

Starka strukturer

hos såväl spindelväv som sjukdomsproteiner

I över tjugofem års tid har professor Stefan Knight intresserat sig för hur proteiner kan kopplas ihop till trådar och fibrer, och hans forskning handlar om bland annat spindeltråd, bakteriehår och amyloidsjukdomar som till exempel Alzheimers, Parkinsons sjukdom och diabetes typ-2. Genom att förstå de grundläggande biologiska processerna hoppas hans forskargrupp hitta nya tillämpningar inom medicin, bland annat nya sätt att behandla Alzheimers och bakteriella infektioner.

Hur olika proteinkomplex är konstruerade, hur de byggs upp och hur de binder till olika ytor och till olika så kallade receptorer är värdefull kunskap i jakten på nya sätt att behandla bakteriella infektioner. De senaste tjugo åren har han studerat de hår, så kallade fimbrier, som bakterier har för att kunna fästa på en cellyta och som finns i exempelvis halsen eller i urinvägarna – en förutsättning för att kunna orsaka en halsinfektion eller en urinvägsinfektion. Genom att störa bakteriernas initiala vidhäftning hoppas de hitta nya sätt att förhindra infektion.

– Vi har tidigare inte haft några bra metoder att direkt studera fimbrier på ytan av bakterier, men nu kan vi ta fram specifika antikroppar mot olika sorters fimbrier så att vi kan se var och när en bakterie använder dem under ett sjukdomsförlopp. Något vi senare hoppas kunna använda i diagnostik och kanske även för utveckling av vaccin, berättar Stefan Knight, professor vid Institutionen för cell- och molekylärbiologi vid Uppsala universitet. Tillsammans med kollegor vid New York University har de nu börjat använda en musmodell för att titta på hur en bakterie som orsakar urinvägsinfektioner använder sina fimbrier.

Även spindeltråd intresserar Stefan Knight och att kartlägga hur den starka spindeltråden blir till och utsöndras. Trådarna är oerhört starka – starkare än stål, men mycket mer elastiska. En tråd tjock som en blyertspenna kan hålla en jumbojet, berättar han och det är inte alls osannolikt att Spindelmannen kan stoppa tåg med hjälp av sin spindeltråd. Nu håller han dock på och lämna över till forskare inom materialkemi så de får fortsätta undersöka vad som ger elasticitet och vad som ger styrka. Målsättningen är att i stor skala kunna producera spindeltråd eller nya material baserade på spindeltråd utan att använda sig av spindlar.

En annan del av Stefan Knights forskning handlar om att undersöka en proteinomän som skyddar mot amyloidbildning - ett forskningsprojekt med direkt koppling till Alzheimers sjukdom.

Vi har tidigare bestämt den tredimensionella strukturen av proteinet, och har en hypotes om hur det fungerar som är kompatibel med ett antal observationer, säger Stefan Knight.

– För att komma vidare behöver de nu strukturer som visar hur proteinet binder till amyloid. En flaskhals för alla struk-

turbiologer är ofta arbetet med att få kristaller av det rena proteinet. Kristaller krävs för att bestämma en struktur och många gånger tar det tid, ibland flera år, och då krävs både tålamod och uthållighet. I strukturen gömmer sig värdefull information, både hur proteinet ser ut på aminosyranivå, men det ger också vägledning i hur det fungerar och interagerar med andra molekyler och ämnen.

– Känslan att vara först i världen med att se hur en proteinmolekyl ser ut är enorm, säger Stefan Knight, men tillägger att det är betydligt svårare idag då så många strukturer redan är lösta jämfört med när han började sin forskning för tjugofem år sen. Idag finns över 100 000 strukturer i databasen PDB.

Röntgenkristallografi och andra diffraktionsbaserade tekniker (SAXS, fiberdiffraktion) kombineras med molekylärbiologi, biofysik och biokemiska beräkningsmetoder.

– Det är en hel del matte, men framförallt en härlig blandning av fysik, matte, kemi och även biologi och medicin. Just medicin är något som alltid har intresserat mig. Och möjligheten att bidra till att lösa ett medicinskt problem, det är en viktig drivkraft i min forskning, säger Stefan Knight.