

Signalproteiner styr formförändringar hos döende celler.

Kristian Hallermalm

Nästan alla celler behöver kunna ändra sin form för att kunna utföra sina uppgifter, eller för att anpassa sig till nya förhållanden i sin omgivning. Nybildade nervceller som sänder ut långa utskott, axoner, för att kontakta andra nervceller och på så sätt bilda de nervbanor som finns i hela kroppen, eller hudceller som vandrar mot varandra för att sluta ett sår är två exempel på viktiga funktioner som kräver att cellen kan ändra sin morfologi (form).

Cellskelettet är cellens eget skelett och har samma funktion i cellen som människoskelettet i kroppen, nämligen att upprätthålla struktur, ge stöd och möjliggöra rörelser. Cellskelettet består av aktin, som är ett av de vanligaste proteinerna i cellen. Aktinet sätts samman till långa "trådar" som i sin tur sammanfogas till en hönsnätkliknande struktur, cellskelettet. För att cellen skall kunna ändra form krävs att aktinnätverket omstruktureras, proteintrådarna förkortas eller förlängs och bildar nya nätstrukturer allt efter behov. Hur går då detta till? Man har identifierat en familj av signalproteiner, Rho-familjen, som kontrollerar cellskelettets struktur exempelvis under celldelning eller förflyttning. Mycket finns dock fortfarande att lära om hur celler kontrollerar sina rörelser och formförändringar. Jag har studerat hur tre av proteinerna i Rho-familjen (Cdc42, Rac och Rho) styr morfologiförändringar i celler som genomgår programmerad celldöd.

Programmerad celldöd, eller apoptos, är ett sätt för kroppen att bli av med celler som inte längre behövs, utan att framkalla inflammation eller på annat sätt skada omgivande vävnad. Detta sker bl.a. då "simhuden" mellan fostrets fingrar och tår tillbakabildas under utvecklingen i livmodern. Programmerad celldöd är en strikt reglerad process och fel i denna kan få svåra konsekvenser. Celler oförmögna att uppfatta signaler som normalt leder till apoptos kan dela sig ohämmat och därmed bilda tumörer, och hos patienter med Alzheimers sjukdom har man upptäckt ökad apoptos i hjärnan. De döende cellerna genomgår en serie strukturella förändringar. Cellen kontraherar och delas sedan upp i mindre delar, sk apoptotiska kroppar, för att underlätta för makrofager (celler med uppgift att bryta ned restprodukter) att ta hand om och förstöra det döda cellmaterialet. Bildandet av apoptotiska kroppar är viktigt, exempelvis för att förhindra att virus sprids vidare då virusinfekterade celler dödas av immunförsvaret.

Genom att i celler introducera ett överskott av ickefunktionella signalproteiner sammankopplade med en fluorescent markör har jag under mikroskop kunnat studera hur frånvaron av de normalt fungerande signalproteinerna påverkar cellens morfologiförändringar under dödsförloppet. Jag har funnit att signalproteinerna Cdc42, Rac och Rho kontrollerar morfologiförändringar hos celler som undergår apoptos, genom att bl.a. reglera cellkontraktion. Jag har också kunnat visa att en medlem av familjen, nämligen Cdc42, är nödvändig för att cellen skall kunna delas upp i apoptotiska kroppar, det sista och kanske viktigaste steget i programmerad celldöd. Förhoppningsvis skall denna kunskap öka förståelsen om en av cellens basala funktioner, förmågan att ändra form och förflytta sig.

Examensarbete i biologi 20p., Uppsala Universitet
Department of Cell Biology, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA
Handledare: Klaus M Hahn