

FAMY-AMYL-FAMY Norrbotten

2016

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. 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 2015-16 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 vilket gör dem inte lämpliga som läkemedel mot TTR. Under 2015-16 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). Även det arbetet publicerades 2016. 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.

Afshan Begun som arbetat som post-doc i min grupp har utfört de strukturella studierna på TTR i min grupp. Afshan har löst röntgenstrukturer på ett 15-tal av de 90 identifierade fragmenten, samt 10 av de identifierade läkemedlen – samtliga i komplex med TTR. Då Afshan var föräldraledig under 12 månader 2015-2016 samt nu lämnat min grupp oktober 2016 har detta projekt tyvärr hamnat i stå. Nu har en ny doktorand, Melanie Oelker, börjat i min grupp februari 2017. Melanie är redan tränad kristallograf och har dessutom ett stort intresse i beräkningskemi. Vi har nu påbörjat arbetet med att avsluta projektet med Afshans strukturer och räknar med att ha en publikation klar under året.

Publikationer under 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, PLoS One. (2016) 11(4):e0153112.

2) *Tetrabromobisphenol A is an efficient stabilizer of the transthyretin tetramer.* Iakovleva, I., Begum, A., Brännström, K., Wijsekera, A., Zhang, J., Andersson, P., Sauer-Eriksson A.E. and Olofsson, A., PLoS One. (2016) 11(4):e0153529.

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. Environ Sci Technol. (2016) 50(21):11984-11993.