

MOLECULAR MECHANISM OF AMYLOID INHIBITION AND PROTEIN
DENATURATION

by

Grace Li

A thesis submitted in conformity with the requirements
for the degree of Doctor of Philosophy
Graduate Department of Biochemistry
University of Toronto

Copyright © 2012 by Grace Li

Abstract

Molecular mechanism of amyloid inhibition and protein denaturation

Grace Li

Doctor of Philosophy

Graduate Department of Biochemistry

University of Toronto

2012

Alzheimer’s disease (AD) is a severe neurodegenerative disease with no cure. Currently, one method of targeting the underlying disease is to prevent or reverse the amyloid formation of A β 42, a key pathological hallmark of AD. A small-molecule novel drug candidate, Scyllo-inositol, is a polyol small-molecule that exhibits stereochemistry dependent inhibition of the formation of fibrils in vitro. Furthermore, recently completed phase II clinical trials demonstrated that scyllo-inositol achieved target drug levels in the cerebral spinal fluid (CSF) of Alzheimers patients, a main challenge for AD drug candidates to overcome. Despite its promise as a therapeutic for AD, the mechanism of action of scyllo-inositol at the molecular level is currently not understood. We perform extensive microsecond timescale atomistic explicit solvent molecular dynamics simulations of scyllo-inositol and its inactive stereoisomer, chiro-inositol with the full length A β 42 protofibril. From our simulations, we predict binding affinities and characterize the binding modes of inositol and their stereochemistry-dependent effect on the structure of A β 42 protofibrils. Our results provide molecular insight for the rational design of small-molecule inhibitors of A β 42 and other amyloid-based diseases.

Acknowledgements

First and foremost, I am grateful to my supervisor, Regis Pomes for his wisdom, insight and guidance for the past 6 years.

Secondly, I thank my entire lab, past and present, for their moral support and help with my work. Nilu Chakrabarti, David Caplan, John Holyoake, Loan Huynh, Kethika K. Chris Madill, Chris Neale, Tom Roderger ...

Finally, I thank my family, mom, grandparents for their support over the years.

Contents

1	Introduction	1
2	Chapter 2	5

Chapter 1

Introduction

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Proin tellus nunc, accumsan sit amet blandit nec, accumsan a libero. Praesent blandit erat ut tellus congue eu facilisis leo malesuada. Nullam sit amet fermentum erat. Nunc mi leo, rutrum in tincidunt sit amet, imperdiet a nisl. Donec pulvinar, risus vel hendrerit elementum, lacus eros fringilla est, sed condimentum massa libero ac velit. Donec non sapien nunc, eget pellentesque lectus. Maecenas est quam, convallis non sagittis at, accumsan id risus. Duis gravida faucibus nisi auctor rutrum. Vestibulum rutrum massa in orci iaculis a condimentum nisl accumsan. Donec placerat, turpis et rutrum facilisis, nisl turpis condimentum nibh, a adipiscing massa elit non lorem. Quisque et nisl vel lectus tincidunt pulvinar quis eget arcu. Donec erat neque, malesuada sed euismod vel, tempus quis purus. Mauris dictum mauris ante. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos himenaeos.

Pellentesque vitae nulla a nisi tincidunt scelerisque et in justo. Aenean et urna sed enim luctus interdum sed et magna. Phasellus eget orci ac nulla consectetur porta a eget felis. Aenean egestas lorem vel nulla suscipit mollis. Cras interdum, elit at aliquam commodo, purus risus aliquam mi, sit amet tempus neque mi a duis. Nulla ante est, porta eget adipiscing sit amet, mollis a purus. Etiam sit amet ultrices nisi. Lorem ipsum dolor

sit amet, consectetur adipiscing elit. Nunc ultricies odio non dolor condimentum viverra.

Maecenas ac lectus sed velit convallis auctor. Nullam ultrices augue ut arcu rhoncus pellentesque rutrum lectus blandit. Maecenas lorem elit, interdum eget egestas ac, ultrices a enim. Sed sodales nunc a lectus interdum non faucibus nunc ornare. Curabitur varius porttitor quam, congue elementum urna tristique in. In et magna libero, at pretium augue. Nunc scelerisque egestas justo non mollis.

Fusce in augue lacus, vitae rhoncus nisl. Nulla mattis imperdiet luctus. Praesent est magna, eleifend nec accumsan vel, sodales in leo. Maecenas augue urna, aliquam a iaculis eu, tincidunt ac dolor. Integer vitae augue tellus, in porta diam. Cras sit amet condimentum justo. Etiam mollis leo vel tortor dignissim ac varius est rutrum. In quis libero purus, quis sagittis risus. Cras imperdiet dapibus posuere. Nulla gravida molestie ligula eget mollis. Vivamus facilisis viverra leo, in tincidunt urna imperdiet et. Aenean turpis eros, pharetra eget faucibus at, eleifend eget neque. Duis augue nisi, hendrerit in malesuada nec, aliquet quis dolor. Donec ut condimentum est. Nunc ac lorem at diam dictum sodales ac vitae diam.

Quisque sollicitudin nisl ac turpis consequat ut ultrices massa adipiscing. Ut tempor ligula ut est elementum et elementum nulla imperdiet. Aliquam id gravida ligula. Praesent vel nibh felis. Aliquam mollis nisl in nibh dictum at mollis turpis tristique. Curabitur vitae risus sapien, et fermentum lectus. Mauris eleifend ornare neque sit amet condimentum. Proin turpis nisi, mollis eu pretium ac, dictum et eros. Proin eu lorem quis leo cursus pretium. Praesent nunc metus, euismod at lacinia id, pharetra adipiscing dui. In hac habitasse platea dictumst.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Proin tellus nunc, accumsan sit amet blandit nec, accumsan a libero. Praesent blandit erat ut tellus congue eu facilisis leo malesuada. Nullam sit amet fermentum erat. Nunc mi leo, rutrum in tincidunt sit amet, imperdiet a nisl. Donec pulvinar, risus vel hendrerit elementum, lacus eros fringilla est, sed condimentum massa libero ac velit. Donec non sapien nunc, eget pellentesque

lectus. Maecenas est quam, convallis non sagittis at, accumsan id risus. Duis gravida faucibus nisi auctor rutrum. Vestibulum rutrum massa in orci iaculis a condimentum nisl accumsan. Donec placerat, turpis et rutrum facilisis, nisl turpis condimentum nibh, a adipiscing massa elit non lorem. Quisque et nisl vel lectus tincidunt pulvinar quis eget arcu. Donec erat neque, malesuada sed euismod vel, tempus quis purus. Mauris dictum mauris ante. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos himenaeos.

Pellentesque vitae nulla a nisi tincidunt scelerisque et in justo. Aenean et urna sed enim luctus interdum sed et magna. Phasellus eget orci ac nulla consectetur porta a eget felis. Aenean egestas lorem vel nulla suscipit mollis. Cras interdum, elit at aliquam commodo, purus risus aliquam mi, sit amet tempus neque mi a dui. Nulla ante est, porta eget adipiscing sit amet, mollis a purus. Etiam sit amet ultrices nisi. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Nunc ultricies odio non dolor condimentum viverra.

Maecenas ac lectus sed velit convallis auctor. Nullam ultrices augue ut arcu rhoncus pellentesque rutrum lectus blandit. Maecenas lorem elit, interdum eget egestas ac, ultrices a enim. Sed sodales nunc a lectus interdum non faucibus nunc ornare. Curabitur varius porttitor quam, congue elementum urna tristique in. In et magna libero, at pretium augue. Nunc scelerisque egestas justo non mollis.

Fusce in augue lacus, vitae rhoncus nisl. Nulla mattis imperdiet luctus. Praesent est magna, eleifend nec accumsan vel, sodales in leo. Maecenas augue urna, aliquam a iaculis eu, tincidunt ac dolor. Integer vitae augue tellus, in porta diam. Cras sit amet condimentum justo. Etiam mollis leo vel tortor dignissim ac varius est rutrum. In quis libero purus, quis sagittis risus. Cras imperdiet dapibus posuere. Nulla gravida molestie ligula eget mollis. Vivamus facilisis viverra leo, in tincidunt urna imperdiet et. Aenean turpis eros, pharetra eget faucibus at, eleifend eget neque. Duis augue nisi, hendrerit in malesuada nec, aliquet quis dolor. Donec ut condimentum est. Nunc ac lorem at diam dictum sodales ac vitae diam.

Quisque sollicitudin nisl ac turpis consequat ut ultrices massa adipiscing. Ut tempor ligula ut est elementum et elementum nulla imperdiet. Aliquam id gravida ligula. Praesent vel nibh felis. Aliquam mollis nisl in nibh dictum at mollis turpis tristique. Curabitur vitae risus sapien, et fermentum lectus. Mauris eleifend ornare neque sit amet condimentum. Proin turpis nisi, mollis eu pretium ac, dictum et eros. Proin eu lorem quis leo cursus pretium. Praesent nunc metus, euismod at lacinia id, pharetra adipiscing dui. In hac habitasse platea dictumst.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Proin tellus nunc, accumsan sit amet blandit nec, accumsan a libero. Praesent blandit erat ut tellus congue eu facilisis leo malesuada. Nullam sit amet fermentum erat. Nunc mi leo, rutrum in tincidunt sit amet, imperdiet a nisl. Donec pulvinar, risus vel hendrerit elementum, lacus eros fringilla est, sed condimentum massa libero ac velit. Donec non sapien nunc, eget pellentesque lectus. Maecenas est quam, convallis non sagittis at, accumsan id risus. Duis gravida faucibus nisi auctor rutrum. Vestibulum rutrum massa in orci iaculis a condimentum nisl accumsan. Donec placerat, turpis et rutrum facilisis, nisl turpis condimentum nibh, a adipiscing massa elit non lorem. Quisque et nisl vel lectus tincidunt pulvinar quis eget arcu. Donec erat neque, malesuada sed euismod vel, tempus quis purus. Mauris dictum mauris ante. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos himenaeos.

Pellentesque vitae nulla a nisi tincidunt scelerisque et in justo. Aenean et urna sed enim luctus interdum sed et magna. Phasellus eget orci ac nulla consectetur porta a eget felis. Aenean egestas lorem vel nulla suscipit mollis. Cras interdum, elit at aliquam commodo, purus risus aliquam mi, sit amet tempus neque mi a duis. Nulla ante est, porta eget adipiscing sit amet, mollis a purus. Etiam sit amet ultrices nisi. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Nunc ultricies odio non dolor condimentum viverra.

Maecenas ac lectus sed velit convallis auctor. Nullam ultrices augue ut arcu rhoncus pellentesque rutrum lectus blandit. Maecenas lorem elit, interdum eget egestas ac, ultrices a enim. Sed sodales nunc a lectus interdum non faucibus nunc ornare. Curabitur varius porttitor quam, congue elementum urna tristique in. In et magna libero, at pretium augue. Nunc scelerisque egestas justo non mollis.

Fusce in augue lacus, vitae rhoncus nisl. Nulla mattis imperdiet luctus. Praesent est magna, eleifend nec accumsan vel, sodales in leo. Maecenas augue urna, aliquam a iaculis eu, tincidunt ac dolor. Integer vitae augue tellus, in porta diam. Cras sit amet condimentum justo. Etiam mollis leo vel tortor dignissim ac varius est rutrum. In quis

libero purus, quis sagittis risus. Cras imperdiet dapibus posuere. Nulla gravida molestie ligula eget mollis. Vivamus facilisis viverra leo, in tincidunt urna imperdiet et. Aenean turpis eros, pharetra eget faucibus at, eleifend eget neque. Duis augue nisi, hendrerit in malesuada nec, aliquet quis dolor. Donec ut condimentum est. Nunc ac lorem at diam dictum sodales ac vitae diam.

Quisque sollicitudin nisl ac turpis consequat ut ultrices massa adipiscing. Ut tempor ligula ut est elementum et elementum nulla imperdiet. Aliquam id gravida ligula. Praesent vel nibh felis. Aliquam mollis nisl in nibh dictum at mollis turpis tristique. Curabitur vitae risus sapien, et fermentum lectus. Mauris eleifend ornare neque sit amet condimentum. Proin turpis nisi, mollis eu pretium ac, dictum et eros. Proin eu lorem quis leo cursus pretium. Praesent nunc metus, euismod at lacinia id, pharetra adipiscing dui. In hac habitasse platea dictumst.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Proin tellus nunc, accumsan sit amet blandit nec, accumsan a libero. Praesent blandit erat ut tellus congue eu facilisis leo malesuada. Nullam sit amet fermentum erat. Nunc mi leo, rutrum in tincidunt sit amet, imperdiet a nisl. Donec pulvinar, risus vel hendrerit elementum, lacus eros fringilla est, sed condimentum massa libero ac velit. Donec non sapien nunc, eget pellentesque lectus. Maecenas est quam, convallis non sagittis at, accumsan id risus. Duis gravida faucibus nisi auctor rutrum. Vestibulum rutrum massa in orci iaculis a condimentum nisl accumsan. Donec placerat, turpis et rutrum facilisis, nisl turpis condimentum nibh, a adipiscing massa elit non lorem. Quisque et nisl vel lectus tincidunt pulvinar quis eget arcu. Donec erat neque, malesuada sed euismod vel, tempus quis purus. Mauris dictum mauris ante. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos himenaeos.

Pellentesque vitae nulla a nisi tincidunt scelerisque et in justo. Aenean et urna sed enim luctus interdum sed et magna. Phasellus eget orci ac nulla consectetur porta a eget felis. Aenean egestas lorem vel nulla suscipit mollis. Cras interdum, elit at aliquam

commodo, purus risus aliquam mi, sit amet tempus neque mi a dui. Nulla ante est, porta eget adipiscing sit amet, mollis a purus. Etiam sit amet ultrices nisi. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Nunc ultricies odio non dolor condimentum viverra.

Maecenas ac lectus sed velit convallis auctor. Nullam ultrices augue ut arcu rhoncus pellentesque rutrum lectus blandit. Maecenas lorem elit, interdum eget egestas ac, ultrices a enim. Sed sodales nunc a lectus interdum non faucibus nunc ornare. Curabitur varius porttitor quam, congue elementum urna tristique in. In et magna libero, at pretium augue. Nunc scelerisque egestas justo non mollis.

Fusce in augue lacus, vitae rhoncus nisl. Nulla mattis imperdiet luctus. Praesent est magna, eleifend nec accumsan vel, sodales in leo. Maecenas augue urna, aliquam a iaculis eu, tincidunt ac dolor. Integer vitae augue tellus, in porta diam. Cras sit amet condimentum justo. Etiam mollis leo vel tortor dignissim ac varius est rutrum. In quis libero purus, quis sagittis risus. Cras imperdiet dapibus posuere. Nulla gravida molestie ligula eget mollis. Vivamus facilisis viverra leo, in tincidunt urna imperdiet et. Aenean turpis eros, pharetra eget faucibus at, eleifend eget neque. Duis augue nisi, hendrerit in malesuada nec, aliquet quis dolor. Donec ut condimentum est. Nunc ac lorem at diam dictum sodales ac vitae diam.

Quisque sollicitudin nisl ac turpis consequat ut ultrices massa adipiscing. Ut tempor ligula ut est elementum et elementum nulla imperdiet. Aliquam id gravida ligula. Praesent vel nibh felis. Aliquam mollis nisl in nibh dictum at mollis turpis tristique. Curabitur vitae risus sapien, et fermentum lectus. Mauris eleifend ornare neque sit amet condimentum. Proin turpis nisi, mollis eu pretium ac, dictum et eros. Proin eu lorem quis leo cursus pretium. Praesent nunc metus, euismod at lacinia id, pharetra adipiscing dui. In hac habitasse platea dictumst.