

Sammandrag av Alberts, kap. 16

Signalsubstanser och receptorer

Det finns sex huvudprinciper för att förmedla en kemisk signal:

- **Endokrin signalering.** Signalsubstansen förs långa sträckor med blodet. Långsam process.
- **Parakrin signalering.** Lokal effekt. I många fall med en mycket liten mängd signalsubstans, så att allt binds upp lokalt.
- **Autokrin signalering.** En typ av parakrin signalering där cellen reagerar på den substans den själv utsöndrar.
- **Synaptisk signalering.** Signalen förmedlas mycket snabbt som nervimpuls, för att sedan ge en lokalt hög koncentration av signalsubstans i synapsen.
- **Kontaktberoende signalering.** Liganden sitter fast i ett cellmembran eller i extracellulärmatris (ECM)
- **Direkt signalering** genom diffusion av liganden genom "gap junctions".

Varje signalsubstans binder till sin egen typ av **receptor**. Bindningen skall vara **specifik** och har ofta **hög affinitet**.

Samma signalmolekyl kan ge olika svar i olika typer av celler.

Celler är helt beroende av ett konstant inflöde av signaler för att kunna fungera normalt.

När en ligand binder till en receptor på cellytan startar en kedja av händelser i cellens inre. Resultatet blir att flera olika system i cellen påverkas, samtidigt som händelsekedjan påverkas av andra reglersystem.

Lipidlösliga signalsubstanser kan diffundera genom cellmembranet och binda till **intracellulära receptorer**.

Steroidhormoner binder på detta sätt till en intracellulär receptor som då aktiveras, och hormon/receptorkomplexet fungerar som **transkriptionfaktor**.

Kvävemonoxid (NO) frigöres av vissa immunceller bl.a. för att döda mikroorganismer genom att generera oxidativa skador.

NO kan också fungera som signalsubstans.

NO diffunderar lätt genom membran, men är kortlivad och kan därför bara ge lokala effekter.

NO kan stimulera guanylcyklas och höja cGMP-nivån, och därigenom orsaka relaxation av blodkärlsmuskulatur.

Cellytereceptorer kan indelas efter verkningsmekanism:

- Jonkanalkopplade receptorer.
- G-proteinkopplade receptorer.
- Enzymkopplade receptorer.

Signalvägen från receptorn går in i cellen och kan utlösa en fosforyleringskaskad, antingen direkt eller via bindning av GTP.

G-proteinkopplade receptorer

En receptor som är kopplad till ett **hetero-trimert G-protein** kan få detta att binda GTP och splittras i två delar. En aktiverad receptormolekyl kan aktivera flera G-proteinmolekyler.

Den del som binder GTP (α -subenheten) såväl som $\beta\gamma$ -subenheten kan binda direkt till någon jonkanal i cellmembranet eller också påverka ett enzym som i sin tur styr någon typ av "second messenger".

Olika α -subenheter kan stimulera (G_s) eller inhibera (G_i) nästa länk i kedjan.

G-proteinets α -subenhet har en inneboende GTPas-aktivitet vilket gör att GTP sönderfaller till GDP + P_i . Därvid inaktiveras α -subenheten och reassocierar med $\beta\gamma$ -subenheten.

"Second messengers"

Substanser som förmedlar och förstärker signaler från receptorer kallas ofta "second messengers". Den först upptäckta var **cykliskt AMP** (cAMP).

cAMP syntetiseras av **adenylyklas** som finns i cellmembranet och kan aktiveras av G-proteiner. En aktiverad G-proteinmolekyl kan katalysera bildandet av många cAMP-molekyler.

cAMP kan aktivera **A-kinas** (proteinkinase A), som i sin tur fosforylerar andra proteiner.

Det aktiverade A-kinaset kan gå in i kärnan och fosforylera transkriptionsfaktorer.

Det finns många exempel på att G-proteiner är kopplade till signalvägar med mycket kraftig **förstärkning**. Ett exempel är fotoreceptorer (ex. vis ögats stavceller) där stimulering sker via cellytereceptorer, G-protein och cykliskt GMP.

G-proteiner eller tyrosinkinaser kan också aktivera **fosfolipas C**, som klyver **inositol-fosfolipider** till **inositoltrifosfat** ($InsP_3$) och **diacylglycerol** (DAG).

Både InsP_3 och DAG fungerar som "second messengers".

DAG aktiverar **proteinkinase C**, som i sin tur startar fosforyleringskaskader som kan leda till genaktivering eller förändringar av cellskelettet.

InsP_3 kan stimulera en ökning av Ca^{2+} -halten i cytoplasman.

Ca^{2+} är en viktig "second messenger", som utövar sin effekt huvudsakligen genom att binda till och aktivera **calmodulin**.

Calcium-calmodulinkomplexet binder framför allt till kinaser och fosfataser.

Enzymkopplade receptorer

Receptorer med tyrosinkinasetivitet aktiveras då två receptormolekyler med ligand bildar en dimer. Receptormolekylerna kommer då att fosforylera varandra (korsfosforylering).

Tillväxtfaktorer (parakrina peptider som stimulerar celler att dela sig) är en väl beskriven grupp signalsubstanser som aktiverar tyrosinkinaser.

Den aktiverade receptorn kan binda och aktivera proteiner som i sin tur fosforylerar andra faktorer (ex.vis **Ras**) vilka i sin tur aktiverar ytterligare kinaser. Processen kan leda till fosforyleringskaskader och till aktivering av "second messengers".

Signalkaskaden går också in i kärnan och fosforylerar transkriptionsfaktorer.

Signalvägar

Cellens inre signalvägar kan ha en kraftig **förstärkning** av signalen.

Förstärkningen i signalvägarna regleras genom olika former av **adaptation**.

Signalvägars **hastighet** kan vara mycket olika.

Det faktum att många av signalkedjans proteiner är membranbundna ökar signalvägens hastighet.

Många gener för proteiner i tillväxtfaktorernas signalvägar kan mutera till **onkogener** som uttrycker **onkoproteiner** med förändrade egenskaper. Dessa kan bidra till uppkomsten av cancer.

Cellens signalvägar bildar ett komplext **nätverk** där olika system påverkar varandra. Detta gör att cellen svarar snarare på kombinationer av signalsubstanser än på enskilda signalsubstanser. Genom att signaler tar flera vägar blir systemet **robust**.

Lars-Johan Erkell, 2004