



Doctoral Thesis

## Strukturverfeinerung von Polypeptiden und Proteinen mit Newton-Raphson-Energieminimierung

**Author(s):**

Schaumann, Thomas Michael

**Publication Date:**

1988

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000478261> →

**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 Nr. 8489

Strukturverfeinerung von Polypeptiden und Proteinen  
mit Newton-Raphson-Energieminimierung

Abhandlung  
zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der  
Eidgenössischen Technische Hochschule  
Zürich

vorgelegt von  
Thomas Michael Schaumann  
Dipl. Phys. ETH  
geboren am 27. November 1958  
von Zürich

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. K. Wüthrich, Referent  
Dr. W. Braun, Korreferent  
1988

### Zusammenfassung

Mit dem Programm Fantom wurde gezeigt, daß die Energieminimierung eines Proteins mit etwa 1000 Atomen mittels der Newton-Raphson-Methode durchaus im Bereich des Möglichen liegt. Der Vorteil der Newton-Raphson-Methode gegenüber andern Minimierungsmethoden, die nur die erste Ableitung, nicht aber die zweite Ableitung benutzen, liegt vor allem in der bedeutend besseren Konvergenz. Zudem beinhaltet die zweite Ableitung noch Informationen über die Art des Minimums, die auch noch analysiert werden könnte. Diese Vorteile werden allerdings mit der aufwendigen Berechnung der zweiten Ableitung erkaufte.

Um diese Berechnung in einem vertretbaren Rahmen zu halten, wird diese Minimierung im Dihedralwinkelraum durchgeführt, was eine Reduktion der Freiheitsgrade um ungefähr einen Faktor 10 gegenüber dem kartesischen Raum bedeutet. Der Dihedralwinkelraum läßt keine Variation der Bindungslängen und -winkel zu. Da aber der Hauptanwendungsbereich des Programms Fantom in der Energieverfeinerung von Proteinen liegt, stellt das keinen Nachteil dar, da die kleinen Abweichungen der Bindungslängen und -winkel von Standardwerten bei solch großen Molekülen heute noch nicht meßbar sind.

Die meisten Wechselwirkungen sind eine Funktion der Abstände zwischen den Atomen; deshalb hängt im Dihedralwinkelraum jedes Element der Jacobi-Matrix von vielen Wechselwirkungen ab. Um nicht übermäßig Rechenzeit zu beanspruchen, werden die Elemente der Jacobi-Matrix gleichzeitig berechnet (Abe et al., 1984). Damit die anschließende Matrixinversion nicht die Rechengeschwindigkeit beschränkt, wird eine modifizierte Tscholesky-Zerlegung (Gill et al., 1981) verwendet. Eine eindimensionale Minimierung paßt anschließend die Schrittlänge der aktuellen Energie-Funktion an (Fletcher, 1980). Mit dem Ausschalten der Wechselwirkungen langer Distanzen kann die Rechenzeit weiter verkürzt werden. Es wird die gleiche Energie-Funktion wie im Programm ECEPP/2 (Némethy et al., 1983) verwendet.

Das Programm Fantom wurde zur Energieverfeinerung von Proteinkonformationen entwickelt, die mittels Kernspinresonanz gemessen und an-

schließlich mit einer geometrischen Methode berechnet wurden. Weshalb ist eine solche Energieverfeinerung nötig? Es stellte sich heraus, daß diese geometrisch ermittelten Konformationen eine viel zu hohe Energie haben. Aber in der unmittelbaren Nähe dieser Konformationen existieren im allgemeinen Konformationen mit bedeutend kleineren Energien. Eine solche Verfeinerung kann nicht nur die Existenz einer Konformation mit tiefer Energie in der Nähe dieser geometrisch ermittelten Konformationen nachweisen, sondern zeigt auch, wie eine solche Konformation aussieht. Das ist vor allem für die Wasserstoffbrücken sehr wesentlich, weil mit Kernspinresonanz die Wasserstoffbrücken, insbesondere die Akzeptoren, nicht in allen Fällen identifiziert werden können. Um eine solche benachbarte Konformation zu finden, bietet sich die Newton-Raphson-Minimierung an, ein Algorithmus, der sehr effizient lokale Minima findet.

Nach einigen Tests an kleinen Polypeptiden wurde das Programm Fantom auf die Proteine BPTI und Tendamistat angewandt. Verfeinerungen ohne Verwendung der mit Kernspinresonanz ermittelten Distanzeinschränkungen verletzten diese Einschränkungen so stark, daß sie nicht mehr als mit dem Experiment übereinstimmend betrachtet werden können. Deshalb ist die Verwendung dieser Einschränkungen während der Minimierung unerläßlich. Die meisten Minimierungen konvergieren in ein tiefes lokales Minimum, bei den andern handelt es sich im allgemeinen um Konformationen, die schon vor der Verfeinerung größere Verletzungen der experimentellen Einschränkungen aufwiesen.

Auch größere Änderungen sind bei einer Verfeinerung mit dem Programm Fantom möglich, wenn das erforderlich wird. So können zum Beispiel lokalbedingte Verletzungen der Einschränkungen erfolgreich beseitigt werden. Ebenso ist das Bilden und Aufbrechen von Wasserstoffbrücken möglich.

Mit dem Programm Fantom kann also eine effiziente Energieverfeinerung von Proteine durchgeführt werden, die unter anderem auch das Netzwerk der Wasserstoffbrücken aufzeigt.

### Summary

The program Fantom shows that an energy minimization of a protein with about 1000 atoms is feasible with the Newton-Raphson method. The advantage of the Newton-Raphson method is mainly the much better convergence compared to other minimization methods which use only the first derivative. In addition, the second derivative contains information about the nature of the local minimum, which could also be analysed. However these advantages are connected with a time-consuming computation of the second derivative.

In order to execute this calculations in a reasonable time, the minimization is done in the torsion angle space. This results in a reduction of the degrees of freedom by about a factor 10 compared with the Cartesian space. The torsion angle space does not allow any change of bond lengths and bond angles. But since the main applications of the program Fantom are energy refinements of proteins, this is not a disadvantage because the small deviations of the bond lengths and bond angles from standard values are not yet measurable for such big molecules.

Since most of the interactions are a function of the distance between two atoms, every element of the Hessian matrix depends on many interactions in the torsion angle space. In order to save computing time, the elements of the Hessian matrix are calculated simultaneously (Abe et al., 1984). To avoid the limitation of the computing velocity by the following matrix inversion, a modified Cholesky factorization (Gill et al., 1981) is used. A line search (Fletcher, 1980) adjusts the step length to the actual energy function. The computing time can be further reduced by a cutoff of long-distance interactions. The same energy function as in the program ECEPP/2 (Némethy et al., 1983) is used.

The program Fantom was developed for the energy refinement of protein conformations which are measured by NMR and calculated by a geometrical method. Why is such an energy refinement useful? The experience shows that the energy of these geometrically calculated conformations is much too high. But in general other conformations with much lower energy do

exist very near to these conformations. Such a refinement does not only demonstrate the existence of low energy conformations near these geometrically calculated conformations, but also enables a further description of the low energy conformations. This is particularly important for the hydrogen bonds because a direct determination of the hydrogen bond acceptors is not always possible with NMR. The Newton-Raphson method, an algorithm which very efficiently finds local minima, is well suited to detect such a neighbouring conformation.

After some tests with small polypeptides, the program Fantom was applied to the proteins BPTI and Tendamistat. Refinements without using the NMR constraints result in conformations which violate these constraints so heavily, that they cannot be considered to agree with the experiment. Therefore we have to use the NMR constraints during the minimization. Most of the minimizations converge to a low local minimum, the other conformations have in general larger violations already before the refinement.

Larger changes may be result from the application of the program Fantom. For example, violations of experimental constraints implied by local problems can disappear. Also formation and breakage of hydrogen bonds may result.

The program Fantom therefore enables an efficient energy refinement of proteins, which results in particular also in an improved description of the network of the hydrogen bonds.