

FAMY-AMYL-FAMY Norrbotten

2015

Forskarrapport

Projektledare:

Professor Elisabeth Sauer-Eriksson

Institutionen för Kemi

Umeå universitet

90187 Umeå

Tel: 090-7865923

Hemsida: <http://www.chem.umu.se>

E-mail: [elisabeth.sauer-eriksson@ umu.se](mailto:elisabeth.sauer-eriksson@umu.se)

Stabilisering av transthyretin strukturen för att förhindra bildandet av amyloidfibrer

Det är känt sedan en länge tid att den tetrameriska strukturen av transthyretin (TTR) måste först brytas ner till enskilda monomerer innan amyloidfibrer kan bildas. Att hitta små molekyler som binder till hormon-bindningsfickan i TTR och på så sätt förhindra att dessa monomerer bildas är en metod för att förhindra amyloidbildning. Vi har sedan flera år drivit flera samarbetsprojekt med mål att identifiera nya molekyler som binder och förhindrar TTRs nedbrytning till monomerer. Samarbetet inkluderar Drs. Anders Öhman (farmakologi och klinisk neurovetenskap) och Anders Olofsson (medicinsk biokemi och biofysik). Det första steget avklarades under 2012 och resulterade i att ett 90-tal TTR-bindande molekyelfragment identifierades. I ytterligare en studie av redan godkända läkemedel har ytterligare ett 10-tal läkemedel identifierats, inklusive luteolin, som bindare till TTR. Under 2015 har överraskande nog även ett antal flamskyddsmedel identifierats som starka bindare till TTR. Ett av dessa Tetrabromobisphenol A (TBBPA) binder väldigt starkt till TTR även i plasma. Detta arbete utfördes i samarbete med Prof. Patrik Andersson (kemiska institutionen). Min grupp har under det gångna åren arbetat med att med hjälp av så kallade röntgenkristallografiska metoder strukturellt karakterisera på atomnivå hur dessa fragment, läkemedel, flamskyddsmedel och andra substanser binder in till transthyretin. När vi vet exakt hur varje molekyl binder till proteinet kan vi utvärdera bindningarna och genom organisk syntes sedan kombinera ihop flera mindre molekyler till en allt större molekyl med en större potential att kunna fungera som potentiella läkemedelskandidater för FAP.

Sedan oktober 2012 har Afshan Begum arbetat på de strukturella studierna i min grupp. Afshan har sedan dess gjort stora framsteg och hon har löst röntgenstrukturer på ett 15-tal av de 90 identifierade fragmenten, samt 10 av de identifierade läkemedlen – samtliga i komplex med TTR. Afshan har även löst strukturen av luteolin bundet till TTR till 1.1 Å upplösning, vilket är en mycket hög upplösning. Den biologiska karakteriseringen av Luteolins effekter i TTR görs av Anders Olofsson och doktoranden Lina Nilsson (delad doktorand mellan oss). Tyvärr så har det visat sig att luteolin metaboliseras snabbt till verkningslösa analoger i plasma. Under 2015 har vi därför arbetat med att ta fram stabila luteolinanaloger och vi har även löst strukturerna av två av dem: 7-Cl-Lut och 7-MeO-Lut. Dessa analoger binder starkt till TTR men är inte lika selektiva för TTR i plasma. Våra arbeten på luteolinanaloger och TBBPA är nu inskickade för publicering och under revision.

Publikationer under arbete 2016:

- 1) *Modifications of the 7-hydroxyl Group of the Transthyretin Ligand Luteolin Provide Mechanistic Insights into its Binding Properties and High Plasma Specificity* Nilsson, L., Larsson, A., Begum, A., Iakovleva, I., Carlsson, M., Brännström, K., Sauer-Eriksson, A.E. and Olofsson, A. PLoS One, under revidering
- 2) *The flame-retardant tetrabromobisphenol A (TBBPA) is an efficient transthyretin stabilizer in human plasma.* Iakovleva, I., Begum, A., Brännström, K., Wijsekera, A., Zhang, J., Andersson, P., Sauer-Eriksson A.E. and Olofsson, A., J. Med Chem., under revidering
- 3) *Crystal Structures of Human Transthyretin Complexes with Environmental Pollutants Aids Identification of Potential Thyroid Disrupting Chemicals* Zhang, J., Begum, A., Brännström, K., Andersson, C.D., Iakovleva, I., Olofsson, A., Sauer-Eriksson, A.E. Andersson, P.L. att skicka in för publikation under våren 2016.

Publikationer under 2015:

- 1) Iakovleva I, Brännström K, Nilsson L, Gharibyan AL, Begum A, Anan I, Walfridsson M, Sauer-Eriksson A.E. & Olofsson A. Enthalpic Forces Correlate with the Selectivity of Transthyretin-Stabilizing Ligands in Human Plasma (2015) *J Med Chem*, 58(16), 6507-6515.
- 2) Iakovleva I, Begum A, Pokrzywa M, Walfridsson M, Sauer-Eriksson AE & Olofsson A. The flavonoid luteolin, but not luteolin-7-o-glucoside, prevents a transthyretin mediated toxic response. (2015) *PLoS One* 10(5):e0128222.