

Populärvetenskaplig sammanfattning på svenska

Kroppens funktioner utförs till stor del med hjälp av proteiner, exempel på dessa funktioner är allt från att röra på sig till matsmältning och försvara oss mot infektioner. Genom att studera proteiner och hur de interagerar med varandra och andra molekyler i kroppen kan vi få en djupare förståelse för hur kroppen fungerar på en molekylär nivå. Genom denna förståelse kan vi också påverka kroppen när något går fel, t.ex. vid cancer när kroppens egna celler börjar växa okontrollerat. Att skapa ett nytt läkemedel är en lång och kostsam process som kan misslyckad vid många tillfällen under utvecklingsprocessen. Läkemedelskandidaterna kan till exempel sakna förmågan att tas upp i kroppen, de kan visa sig att de är giftiga eller inte binder tillräckligt hårt till sitt mål.

Proteiner består av kedjor av aminosyror med varierande längd, deras funktion bestäms delvis av sekvensen av aminosyror men även hur kedjan veckas. Kroppens alla proteiner byggs upp av 20 olika aminosyror som kombineras på olika sätt för att skapa den unika sekvensen av ett protein. En av de viktigaste funktionerna ett protein har i kroppen är förmågan att kunna binda andra proteiner eller molekyler, så kallade ligander. Som ett exempel på bindning har vi Hemoglobinet i våra röda blodkroppar som binder syre i lungorna för att sedan transportera syret till alla delar av kroppen. Läkemedel binder ofta också till olika proteiner för att delge sin läkande kraft. Ett exempel är antibiotikan tetracyclin som binder till ribosomen i bakterier. Där blockerar antibiotikan nya aminosyror att nå peptidkedjan som skapas där och ribosomen kan därigenom inte skapa nya proteiner.

Under mina doktorandstudier har jag undersökt olika aspekter av ligand bindning till ett protein vid namn Galectin-3. Detta är ett protein som är inblandat i en uppsjö funktioner i och runt cellen som t.ex. reglering av genuttryck och celldöd. Detta gör Galectin-3 till ett intressant mål för läkemedels intervention eftersom forskning har visat att Galectin-3 är inblandat i flertalet sjukdomsförlopp så som olika typer av cancer och lungfibros för att nämna några.

Isoterm titreringskalorimetri (ITC) och kärnmagnetisk resonans spektroskopi (NMR) har varit de två tekniker jag har använt för att studera bindnings-processen. ITC har jag använt för att bestämma hur starkt Galectin-3 binder till de olika ligander som ingått i arbetet. Utöver det får man information om den termodynamiska profilen för bindningen. Termodynamiken för bindning kan separeras i två komponenter, entalpi och entropi.

Entalpin säger hur mycket värme som tas upp eller avges vid bindningen. Entropin är ett mått på hur mycket ordningen ändras i systemet (protein, ligand och lösningsmedel). I den andra metoden, NMR, utnyttjar man de kvantmekaniska fenomenet spinn som kan liknas vid att det finns en liten magnet i atomkärnan. När man utsätter spinnen för ett starkt magnetfält kommer de att rikta sig med magnetfältet. Genom att manipulera dessa spinn med elektromagnetiska pulser kan man få dem att ändra riktning. Genom att sedan mäta med vilken hastighet spinnen riktar tillbaka sig till magnetfältet kan man få information om rörelser i proteinet som sedan kan relateras till entropin. Detta gör att man kan undersöka entropin med atomär upplösning tillskillnad från ITC där man endast får den totala för hela systemet. I dagsläget är NMR den enda metoden man kan bestämma dynamiken och entropin experimentellt på en molekylär nivå.

Mitt doktorand-arbete har gått ut på att undersöka olika aspekter av ligand-bindning till Galectin-3. Jag har delvis gjort ITC för flertalet ligander och undersökt hur bindingsstyrkan och den termodynamiska profilen ändras när man ändrar utseendet på liganden. I samband med detta arbete har vi hittat ligander som binder väldigt starkt. Dessa Ligander binder med en fördelaktig entalpi men en entropi som bidrar negativt till bindningen. Jag har med hjälp av NMR undersökt entropi skillnader mellan olika galectin-3 ligand komplex. och med hjälp av samarbetspartners som har simulerat bindningen undersökt samspelet mellan skillnaden i konformationell entropi och lösnings entropin. I detta fallet väger den konformationella entropin tyngre för att bestämma den totala entropiskillnaden. Jag har även arbetat med att på samma sätt som för proteinet försöka karaktärisera dynamiken och entropin för liganden. En del av mitt arbete har gått ut på att undersökt med vilken hastighet liganden binder till och släpper proteinet och korrelerat det till bindingsstyrkan för liganden. Där ser vi att hastigheten som liganden binder in med ändras inte mycket med bindingsstyrkan utan det är framförallt hastigheten som liganden lämnar proteinet som minskar när bindingsstyrkan ökar. Sist har jag undersökt mekanismerna för ligand bindning. Många proteiner genomgår en ändring i struktur när de binder en ligand. För vissa proteiner kan man se att proteinet ibland antar den ligand bundna strukturen även när liganden inte är närvarande. Detta leder till frågan vad som sker först, ligand bindningen eller den strukturella ändringen? Vi har visat att för Galectin-3 som binder till laktos sker den strukturella ändringen huvudsakligen efter att laktosmolekylen har hittat till bindningsätet.

Förhoppningen är att denna detta arbetet ska kunna användas som en pusselbit för att få en djupare förståelse för de underliggande drivkrafterna och mekanismerna i ligandbindning till proteiner. Detta i sin tur kan leda till att man på ett effektivare sätt ska kunna designa ligander som specifikt binder ett visst mål i kroppen och som dessutom ger den önskade effekten.