

# Matematiska modeller ett kraftfullt verktyg

Snabbare, betydligt enklare och med stor noggrannhet kan man nu titta på molekyler på ett nytt sätt. Datorer matade med nya typer av beräkningsmodeller är mycket användbara för att förutse och förstå grundläggande biologiska processer både hos sjuka och friska människor på molekylär nivå och är ett kraftfullt verktyg i jakten på nya läkemedel.

En del av Johan Åqvist forskning handlar om G-protein kopplade receptorer. Dessa receptorer har en central roll i hur cellen interagerar med sin omgivning och är därför också av stort intresse inom läkemedelsutveckling. Hur dessa receptorer ser ut, binder och interagerar med omgivande molekyler har använts för att utveckla cirka en tredjedel av alla de läkemedel som finns på marknaden idag. Men trots stort farmakologiskt intresse och intensiv forskning känner man bara till strukturen för 30 receptorer, trots att människan har cirka 1000. Det beror delvis på att de är membranproteiner och svåra att kristallisera - en förutsättning för att få fram en tredimensionell struktur. Även receptorernas två möjliga tillstånd, ett aktivt och ett inaktivt, försvårar kristallbildning. Men nu med forskargruppens egenframtagna beräkningsmetod blir det både snabbare och betydligt enklare att kartlägga nya strukturer – och det direkt i datorn.

– Vår beräkningsmodell har visat sig väldigt användbar inom flera områden. Till exempel kan nya läkemedelskandidater med störst potential förutses betydligt tidigare och mer selektivt med vår metod, säger Johan Åqvist, professor vid Institutionen för cell- och molekylärbiologi, vid Uppsala universitet.

Datorsimuleringar inom läkemedelsutveckling både kompletterar och i viss utsträckning ersät-

ter tidigare, mer komplicerade och tidskrävande metoder. Momentet att försöka uttrycka genetiskt modifierade receptorer i levande celler kan nu i vissa fall hoppas över. Mutationer görs direkt i datorn för att sen kan effekten på bindningen till en receptor beräknas med hög noggrannhet, och på vis kan man förutsäga hur bra en kandidat är, effekten av vissa punktmutationer, eller om en tredimensionell strukturmodell av molekyler är korrekt eller ej. Beräkningsmetoden som forskargruppen tagit fram är också så pass generell att den kan användas för att studera alla möjliga proteiner, till exempel så studerar de proteinsyntesen med datorsimulering.

– Vi tittar på den unika ribosomen, det maskineri som tillverkar nya proteiner. Med ett stort antal datorsimuleringar kan vi beräkna molekylers rörelse och energier, och på så vis har vi kunna visa de strukturförändringar som är avgörande för att den här processen ska fungera, berättar Johan Åqvist.

Att förstå komplexiteten i kemiska system och kunna översätta struktur till funktion är fundament för Johan Åqvists forskning. Både den friska och den sjuka cellen är av intresse. De forskar också på köldadapterade enzymer, som exempelvis finns i fiskar och bakterier som lever i väldigt kalla vatten. Med en ny metod kan de bestämma hur den kemiska reaktionshastigheten varierar med temperaturen och beräkna den direkt från en struktur. I de flesta projekt befinner man sig i gränslandet mellan biologi, kemi, matematik och fysik. Att det sträcker över flera vetenskapsområden är något Johan Åqvist uppskattar mycket, och han är glad att han hamnade där han gjorde.

– Att jag som teknisk fysiker hamnade här var nog mycket en slump. Det var på 1980-talet institutionen gick ut och medvetet rekryterade tekniska fysiker. Vi var ett gäng som träffades på lördagmornar för att lära oss molekylärbiologi. Jag minns det var tätt dimma för alla rökte, men annars var det en väldigt bra miljö att bli introducerad till ett nytt forskningsfält. Och det vi gör idag är efterfrågat från många olika håll, säger han och tillägger att just datormodellering av komplexa kemiska system tilldelades Nobelpriset 2013.

