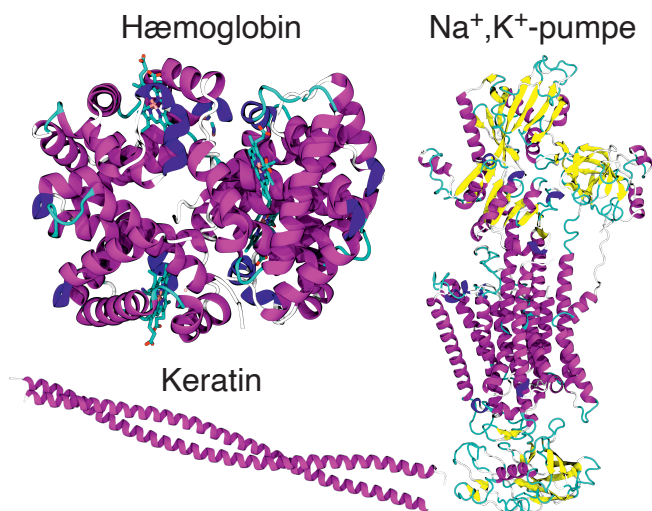


# Når atomerne bliver synlige – Kan vi simulere os til et bedre helbred?

Luise Jacobsen, Institut for Fysik, Kemi og Farmaci, Syddansk Universitet

## Fra muskler til molekyler: Hvad er proteiner?

Når man snakker om proteiner, tænker de fleste på dem, vi skal spise for at opbygge muskler. Nogle husker endda, at det har noget med aminosyrer at gøre. Det er faktisk ikke helt forkert. Et protein er nemlig en kæde af aminosyrer, der baseret på aminosyrernes egenskaber og rækkefølge folder sig i en bestemt konformation, som kan udføre en eller flere unikke opgaver. Men proteiner er langt fra kun til for, at vi kan spise dem, de er nanoskopiske biologiske maskiner, der sørger for at levende organismers kroppe fungerer. Der er utallige funktioner udført af proteiner, for eksempel binder hæmoglobin ilt og fører det med blodet rundt til kroppen, ion-pumper og -kanaler sørger for, at elektriske signaler føres gennem nervebanerne til vores hjerne og keratin opretholder styrken og beskyttelsen af vores, hår, negle og hud. Eksempler på disse proteiner kan ses i figur 1.



**Figur 1.** Eksempler på proteiner. Disse proteiner kan undersøges nærmere på hjemmesiden [1] ved at søge på deres pdb ID: hæmoglobin (pdb 1shr), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-pumpen (pdb 7e1z) og keratin (pdb 6ec0).

For di proteiner er nanoskopiske, det vil sige  $10^{-9}$  m, kan de ikke ses med et klassisk lysbaseret mikroskop. Specielle tekniker som atomar kraftmikroskopi eller kryo-elektronmikroskopi kan give et stilbillede af et proteins konformation, men hvis man vil undersøge dynamikken af et protein og dets interaktioner med andre molekyler, skal helt andre tekniker i brug.

## Simuleringer: En rejse ind i det usynlige

Med molekylær dynamiksimuleringer kan man undersøge, hvordan proteiner opfører sig over tid helt ned på atomniveau. Desuden kan man placere proteinet i dets fysiologiske korrekte miljø, for eksempel i en cellemembran omgivet af vand med den korrekte ionkon-

centration og ved det rette tryk og temperature. Figur 2 viser opsætningen af et klassisk simuleringssystem.

Princippet bag molekylær dynamiksimuleringer er simple: hvert atom er beskrevet som en klassisk kugle, der interagerer med alle de andre kugler (atomer) i systemet baseret på foruddefinerede interaktionstyper, fx elektrostatiske og Van der Waals-interaktioner eller intra-molekylære interaktioner, som følge af kovalente bånd mellem atomerne. Baseret på den potentielle interaktionsenergi, kan atomernes øjeblikkelige acceleration bestemmes og udnyttes til numerisk at opdatere deres position. Gøres dette gentagende gange fås en simulering af systemet, altså et indblik i dets dynamik.

Den største begrænsning ved molekylær dynamiksimuleringer er deres små tids- og størrelseskalaer (mikrosekunder og nanometer). Et typisk system indeholder hundredtusindvis af atomer, som skal have deres potentielle energi og acceleration beregnet i hvert tidskridt. Tidskridtet er desuden kun få femtosekunder ( $10^{-15}$  s), fordi atomer, i særdeleshed hydrogenatomer, bevæger sig så hurtigt, at deres bevægelser ikke ville kunne beskrives ved større tidskridt. For at opnå bare 1  $\mu$ s simulering skal atomernes position derfor opdateres omkring 500 mio. gange. Derfor udføres disse simuleringer typisk på supercomputere eller kraftige grafikkort.

Førhen var et andet stort problem, at der kun var et begrænset antal proteinstrukturer eksperimentelt bestemte og tilgængelige på den anerkendte database *Protein Data Bank* [1]. Simuleringsstudier af biologiske fænomener var derfor begrænset til disse kendte proteinstrukturer. Men den kunstige intelligens AlphaFold [2], som udvikledes af de forskere, der modtog Nobelprisen i kemi 2024, tilbyder en softwarebaseret tilgang til at forudsige proteiners struktur, og har udvidet det tilgængelige proteinkartotek fra omkring 200.000 til mere end 200 mio. proteiner. Simuleringsbaserede studier rettet mod en lang række sygdomme og biologiske mekanismer ligger derfor for vores fødder.

## UCP1 øger fedtforbrændingen

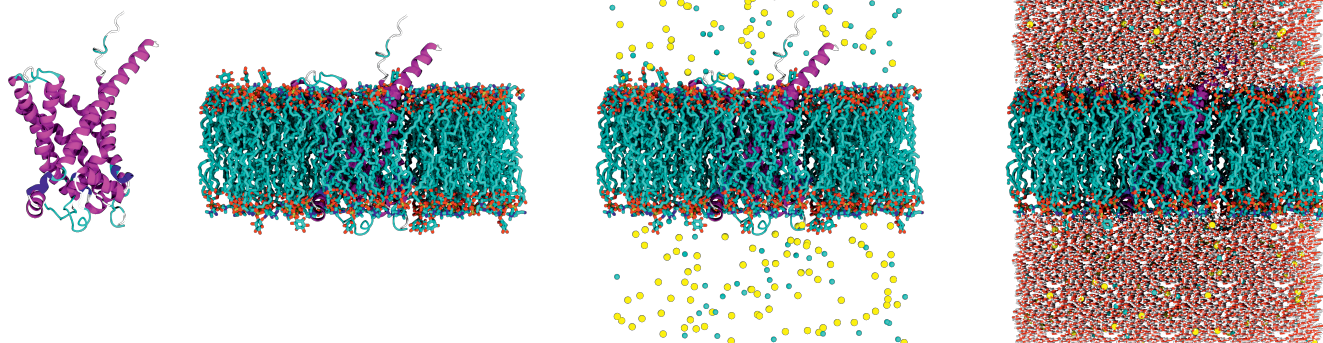
I løbet af min ph.d. har jeg anvendt simuleringer til at undersøge proteinet Uncoupling Protein 1 (UCP1). UCP1 har den specielle egenskab, at når det aktiveres af fedtsyrer, så afkobles det elektrokemiske potential i mitokondrier, som ellers bruges til at producere ATP. ATP er det molekyle, der sørger for energi til langt de fleste processer i vores krop. Potentialet bliver simpelthen spredt som varme til det omliggende væv. For at holde trit med den nødvendige ATP-produktion må de mekanismer, der opbygger potentialet arbejde mere, hvilket øger forbrændingen. Derfor er medicinsk aktivering af UCP1 et oplagt mål for fremtidig fedmebehandling.

Modeller protein

Tilføj membran

Tilføj ioner

Tilføj vand



**Figur 2.** Klassisk opsætning af et simuleringssystem, hvor proteinet er indlejret i en membran og omgivet af vand med ioner. Den store størrelse af biologiske simuleringssystemer skyldes, at titusindvis af vandmolekyler skal tilføjes for at opnå fysiologisk realisme.

Det store problem er, at man ikke vidste, hvordan fedtsyrer interagerer med og aktiverer UCP1. I løbet af min ph.d. har jeg ud fra simuleringer bestemt og kvantificeret unikke interaktionsmønstre mellem UCP1 og fedtsyrer. Jeg har desuden beskrevet, hvordan disse interaktioner funktionelt set kan lede til afkobling af det elektrokemisk potential [3, 4].

UCP1 er kun ét af mange proteiner relateret til sygdom, der nyder gavn af simulering. I Himanshu Khandelia Group (hkgroup.sdu.dk) på Syddansk Universitet har vi desuden for nyligt studeret proteiner relateret til reparation af kræftceller og behandling af depression. Simuleringer bringer os tættere på at forstå sygdomme – atom for atom – og muliggør nye behandlinger, der tidligere virkede uopnåelige.

### Litteratur

- [1] H. M. Berman m.fl. (2000) “RCSB Protein Data Bank”, *Nucleic Acids Research*, bind **28**, side 235–242. ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)).
- [2] J. Jumper m.fl. (2023) “Highly accurate protein struc-

ture prediction with AlphaFold”, *Nature*, bind **596**, side 583–589.

- [3] L. Jacobsen m.fl. (2023) “ATP-Bound State of the Uncoupling Protein 1 (UCP1) from Molecular Simulations”, *Journal of Physical Chemistry B*, bind **127**, side 9685–9696.
- [4] L. Jacobsen m.fl. (2025) “A Novel Model for Proton Transport by Uncoupling Protein 1”, *Protein Science*, bind **34**, side e70357.



Luise Jacobsen er ph.d.-studerende ved Syddansk Universitet, hvor hun forsker i biologiske mekanismer ved brug af molekylær dynamik-simuleringer.

## Mindeord for Henning E. Jørgensen

Erik Høg, Niels Bohr Institutet, Københavns Universitet

Henning Elo Jørgensen var født den 16. januar 1938 og blev revet bort efter få dages sygdom den 23. november 2010, men vi er mange, der stadig husker ham som en samlende skikkelse ved Astronomisk Observatorium [1] gennem mange år. Det har længe naget mig, at intet findes om Henning, når man søger på nettet, ingen nekrolog eller anden omtale, skønt han betød så meget for os i lange tider.

Henning blev student fra Nykøbing Katedralskole på Falster i 1956, den skole, hvor jeg blev student i 1950. Han studerede matematik, fysik, kemi og astronomi ved Københavns Universitet fra 1956 og blev “cand.mag. et mag.scient.” med astronomi som hovedfag i 1963.

Henning blev ansat ved Københavns Universitet i 1965, fik kontor på Østervold Observatorium og blev

udnævnt til professor i “astronomi med særligt henblik på astrofysik” i 1982. Han underviste og forskede i astrofysik med særlig interesse først i stjerners fysik og senere i galakser og kosmologi og skrev lærebøger til undervisningen. Han er forfatter og medforfatter til videnskabelige publikationer i tiden 1967–2008.

Henning var bestyrer af Astronomisk Observatorium