

Är prionproteiner lamarckistiska element?

Kristina Gawelin

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2012

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

*Prionproteiner är proteiner med mer än en alternativ veckning. Då ett prionprotein antar sin prionveckning förändras dess funktion, som är fallet då prionproteinet Sup35 antar sin prionkonformation i bagerijästen *Saccharomyces cerevisiae*. Då Sup35, en translation terminator i sin normala, icke-prionkonformation, antar sin prionveckning minskar dess noggrannhet, vilket påverkar andra proteins syntes. Intressant är tanken om att just denna förlorade funktion av Sup35 kan ge uttryck åt förut dolda genetiska sekvenser, de nedströms om stopkodonen, vilket förser jästcellerna med evolutionsbiologisk fördel. Prionproteinerna kan relativt snabbt svara på dessa förändringar och släppa lös en mängd varierade fenotyper för att i slutändan låta selektionen avgöra om någon av dessa är bättre anpassade till den nya miljön. En chansning utifrån kolonins perspektiv. Eftersom prionproteiner svarar på stress, så som förändrade levnadsmiljöer, antyder Susan Lindquist, att detta rimligen faller inom ramen för vad som kan kallas ett lamarckistiskt element.*

Självpropagerande proteiner – ett hett evolutionsbiologiskt ämne

Proteinets veckning är direkt avgörande för dess funktion. Om veckningen störs kommer proteinets funktion att förändras eller helt gå förlorad. Prionproteiner, däremot, är proteiner med mer än en stabil veckning, eller, minst två så kallade konformationer.

Prionproteiner som Lamarckistiska element

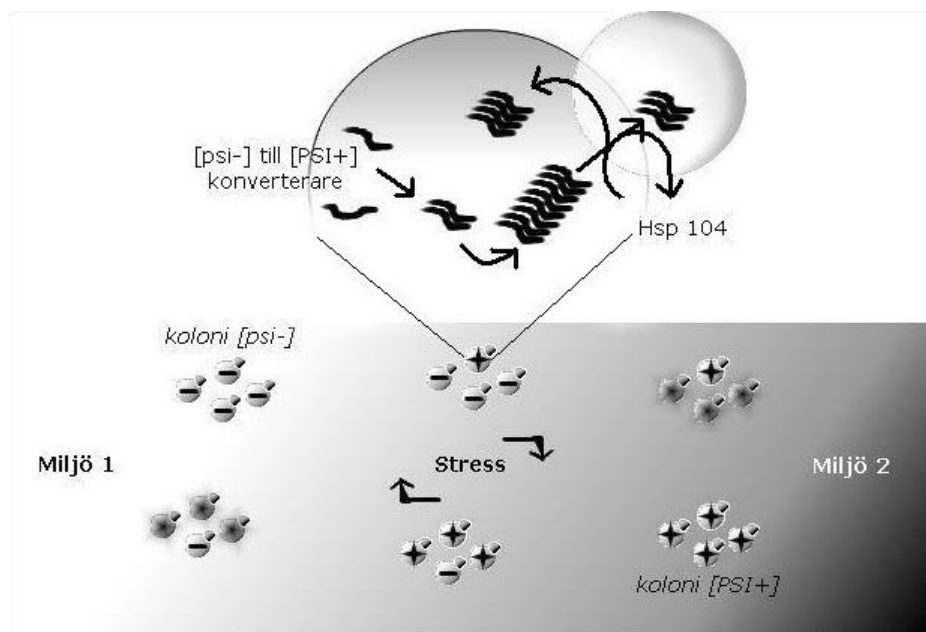
Prionproteiner har två alternativa konformationer, och beroende på vilken de för tillfället innehåller, för de med sig olika slutliga fenotypiska uttryck. Cellens omgivning påverkar vilket konformation proteinet antar, och de förs sedan stabilt vidare till de nya jästcellerna efter delning. Detta, bland annat, ligger bakom Susan Lindquists förslag om att prionproteiner faller inom ramen för ett lamarckistiskt element.

Prioner och fenotypisk plasticitet - ett svar på Waddingtons tidiga efterlysning

Prionproteiner är utvecklare av nya komplexa egenskaper. Genom kanalisering kan dolda mutationer ackumuleras. Kanaliseringen är uppbyggd av olika skyddande system vilka ser till att de allra flesta uppkomna mutationer som potentiellt kan vara skadliga, inte får genomslag i individen. Med kanalisering menas alltså hur en individ, eller en population, trots en massa små variationer ändå, med dessa systems hjälp, styrs in (kanaliseras) så att det slutgiltiga resultatet är i tidigare generationer, så att säga beprövat och optimerat. Dessa system kan störas, till exempel av en förändrad levnadsmiljö, vilket får till följd att denna dolda och ansamlade genetiska variationen plötsligt får spelrum och uttrycks. Prionproteiner fungerar då som så kallade kapasitorer, de är av- och påkopplande element, vars funktion är just att kunna växla och då plötsligt föra fram tidigare dold genetisk information.

När sista chansen är att chansa

Prionproteiner påskyndar evolutionen. Jästceller utsätts för ständiga fluktuationer i sin miljö. När miljön förändras utsätts cellerna för stress varpå prionproteinerna ”slår på” och förändrar jästcellernas fenotypiska uttryck. Det är en chansning om att någon av de dotterceller som sedan produceras ska vara bättre anpassade än de tidigare generationerna. Ett hopp om att föra kolonin vidare.



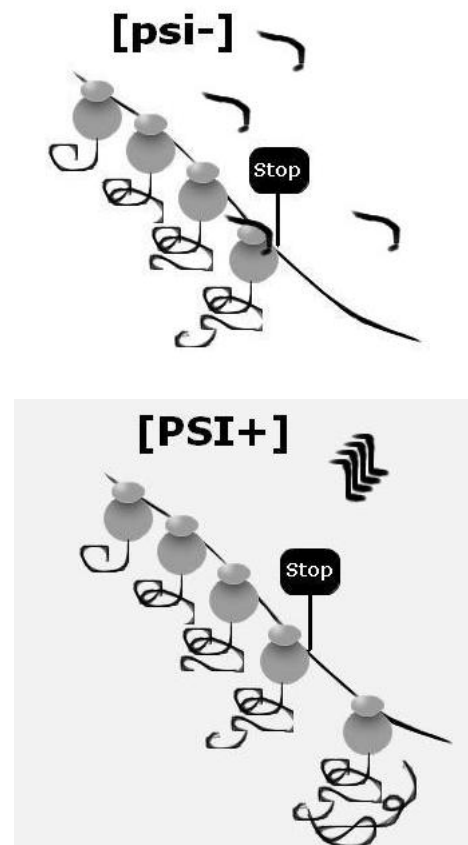
Figur 1. Bilden beskriver hur en jästkoloni i en fluktuerande miljö växlar mellan [psi-] och [PSI+]. I miljö 1 är jästcellerna välanpassade. De innehåller endast [psi-], och Sup35 avslutar alltså proteinsyntesen vid stoppkodon. Miljön börjar sedan förändras varpå en cell genomgår en konformationsändring till [PSI+] (illustreras i den övre delen). [SUP+] polymeriseras och fördelas till dottercellerna. Proteinsyntesen störs av Sup35:s förlorade funktion, varpå tidigare dolt genetiskt material uttrycks. Cellen är nu bättre anpassad till miljö 2 och kan föra kolonin vidare. Sedan skiftar miljön åter igen tillbaka till miljö 1, varpå celler som bär på en konformationsförändring tillbaka till [psi-] åter igen är de som är bäst anpassade till den nya miljön. Bilden är inspirerad av Halfmann & Lindquist (2010).

Förändringar i miljön som kan trigga en cells Sup35 till att anta [PSI+]-konformation kan vara förändringar av pH, osmos eller metalljoner i omgivningen. Nya egenskaper som cellen kan förvärva tack vare uttrycket av det tidigare dolda genetiska materialet är till exempel att kunna använda sig av alternativa näringskällor eller en förmåga att kunna fästa bättre på olika underlag och därav säkras från att sköljas bort. Det skulle också kunna vara resistans mot gifter och antibiotika.

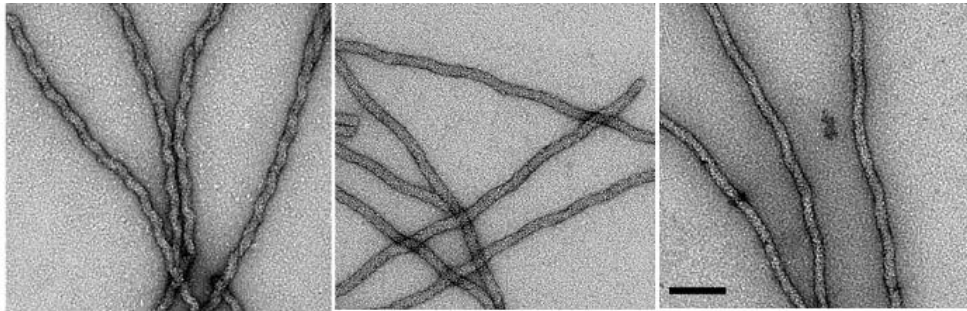
Utifrån kolonins perspektiv är hela processen en chansning. Kanske fungerar åtminstone någon ny dottercell aningen bättre i den nya miljön än cellerna i generationen innan. Intressant är att försök gjorda med simulerade miljöförändringar visar på att prionproteiner i hela 25 % av fallen ger en ny fördelaktig fenotyp, och är alltså då bättre anpassade till den nya miljön.

Prionproteinet Sup35, [psi-] och [PSI+]

Sup35 har i bagerijästen *Saccharomyces cerevisiae* en viktig funktion i cellen som translationsterminator. Proteinet känner igen och uppmärksammar stoppkodon och avslutar då avläsningen av RNA-molekylen i fråga. På så vis ser Sup35 till att det syntetiserade proteinet får rätt längd och rätt sammansättning av aminosyror. Sup35 är en mindre enhet i det mycket större proteinkomplexet som på engelska heter translation-release factor. Det stora komplexet ser till att den RNA-translaterande ribosomen släpper proteinet då det stöter på ett stoppkodon. Sup35 är ett prionprotein, med de två konformationerna [psi-] och [PSI+]. När proteinet har en [psi-]-konformation fungerar proteinet som det ska, och avslutar translationen vid stoppkodon. Däremot, när Sup35 har en [PSI+]-konformation slutar proteinet att uppmärksamma stoppkodon och proteinsyntesen fortsätter. Istället för att binda till translation-release-komplexet polymeriserar [PSI+] och bildar långa filamenter. Detta får till följd att de nysyntetiserade proteiner blir felaktiga, mister sin korrekta veckning och den funktion de har i cellen går förlorad. Regioner som ligger nedströms om ett stoppkodon, som under [psi-] inte blir translaterat, kan nu bli det. Dessa dolda regioner kan bära på nya, tidigare utforskade egenskaper för jästcellen.



Figur 2. Prionproteinet i den övre bilden har en [psi-]-konformation. De agerar tillsammans med ribosomen för att terminera translationen vid stoppkodonet. I den nedre bilden har prionet sin [PSI+]-konformation. Istället för att agera med ribosomen polymeriserar de. Som följd fortsätter translationen trots stoppkodon. Bilden är inspirerad av Halfmann & Lindquist (2010).



Figur 3. Bilden visar amyloider av Sup35. Hämtat ur Chang et al. (2008). Copyright 2008 National Academy of Sciences, U.S.A.

Prionproteiner bakom nervdegenerativa sjukdomar

Prionproteiner ligger bakom ett flertal nervdegenerativa sjukdomar i både människor och djur. Till exempel återfinns kuru, Creutzfeldt-Jacobs sjukdom, fatal familiar insomnia och Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrom hos människa; bovin spongiform encephalopati hos kor och scrapie hos får, med på listan av sjukdomar orsakad av prioner

Prionproteiner bildar i sin prionkonformation fibrösa strukturer, så kallade amyloider. Proteiner i prionkonformation är initialt fritt lösta men polymeriseras sedan till amyloider. När denna process sker passerar prionerna ett intermediärt stadium där de återfinns som oligomerer. Dessa oligomerer är för cellen giftiga.

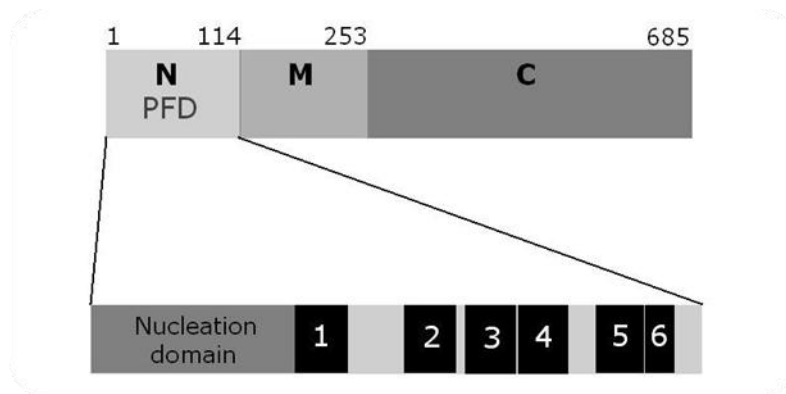
Exempel på prioneffekt – [URE3]

Ett annat prionprotein är [URE3]. Prionproteinet med [URE3] som prionkonformation är Ure2. När Ure2 innehar sin normala, icke-prionkonformation, fungerar det i cellen som en regulator av kvävekällor. Celler vill, inte helt förvånande, ta vara på den bästa kvävekällan tillgänglig. Finns det två olika källor, var av den ena är kraftigare än den andra, ser cellen till att ha system som koncentrerar upptagningen av den kraftigare källan. Att upprätthålla två system parallellt, där den ena inte ger optimal utdelning är en för cellen slöseri med energi. Allantoin är för cellen en användbar kvävekälla, men den är relativt fattig. Om cellen samtidigt får tillgång till ammoniak eller glutamin registreras detta av Ure2. I och med denna registrering påverkar Ure2 ett annat protein: Gln3. Gln3 är en transkriptionsregulator med uppgift att inducera en rad andra proteiner viktiga för upptag av fattigare kvävekällor. I händelse av stress, uppkommer prionkonformationen av Ure2, [URE3]. I och med prionkonformationen förlorar proteinet sin funktion, varpå Gln3 kan återfå sin och de fattigare kvävekällorna utforskas åter igen.

Sup 35 i närbild

Sup35 har tre tydligt skilda regioner, en karboxylterminal (C), en aminoterminal (N), och en mittenregion (M). C-regionen bär specifikt på Sup35-proteinets förmåga som translationsterminator. N- och M-regionerna bär tillsammans på prionproteinets förmåga att konvertera mellan [psi-] och [PSI+]. N-regionen är bärare av den på engelska så kallade prion-forming domain, den prionformande domänen (PFD). PFD driver prionproteiner att bilda amyloider. PFD är en region rik på glutamin och asparagin, och detta omnämns som nucleation domain, en aggregeringsdomän. PFD bidrar med att ge proteinet en flexibel struktur.

M-regionen är också flexibel i sin struktur och kraftigt laddad, med den positiva laddningen närmast mot N-terminalen, och den negativa laddningen närmast mot C-terminalen. Totalt är 42 % av M-regionen laddad. Den positiva laddningen är uppbyggd av lysin medan den negativa består av en stor del glutamat.



Figur 4. Bilden beskriver ett schematiskt utseende av Sup35. Den visar regionerna C, M och N samt en förstoring av N-regionens 'prion forming domain', med dess 'nucleation domain' samt de fem hela och en halv upprepning av en oligopeptid. Proteinet består av 685 aminosyror, varav 1 till 123 tillhör C, 123 till 253 M, och de sista 253 till 685 tillhör N.

Mer information

- Gawelin K. 2012. Är prionproteiner lamarckistiska element? Självständigt arbete i biologi. Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet.
- Halfmann R, Lindquist S. 2010. Epigenetics in the extreme: prions and the inheritance of environmentally acquired traits. *Science* **330**: 629-632.
- True H, Lindquist S. 2000. A yeast prion provides a mechanism for genetic variation and phenotypic diversity. *Nature* **407**: 477-483.