

FAMY-AMYL-FAMY Norrbotten

2022

Forskarrapport

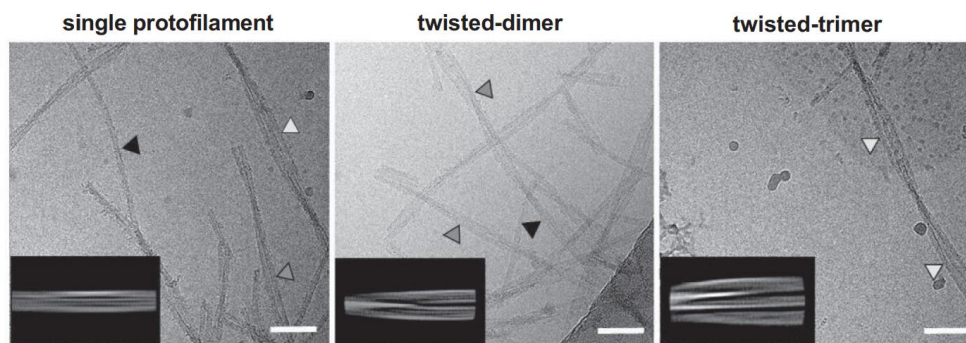
Projektledare: Professor Elisabeth Sauer-Eriksson
Institutionen för Kemi
Umeå universitet
90187 Umeå
Tel: 090-7865923
Hemsida: <http://www.biostruct.umu.se>
E-mail: [elisabeth.sauer-eriksson@ umu.se](mailto:elisabeth.sauer-eriksson@umu.se)

Kryo-EM studier av hTTR amyloidfibrer

Under 2022 har vi fortsatt med ett projekt där vi studerar amyloida fibrer av det humana plasma proteinet transthyretin (hTTR) med den nya tekniken kryo-elektronmikroskopi (kryo-EM). Det är min ingenjör Irina Iakovleva som arbetar på projektet som vi gör i samarbete med Prof. Intissar Anan vid institutionen för folkhälsa och klinisk medicin vid Umeå universitet.

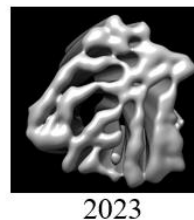
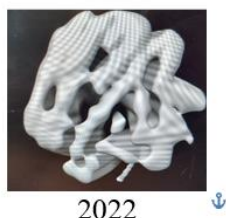
Felveckning av hTTR leder till bildandet av långa olösliga amyloidfibrer som orsakar sjukdom. Vi vet att för att detta ska ske måste hTTRs normalt tetrameriska struktur brytas ner till enskilda monomerer. Dessa felveckade monomerer utgör grundstenarna i uppbyggnaden av amyloidfibern. Under 2021 löste vi kryo-EM strukturen på amyloida hTTR fibrer renat från ett 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. Vi är mycket tacksamma för det materialet som kom från en patient boende i norra Sverige.

Vad noterade när vi arbetade med hTTR fibrerna från glaskroppen att de är mycket polymorfa. I våra kryo-EM bilder ser vi att det finns fibrer uppbyggda av upp till 5-protofilament. I bilderna nedan visas exempel på fibrer som är uppbyggda av 1-3 protofilament.



Ovan ses kryo-EM bilder som visar att amyloidfibrer i ögonkroppen kan innehålla 1 upp till 3 protofilament (från Iakovleva, et al., Nature comm. 2021). ▲= 1-protofilament, △= 2-protofilament, ▴= 3-protofilament.

Vi frågar oss nu vad som egentligen skiljer dessa strukturer åt? Irina har gjort ett fantastiskt arbete med att bestämma strukturen av hTTR fibrer, och den struktur som vi publicerade 2021 var på 2-protofilament. Det ligger mycket arbete bakom då de programvaror som finns tillgängliga för kryo-EM studier ännu inte är så utvecklade för analys av just fibermaterial. Under 2022 har Irina fokuserat sitt arbete med att bestämma strukturen av ögonfibrer uppbyggda av ett eller tre protofilament. Arbetet är omfattande men vi har gjort framsteg som är påtagligt om man jämför kvalitén i bilderna nedan som visar våra preliminära resultat på 1-protofilamentstrukturen.



Vår förhoppning är att strukturen av 1-protofilamenten i glaskroppen skall kunna avslutas under 2023. Det kommer att bli mycket intressant att jämföra den strukturen med den av 1-protofilament som finns i hjärta. En fråga som vi önskar besvara är om hTTR amyloidfibrer är patientspecifika eller organspecifika? Dvs. Skiljer sig glaskropp och hjärtfibrerna sig åt eftersom de kommer från olika patienter, eller skiljer de sig åt eftersom de är reade från olika organ?