiviteten til signaloverføring økt ved tilstedeværelsen av **stillasproteiner** som er store reléproteiner som flere andre reléproteiner kan være knyttet til samtidig. Dette er blant annet funnet i hjerneceller. Dette øker hastigheten og nøyaktigheten til protein-protein interaksjoner, i tillegg til at stillasproteiner selv kan aktivere reléproteiner.

Celler er også avhengig av mekanismer for å avslutte celledisignalisering. For at en cellen skal kunne respondere på innkommende signaler, må hver

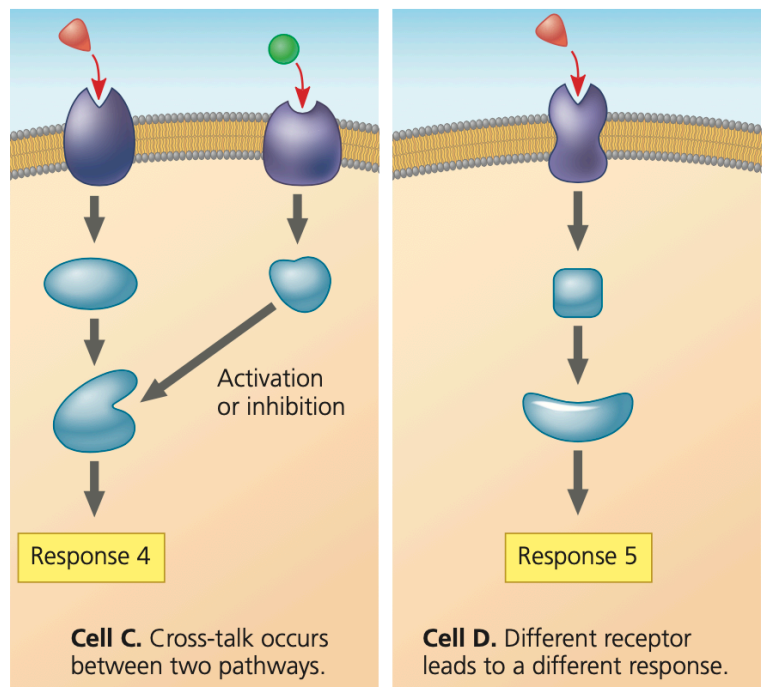
eneste molekylære endring i signaloverføringen være kun et kort øyeblikk. En celles evne til å kunne motta nye signaler er helt avhengig av at endingene som kommer av tidligere signaler



er reversible. Bindingen av signalmolekyler til reseptorer er reversibel. Når den eksterne konsentrasjonen av signalmolekyler synker, vil reseptorer gå tilbake til sin inaktive form/tilstand. Cellulær respons vil kun foregå så lenge konsentrasjonen av reseptorer med bundne signalmolekyler er over et gitt nivå. Under dette nivået vil celleresponsen sakte stoppe opp.



Når signaloverføringer først ble oppdaget trodde man at det var lineære, uavhengige overføringer. I dag vet man at de ulike komponentene i cellulær kommunikasjon interagerer med hverandre på ulike måter. For at en celle skal kunne utføre den riktige responsen, må cellulære proteiner ofte kombinere flere signaler. Kontrollert celledød, også kalt **apoptose**, er en prosess hvor cellulære «agenter» deler opp DNA og fragmenterer organeller og andre cytoplasmiske komponenter. Cellen krymper og blir «boblete» før den deler seg opp i vesikler som kan spises av andre celler slik at man får gjenbruk av molekyler og andre nødvendige næringsstoffer osv. Apoptose beskytter naboceller fra skade. Signalet som trigger de komplekse prosessene som skjer under apoptose kan komme både utenfra og innenfra. Utenfor kan signalmolekyler fra andre celler feste seg til en reseptor og initiere kontrollert celledød. Inni en celle hvor DNA har blitt uopprettelig skadet, kan en rekke protein-protein interaksjoner overføre signaler som trigger celledød.



andre cytoplasmiske komponenter. Cellen krymper og blir «boblete» før den deler seg opp i vesikler som kan spises av andre celler slik at man får gjenbruk av molekyler og andre nødvendige næringsstoffer osv. Apoptose beskytter naboceller fra skade. Signalet som trigger de komplekse prosessene som skjer under apoptose kan komme både utenfra og innenfra. Utenfor kan signalmolekyler fra andre celler feste seg til en reseptor og initiere kontrollert celledød. Inni en celle hvor DNA har blitt uopprettelig skadet, kan en rekke protein-protein interaksjoner overføre signaler som trigger celledød.



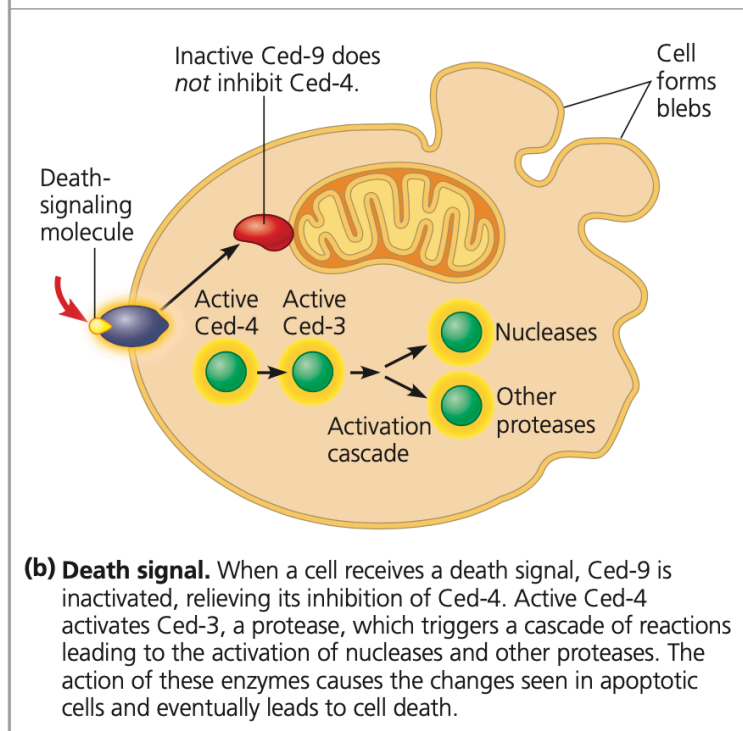
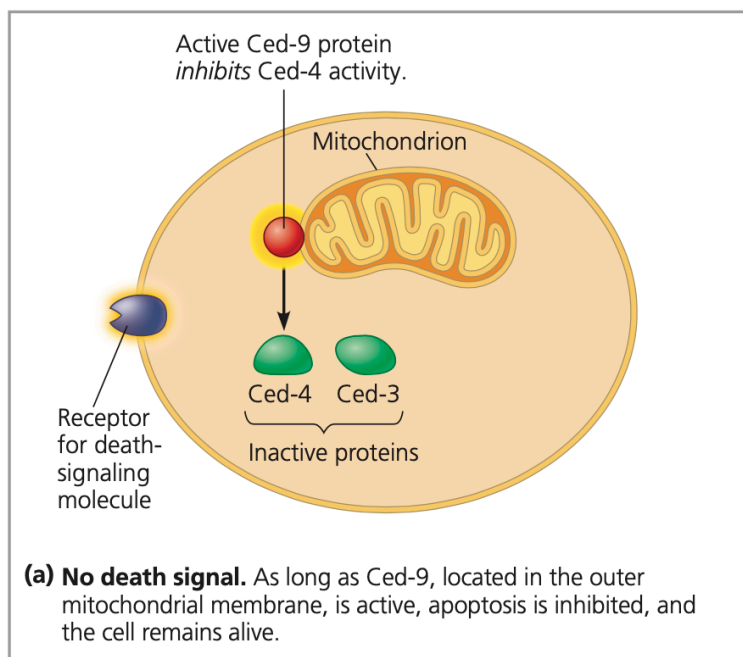
Forskning på *Caenorhaditis elegans*, en jordorm, avdekket to apoptose-gener kalt *ced-3* og *ced-4*, som koder for gener som er essensielle i celledød. Proteinene ble kalt Ced-3 og Ced-4. Disse cellene, og andre celler som er involvert, er konstant til stede i cellen, men i inaktiv form. I *C. elegans* sitter det et protein, Ced-9, i plasmamembranen som er «master-switchen» i celledød.

I mennesker og andre pattedyr finnes flere forskjellige «veier», inkludert 15 forskjellige caspaser, som kan utføre apoptose. Hvilken rute som velges er avhengig av hvilken type celle og hvilket signal som setter i gang apoptose.

En viktig rute er en som involverer mitokondriske proteiner som trigges til å forme molekulære porer i mitokondriets yttermembran. Dette fører til at den begynner å lekke og

slipper fri andre proteiner som promoterer apoptose. Blant annet virker cytochrom c inn på celledød når den slippes fri fra mitokondriene, som ellers er viktig i elektrontransporten i friske celler.

Ved viktige sjekkpunkter i apoptose-programmert celledød, samler reléproteiner signaler fra flere kilder slik at cellen kan sendes ned en apoptotisk bane. Signaler på apoptose kommer som regel fra utsiden av cellen, men kan også komme fra cellekjernen dersom den har opplevd uopprettelig skade eller fra endoplasmatisk retikulum hvis man får en opphoping av feilfoldede proteiner. I virveldyr er apoptose essensielt for normal utviklingen av



nervesystemet og for normal morfogenese av hender og føtter hos mennesker og poter hos andre pattedyr. Ved feil kan man få svømmehud mellom fingre og tær. Kreft kan oppstå som en respons på feilet apoptose.

▼ **Figure 9.21 Effect of apoptosis during paw development in the mouse.** In mice, humans, other mammals, and land birds, the embryonic region that develops into feet or hands initially has a solid, platelike structure. Apoptosis eliminates the cells in the interdigital regions, thus forming the digits. The embryonic mouse paws shown in these fluorescence light micrographs are stained so that cells undergoing apoptosis appear a bright yellowish green. Apoptosis of cells begins at the margin of each interdigital region (left), peaks as the tissue in these regions is reduced (middle), and is no longer visible when the interdigital tissue has been eliminated (right).

