



Doctoral Thesis

Studium der Mobilität von Polypeptid- und Proteinstrukturen mittels Monte Carlo-Verfahren und unter Berücksichtigung von Solvatationseffekten

Author(s):

Freyberg-Eisenberg, Berthold von

Publication Date:

1993

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000692021> →

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](#).

**Studium der Mobilität von Polypeptid- und
Proteinstrukturen mittels Monte Carlo-Verfahren und
unter Berücksichtigung von Solvatationseffekten**

**ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels**

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

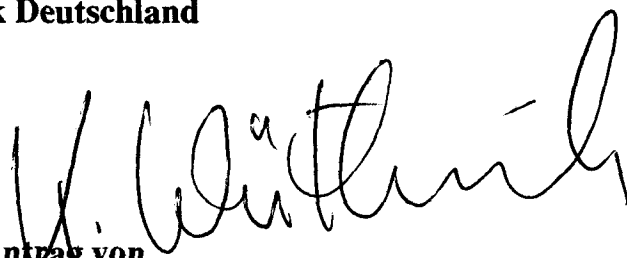
**der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH**

vorgelegt von

**Berthold Freiherr von Freyberg-Eisenberg
Dipl. phys. ETH**

geboren am 7. Juli 1963

aus der Bundesrepublik Deutschland



Angenommen auf Antrag von

**Prof. Dr. K. Wüthrich, Referent
Privatdozent Dr. W. Braun, 1. Korreferent
Prof. Dr. W. F. van Gunsteren, 2. Korreferent**

1993



Zusammenfassung

Diese Dissertation behandelt numerische Simulationen der Mobilität von Proteinstrukturen. Zu diesem Zweck wurde das Programmpaket FANTOM stark ausgebaut. Es kombiniert Energieverfeinerung linearer und zyklischer Proteine und Polypeptide mit Monte Carlo-Suchalgorithmen und *Simulated Annealing*-Methoden. Intramolekulare Wechselwirkungen berechnet FANTOM mit dem ECEPP/2-Potential, dessen Freiheitsgrade die Dihedralwinkel sind; für Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel verwendet FANTOM die Kontinuumsnäherung, die auf der dem Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche der Atome des Proteins und auf atomaren Lösungsparametern basiert. In dieser Arbeit werden drei Aspekte der Strukturmobilität angesprochen:

Kapitel 2: Monte Carlo-Methoden mit zwei neuartigen Temperaturprotokollen wurden entwickelt und in FANTOM implementiert (Abschnitt 2.2 - 2.4). Diese sind effizienter als herkömmliche Temperaturprotokolle, um die dem globalen Minimum und anderen niederenergetischen Minima entsprechenden Konformationen von Polypeptiden zu finden (Abschnitt 2.5, 2.6). Durch Monte Carlo-Simulationen mit den neuen Temperaturprotokollen wurde ein vollständiger Satz niederenergetischer Konformationen von Met-Enkephalin erstellt. Dieser Satz ist im Detail beschrieben (Abschnitt 2.5.3) und kann als Maßstab für zukünftige *Annealing*-Simulationen von Polypeptiden verwendet werden.

Kapitel 3: FANTOM beruht auf der Kontinuumsnäherung der freien Solvatationsenergie. Die Abschnitte 3.3 und 3.4 beschreiben effiziente Methoden, um die dem Lösungsmittel zugängliche Oberfläche der Atome des Proteins und deren Ableitung nach den Dihedralwinkeln analytisch zu berechnen. Rechnungen mit dieser Implementation der Kontinuumsnäherung sind ein bis zwei Größenordnungen schneller als Rechnungen mit expliziten Wassermolekülen (Abschnitt 3.4.2). In Abschnitt 3.5 wird der Einfluß unterschiedlicher Parametrisierungen der Solvatationsenergie auf die uneingeschränkte Minimierung eines Trypsin-Inhibitors (BPTI) und eines α -Amylase-Inhibitors (Tendamistat) untersucht. Eine Analyse zeigt, daß Parametrisierungen, die auf einfachen heuristischen Argumenten beruhen, die Verletzungen von Strukturdaten, die aus NMR-Experimenten erhalten wurden, beträchtlich stärker verringern, als Parametrisierungen, die aus gemessenen Energien des Transfers zwischen apolaren und wässrigen Umgebungen abgeleitet wurden.

Kapitel 4: Die Lösungsstrukturen der ungebundenen und der an Cyclophilin gebundenen Form des Undekapeptids Cyclosporin A (CsA) unterscheiden sich stark. Abschnitt 4.2 beschreibt Studien, um einen Übergangsweg zwischen beiden Konformationen zu finden. FANTOM konnte *cis-trans*-Übergänge des Peptidwinkels ω_9 von Cyclosporin A simulieren, bei denen die konformationellen Änderungen nur wenige benachbarte Aminosäuren betrafen (Abschnitt 4.2.2).

Summary

This dissertation deals with numerical simulations of the mobility of protein structures. For this purpose the program package FANTOM was considerably extended. It combines energy refinement of linear and cyclic polypeptides and proteins with Monte Carlo search algorithms and simulated annealing methods. For intramolecular interactions FANTOM uses the dihedral angle space potential ECEPP/2; for interactions with the solvent FANTOM employs a continuum approximation based on the water accessible surface area of the protein atoms and on atomic solvation parameters. In this work three topics are addressed in the context of structure mobility:

Chapter 2: Monte Carlo methods with two novel temperature schedules have been developed and implemented in FANTOM (Sections 2.2 - 2.4). They are more efficient than conventional temperature schedules to search for the conformations corresponding to the global minimum and other low energy minima of polypeptides (Sections 2.5, 2.6). A complete set of all low energy conformations of the pentapeptide Met-enkephalin was generated by Monte Carlo simulations using the novel temperature schedules. This collection is described in detail (Section 2.5.3) and can be used as a benchmark for future studies of annealing of polypeptide conformations.

Chapter 3: FANTOM relies on the continuum approximation to the free energy of solvation. Sections 3.3 and 3.4 describe efficient methods to calculate analytically the solvent accessible protein surface and its derivative with respect to dihedral angles. Calculations with this implementation of the continuum approximation are 1 to 2 orders of magnitude faster than calculations involving explicit water molecules (Section 3.4.2). The influence of different parametrizations of the solvation energy on unconstrained minimization of a trypsin inhibitor (BPTI) and an α -amylase inhibitor (tendamistat) is studied (Section 3.5). An analysis shows that parametrizations based on simple heuristic arguments reduce violations of structural data obtained from NMR experiments considerably more than parametrizations that were derived from measured energies of transfer between apolar and aqueous environments.

Chapter 4: The solution structures of the free and Cyclophilin bound form of the undecapeptide Cyclosporin A (CsA) differ widely. Section 4.2 describes studies to find a transition path between both conformations. FANTOM could simulate *cis-trans*-transitions of the ω_9 peptide bond of CsA such that the conformational changes involved only a few neighboring residues (Section 4.2.2).