

Två nya bitar söker en plats i RNA-interferensens pussel

Benjamin Holmgren

Flercelliga djur och växter består oftast av många olika celltyper, som alla ser ut och beter sig helt olika. Ändå har alla celler precis samma uppsättning gener. Detta är möjligt eftersom bara en liten del av alla gener i en viss cell faktiskt kommer att vara läsbar för maskineriet som producerar proteiner. Maskineriet stoppas från att bygga proteiner från gener som är onödiga eller rentav skadliga för cellens funktion. Ifall ett visst protein plötsligt behövs kan genen som kodar för det proteinet låsas upp för läsning igen, tills proteinet inte längre behövs.

Det finns många olika mekanismer för att hindra att proteiner från en viss gen produceras. Dessa mekanismer skiljer sig åt, bland annat i hur snabbt de kan reglera en gen och vilka faktorer som kan stänga av och sätta på en gen. En av dessa mekanismer kallas RNA-interferens. RNA-interferens riktar först och främst in sig på att bryta ned mRNA; en något modifierad kopia av genen, som kan transporteras ut från cellkärnan och användas som mall för proteiner. I RNA-interferens används en kort RNA-tråd som beskrivning för hur mRNA:t som ska brytas ned ser ut. Denna RNA-tråd kommer oftast själv från en gen. Det är även möjligt för vissa organismer att använda RNA utifrån i RNA-interferens. Detta fungerar som ett försvar mot virus, som annars hade tvingat cellen att bygga virusproteiner med mRNA från viruset som mall. Genom att snappa upp RNA från ett virus kan cellen enkelt hitta och bryta ned mRNA från det viruset. Det är dessutom möjligt för cellen att sprida information om att ett mRNA borde brytas ned till andra celler i organismen.

Mycket är fortfarande okänt kring hur RNA-interferens fungerar. En del proteiner har identifierats som utför viktiga moment i RNA-interferens, men mycket är fortfarande oförklarad. I mitt examensarbete har jag upptäckt att två proteiner, GLO-1 och GLO-4, är inblandade i RNA-interferens. Rundmaskar av arten *Caenorhabditis elegans*, som på grund av mutationer i deras DNA, inte kan producera dessa proteiner påverkas mycket mer av RNA-interferens än de annars skulle. GLO-1 och GLO-4 har tidigare identifierats som viktiga för bildandet av lysosomer, som är en slags återvinningsstationer i cellen, i nematodernas tarmceller. Från detta hade det varit lätt att tänka sig att det är minskningen av lysosomer som ger starkare RNA-interferens eftersom mer RNA undgår att brytas ned. Det verkar dock vara mer komplicerat än så. Om detta hade varit sant borde djur som saknar GLO-1 och djur som saknar GLO-4 bli lika mycket påverkade av RNA-interferens. Istället verkar brist på GLO-1 bara ge en starkare RNA-interferens mot vissa gener, medan RNA-interferensen mot andra gener är opåverkad. Djur som saknar GLO-4 har starkare RNA-interferens mot gener som djur utan GLO-1 har normalstark RNA-interferens mot. När man dessutom tillför en GLO-1-gen som bara uttrycks i tarmceller till djur som annars inte kan producera GLO-1 ser man ingen minskning av styrkan av RNA-interferens till normala nivåer, som man annars skulle förvänta sig. Tvärtom så ökar styrkan av RNA-interferens! Exakt var i RNA-interferenspusslet GLO-1 och GLO-4 passar är alltså fortfarande oklart. Det är möjligt att de har flera olika funktioner i olika celltyper, eller att de påverkar balansen i hur RNA-interferenssignaler transporteras mellan celler.

Examensarbete i biologi, 45 hp, VT 2012

Institutionen för biologisk grundutbildning och Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala Universitet

Handledare: Andrea Hinas