

Proteiner er overalt. Vi møder dem som næringsstoffer i mad, enzymer i vaskepulver eller via lægemidler som insulin. Men hvordan ser de ud, hvordan virker de og hvordan kan vi udnytte proteiners egenskaber i dagligdagen? Og hvorfor bliver vi syge når proteinerne holder op med at virke?

PÅ OPDAGELSE I PROTEINERNE VERDEN

KRESTEN
LINDORFF-LARSEN

BIOLOGISK INSTITUT, KØBENHAVNS UNIVERSITET

Proteiner er meget små, men også meget vigtige. I alle vores celler findes der tusindvis af forskellige proteiner, der hele tiden sørger for at holde gang i maskineriet. Det er nedbrydningsproteiner, der sørger for at vores mad bliver fordøjet, transportproteiner, der står for at næringsstofferne kommer ind i cellen, og opbygningsproteiner, der formår at sætte stofferne sammen igen til de myriader af forskellige kemiske forbindelser, som cellen har brug for. Enzymproteiner kan katalysere komplicerede kemiske reaktioner i løbet af et splitsekund, som det ellers kunne tage en kemiker årevis at gennemskue. Edderkoppens spindel er lavet af tynde proteinfibre, der har styrke som stål, mens andre proteinfibre kan klumpe

sammen i hjernen og forårsage lidelser som Parkinsons og Alzheimers sygdomme. Det er derfor ikke overraskende at proteiner også er Big Business. Som lægemidler, der kan erstatte manglende proteiner i kroppen, eller hjælpe med til at genskabe balancen i cellens netværk. Eller som enzymer, der kan bruges til at fjerne pletter fra tøj, eller hjælpe med at omstille den kemiske industri til mere effektive og miljøvenlige løsninger. I Danmark har vi i mange år haft en stærk tradition for at forske i og anvende proteiner.

PERLER PÅ EN SNOR

På det molekylære niveau ligner proteiner perler på en snor. Hvert eneste protein er



FOTO: PER WESSEL

sammensat ud fra 20 forskellige slags perler (aminosyrer), og hvert protein adskiller sig ved hvor mange perler der er, og i hvilken rækkefølge de er sat sammen. I vore gener ligger opskriften på hvordan hvert enkelt protein skal se ud, det vil sige rækkefølgen af hvordan perlerne skal sættes sammen. Men i modsætning til perlernes verden, så er proteinernes verden nærmest magisk. For når proteinet er lavet færdigt i cellen begynder de forskellige perler

at sætte proteinerne sammen i regelmæssige gitter i bittesmå krystaller. Men det er ikke alle proteiner, der finder sig i at blive indordnet på denne måde, for selvom de fleste proteiner skal have en bestemt struktur for at virke, så er de også bevægelige og hopper, danser og skifter form. Nogle lidt, andre meget.

Men heldigvis kan vi også se på strukturen af disse mere dynamiske proteiner, der ikke vil sidde stille. For atomerne i proteinerne opfører sig som små magneter, og ved at sætte dem ind i en stor magnet og måle hvordan de små atom-magneter bliver påvirket af den store magnet, kan vi bestemme hvordan atomerne sidder i forhold til hinanden. Det er den samme teknologi, som benyttes i MR-scannere på et hospital. Da de små atom-magneter er meget svage, skal der en meget stærk magnet til at påvirke dem. Kraften af magneten måles ofte ud fra hvor hurtigt atommagneterne drejer rundt i dem, og de magneter vi bruger i vores forskning får atom-magneterne til at dreje rundt hundreder af millioner gange i sekundet. Det svarer til et magnetfelt, der er næsten en million gange stærkere end jordens magnetfelt.

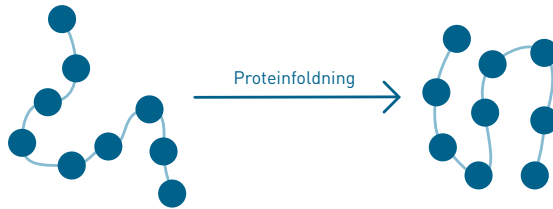
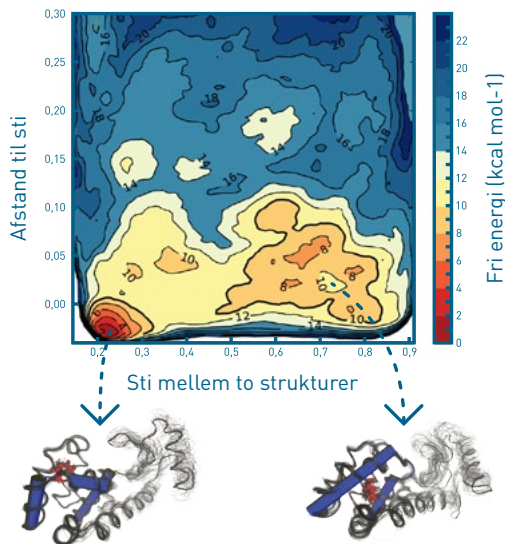
“Det er lidt ligesom at tage billeder af sine børn. Man kan sørge for at de sidder stille og få nogle fine billeder, men det giver ikke altid et retvisende billede af deres leg.”

i proteinet at tiltrække eller frastøde hinanden. Og uden yderligere input eller guidende hænder samler de sig sammen til en specifik, ofte meget smuk, tre-dimensionel struktur. Denne proces, som vi kalder for at proteinet “folder”, er essentiel for at proteinet kan fungere. For kun når de forskellige aminosyrer sidder sammen på den helt rigtige måde kan proteinet udføre sin funktion. Denne proces er derfor et fascinerende eksempel på molekylær selvansamling, der samtidigt er helt essentiel for at cellen kan virke. Og når det går galt kan vi blive syge.

MIKROCHIPS OG MEGAMAGNETER

De mindste proteiner er kun cirka en milliardenedel af en meter brede. Det er 10,000 gange mindre end bredden af et hår, og de er derfor alt for små til at se i et mikroskop. Men alligevel ved vi hvordan tusinder af proteiner ser ud, helt ned til hvordan hvert eneste atom er placeret i forhold til de andre. For selvom lysets bølgelængde er alt for lang til at adskille det ene atom fra det næste, så kan vi bruge røntgenstråler, der med deres kortere bølgelængder giver os mulighed for at se dybt ind i proteinerne, og se hvordan hver eneste aminosyre er placeret i forhold til de andre. For at kunne få røntgenstrålerne til at blive spredt af proteinernes atomer, er vi nødt til

I vores forskning er vi især interesserede i at finde ud af, hvordan proteinerne bevæger sig og hvordan de skifter struktur. For det har vist sig, at det ikke kun er vigtigt at vide hvordan proteinerne ser ud, men også forstå deres evne til at hoppe og danse og skifte form. Men det er svært at beskrive alene ved røntgen-spredningseksperimenterne eller de store magneter. Det er lidt ligesom at tage billeder af sine børn. Man kan sørge for at de sidder stille og opfører sig pænt, og få nogle fine billeder. Men det giver ikke altid et retvisende billede af hvordan de løber rundt og leger. Men forsøger man at tage et billede af noget, der bevæger sig hurtigt og uforudsigeligt, bliver billederne ofte uskarpe eller man misser helt at få objektet med på billedet. Derfor kombinerer vi i vores forskning målinger på de store apparater med avancerede computermodeller, der beskriver proteinernes dynamiske egenskaber. På den måde kan vi genskabe små molekylære film, der viser proteinernes struktur, mens den ændrer sig. Denne forskning kræver interdisciplinære samarbejder mellem fysikere, programmører, biokemikere og biologer, men giver til gengæld et unikt indblik i sammenhængen mellem proteinernes dynamiske egenskaber og deres biologiske og biokemiske funktioner.

A**B****C****I HJØRNERNE AF PASTEURS FIRKANT**

I vores forskning prøver vi at komme rundt i hjørnerne af "Pasteurs firkant", der langs den ene akse har en søgen efter en grundlæggende forståelse, og langs den anden har et blik for anvendelsen af den opnåede viden. Blandt den rent nysgerrighedsdrevne forskning udvikler vi blandt andet måder til at beskrive hvordan proteinerne kan skifte struktur, og undersøger hvordan det påvirker deres biologiske funktion. Vi prøver også at beskrive hvordan proteinkæderne kan selvansamle sig og folde sammen til den rigtige tre-dimensionelle struktur. I den mere anvendte ende arbejder vi med at forudsige sygdomseffekten af mutationer, med håb om at denne information kan bruges til bedre diagnoser og mere direkte behandling af for eksempel kræft. En stor del af vores forskning foregår i det hjørne af firkanten, hvor den basale forskning er drevet af et underliggende mål om, at den senere kan anvendes. Vi arbejder for eksempel med at udvikle eksperimentelle og beregningsmæssige metoder til at forstå, hvordan vira opnår resistens overfor lægemidler. Her studerer vi de proteiner, som for eksempel lægemidler mod HIV eller Influenza binder til, og undersøger hvordan virussets ændringer i proteinerne gør, at lægemidlerne ikke længere effektivt kan slå virus ihjel.

Alle dele af denne forskning støtter op om hinanden. Den kræver, at vi kombinerer en biologisk indsigt med fysiske modeller, og at computermodeller, biofysiske og cellebiologiske eksperimenter informerer hinanden, og giver os mulighed for at rejse ind i proteinerne forunderlige verden.

Protein-folding, -struktur, og -dynamik. A: Proteiner syntetiseres som ustrukturerede perler på en snor, men folder derefter og opnår deres funktionelle tre-dimensionelle struktur. B: Forskellige proteiner kan antage forskellige strukturer. C: Mange proteiner er dynamiske og kan ændre struktur. Her er vist to forskellige strukturer, som et enkelt protein kan veksle imellem, og anvist hvordan disse to strukturer kan beskrives som forskellige områder på et "energilandskab"