

# **FAMY-AMYL-FAMY Norrbotten**

**2020**

Forskarrapport

**Projektledare:**

**Professor Elisabeth Sauer-Eriksson**

**Institutionen för Kemi**

**Umeå universitet**

**90187 Umeå**

**Tel: 090-7865923**

**Hemsida: <http://www.biostruct.umu.se>**

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

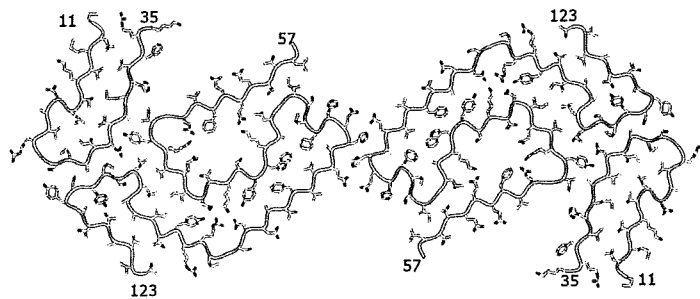
## Cryo-EM studier av amyloidfibrer

Felveckning i det humana plasma proteinet transthyretin (hTTR) leder till bildandet av långa olösliga amyloidfibrer som orsakar sjukdom. För att detta ska ske måste hTTRs tetrameriska struktur brytas ner till enskilda monomerer. Dessa felveckade monomerer utgör grundstenarna i uppbyggnaden av amyloidfibern.

Vi startade ett nytt projekt 2018 där vi studerar amyloida fibrer av hTTR med den nya tekniken cryo-EM. Det är min ingenjör Irina Iakovleva som arbetar på det projektet och vi gör det i samarbete med Intissar Anan vid institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, och Michael Hall och Linda Sandblad vid UCEM enheten vid Umeå universitet.

Under 2020 har vi gjort ett stort genombrott. Vi arbetar på cryo-EM strukturstudier på två separata prover av TTR amyloidfibrer. Det ena provet består av fibrer av TTR mutanten V30M, som Irina framställer rekombinant, dvs i provröret, och renar fram under fysiologiska betingelser. Det andra provet består av fibrer framrenat från patientmaterial, närmare bestämt den geléaktiga vätska som utgör ögats glaskropp. Det är ansamlingen av dessa amyloidfibrer i glaskroppen som gör att synen gradvis försämras för vissa FAP patienter – det blir grumligt.

Irina har under 2020 renat fram användbart material samt samlat in högupplöst cryo-EM data från båda proverna och hon har nu löst strukturen på fibrer framrenade från glaskroppen till en upplösning där vi kan särskilja atomerna. Det ligger mycket arbete bakom detta då de programvaror som finns tillgängliga för cryo-EM studier ännu inte är så utvecklade för analys av just fibermaterial. Irina har gjort ett fantastiskt arbete.



I bilden ovan ser ni ett tvärsnitt på den första 3D strukturen på amyloidfibrer så som de ser ut i ögonkroppen. Vad bilden visar är fibern i genomskärning, så den visar ett proteinlager med ett hTTR protein i blått och ett i rosa. Dessa två proteiner utgör ett lager av fibern som sålunda byggs upp genom att lager på lager av rosa och blå proteiner staplas på varandra. Staplarna av blåa och rosa proteiner utgör var sitt protofilament. Vad som är extra intressant är att strukturen ovan liknar en tidigare bestämd struktur på amyloidfiber extraherade från hjärtat, men den är inte identisk. Så tydligen kan hTTR variera sin fiberstruktur beroende på i vilket organ den tillverkas.

Vi arbetar nu på att färdigställa våra upptäckter i ett manuskript. För framtiden avser vi att fortsätta arbetet med att karakterisera hTTR amyloidfibrer som byggs upp av olika antal protofilament. Hittills har vi i ögonkroppen identifierat fibrer som består av mellan 1-5 protofilament.