



STIFTELSEN *för*
STRATEGISK FÖRSKNING

Ingvar Carlsson Award 4 - 2012

Sammanfattning av projekten



Daniel Aili, Linköpings universitet

Projekt: Hybrida nanomaterial för regenerativ medicin

Många av de material som finns i naturen bildas genom så kallad självassociation. Det innebär att många svaga krafter inom och mellan de minsta komponenterna samverkar. På så sätt kan nanometersmå byggstenar bilda komplicerade strukturer och material. Detta är en förutsättning för allt liv. Forskningen inom det här projektet handlar om att utveckla nya nanostrukturer som både kemiskt och storleksmässigt liknar livets byggstenar och som kan självassociera till syntetiska material. Tillämpningarna finns inom regenerativ medicin, diagnostik och kontrollerad läkemedelsfrisättning. Proteinliknande komponenter som självassocierar till tunna fibrer och nätverk av fibrer är särskilt intressanta. De kan bilda material som liknar vävnaden mellan kroppens celler och som kallas den extracellulära matrisen. Denna matris är en blandning av proteinfibrer och långa trådar av olika sockerarter som cellerna bildar. Den skyddar cellerna från stötar, ger dem något att växa på och hjälper dem att bilda organ och att kommunicera med sin omgivning. En konstgjord matris skulle kunna användas för att återskapa skadad vävnad eller organ.



Pontus Almer Boström, Karolinska Institutet

Projekt: Molekylära mekanismer för hur träning skyddar mot diabetes

Hjärt-kärlsjukdom och typ 2 diabetes orsakar huvuddelen av alla dödsfall i västvärlden. Även om viktiga framsteg har gjorts avseende förståelsen av sjukdomarna, har få nya läkemedel identifierats sedan 70-talet. Det är välbeskrivet att träning motverkar i princip alla steg i sjukdomsutvecklingen vid hjärt-kärlsjukdom och diabetes, men vi vet väldigt lite om hur det faktiskt går till. Pontus Almer Boström har tidigare identifierat ett träningshormon som utsöndras från muskel och som kallas Irisin. Detta hormon påverkar fettväven gynnsamt och har visat sig skydda möss mot diabetes. Målet med denna forskning är att använda Irisin och liknande proteiner för att behandla fetma och diabetes hos människa.



Olov Andersson, Karolinska Institutet

Projekt: Läkemedelsscreen i sebrafisk för ny behandling av diabetes

Studierna ska utröna vilka signaler celler skickar mellan varandra vid bildning av insulinproducerande celler. Resultaten kan bli en viktig pusselbit för framtida behandlingar av diabetes, till exempel genom att hitta läkemedel som kan sätta igång nybildning av de insulinproducerande betacellerna. I projektet används sebrafisk. Fiskar utvecklas från ägg och hos vissa arter är både ägg och embryon genomskinliga, vilket gör att det är väldigt lätt att studera dem med hjälp av ett mikroskop. Embryon från sebrafiskar är genomskinliga, och eftersom sebrafiskens genetiska kod också är känd utgör de en värdefull modell för studier av embryonal utveckling. Dessa fiskar har oftast bara en uppsättning av organstrukturer, till exempel finns det bara en gruppering av insulinproducerande celler i bukspottskörteln. Detta underlättar studier av hur betaceller bildas i embryon, samt hur nya betaceller kan bildas efter en skada som liknar typ 1 diabetes i människa. Typ 1 diabetes behandlas idag med dagliga injektioner av insulin, vilket medför både praktiska problem och biverkningar av höga doser insulin. Allt fler i vårt samhälle drabbas av diabetes och det behövs därför forskning kring uppkomsten av denna sjukdom, samt nya effektiva behandlingsmetoder. Det går snabbt att undersöka tusentals läkemedel på sebrafisk med diabetes. Forskarna har nu testat 7500 läkemedel och funnit ett 30-tal som har en positiv effekt och som nu ska undersökas i detalj. Förhoppningsvis fungerar samma läkemedel för sebrafisk och människa.



Carl Caleman, Lunds universitet

Projekt: Strukturförändringar inducerade av korta röntgenpulser

Undersökningar av biologiska molekylers struktur sker idag till stor del med hjälp av tekniken röntgenkristallografi. Tekniken bygger på att molekylen som ska studeras, till exempel ett protein, kristalliseras. Ett stort antal identiska molekyler sitter då ordnade i ett tredimensionellt mönster så att de bildar en kristallstruktur. Kristallen placeras i en röntgenstråle och en bild av kristallen genereras. Flera av stegen i röntgenkristallografi är svåra, och ibland omöjliga, att utföra. Ett av de största problemen är att det är svårt att skapa tillräckligt stora kristaller av vissa typer av biomolekyler. En teknik som tillåter strukturbestämning av väldigt små kristaller skulle alltså vara till stor nytta. Caleman har nyligen visat att man med hjälp av en mycket kort och intensiv röntgenpuls kan generera en bild från proteiner i mycket små kristaller och sedan bestämma strukturen. Dessa kristaller är för små för att kunna användas vid konventionella röntgenkällor, men med hjälp av röntgenpulser från så kallade röntgenlaseranläggningar har man kunnat generera bilder av tillräckligt hög kvalitet för att lyckas bestämma strukturen av proteinet i provet. Ett prov placerat i en intensiv röntgenlaserstråle kommer att joniseras så kraftigt att det slutligen exploderar. En av de största utmaningarna med strukturbestämning av proteiner med hjälp av röntgenlaser är därför strålskadan. För att nå atomär upplösning i ett sådant experiment är det nödvändigt att förstå och hantera strålskadan orsakad av röntgenstrålen. Målet med detta projekt är att genom experiment på biologiska prover skaffa bättre kunskap om strålskada från dessa röntgenlaserstrålar. Detta kan ge bättre avbildningar av molekyler i framtiden.



Jens Carlsson, Stockholms universitet

Projekt: Datorbaserad prediktion av GPKR-strukturer och ligander

Datorberäkningar är ett kraftfullt verktyg för att förstå biomolekyler struktur och funktion. En av de viktigaste typerna av biomolekyler är proteiner. Genom att kartlägga sambandet mellan struktur och funktion för proteiner ökar förståelsen för hur biokemiska processer fungerar. Informationen kan användas inom medicinen. Av särskilt intresse är datormodeller som kan identifiera små molekyler, så kallade ligander, som binder till proteiner. Modern läkemedelsutveckling är ofta fokuserad på att finna ligander som binder till ett visst protein och därigenom hämmar eller förändrar dess aktivitet. En fördjupad kunskap om hur ligander binder till proteiner kan också ge viktiga ledtrådar till hur biokemiska processer fungerar. Forskningsprojektet fokuserar på G-protein-kopplade receptorer, GPKRer, en grupp av proteiner som sitter i cellens membran. Dessa proteiner är ansvariga för huvuddelen av all kommunikation över cellmembranet och har därför varit enormt viktiga för läkemedelsutveckling. Nästan 30 procent av alla läkemedel verkar genom GPKRer. Strukturerna för flera GPKRer har nyligen blivit kända. Med högupplösta GPKR-strukturer kan nya läkemedelskandidater identifieras med hjälp av datoralgoritmer. Projektet fokuserar på den molekylära dockningsmetoden, som genom effektiva sökalgoritmer försöker finna små molekyler med en struktur som kompletterar proteinets yta. Med denna metod kan man med hjälp av dagens kraftfulla datorer genomsöka databaser med miljontals små molekyler för att finna nya ligander. Ett litet antal molekyler väljs sedan ut från dessa beräkningar och testas experimentellt. Tekniken kan därigenom effektivisera den mycket kostnadskrävande processen att utveckla ett läkemedel eftersom den kan reducera antalet molekyler som måste utvärderas experimentellt.



Andreas Dahlin, Chalmers tekniska högskola

Projekt: Elektrokemiska Portar i Vätskefyllda Nanokanaler

Målet med det här projektet är att konstruera dörrar, eller snarare filterliknande galler, i en vätskemiljö som består av nanokanaler. Dessa vätskeportar är alltså ungefär tio miljoner gånger mindre än vanliga dörrar. I stängt tillstånd ska de endast släppa igenom mycket små molekyler och joner, medan passagen blockeras för alla större objekt. Samtidigt ska portarna kunna öppnas och stängas med hjälp av vanlig elektronik, vilket gör det möjligt att släppa igenom större molekyler. Portarnas mekanism är baserad på elektrokemisk kontroll av fasomvandlingar hos polymerer som är förankrade på vätskekanalernas väggar. Portarna i vätskekanalerna gör det möjligt att kontrollera innehållet i volymer så små som en attoliter, vilket är ungefär en miljon gånger mindre än en cell i kroppen. I en så liten volym kommer en enda molekyl att motsvara en väldigt hög koncentration. Detta får intressanta konsekvenser för kemiska reaktioner. Tanken är att portarna kan användas för att med hjälp av elektronisk kontroll filtrera bort vissa molekyler samt göra det möjligt att fånga in enstaka molekyler och partiklar. Genom att styra över flera olika portar kan innehållet i väldigt små vätskevolymer kontrolleras och blandas. Detta gör det möjligt för forskare att studera enstaka molekyler och de kemiska reaktioner de deltar i. I det långa loppet kan portarna även vara till hjälp för sjukdomsdiagnostik, läkemedelsutveckling och andra medicinska tillämpningar.



Alexander Eiler, Uppsala universitet

Projekt: Utforskning av bioteknologiska resurser från sodasjöar

Bioteknologi är idag ett nyckelredskap vid bland annat läkemedelsframställning och kemikalieproduktion. Biotekniska tillämpningar som utvecklats från mikroorganismer och deras enzym är utmärkta kandidater för att ersätta kemiska processer och göra hela industrisektorer mer hållbara med avseende på resurser och miljö. Det slutgiltiga målet för den här forskningen är att möta utmaningar för till exempel hållbar matproduktion, nya industriella material och nya läkemedel. Enzym är biologiska katalysatorer som utan att själva förbrukas möjliggör olika reaktioner. Övrigt är att biokatalysatorerna som används idag kommer från undersökning av mindre än 0,1 procent av de bakterier som kan odlas i laboratorium. Här föreslås en helt annan forskningsstrategi för att komma åt den stora resurs som finns hos den naturliga mikrobiella mångfalden. Denna nya strategi är metagenomik, som går ut på att kartlägga gener och även titta på organismer som inte växer i laboratorium men vars gener kan flyttas till en värd som man kan odla i laboratoriemiljö. Metoden har redan används för att identifiera nya lovande biokatalysatorer. Projektet kommer att utveckla verktyg för att utvinna information om enzymer hos den mikrobiella mångfalden i alkaliska saltvattensjöar. Dessa sjöar är särskilt intressanta för bioteknologiska applikationer för industrin av flera orsaker: pH-värdet i olika sjöar varierar och inom en sjö kan variationen över ett år vara markant. Men också ett åskväder som leder till att sötvatten kommer in i systemet kan minska pH-värdet och få temperaturen att sjunka betydligt inom loppet av några timmar. Sjöarna är ett av de mest produktiva akvatiska systemen på vår planet. I ljuset av egenskaperna hos dessa sjöars levande och icke levande omgivning representerar de en stor möjlighet för nya bioteknologiska applikationer.



Johan Flygare, Lunds universitet

Projekt: Kartläggning av nya signalvägar för behandling av anemi

En miljard människor lider av blodbrist, anemi. Några av de drabbade kan behandlas med läkemedel baserade på hormonet Erythropoietin. Men läkemedlet fungerar tyvärr dåligt om blodbristen är orsakad av brist på den typ av celler i benmärgen som bildar röda blodkroppar. Cellerna kallas erythroblaster. Det finns därför ett stort behov av nya läkemedel mot blodbrist som verkar genom nya mekanismer för att öka produktionen av erythroblaster. Målet i detta projekt är att identifiera potentiella måltavlor för en ny klass av läkemedel. Med hjälp av screeningförsök ska forskarna identifiera gener som är inblandade i produktion av erythroblaster. En del av dessa försök kommer att genomföras på möss med en genetisk defekt som orsakar allvarlig brist på erythroblaster. I människor är motsvarande genetiska defekt associerad med sjukdomen Diamond-Blackfan anemi, vilket är en mycket allvarlig blodbrist som idag saknar en tillfredsställande behandling. Genom att blockera genernas funktion hoppas forskarna kunna bota blodbrist hos möss. Ett annat syfte är att hitta kemiska ämnen som kan stimulera produktion av erythroblaster. Tusentals biologiskt aktiva substanser ska screenas för att identifiera fungerande ämnen som sedan ska testas på möss. Resultaten kommer att öka förståelsen för vilka faktorer som stimulerar bildandet av erythroblaster. Denna kunskap kommer i ett senare skede att utgöra grunden för utveckling av nya läkemedel mot de former av blodbrist som idag saknar bra behandling.



Maths Karlsson, Chalmers tekniska högskola

Projekt: Struktur och dynamik i material för rena energitillämpningar

Väte är det vanligaste grundämnet i universum och det spelar en nyckelroll inom ett flertal teknologier och material. Ett exempel är bränsleceller, som producerar elektricitet genom att omvandla vätgas och syre till vatten. Ett annat är material som kan lagra vätgas som bränsle till dessa apparater. Bränslecellen, i kombination med effektiv lagring av väte, är en av de mest lovande teknologierna för miljövänliga tillämpningar och därmed för ett mer hållbart samhälle. Det har dock visat sig svårt att kommersialisera teknologin på grund av ett flertal materialtekniska problem. För bränsleceller, som fungerar genom att väteatomers kärnor, protoner, rör sig genom en så kallad elektrolyt, har det varit svårt att utveckla elektrolyter med tillräckligt hög protonledningsförmåga. För lagringsmaterialen har det varit svårt att uppfylla krav på hög densitet och snabb absorption av väte vid praktiska förhållanden av tryck och temperatur. För att lösa dessa problem är det nödvändigt att ha en grundläggande förståelse om hur protonerna rör sig, dynamiken, samt hur dynamiken beror på materialets struktur. Den nuvarande förståelsen om struktur och dynamik är dock begränsad och det återstår därför mycket grundforskning innan man kan skraddarsy nya material med önskade egenskaper. Syftet med forskningen är att öka förståelsen av strukturer och av protonernas rörelser i några av de mest lovande protonledande elektrolyterna och vätelagringsmaterialen. Den planerade forskningen är huvudsakligen av experimentell karaktär, där de primära verktygen innefattar neutron- och synkrotronljusspridningstekniker samt vibrationsspektroskopi.



Olle Lundh, Lunds tekniska högskola

Projekt: Utveckling och tillämpning av laserbaserade acceleratorer

Projektet syftar till att utveckla en ny, laserbaserad källa för ultrakorta och mycket intensiva pulser av högenergetiska elektroner. En mycket viktig tillämpning av energirika elektroner är produktion av röntgenstrålning och med röntgenstrålningen går det att till exempel att undersöka mycket snabba kemiska reaktioner. Partikelacceleratorer har under lång tid varit ett mycket viktigt redskap inom naturvetenskap och teknik. I konventionella accelerators begränsas den elektriska fältstyrka som kan användas av risken för elektriska överlag. För att nå höga energier tvingas man därför accelerera över långa sträckor, vilket leder till stora och kostsamma anläggningar. Detta projekt presenterar ett alternativ utan dessa begränsningar. Vid laboratoriet i Lund genereras laserpulser med ca 30 femtosekunders varaktighet och upp till 40 terawatt i topp effekt. När sådana pulser fokuseras uppnås extrem ljusintensitet. Atomer, till exempel i en gas, som träffas av sådana pulser joniseras i princip omedelbart och huvuddelen av laserpulsen växelverkar därför med ett plasma, bestående av fria negativt laddade elektroner och positivt laddade joner. Elektronerna trycks snabbt undan av laserpulsen, medan de tyngre jonerna förblir väsentligen stilla under den korta tid laserpulsen varar. Detta leder till en kraftig laddningsseparation med mycket starka elektriska fält. Möjligheten att använda dessa extremt starka elektriska fält för att accelerera laddade partiklar till höga energier på mycket kort sträcka utgör grunden för den forskning som planeras i projektet. Med intensiva laserpulser kan fältstyrkor som är mycket högre än i konventionella accelerators uppnås, vilket medför att accelerationssträckan kan minskas med motsvarande faktor.



Anna Martinelli, Chalmers tekniska högskola

Projekt: Struktur och dynamik i jonvätskebaserade elektrolyter

En av samhällets stora utmaningar är att gå över till hållbara energisystem med hjälp av nya och gröna teknologier. Ett miljövänligt alternativ är bränslecellen som kan omvandla kemisk energi till elektrisk energi utan att på samma gång producera växthusgaser. Denna teknologi kan till exempel tillämpas i bilar och bussar, bärbara datorer eller mobiltelefoner. Dagens bränslecellsteknologi baseras på en så kallad polymerelektrolyt som verkar vid låga temperaturer och förbränner väte och syre. Den mest kända av dessa elektrolyter är Nafion som dock har nackdelar. Den kan endast användas vid begränsade temperaturer och det får till följd att behovet av katalysatorer ökar. Katalysatorer är ädelmetaller, till exempel platina, och det gör att det blir dyrt att tillverka bränslecellen. Jonvätskor skulle kunna utgöra alternativ till polymerelektrolyterna. Men för att fungera praktiskt behövs ofta ett fast material som går att forma. I det här projektet är målet att skapa jongeler som kan betraktas som ett fast material. Preliminära resultat visar att jongelerna kan ha önskvärda egenskaper. Forskningen går ut på att skapa nya koncept för elektrolyter och studera hur strukturen och dynamiken påverkas med hjälp av spektroskopiska metoder.



Roland Nilsson, Karolinska Institutet

Projekt: Systemmetabolism i normala och transformerade celler

Ett av problemen i många cancerbehandlingar är de inte är specifikt riktade mot cancerceller. Det innebär ofta att även vanliga, friska celler påverkas när man slår ut cancercellerna. Syftet i detta projekt är att hitta och bromsa enzym som verkar i cancerceller men som inte är så viktiga för andra celler. Alla levande celler har en ämnesomsättning där näringsämnen som socker och aminosyror tas upp och med hjälp av enzymer omvandlas till energi och byggmaterial. Celler som växer och delar på sig för att bilda nya celler kräver en ökad ämnesomsättning. Cancerceller tillhör denna kategori, och många cancerläkemedel fungerar just genom att bromsa enzym som är viktiga för den ökade ämnesomsättningen under celledning. Tyvärr sker celledning inte enbart i cancertumörer, utan också hos normala kroppsceller, till exempel i benmärgen och magtarmkanalen. Dessa celler drabbas därför ofta av biverkningar av cancerläkemedel. I det här forskningsprojektet utvecklar forskarna en metod som gör det möjligt att mäta aktiviteten hos hundratals enzymer i levande celler. Metoden innebär att mänskliga celler odlas på särskilda näringsämnen där vissa kolatomer i molekylstrukturen har fått en extra neutron i sin kärna. De blir då något tyngre och med en mätteknik som kallas massspektrometri, går det därför att avgöra var dessa tyngre kolatomer hamnar i cellen. Med hjälp av sofistikerade matematiska metoder går det därefter att räkna ut vilka enzymer som är aktiva i cellen. Med denna nya metod kan man systematiskt leta efter enzym som är speciellt viktiga för cancerceller, men som inte används i normala kroppsceller. Med nya försök blockeras sedan dessa enzym för att se om detta bromsar tillväxt av cancerceller, men lämnar normala celler oberörda. Resultaten kan få stor betydelse för utveckling av framtida cancerläkemedel.



Anna K Överby Wernstedt, Umeå universitet

Projekt: Viperin vs flavivirus: Mekanismer hos ett antiviralt protein

Flavivirus är en grupp av virus som sprids av mygg och fästingar. Denguevirus, gula febern virus och fästingburen encefalitvirus, TBEV, är exempel på virus som orsakar svår sjukdom hos miljontals människor över hela jorden varje år. Det finns ingen antiviral medicin för någon av dessa sjukdomar och att förhindra infektion genom att kontrollera populationen av mygg och fästingar är mycket svårt. Cellerna i människokroppen har utvecklat strategier för att förhindra virusväxt. Målet med detta projekt är att undersöka cellernas antivirala strategier, för att sedan kunna använda kunskapen för att utveckla antiviral medicin mot virus. TBEV används som ett modellvirus för andra flavivirus. En viktig komponent i cellens tidiga försvar är proteinet interferon. Det skickas ut som en alarmsignal till närliggande celler så att de kan förbereda sig på försvar mot virus. De andra cellerna startar därefter sitt antivirala program som i sin tur förhindrar virusets spridning. Överby Wernstedt har hittat en mycket viktig komponent, proteinet viperin, i detta antivirala program. TBEV är extremt känsligt för viperin och det utgör därför en bra modell för att studera viperins antivirala mekanism mer i detalj. Projektet ska bland annat identifiera vilka delar av viperin som är viktiga för aktiviteten samt undersöka hur lätt TBEV muterar för att undvika viperinets antivirala aktivitet.



Malin Wohlert (f.d. Bergenstråhle), Kungliga Tekniska högskolan

Projekt: Atomistiska simuleringar för design av nanocellulosamaterial

Cellulosa är den dominerande komponenten i växternas cellväggar och kan användas för framställning av papper, träfiberisolering, textilier, plast, lim, färg med mera. I cellväggen ligger cellulosa-molekylerna ordnade i små trådliknande strukturer, fibriller, bestående av endast ett fåtal molekyler och med en mycket liten tvärsnittsarea på endast några nanometer. Denna fibrillära trådliknande struktur har mycket goda mekaniska egenskaper och går att utvinna från all biomassa. Materialet kallas nanofibrillerad cellulosa. Sådana nätverksmaterial är både lätta och starka och det är dessutom möjligt att variera egenskaperna efter behov. Nya material som baseras på nanofibrillerad cellulosa är ett intressant alternativ till traditionella trä- och pappersprodukter. Då man bearbetar dessa fibriller bildar de nätverk där man har kontroll över designen nästan ner till atomär nivå.

I det här projektet ska forskaren utveckla modeller på atomnivå som kan användas för datorsimuleringar av materialens struktur och egenskaper. Sådana så kallade moleklyldynamiska datorsimuleringar har använts länge inom läkemedelsforskning men är relativt nya i materialdesign med cellulosa. Med hjälp av dessa studier ökar kunskapen om materialen och det blir lättare att justera för att få fram önskade egenskaper.