

Från att vara genetiskt skräp till att vara livsavgörande molekyler

Fredrik Wrede

I flercelliga organismer har alla celler en identisk uppsättning av genetisk information bevarat i form av DNA. Trots detta finns det specialiserade celler som fungerar och agerar olika. Detta beror på att delar av genomet, så kallade gener, kan aktiveras olika mellan celler. När en gen aktiveras översätts den genetiska informationen till ett (m)RNA som fungerar som en budbärare. Denna molekyl fungerar sedan som en mall för uppbyggandet av ett protein som bidrar till cellens egenskaper. Genernas uttryck regleras vanligen genom att regulatoriska element startar eller hämmar bildandet av mRNA, men det har visats att reglering även kan ske efter bildandet av mRNA, med så kallade små RNA. De kallas även för icke-kodande RNA eftersom de inte innehåller någon information som bidrar till uppbyggandet av proteiner. Det var länge trott att små RNA var genetiskt ”skräp” utan biologisk funktion, men upptäckter har visat att dessa icke-kodande RNAs har en stor betydelse i många av cellens livsavgörande processer. Små RNA har uppgiften att hämma bildandet av proteiner eller att bryta ner ett specifikt mRNA. Denna process kallas för RNA interferens och har revolutionerat vår syn på genreglering.

I denna studie eftersöktes små RNA hos den encelliga organismen *Giardia muris*, en parasit hos flera däggdjur. För att hitta små RNA genomfördes databaserade analyser på framtagen genetisk information från *G. muris*. Kandidater av icke-kodande RNA erhöles från en tidigare studie där diverse bioinformatiska metoder tog fram specifika regioner i organismen, och dessa kandidater (regioner) analyserades sedan för att finna en antydning till eller konkreta icke-kodande RNAs.

Bioinformatiska metoder så som längdanalyser på fragment av den framtagna genetiska informationen resulterade i indikationer på små RNA. Att specifika klasser av små RNA innehar en speciell längd möjliggjorde en sortering utifrån längd bland fragmenten. För att urskilja betydelsefulla fragment mot övriga så studerades även frekvensen av fragmenten vilket kan ge en aning om vilka fragment som har en funktionell uppgift, så som regulatoriska aktiviteter. De fragment med förväntad längd samt hög frekvens markerades som ett potentiellt icke-kodande RNA.

Tack vare likheter i den genetiska uppsättningen mellan närbesläktade organismer kan konserverade regioner identifieras, de är konserverade för att de ofta utgör en viktig biologisk funktion och därför bevaras. Med detta som underlag gjordes databassökningar för att finna likheter samt indikerande icke-kodande RNAs mellan *G. muris* och en nära släkting. Genom detta kunde nya potentiella små RNAs avslöjas hos *G. muris*. Små RNA är intressanta att studera i släktet *Giardia* på grund av deras primitiva ursprung vilket vidare kan utöka förståelsen av hur RNA interferens har utvecklats evolutionärt.

Avslutningsvis, insikten om att genuttryck delvis regleras externt med små RNA möjliggör en manuellt kontrollerbar reglering som då skulle kunna utnyttjas inom medicin. Flera tusen små RNA har upptäckts i människans genom och flera av dem har bland annat visat sig vara involverade i utvecklingen av cancer. Detta har bidragit till att RNA interferens och små RNA blivit ett hett område inom terapeutisk forskning.

Examensarbete C i Biologi 15 hp, Kandidat i Biologi/molekylärbiologi

Uppsala Universitet 2014

Institutionen för Biologisk grundutbildning (IBG) och Institutionen för cell- och molekylärbiologi (ICM)

Supervisor: Jan Andersson