



Katja Petzold

Karolinska Institutet, institutionen för medicinsk biokemi och biofysik

Hur mikroRNA rör sig - betydelse för reglerande RNA-funktion

Det är sedan länge känt att endast en fjärdedel av människans arvs massa kodar för något protein. Resterande arvs massa har man trott vara skräp, men man har upptäckt att så mycket som 75 procent kodar för ribonukleinsyra (RNA). Härmed öppnar sig en tidigare okänd värld av RNA-molekyler vars funktioner är okända. De rör sig och rörelserna reglerar RNA-funktionen. Det innebär att flera hittills okända klasser av biologiska fenomen har upptäckts vilka behöva förståelse på molekylär nivå.

Fram till nyligen har vi bara kunnat ta ögonblicksbilder av RNA-molekyler, men för att studera och förklara hur RNA rör sig krävs observation av deras rörelse som på "film". Föreställ dig att vi inte vet vad en sax är, och att de enda ledtrådar vi har om detta mystiska objekt är bilder på en sax i stängt tillstånd (grundtillstånd). Då blir det svårt att sluta sig till saxens funktion. Men då vi ser saxbladen öppnas och slutas blir funktionen uppenbar. Låt den öppna saxen motsvaras av ett exciterat tillstånd hos en RNA-molekyl. Det är först när vi studerar den strukturella skillnaden mellan ett exciterat och ett grundtillstånd som RNA-molekylens funktion kan förstås. Exciterade tillstånd är oftast mycket kortlivade och därför svåra att upptäcka med konventionella metoder. Med hjälp av metoden kärnmagnetisk resonans-spektroskopi (NMR) kan dock kortlivade molekylära strukturer studeras med atomär noggrannhet.

Under de senaste fem åren har nya NMR-metoder möjliggjort undersökningar av kortlivade tillstånd i proteiner. Vi har utvecklat metoden för reglerande nukleinsyra och vi är de första som lyckats påvisa exciterade tillstånd i RNA. I två studier har vi visat att ett exciterat tillstånd är avgörande för proteinproduktion i cellerna.

Vi utvecklar nu NMR spektroskopin och undersöker rörelser och exciterade tillstånd hos mikroRNA, små reglerande RNA, vilka är relaterade till cancer och utveckling av organismer.

Särskilt undersöker vi ett visst mikro-RNA som reglerar det välkända p53 proteinet, vilket har en nyckelroll i att bromsa cancer och reglera cellutveckling. P53:s aktivitet beror på förändringar i strukturer sammansatta av detta mikro-RNA och en budbärar-RNA. Det är sannolikt att denna mekanism för reglering är vanlig i andra mikro-RNA. Därför kommer min forskning ha betydelse för olika aspekter av liv, från cellutveckling till olika sjukdomar, och framöver kan man kanske styra tillverkningen av proteiner i både människor och bakterier. Därför har projektet stor potential som specifika mål för läkemedel och för att manipulera bakteriers funktioner.