



Doctoral Thesis

## **Computer simulation of biomolecular systems: From the formulation of models for water, to the interpretation of experiment, to the investigation of polypeptide folding and membrane protein dynamics**

**Author(s):**

Glättli, Alice

**Publication Date:**

2004

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004884779> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 15609

**Computer simulation of biomolecular  
systems: From the formulation of models  
for water, to the interpretation of  
experiment, to the investigation of  
polypeptide folding and membrane protein  
dynamics**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ZÜRICH

for the degree of  
Doctor of Natural Sciences

presented by  
ALICE GLÄTTLI  
Dipl. Chem. ETH  
born September 16, 1976  
citizen of Zürich and Einsiedeln, Switzerland

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Wilfred F. van Gunsteren, examiner  
Prof. Dr. Dieter Seebach, Prof. Dr. Xavier Daura, co-examiners

2004

# Kurzfassung

Moleküldynamik-Simulationen ermöglichen einen Einblick in dynamische Prozesse in – im Prinzip – beliebiger Auflösung und haben in den letzten zwei Jahrzehnten viel zum Verständnis der Struktur und Funktionsweise von Biomolekülen beigetragen.

Kapitel 1 gibt einen kurzen Überblick über die gängigen Simulationstechniken, wobei der Schwerpunkt auf der Moleküldynamik-Simulations-Technik liegt, die in dieser Arbeit hauptsächlich zur Anwendung kommt. Insbesondere wird auf die Wichtigkeit der korrekten Beschreibung der Lösungsumgebung in einer biomolekularen Simulation und auf die Notwendigkeit der Validierung des Simulationsmodells durch Vergleich mit experimentellen Daten eingegangen. Anschliessend werden in Kapitel 1 drei verschiedene Anwendungen biomolekularer Simulation vorgestellt, welche in den letzten Jahren im Gebiet der Moleküldynamik-Simulation viel Aufmerksamkeit erlangt haben. Es sind dies (i) die Interpretation von Experimenten mit Hilfe von Moleküldynamik-Simulationen, (ii) die Untersuchung von Protein- und Peptidfaltungsprozessen, und (iii) die Simulation von Membranproteinen.

Für eine realistische Beschreibung der Energetik, Struktur und Dynamik eines Biomoleküls ist eine *explizite* Darstellung der Lösungsmittelfreiheitsgrade notwendig. Ein für Biomolekülsimulationen ideales Lösungsmittelmodell soll nicht nur die physikalischen Eigenschaften des Lösungsmittels so genau wie möglich reproduzieren, sondern auch rechentechnisch effizient und kompatibel mit dem Kraftfeld sein, welches die Freiheitsgrade des untersuchten Proteins beschreibt. In Kapitel 2 und 3 werden verschiedene Strategien beschrieben, um ein altbewährtes Modell für flüssiges Wasser zu optimieren. In Kapitel 4 wird dann die Kompatibilität eines der aus den Reparametrisierungs-Studien hervorgegangenen neuen Wassermodells mit dem GRO-MOS Kraftfeld getestet.

Zur Validierung des einer Simulation zugrunde liegenden Modells und der Näherungen, die in einer Simulation gemacht werden (müssen), ist ein Vergleich der Simulationsergebnisse mit experimentellen Daten unverzichtbar. Wenn diese mit den experimentellen Befunden konsistent sind, können Simulationen in bestimmten Fällen zur Interpretation von Experimenten beitragen und sogar zu neuen Experimente anregen. Bei der Strukturbestimmung wird der dynamische Aspekt von Biomolekülen oft vernachlässigt. Wenn es sich dabei um kleine, flexible Moleküle (zum Beispiel Peptide) handelt, verliert die häufig gemachte Annahme, dass alle experimentellen Signale von derselben Struktur verursacht werden, ihre Gültigkeit. Die Beziehung zwischen

experimentellen Daten und Struktur ist dann oft zweideutig. Molekulare Simulation kann in diesen Fällen dazu beitragen, die verschiedenen Strukturen, welche das experimentelle Signal verursachen, zu identifizieren. Die Zweideutigkeit der Struktur-Signal Beziehung ist in Kapitel 5 anhand eines Beispiels von CD-spektroskopischen Messungen eines  $\beta$ -Hexapeptids dargestellt. Kapitel 6 zeigt Mängel konventioneller Strukturoptimierungs-Prozeduren auf, wenn damit die Struktur flexibler Peptide aus NMR Daten ermittelt werden soll.

In Kapitel 7 und 8 wird der Einfluss der Aminosäuren-Seitenketten auf das Faltungsverhalten kurzer Peptidsequenzen untersucht. Zu verstehen, wie die Aminosäure-Sequenz, die so genannte Primärstruktur eines Proteins, dessen dreidimensionale native Faltung bestimmt, ist eine der grossen Herausforderungen der Strukturbiologie. Peptide, welche klein genug sind, um wiederholt deren Übergang zwischen gefaltetem und ungefaltetem Zustand zu simulieren, dienen oft als Modellsysteme, um den Einfluss verschiedener Faktoren wie Temperatur, pH-Wert, Lösungsumgebung und Aminosäuren-Seitenketten auf das Faltungsverhalten zu untersuchen. Kapitel 7 behandelt, wie geladene Seitenketten das Faltungsverhalten von  $\beta$ -Peptiden beeinflussen. In Kapitel 8 wird der Effekt von Valin Seitenketten auf die Stabilität von Helices in  $\beta$ -Peptiden untersucht.

Eine weitere strukturbio-logische Herausforderung stellt die Strukturbestimmung von Membranproteinen und das Verständnis ihrer Funktionsweise dar. Obwohl über ein Viertel der in einem Organismus vorkommenden Proteine integrale Membranproteine sind, sind nur wenige Strukturen bekannt. Moleküldynamik-Simulationen können zum Verständnis der Struktur und Funktion derjenigen Proteine beitragen, für welche hochaufgelöste Strukturen vorliegen. Struktur und Funktion von Membranproteinen unterscheiden sich wesentlich von globulären, wasserlöslichen Proteinen aufgrund ihrer fundamental verschiedenen Umgebung. In Kapitel 9 werden die strukturellen Eigenschaften des membranaktiven Oligopeptids Melittin in verschiedenen Medien untersucht: als ein in Wasser oder Methanol gelöstes Peptid und als transmembrane Helix, eingebettet in eine Lipid-Doppelschicht. In Kapitel 10 werden schliesslich die Simulationen und das strukturelle und dynamische Verhalten des in der äusseren Membran von *Escherichia coli* vorkommenden Membranproteins OmpX beschrieben.

Kapitel 11 gibt abschliessend einen kurzen Ausblick in die nahe Zukunft der Computersimulation von Biomolekülen.

# Summary

Molecular dynamics simulation provides insight into dynamical processes at, in principle, any desired resolution. In the last two decades it has evolved to an important tool for the understanding of the structure and function of biomolecules and of biological processes in atomistic detail.

Chapter 1 gives a short overview of simulation techniques, focusing on molecular dynamics simulation, the technique used throughout this thesis. In particular, it addresses the importance of a correct description of the (solvent) environment in biomolecular simulation and the necessity to validate the underlying simulation models against experimental data. Finally, it introduces three applications of (bio-)molecular simulation, which have gained much attention in recent years: (i) the interpretation of experimental data through molecular dynamics simulation, (ii) the study of peptide and protein folding, and (iii) the simulation of membrane proteins.

For a realistic description of the energetic, structural and dynamic behaviour of a biomolecule in solution the explicit treatment of the solvent degrees of freedom is necessary. An ideal solvent model for use in biomolecular simulation should, on the one hand, reproduce the bulk solvent properties as accurately as possible and, on the other hand, be computationally cheap and compatible with the force field employed to describe the solute's degrees of freedom. Chapters 2 and 3 are concerned with the refinement of an established model for liquid water. Various strategies are pursued to improve the water bulk properties, while keeping the computational costs low. In Chapter 4, the transferability of one of the optimised water models to biomolecular simulation is tested.

The comparison of simulation results to experimental data is essential for the validation of the underlying models and approximations. If the latter are shown to be consistent with experiment, one can move on to the interpretation of experimental data or even guide experiments. In structure determination, the dynamical nature of biomolecules is often neglected. However, when it comes to small, flexible molecules the assumption that all experimental signals originate from the same dominant conformer may break down and the relation between experimental data and structure may be ambiguous. Long-timescale molecular dynamics simulations can help to identify alternative conformers contributing to the experimental signal. In Chapter 5, the ambiguous relation between experimental observable and the structure is illustrated with the example of circular dichroism measurements on a  $\beta$ -hexapeptide. Chapter 6 addresses the short-comings of conventional NMR refinement procedures when it comes to flexible entities such as peptides.

In Chapters 7 and 8, the influence of the amino-acid composition on the folding behaviour of small peptides is investigated. The understanding of how the amino-acid sequence, the primary structure of a protein, determines its three-dimensional, native structure remains one of the big challenges in the post-genomic era. Peptide systems, which are small enough to undergo reversible folding and unfolding in the simulations, often serve as model systems to investigate the influence of various factors such as temperature, pH, solvent environment and amino acid composition on the folding behaviour. Chapter 7 investigates how charged side-chains affect the folding-unfolding equilibrium, while Chapter 8 concentrates on the effect of valine side-chains on the helix propensity of  $\beta$ -peptides.

Another challenging area in the field of structural biology is the structure determination and the understanding of the function of membrane proteins. Although more than a quarter of all proteins in living organisms are integral membrane proteins, structural information is sparse. With the increasing availability of high-resolution structures, molecular dynamics simulation can contribute to the understanding of structure and function of membrane proteins, which differ from those of globular water-soluble proteins due the fundamentally different environment. Chapter 9 compares the structural behaviour of the membrane-active peptide melittin in three different environments, namely when solvated in water and in methanol and when inserted in a lipid bilayer. In Chapter 10 the structure and dynamics of the membrane protein OmpX is studied in a lipid bilayer and in a micellar aggregate.

Finally, Chapter 11 summarises the main conclusions drawn from the studies presented in this thesis and points out some future perspectives of molecular dynamics simulation of biomolecules.