



Struktur-funktion studier af immunsystemet

Gregers Rom Andersen

Bygning 1872-436 mobil 30256646 email gra@mbg.au.dk



Vores projekter har som formål at bestemme strukturen af et protein eller et kompleks af proteiner og karakterise disse molekyler funktionelt. Vi studerer primært proteiner fra det extracellulære miljø med en funktion i det humane medfødte immunsystem (komplement systemet) og det adaptive immunsystem (antistoffer og deres receptorer). Eksempler på molekyler og interaktioner vi studerer er 1) genkendelse af IgE antistoffet af receptoren FcεRI på mast celler; 2) interaktionen mellem komplement C3 og integrin receptoren αMβ2 på fagocytter.

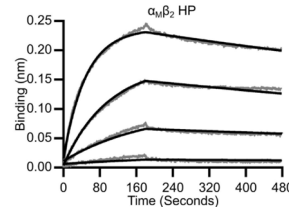
Vi udvikler også vores egne mini-antistoffer (lama nanobodies), med henblik på at kontrollere immunsystemet under feks inflammation og cancer. Vi samarbejder med danske og udenlandske biotek virksomheder om udvikling og karakterisering af antistoffer. På AU samarbejder vi med forskningsgrupper på Biomedicin, Engineering, og hospitalet for at karakterisere vores proteiner i celle baserede assays. For at forstå immunsystemet i hjernen samarbejder vi med neurobiologer på Harvard.

Et typisk bachelor projekt:

Udtryk af et nanobody i bakterier, oprensning og biokemisk karakterisering af interaktion med antigen vha kromatografi. Krystallisation af nanobody og dets antigen kompleks med robotter.

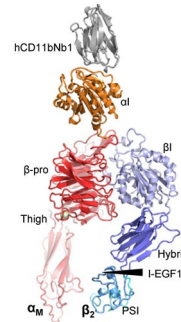
Et typisk kandidat projekt:

Udtryk og oprensning af rekombinant immun proteiner. Funktionelle biokemiske og celle baserede assays med flow cytometri. Biofysisk karakterisering af en protein-protein interaktioner med BLI. Struktur bestemmelse af protein-protein kompleks med krystallografi. Strukturel analyse med PyMOL



Bindingskurver for et nanobody som binder til αMβ2 receptor. Ud fra kurverne kan man bestemme $K_D=0.9$ nM.

Receptoren sidder på en sensor, som nedsænkes i opløsning med variabel nanobody koncentration



Krystalstrukturen af receptoren αMβ2 med nanobody bundet til. Celle-baserede assays viser at dette nanobody forøger aktiviteten af receptoren

Aktivering af receptoren kan være interessant i forbindelse med visse kræft typer

Hyppegt anvendte teknikker

Kromatografi: Alle vores projekter kræver anvendelse af kromatografi til at isolere helt rene proteiner. Det bliver du RIGTIG god til!

Biofysik: Vi anvender især Bio-layer interferometry til at bestemme dissociationskonstanten for protein komplekser. Dette er helt nødvendig for afgøre om feks et antistof kan anvendes in vivo

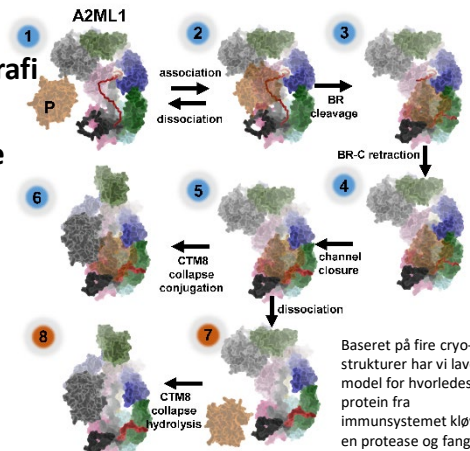
Strukturbestemmelse: Primært krystallografi og elektronmikroskopi. Man behøver ikke forstå teorien i detaljer (men det hjælper!)

Celle baserede assays: Sker primært i samarbejder med andre forskningsgrupper. Her anvendes feks flow cytometry og diverse typer af mikroskopi



Scan koden hvis du vil se vores publikationer

<http://www.bioxray.au.dk/~gra>



Baseret på fire cryo-EM strukturer har vi lavet en model for hvorledes et protein fra immunsystemet kløves af en protease og fanger proteasen, så en inhiberes. Samarbejde med Jan Enghild