

Popular summary

This thesis is centered around two main concepts, solubility and fibril morph.

Solubility is principally quite easy, how much of a substance can you dissolve in a solution? Imagine putting a spoon of sugar in a glass of water, the sugar will fall down to bottom and soon dissolve. However, what happens if you continue to add sugar? After adding about 1 and $\frac{1}{4}$ dl of sugar per dl of water, it won't dissolve anymore, you have then saturated the solution and reached solubility. After doing such an extreme experiment, you might feel like having a drink. Then you realize that you've basically just done the first step of making syrup. You therefore promptly proceed to boil the solution and voilà! The remaining sugar dissolved. This is because solubility generally increases with temperature. However, an exception to this is presented in Paper II, where the solubility of an amyloid protein increases with both higher and lower temperatures. This behavior can give insights into the driving forces behind amyloid formation. If you then were to let the syrup cool down again, you might notice that the sugar is still dissolved. The solution is now supersaturated and eventually the sugar will crystallize and fall out of solution, but until then the system is so called "metastable", which is another term that play an important role in this thesis. Investigating the solubility of amyloids is, at least practically, more difficult. This is the motivation for the work done in Paper I, which details the development of a solubility assay for amyloids.

The next concept, fibril morph, means the structure of an amyloid fibril and can be explained as a rope. Just as ropes can consist of different materials, amyloids can consist of different proteins, and just as ropes can be twisted or braided with various number of strands, so an amyloid can have various number of filaments twisted in different ways. A part of the fibril morph that is harder to translate to a rope equivalent, is that these filaments are composed of proteins that are folded into a flat structure and then stacked on top of each other. The fold of these proteins when flat and stacked like this, is referred to as the filament fold, and is a term used throughout this thesis. These fibril morphs can thus have either quite similar properties or rather different ones, even though consisting of the same protein. In Paper IV a method to measure these properties is presented.

Paper III is not directly related to the two concepts, but it explores why amyloids form more

quickly with gentle stirring. The answer, continuing with the analogies, can be explained through dandelions. Imagine dandelions are amyloids and stirring is the wind, how could wind make dandelions spread faster? Just as wind carries away the white fluff from a mature dandelion, we found in Paper III that fluid removes newly formed amyloids from various surfaces when it is stirred. Thus, allowing new amyloids to form faster.

What's the relevance of all this? Amyloids are implicated in many of today's incurable diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's disease, but although the connection to disease is clear, the exact mechanisms of how these structures are related to the disease remain unclear. In addition to this, amyloids are also worth studying because of their applications in material science.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Denna avhandling är centrerad kring två koncept, löslighet och fibrillmorf (på engelska "fibril morph").

Löslighet är egentligen ganska enkelt, hur mycket av något kan du lösa upp i en vätska? Tänk dig att du lägger i en sked socker i ett glas vatten, sockret faller ner på botten och om du rör runt lite så har det snart löst upp sig, inget konstigt. Men vad händer om du fortsätter hålla i socker? När du haft i någonstans runt 1 och $\frac{1}{4}$ dl socker i 1 dl vatten, så kommer det inte lösa upp sig längre, du har mättat lösningen, och koncentrationen socker i det vattnet är därmed sockrets löslighet. Om du efter detta extremt avancerade experiment känner att du behöver en drink, så inser du kanske att du i princip redan är halvvägs till att göra sockerlag och kokar därmed upp vattnet med socker. Helt plötsligt så har allt socker löst sig! Detta är för att löslighet generellt sett ökar med temperatur, ett undantag till detta presenteras dock i Artikel II. Där ökar lösligheten för ett amyloid protein både med högre och lägre temperatur. Vilket kan avslöja de termodynamiska drivkrafterna bakom bildandet av amyloider. Om du sedan låter sockerlagen svalna igen så kanske du blir förvånad över att allt socker fortfarande är löst, detta kallas då att lösningen är övermättad. Så småningom kommer lite av sockret kristallisera ut ur lösningen för att åter nå en mättad lösning. Tills detta sker så är systemet så kallat metastabilt, vilket är ett viktigt begrepp i artikel I. När det kommer till löslighet av amyloider, så blir det, åtminstone praktiskt, mycket svårare. I Artikel I har vi därför utvecklat metodologi för att mäta löslighet av amyloider.

Nästa begrepp, fibrillmorf, är vilken struktur en amyloid har och kan förklaras med hjälp av rep. Du kan göra rep av olika material, på samma sätt kan amyloider kan bestå av olika proteiner. Rep kan vara tvinnade eller flätade av olika många trådar och på samma sätt så kan amyloider bestå av olika många filament som kan vara tvinnade på olika sätt. En aspekt som är svårare att översätta till rep, är att dessa filament består av proteiner som är veckade så att de blir platta och sedan staplas ovanpå varandra. De bildar då filament. Hur denna veckning sker kan spela stor roll för fibrillens egenskaper, därför pratas det en hel del om filamentveckning ("filament fold" på engelska). Dessa fibrillmorfer kan därmed ha antingen snarlika eller väldigt olika egenskaper, trots att de består av samma protein. I Artikel IV presenteras en metod för att mäta sådana egenskaper.

Artikel III är inte direkt kopplat till de två koncepten ovan, utan där undersökte vi istället varför amyloider bildas snabbare vid lätt omrörning. Svaret kan förklaras, om vi nu ska fortsätta med analogier, via maskrosor. Tänk att maskrosor är amyloider och omrörning är vind, hur skulle vind kunna göra att maskrosor sprider sig snabbare? Jo, precis som vinden rycker av det vita på en mogen maskros, så rycker vätskan bort nybildade amyloider från diverse ytor om provet rörs om, det kan då växa fram nya amyloider snabbare.

Varför är amyloiders löslighet och struktur värt att studera? Amyloider är starkt kopplade till många av dagens obotliga sjukdomar, såsom Alzheimers och Parkinsons sjukdom, men det är fortfarande mycket oklarheter kring hur de faktiskt leder till sjukdom och symtom. Utöver detta är amyloider även värda att studera för deras användning inom materialvetenskap.