



GÖTEBORGS UNIVERSITET

The effect of site-specific mutations on hIAPP fibril polymorphism: A cryo-EM study towards potential inhibitors

Saik Ann Ooi

Institutionen för kemi och molekylärbiologi
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i kemi, som med tillstånd från
Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras torsdag den 15,
Februari, 2024 kl. 9 i Korallrevet, Institutionen för kemi och molekylärbiologi,
Medicinaregatan 7B, Göteborg.

ISBN 978-91-8069-595-4 (Print)

ISBN 978-91-8069-596-1 (PDF)



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Svensk sammanfattning

Utvecklingen av amyloider i vävnader, som en konsekvens av självmontering av felvikta proteiner, är en kritisk patologisk egenskap vid olika sjukdomar, inklusive neurodegenerativa störningar och metabola tillstånd som diabetes. En omfattande förståelse av de mekanismer som driver denna proteinaggregering är avgörande för att utveckla strategier som kan ingripa i dessa sjukdomsprocesser och bidra till skapandet av nya mediciner.

Denna avhandling fokuserar på aggregeringen av det human islet amyloid polypeptide (hIAPP). hIAPP spelar en betydande roll i utveckling av typ 2-diabetes genom degeneration av de insulinproducerande β -cellerna. Den molekylära mekanism för β -cellens död i samband med hIAPP-aggregering förblir dåligt förstådd. En betydande utmaning är den snabba och intrikata naturen av amyloid fibrilbildning av hIAPP *in vitro*. Dessutom visar det sig att användningen av traditionella strukturella metoder för att analysera denna process är svårt på grund av den strukturella komplexiteten hos amyloidaggregeringarna.

Miljön för hIAPP har en stark effekt på aggregeringen, vilket har undersökts via papper I och III med hjälp av ThT-kinetikstudie och kryo-EM. Resultaten indikerade att buffertar spelade en stor roll i att påverka fibrillernas kinetik, distributionen av fibriller på kryo-EM-galler och särskilt fibrilpolymorfism.

I papper II har plats-specifik mutation genomförts för att utvärdera effekten av prolin på fibrilbildning. Med samma prolinmutation utförd på tre olika platser visade resultaten drastiska förändringar i kinetiken. Den molekylära undersökningen med hjälp av kryo-EM har visat att varje mutant bildade distinkta polymorfa strukturer som inte var liknande de publicerade strukturerna. Detta har gett insikt i hur aggregeringen av hIAPP kan påverkas genom mutationer.

Sammantaget bidrar denna avhandling till vår förståelse av hIAPP-aggregering *in vitro*, påverkad av både mutationer och samaggregation. Insikterna från dessa studier är instrumentella för att främja utvecklingen av terapeutiska strategier som syftar till att störa eller hämma amyloidaggregeringsvägarna vid olika sjukdomar, inklusive typ 2-diabetes.

Keywords: human islet amyloid polypeptide, amyloid, kryo-EM