



Doctoral Thesis

Computer simulations of carbohydrates

Author(s):

Perić-Hassler, Lovorka

Publication Date:

2009

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005911927> →

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. 18557

Computer simulations of carbohydrates

A dissertation submitted to the
ETH ZÜRICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
LOVORKA PERIĆ-HASSLER
Dipl. Ing. Chem.
born April 6, 1979
citizen of Croatia

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Wilfred F. van Gunsteren, examiner
Dr. Philippe H. Hünenberger and Prof. Dr. Roland Riek, co-examiners

2009

Kurzfassung

Auf Grund ihrer gewaltigen strukturellen und konformationellen Vielseitigkeit erfüllen Kohlenhydrate ein grosses Spektrum an Funktionen in lebenden Zellen. Diese Komplexität führt jedoch auch zu starken Einschränkungen in ihrer experimentellen Beschreibung. Molekulardynamiksimulationen (MD-Simulationen) stellen ein Werkzeug dar, welches komplementär zum Experiment Einblicke in die Struktur, Flexibilität und Dynamik von (Bio)Molekülen auf atomarer Ebene liefert. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Anwendungen von MD-Simulationen, mit dem Ziel, die Eigenschaften bestimmter Di- und Polysaccharide zu untersuchen. Kapitel 1 liefert eine Einführung in die relativ komplexen Gebiete der Kohlenhydratnomenklatur, -struktur und -konformation. Ausserdem gibt es eine Übersicht über die verschiedenen Prozesse und physikalischen Effekte, welche die Konformationseigenschaften von Mono-, Oligo- und Polysacchariden bestimmen. Diese Einleitung beinhaltet zudem einen kleinen Überblick über die verfügbaren Methoden im Bereich der Kohlenhydratmodellierung (mit dem Schwerpunkt auf grundlegenden Entscheidungen hinsichtlich der Definition eines Molekularmodells) und eine Beschreibung jener Methode (atomare MD-Simulation in expliziten Lösungsmitteln), welche in der vorliegenden Arbeit verwendet wird. Das zweite Kapitel befasst sich mit den Konformationseigenschaften der elf aus Glukose aufgebauten Dissaccharide, d.h. den einfachsten Kohlenhydratmolekülen, welche alle rotatorischen Freiheitsgrade komplexerer Kohlenhydrate aufweisen. Diese Eigenschaften werden im Rahmen einer MD-Simulation zusammen mit einem verbesserten Sampling-Schema, der “local elevation umbrella sampling”-Methode (LEUS), untersucht. Dieser Ansatz erlaubt die Darstellung der freien Energie von Konformationen als Funktion der glykosidischen Dihedralwinkel, sowie die Bestimmung von stabilen und metastabilen Konformationen, intramolekularen Wasserstoffbrücken und konfigurationellen Entropien. Das Verfahren ermöglicht zudem eine Validierung der Kraftfeldparameter, indem die gewonnenen Resultate mit vorhandenen experimentellen Daten verglichen werden. Das dritte Kapitel legt eine vergleichende Studie der Wechselwirkung der Disaccharide Trehalose und Gentiobiose mit einer Lipiddoppelschicht vor. Diese zwei Disaccharide, welche sich in der Art und Flexibilität ihrer glykosidischen Bindung unterscheiden, zeigen eine unterschiedliche Fähigkeit, die Doppelschichtstruktur unter thermischer Belastung zu erhalten. Die Ursache dieses unterschiedlichen Verhaltens wird auf der Grundlage von MD-Simulationen bei Raumtemperatur erörtert und dabei in den Zusammenhang mit möglichen anderen Mechanismen, welche schon früher zur Erklärung der bioprotektiven Rolle von Zuckern in lebenden Zellen unter potentiell schädlichen Bedingungen herangezogen worden sind, gestellt. Kapitel 4 untersucht die Konformationen, Flexibilität und ionenbindenden Eigenschaften von vier verschiedenen Arten von Homopolyuronatketten (Grundbausteine der natürlichen Polysaccharide Alginate, Pektine und Glukuronane). Die Ergebnisse dieser Simulationen werden mittels ihrer Auswirkungen auf die Bildung von Polyuronat-Gelen in der Gegenwart divalenter Metallkationen erklärt. Das fünfte Kapitel erweitert diese Untersuchung und liefert eine vergleichende Studie der Wechsel-

wirkung von einzelnen Homopolyglukuronatketten (einem Grundbaustein von Alginaten) mit unterschiedlichen mono- und divalenten Kationen. Zuletzt wird im Kapitel 6 ein kurzer Ausblick auf mögliche zukünftige Entwicklungen im Forschungsgebiet, welches in dieser Arbeit behandelt wird, gegeben.

Summary

Due to their immense structural diversity and conformational versatility, carbohydrates fulfill a wide range of functions in living cells. However, this complexity also imposes severe limitations on their experimental characterization. Molecular dynamics (MD) simulation represents a powerful tool complementary to experiment to gain insight into the structure, flexibility and dynamics of (bio)molecules on the atomic scale. The present thesis is concerned with the application of MD to study the properties of specific di- and polysaccharide systems.

Chapter 1 provides an introduction into the relatively complex domains of carbohydrate nomenclature, structure and conformation, including an overview of the different processes and physical effects determining the conformational properties of mono-, oligo- and polysaccharides. This introduction also includes a brief review of the available methods in the field of carbohydrate modeling (with the emphasis on the basic choices defining a molecular model) and a description of the modeling approach relevant for the present thesis (atomistic explicit-solvent MD simulation).

Chapter 2 is concerned with the conformational properties of the 11 glucose-based disaccharides, *i.e.* the simplest carbohydrate molecules presenting all rotational degrees of freedom of more complex carbohydrates. These properties are investigated using MD along with a sampling enhancement scheme, the local elevation umbrella sampling (LEUS) method. This approach permits the determination of free-energy maps in the space of the glycosidic dihedral angles, stable and metastable conformational states, intramolecular hydrogen-bonds and solute configurational entropies. It also provides validation for the force-field employed by comparison with available experimental data.

Chapter 3 presents a comparative study of the interaction of the disaccharides trehalose and gentiobiose with a lipid bilayer. These two disaccharides, which differ only in the type and flexibility of their glycosidic linkage, reveal unequal abilities to preserve the integrity of the bilayer structure under the thermal stress. The reason for this difference is discussed on the basis of MD simulations at room temperature and placed in the context of the possible mechanisms suggested previously to explain bioprotective role of sugar in living cells exposed to potentially damaging conditions.

Chapter 4 investigates the conformation, flexibility and ion-binding properties of four different types of homopolyuronate chains (building blocks of the natural polysaccharides alginates, pectins and glucuronans). The result of these simulations are discussed in terms of their implication concerning the formation of gels by polyuronates in the presence of divalent metal cations.

Chapter 5 expands this study by performing a comparative investigation of the interaction of single chain homopolyglucuronate (a building block of alginates) with different mono- and divalent cations.

Finally, Chapter 6 provides a short outlook on possible future directions in the research field covered by the present thesis.