

# EN NY VÄRLD av regulatoriska RNA

Små icke-kodande, regulatoriska RNA upptäcktes först i bakterier, men i början på 2000-talet började forskare aktivt leta även i andra organismer och hittade väldigt många hos såväl människa, mus, mask och fluga. Bilden av hur geners aktivitet styrs ändrades radikalt och dörren till ett helt nytt forskningsområde öppnades.

Snabba ändringar i en bakteries miljö eller bildandet av ett däggdjurs nervcell kräver att gener slås på eller av. Tidigare antog man att det sköttes av styrproteiner, men nu vet man att även RNA-molekyler är inblandade och de finns i alla organismer.

– Folk började förstå att det fanns en uppsjö av dittills okända styr-RNA. I bakterier är de 50-200 nukleotider korta (“small RNAs”/sRNAs), och i kärnförande organismer 22 nukleotider (mikroRNA). Det födde hela fältet av small RNAs, säger Gerhart Wagner, professor vid Institutionen för cell- och molekylärbiologi vid Uppsala universitet.

Kontroll av gener med hjälp av RNA som använder anti-sens-mekanismer – dvs basparning mellan ett sRNA och ett mRNA (mallen för proteinsyntes) – verkar vara fundamental för alla livsformer. Från att ha varit ett smalt specialämne har small RNAs och mikro-RNA blivit ett stort fält med många forskare världen över. Gerhart Wagners forskargrups fokus är på sRNA i bakterier, vad de reglerar och hur de gör det.

– Vi undersöker sRNAs biologiska funktioner, och lär oss om mekanismer för hur ett sRNA binder sitt målRNA och utövar sin effekt. sRNA antingen aktiverar eller blockerar genom att binda mRNA, eller orsakar nedbrytning av mRNA. Mikro-RNA däremot verkar inte kunna aktivera, berättar Gerhart Wagner.

En ganska ny upptäckt är fenotypisk heterogenitet som innebär att identiskt lika bakterier i en och samma kultur kan uppvisa motsatta beteenden. sRNA styr då gener som behövs för ”bet hedging”. Det handlar om att inte lägga alla ägg i samma korg och är en överlevnadsstrategi där bakterier garderar sig genom en diversifierad livsstil. När bakterier, och vissa djur också för den delen, utsätts för oförutsedda förändringar i miljön kan det vara gynnsamt att en liten del av populationen gör något annorlunda än majoriteten. Till exempel kan det i snabbväxande bakteriepopulationer – där alla har samma gener – finnas några få som har somnat. Att sluta växa är inte bra egentligen, men vid en antibiotika-behandling så dör alla utom de som somnat och inte växer för tillfället. Överlevarna kallas ”persisters”. När de vaknar igen återskapas hela populationen. Persisters är alltså inte resistent mot antibiotika, har inga mutationer, utan är bara ”annorlunda” och har en annan fenotyp för en stund.

– På så vis skyddas de och orsakar svårbehandlade infektioner. Det skapar problem i sjukvården när sovande bakterier plötsligt vaknar till liv, kanske först efter avslutat antibiotikabehandling, och då kan infektionen blomma upp igen, berättar Gerhart Wagner.

Hur många celler som blir persisters kopplas till så kallade toxin-antitoxin-system. Det är toxinet som får cellen i ett vilande tillstånd och, i ett fall som studeras i gruppen, är antitoxinet just ett sRNA.

– I dessa studier upptäckte vi något som kallas ”ribosome standby”, en ovanlig mekanism som kunde förklara hur toxinets produktion styrs. Vi såg att ribosomen inte direkt hittar till rätt startplats som är dold i en svåråtkomlig struktur i mRNA, utan istället sätter sig på “standby” en bit därifrån. När strukturen “andas” öppnar den sig lite, ribosomen kan förflytta sig till bindningsstället, och toxinsyntesen kan börja. Om sRNA istället binder till ”standby-stället” på mRNA kan inte toxinet produceras, menar Gerhart Wagner, som nu ska studera hur generellt detta fenomen är. Han tillägger att många mRNA troligtvis har problem med blockerade ribosombindningsställen, och då behövs ”standby” för att tillverka proteiner.

Forskargruppen är även intresserad av att förstå hur bakterier kan växla mellan olika livsstilar, som att simma med flageller istället för att bilda så kallad biofilm, då de tappar sin flagell och klumpar ihop sig på en yta. Även här spelar styrRNA en viktig roll.

– Genetiskt är bakterierna identiska, men genernas aktivitet följer alternativa program. Nu vet vi att två av våra sRNA hjälper till att växla från ett program till ett annat och det i sin tur bestämmer livsstilen, säger Gerhart Wagner.

Gerhart Wagner är invald i EMBO, en nätverksorganisation för europeisk forskning inom livsvetenskaperna, samt i American Academy of Microbiology. Förra året utsågs han till excellent lärare, en utnämning som ges till skickliga lärare vid universitetet. Han tycker att undervisningen av studenter är mycket viktig men underkattad, och han tycker om att undervisa. Att han är 67 år är inget han funderar så

mycket på, och säger att det är ingen ålder för en forskare. Vid sidan av forskningen har han ett stort musikintresse. Han sjunger och spelar i en grupp, SoMS (slightly off mainstream), som spelar "Americana". De träffas sporadiskt och har gjort så i många år, ibland har de spelningar på ställen som exempelvis Hijazz i Uppsala.

– Nu är väl tiden ute för att jag ska hinna bli riktig musiker. En bra gitarrist måste öva tio timmar per dag. Men kanske blir det lite mer tid över för musiken nu om jag på sikt trappar ned på forskningen lite grann. Hur som helst om jag tittar tillbaka så känns det otroligt häftigt att få ha jobbat så nära forskningsfronten i så många år. Jag har fått vara med om många spännande och banbrytande upptäckter inom mitt forskningsområde som dessutom vuxit explosionsartad den senaste tiden, säger Gerhart Wagner.

