

Hur beter sig proteiner i trånga miljöer?

Många allvarliga sjukdomar (såsom Alzheimers, Parkinsons, Huntingtons sjukdomar eller Typ 2-diabetes) orsakas av att en del av människokroppens proteiner inte beter sig som de ska. För att vi ska kunna ta fram effektiva behandlingar, eller i bästa fall botemedel, för sådana sjukdomar är det ytterst viktigt att vi förstår vad de defekta proteinerna har för sig. Detta är en stor utmaning eftersom proteiner är komplexa objekt som befinner sig i väldigt komplexa miljöer där mycket kan hända. För att förstå proteinernas beteenden i deras naturliga miljöer krävs därför mycket experimentellt arbete, samt, för att förstå experimentens utfall, teoretiska modeller. I detta arbete använder vi datorsimuleringar, baserade på statistisk fysik, för att undersöka en sådan modell av en ansamling proteiner. I vår modell är proteinerna omgivna av trängselpartiklar vilket skapar en miljö som i stora drag påminner om den trånga miljön i en cell.

Proteiner utgör de fundamentala byggstenarna för allt levande. Ett protein är en lång molekyl i formen av en böjlig kedja som är uppbyggd av 20 olika sorters länkar (s.k. 'aminosyror'). Proteinets längd kan variera från ca 50 till tiotusentals aminosyror. I cellens DNA-molekyler finns recept på olika sekvenser av aminosyror, vilka används när proteinerna tillverkas i cellens ribosomer. Från att vara en lång kedja, kommer ett nybildat protein att vika ihop sig till en tredimensionell struktur, vilken bestäms av dess aminosyrasekvens. Den dominanta effekten bakom veckningsprocessen utgörs av vilka av proteinets aminosyror som är hydrofoba respektive hydrofila, d.v.s. om de skyr omgivningens vattenmolekyler eller inte. En vanligt förekommande struktur hos vattenlösliga proteiner kan därför vara sfärisk, där de hydrofoba aminosyrorna samlas i mitten av strukturen, omslutna av de hydrofila aminosyrorna. Den biologiska funktionen hos proteinet, i sin tur, avgörs av dess tredimensionella struktur.

Det kan ibland hända att ett protein dock inte veckas till sin funktionella struktur. Anledningen kan t.ex. vara en mutation i en DNA-molekyl som ändrar en viktig aminosyra hos proteinet, eller att proteinet i själva verket är en avklippt del av ett större protein. I dessa fall är det vanligt att sådana proteiner istället börjar klumpa ihop sig med varandra, och bildar stora proteinaggregat. Ett vardagsexempel på när detta händer är när man kokar ett ägg, varvid den höga temperaturen gör att äggproteinerna veckas upp och börjar aggregera. En vanligt förekommande struktur hos proteinaggregat är den s.k. amyloida strukturen, där proteinmolekylerna tenderar att bilda fiberliknande strukturer, som kallas för amyloida fibriller. Amyloida fibriller är associerade med många olika sjukdomar, t.ex. Alzheimers, Parkinsons, Huntingtons sjukdomar eller Typ 2-diabetes. På senare tid har man även upptäckt biologiska situationer där amyloidliknande aggregat i sig fyller en funktion (t.ex. vid lagring av vissa hormoner eller möjligen i spindelväv). Amyloida fibriller har också potentiella teknologiska tillämpningar p.g.a. deras anmärkningsvärda materialegenskaper.

Både i experiment och i teoretiska modeller studeras oftast ett protein då det befinner sig i en utspädd vattenlösning. Detta är rimligt eftersom man då, utan störningsmoment från omgivningen, med säkerhet bestämmer de egenskaper som kan tilldelas just det undersökta proteinet (t.ex. dess tredimensionella struktur, eller dess tendens att aggregera). Faktum kvarstår dock att alla tänkbara biologiska processer som involverar proteiner naturligt utspelar sig i väldigt annorlunda miljöer. I cellen, där proteiner skapas och veckas till sin funktionella form, uppskattas det att c.a. 30% av den totala volymen upptas av olika sorters makromolekyler. Om vi vill förstå hur proteiner fungerar i verkligheten är det därför viktigt att ta reda på hur dessa trånga miljöer påverkar ett proteins beteende.

I arbetet som beskrivs i min uppsats använder vi statistisk mekanik för att studera trängseffekter på formationen av amyloida fibriller. I verkligheten utgör en proteinlösning ett otroligt komplext system. Att simulera detta system i en dator är i praktiken omöjligt om alla dess mikroskopiska detaljer skall tas hänsyn till. Vi använder oss därför av en mycket förenklad gittermodell av proteinerna (en s.k. leksaksmodell) där proteinerna beskrivs som korta och stela pinnar med olika sorters växelverkningar i de olika riktningarna vinkelrätt mot sin axel. En fördel med att arbeta med leksaksmodeller är, förutom de förkortade beräkningstiderna, att fysik som inte beror på just mikroskopiska detaljer lätt kan identifieras (det är också oftast just denna övergripande fysik som är mest intressant). Till ett system med de förenklade proteinerna tillsätter vi neutrala, kubiska partiklar vars enda funktion är att ta upp plats. Med hjälp av datorsimuleringar undersöker både termodynamiska effekter (d.v.s. hur systemets termiska jämviktstillstånd påverkas) och kinetiska effekter (d.v.s. vilka sorts aggregat som bildas i en lösning som initialt innehåller fria proteiner, samt hur snabbt dessa aggregat bildas). Som komplement till datorsimuleringarna utvecklar vi även analytiska räknemetoder, med vars hjälp relativt stora system kan studeras i frånvaro av trängselpartiklarna.

Jonas Wessén, Maj 2014