

University of Groningen

## Molecular dynamics computer simulations based on NMR data

Vlieg, Jakob de

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1989

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vlieg, J. D. (1989). *Molecular dynamics computer simulations based on NMR data: application to the DNA binding domain of Lac repressor and its operator*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## Samenvatting

Het *lac*-repressor-eiwit uit de bacterie *E. coli* bindt uit het miljoenen basen omvattende DNA specifiek aan een stukje met een lengte van ongeveer 20 basen. Dit stukje wordt de *lac* operator genoemd en is een soort aan-uitschakelaar voor het aflezen van drie genen die informatie bevatten voor enzymen betrokken bij de afbraak van lactose. Is er geen lactose dan is het repressor-eiwit gebonden aan de operator en voorkomt daarmee de productie van overbodige enzymen. Hoewel de globale werking van het *lac* operon al jaren bekend is, is er vrijwel niets bekend over hoe de herkenning op atomaire schaal verloopt. Daarvoor is kennis van de ruimtelijke structuur van repressor en operator noodzakelijk.

De structuur van het DNA bindend gedeelte van de repressor (headpiece) is bepaald door een combinatie van NMR (nuclear magnetic resonance) en moleculaire dynamica (MD) technieken.

NMR is een experimentele techniek die informatie geeft over afstanden tussen protonen binnen het molecuul (eiwit). Met deze afstanden kan in principe een 3-dimensionale (3D) structuur van het molecuul worden gebouwd, maar het aantal verkregen afstanden is te klein om de 3D structuur volledig te beschrijven.

De verkregen globale structuur kan echter worden verfijnd tot een preciezere structuur met behulp van een theoretische structuur-bepalingsmethode: MD. Dit is een rekenmethode waarbij de interacties tussen de atomen beschreven worden door een atomair krachtenveld. De uit dit veld afgeleide krachten worden gebruikt om de dynamische eigenschappen van het systeem te simuleren door voor elk atoom de bewegingsvergelijking van Newton op te lossen. De experimentele gegevens worden weergegeven door een extra pseudo-term op te nemen in het krachtenveld. Hiermee wordt theoretische kennis ( impliciet aanwezig in het atomaire krachtenveld) gecombineerd met experimentele kennis. De tijdens de simulatie aanwezige bewegingsvrijheid maakt het mogelijk een groot deel van de conformatie ruimte af te zoeken naar structuren met een lage vrije energie. Het gebruik van MD simulaties in combinatie met NMR gegevens wordt MD verfijning genoemd.

De MD verfijning van de 3D structuur van het *lac* repressor headpiece (het deel van de repressor dat verantwoordelijk is voor de specifieke herkenning van de basesequentie in het DNA) staat beschreven in hoofdstuk II en III.

De MD simulaties werden tevens gebruikt om de interacties tussen *lac* repressor headpiece en *lac* operator te voorspellen. De berekening werd gestart vanuit een ruwe beginstructuur gebaseerd op 24 NOE's (afstanden) tussen het DNA en het eiwit. De complexiteit van DNA-eiwit interacties maakt het nodig om de simulatie in aanwezigheid van het omringende water uit te voeren. Dit kost ongeveer 60 keer zoveel rekentijd als een simulatie in vacuüm, maar de simulatie bleek aannemelijke voorspellingen op te leveren. Het verkregen *lac*

repressor operator model is in overeenstemming met biochemische en genetische gegevens. De simulatie laat zien dat de specificiteit van de interactie niet gebaseerd is op directe waterstof-bruggen, maar op niet-polaire contacten en waterstof-bruggen die verlopen via een watermolecuul. Dit is in tegenspraak met ingeburgerde hypothesen, maar is consistent met recente resultaten verkregen uit röntgendiffractie studies aan andere repressor-operator complexen. De simulatie van het complex staat beschreven in hoofdstuk IV.

Moleculaire dynamica simulaties, waarbij de werkelijkheid natuurgetrouw wordt nagebootst, kosten een enorme hoeveelheid computertijd. Doordat computers echter steeds sneller, maar ook goedkoper worden, zullen simulaties binnen afzienbare tijd algemeen worden toegepast in de chemie: toepassingen zijn o.a. het ontwerpen van moleculen met gewenste eigenschappen (medicijnen, polymeren, eiwitten enz.).