

mRNA- Cellens viktigaste budbärare och dess nedbrytning.

Joakim Bergström

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Nedbrytningen av ett budbärar RNA (mRNA) åstadkoms genom ett elegant samspel mellan olika proteiner och faktorer, som tillsammans bryter ned hela molekylen till sina beståndsdelar. Processen i sig verkar väldigt enkel, men är i själva verket oerhört komplicerad vilket öppnar upp stora möjligheter till att styra denna process. En spännande aspekt är att själva nedbrytningen tycks vara placerad på särskilda platser i cellen

mRNA hos djur och växter

I alla levande celler i såväl växter, djur och bakterier finns ett helt lager av proteiner och andra molekyler, som hjälper cellerna att utföra sitt arbete och fungera normalt. En av dessa viktiga molekyler är budbärar RNA (mRNA). mRNA är precis som det låter en budbärare. Den bär informationen, som finns lagrad i vår arvs massa (DNA) till de proteiner vi alla är uppbyggda av. Detta flöde av information brukar kallas för det centrala dogmat. Att förstå hur mRNA lever och verkar är oerhört viktigt för att kunna få en insikt i hur denna informationstransport fungerar och styrs. Alla mRNA ser inte identiska ut och hur de skiljer sig beror delvis på vilken sorts information de bär på och delvis i vilken typ av organism de verkar i. Det är väldigt viktigt att skilja på mRNA hos växter och djur jämfört med bakterier. mRNA hos växter och djur bär på två stycken utmärkande beståndsdelar i varje ände av molekylen, vilket saknas hos bakterierna. Dessa två beståndsdelar spelar viktiga roller i de olika skedena i livet hos ett mRNA. För enkelhetens skull så benämns de som molekylens huvud respektive svans. För en schematisk skiss över hur ett mRNA kan se ut hos växter och djur se figur 1 här nedan.



Figur 1. Schematisk skiss över hur ett mRNA från växter/djur kan se ut där huvudet och svansen är utmarkerade.

En intressant sak, som tål att tilläggas är att huvudet och svansen sätts på mRNA:t efter att mRNA:t har tillverkats genom två rätt komplicerade processer. Ytterligare en viktig skillnad finns mellan mRNA:n hos bakterier kontra växter och djur. Hos bakterier har mRNA molekylerna en mycket kort livslängd jämfört med växter och djur. Hur kan det komma sig? Bakterier är överlag kända som experter på att kunna anpassa sig till nya förhållanden med en oerhörd snabbhet och precision. Denna anpassning beror delvis på att de kan styra hur mycket av varje mRNA, som finns i cellen mycket snabbare än vad cellerna i djur och växter förmår att göra.

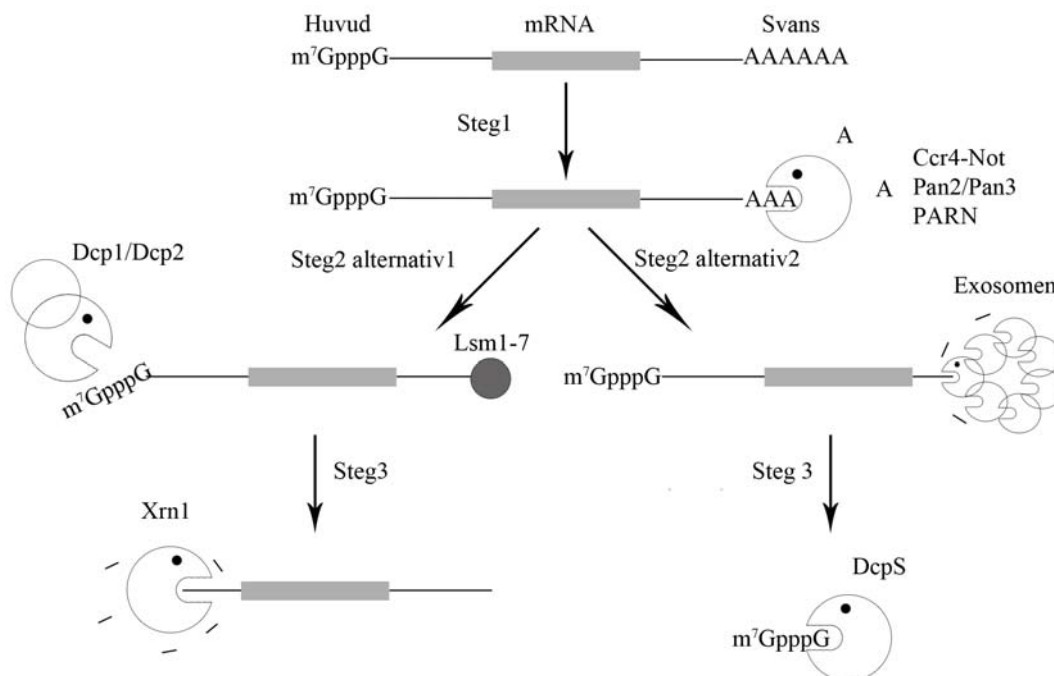
Livet hos ett mRNA kan i stora drag jämföras med hur vi lever. Vi föds, vi lever och arbetar och vi dör. Detsamma gäller för mRNA med. De föds, de bär sin information och de bryts ner (dör) när deras arbete inte behövs längre. Att förstå hur ett mRNA bryts ner har varit ett stort

intresse för forskare i många många år då det har visat sig spela en viktig roll när det kommer till hur vår arvs massa uttrycks. Hur går då detta till?

Nedbrytning av mRNA

Hur går det till?

Nedbrytning av ett mRNA i cellen sker huvudsakligen genom en av två kemiska reaktionsvägar där båda kräver ett elegant och komplicerat samspel mellan olika proteiner och faktorer. Dessa kan jämföras med ett rullande band med tre stationer och vid varje station tas någonting bort från mRNA molekylen, som tillslut blir nedbruten till sina beståndsdelar. Restprodukterna efter dessa processer kan sedan återanvändas av cellen till att t.ex. tillverka nya mRNA:n. Figur 2 illustrerar de steg, som leder fram till nedbrytningen av ett mRNA.



Figur 2. Sammanfattning av de steg, som leder fram till nedbrytningen av ett mRNA. Alla Pac-man illustrerar proteiner, som spelar en viktig roll för nedbrytningen.

Det första och kanske det viktigaste steget, som leder till den totala nedbrytningen av ett mRNA är att svansen på mRNA:t tuggas sönder. Detta steg är gemensamt för de båda reaktionsvägarna. Vad bär då ansvaret för borttagningen av svansen? Jo, boven i dramat är i själva verket en hel grupp av proteiner, vars huvudsakliga uppgift i denna värld är att bryta ned svansen på mRNA molekyler. Gruppen utgörs utav tre proteinkomplex (flera proteiner som är sammanbundna till en funktionell enhet), som heter: Ccr4-Not, Pan2/Pan3 och PARN. Detta steg är viktigt av den enkla anledningen att borttagning av svansen ger en signal till cellen, som dömer ett mRNA till nedbrytning.

Efter det att svansen har tagits bort rullar mRNA:t vidare på sin fortsatta bana till förstörelse genom en av de två olika nedbrytningsvägarna. Vid den andra stationen i den första nedbrytningsvägen tas molekylens huvud bort av ett proteinkomplex vid namn Dcp1/Dcp2. Själva reaktionen snabbas på genom att ett stort ringformat proteinkomplex bestående av sju stycken enheter, Lsm1-7, fäster på molekylens där svansen en gång satt bunden. Vad är då poängen med att först ta bort svansen för att sedan ta bort huvudet? Som det tidigare har nämnts är borttagning av svansen en signal till cellen att bryta ned ett mRNA. Borttagning av huvudet ger cellen en återkomstpunkt på mRNA:t dit cellen vid den tredje och sista stationen sedan kan skicka specialiserade proteiner, som bryter ned resten av mRNA molekylens från huvudändan. Proteinerna, som ansvarar för att tugga sönder molekylens från dess huvudände kallas för Xrn1.

Den andra nedbrytningsvägen har stora grundläggande likheter med den första, men skillnaden ligger i vilken ordning saker och ting bryts ned och vilka komponenter som ser till att arbetet blir gjort. Den första skillnaden sker redan vid den andra stationen där mRNA molekylens attackeras från svansändan (där svansen en gång satt) av ett enormt tunnformat proteinkomplex, som kallas för Exosomen. Exosomen består av 10 olika delar, men det som är lite spännande är att det bara är en del som är aktiv och ansvarar för själva nedbrytningen. De andra nio delarna har andra viktiga roller, som inte tas upp här. Vill ni veta mer kolla in ”Mer information” nedan. Exosomen tuggar sönder molekylens ända fram till huvudet, vilket den inte kan bryta ned. Huvudet som nu ligger och flyter runt i cellen kommer att tas omhand av ytterligare ett protein, som är specialiserat på att ta hand om just mRNA huvudet som flyter fritt i cellen. Proteinerna i fråga heter DcpS. Nu när ni vet hur det går till kan man ju alltid fråga sig: Var sker dessa processer någonstans?

Var sker det?

Under väldigt många år trodde forskare att nedbrytning av mRNA var slumpmässigt utspridd genom hela cellen utan någon speciell typ av organisation. På senare tid har man konstaterat att det inte är hela sanningen. Forskare har nämligen hittat kornliknande strukturer i cellen, som gavs namnet processningskroppar (P-bodies) där komponenter av nedbrytningsmaskineriet har återfunnits och då framförallt Dcp1/Dcp2 och Xrn1. De kunde även genom ett antal experiment se att inaktiva mRNA dömda till att brytas ned kunde återfinnas i dessa strukturer, vilket är ett tecken på att nedbrytningen verkligen tar plats i sådana strukturer. I likhet med de flesta frågor inom biologin brukar man oundvikligt hamna i det läget när man undrar: Hur och varför bildas sådana här strukturer?

Detta är en fråga, som har intresserat forskare och många studier har gjorts för att försöka svara på den. Det man har funnit är att P-bodies delvis bildas under förhållanden, som utsätter cellen för stress från omgivningen eller när nedbrytningsapparaten är funktionellt nedsatt eller överbelastad. En väldigt intressant upptäckt har gjorts där man har sett att inaktiva mRNA i P-bodies kan hoppa ut ur P-bodies och återuppta sitt arbete det vill säga att återgå till sin aktiva form. Vad kan då P-bodies ha för biologisk relevans? Jo, det man tror är att P-bodies ger cellen ett verktyg att kunna organisera och kontrollera nedbrytningen samt inaktiveringen av mRNA molekyler. Väldigt mycket återstår att reda ut och kanske kommer något spännande ut ur det hela.

Hur kan det kontrolleras?

Hur nedbrytningen av ett mRNA kontrolleras är minst lika elegant och avancerat som nedbrytningen i sig. Ett av det viktigaste verktyget en cell har för att reglera hur snabbt ett mRNA bryts ned är att kontrollera dess stabilitet. Detta går på till på följande sätt: Det finns

en position på mRNA:t, som bland annat är viktigt för att kontrollera stabiliteten hos molekylerna. Denna position brukar benämnas 3'-UTR. Till 3'-UTR kan proteiner fästa och påverka molekylernas stabilitet negativt eller positivt. Det vill säga somliga proteiner påskyndar nedbrytningen medan andra saktar ned den eller gör så att det inte sker genom att blockera återkomsten till mRNA:t. Exempel på proteiner, som snabbar på nedbrytningsprocessen är KSRP, RHAU och TTP. Medan NF90 och HuR stabiliserar molekylerna och saktar ned nedbrytningen. Mekanismen bakom det hela går att förenkla till följande. De proteiner, som genom att fästa till 3'-UTR snabbar på nedbrytningen gör detta genom att kalla till sig delar av nedbrytningsapparaten och då framförallt exosomen och PARN. De proteiner, vars uppgift är att stabilisera mRNA molekyler gör det enligt följande. De binder till molekylerna och fysiskt blockerar återkomsten till mRNA:t. Detta är dock bara en av flera möjliga vägar för cellen att kontrollera hur mRNA:n bryts ned.

Som ni kanske förstår är väldigt mycket är idag utrett inom området mRNA nedbrytning, men mycket jobb kvarstår då en hel del frågetecken om molekylära mekanismer och dess betydelse återstår att besvaras. Där ett stort frågetecken är att reda ut hur proteinerna fungerar på molekylär nivå, vilket skulle kunna leda till upptäckter av alternativa vägar för nedbrytning och/eller identifiera nya roller för proteinerna. Kanske är det något för dig? Vem vet kanske är det just DU, som snubblar över något så revolutionerande som RNA-interferens och sitter några år senare med ett nobelpris i handen. En sak är i alla fall säker. Nya idéer och ett färskt tankesätt kan vara det, som krävs för att lösa mysterierna som omger en av livets viktiga molekyler, mRNA.

Mer information

Bergström J. 2009. Titel. Självständigt arbete i biologi 15hp, Uppsala universitet.
Garneau NL, Wilusz J, Wilusz CJ. 2007. The highways and byways of mRNA decay
Nature **8**:113-126.