

## University of Groningen

### Aggregate, automate, assemble

Kroon, Peter

DOI:  
[10.33612/diss.132963667](https://doi.org/10.33612/diss.132963667)

**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:*  
2020

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

*Citation for published version (APA):*  
Kroon, P. (2020). *Aggregate, automate, assemble*. University of Groningen.  
<https://doi.org/10.33612/diss.132963667>

#### 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).

#### 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.*

## 6 - Samenvatting

Moleculaire-dynamicasimulaties bestaan al zo'n 60 jaar, maar zijn nog steeds een van de krachtigste gereedschappen die een computationeel scheikundige tot zijn beschikking heeft voor het bestuderen van een breed scala aan systemen in moleculair detail, ook al zijn ze beperkt tot klassieke mechanica. Vooruitgang in krachtvelden en computerhardware hebben ervoor gezorgd dat moleculaire-dynamicasimulaties gebruikt kunnen worden voor steeds complexere systemen, van harde deeltjes — via zachte deeltjes, verschillende deeltjes, verbonden deeltjes, daadwerkelijk moleculen, grote moleculen, en groepen moleculen — tot grote groepen grote moleculen. Echter, er is een groeiende behoefte om systemen met steeds grotere complexiteit te bestuderen. Tegenwoordig zijn het niet de hardware en moleculaire-dynamica-algoritmes, maar de huidige generatie software voor het *opzetten* van simulaties die de beperkende factor zijn. Deze software kan niet omgaan met de vereiste complexiteit. Ieder molecuul in een moleculaire-dynamicasimulatie vereist geschikte parameters om realistisch gedrag te vertonen. Dit kan verder gespecificeerd worden in twee gevallen: 1) de moleculen zijn opgebouwd uit aparte blokken, zoals polymeren, en parameters voor deze blokken zijn bekend; en 2) de moleculen zijn nog niet eerder gesimuleerd: aangezien er oneindig veel verschillende moleculen bestaan moeten er vaak nieuwe moleculen geparametriseerd worden, wat een relatief tijdrovend en ingewikkeld proces is. Voor atomistische krachtvelden kunnen nieuwe moleculen eenvoudig geparametriseerd worden met behulp van automatische topologiebouwers. Helaas zijn deze niet algemeen beschikbaar voor grofkorrelige krachtvelden, zoals het populaire Martini model, waar meerdere atomen als een enkel, grof, deeltje worden gerepresenteerd.

In **Hoofdstuk 2** introduceren wij de flexibele modulaire universele transformatie-helper (VerMoUTH), een algemeen toepasbare bibliotheek voor het opzetten van simulaties van complexere systemen. Bovenop VerMoUTH hebben we martinizez gemaakt, als opvolger van het programma martinize. Deze gereedschappen adresseren het eerste geval en zijn ontwikkeld om moleculaire-dynamicatopologieën te genereren voor arbitrair complexe polymeren. Onderzoekers kunnen met deze gereedschappen de vereiste topologieën voor moleculaire-dynamicasimulaties opzetten voor bijna elk systeem, gebruikmakend van bijna elk krachtveld, ongeacht de resolutie. Deze gereedschappen maken het mogelijk eenvoudigen snelsimulatieparameters te proberen, en maken het mogelijk om complexe systemen te bestuderen die tot nu toe buiten bereik waren, zoals cyclische polymeren en eiwitten met posttranslationale modificaties. Daarnaast zijn deze gereedschappen zo ontworpen dat de verschillende elementen van het proces zo onafhankelijk

mogelijk van elkaar zijn, waardoor het relatief eenvoudig is om ze uit te breiden naar systemen en configuraties die momenteel buiten bereik zijn, zonder dat intieme kennis van de volledige bibliotheek vereist is.

In **Hoofdstuk 3** behandelen we het tweede geval — specifiek het probleem van het genereren van correspondenties tussen atomen en grove deeltjes voor grofkorrelige krachtvelden — als een graafclusteringsprobleem, en verwoorden en formaliseren het proces in die termen. We gebruiken deze formalisatie om de eerste stappen te zetten in het maken van een automatische topologiebouwer voor het Martini grofkorrelig krachtveld, waarbij we gebruik maken van machinaal leren om geschikte parameters voor het clusteralgoritme te bepalen. We beschrijven dat het onderverdelen van atomen in zachte clusters met behulp van robuuste Perron-clusteranalyse geen geschikte benadering is van dit probleem. Echter, we laten ook de potentie van ons werk zien door gebruik te maken van het harde clusteralgoritme spectrale-graafpartitionering. Er moet nog veel werk gebeuren om een compleet automatische topologiebouwer voor het Martini krachtveld te ontwikkelen. De eerste stap hierin is het vinden en implementeren van een geschikt zacht clusteralgoritme.

In **Hoofdstuk 4** laten we zien dat moleculaire dynamica, samen met geavanceerde experimentele technieken, de potentie heeft om complexe (supra)moleculaire mechanismes op te helderen. Recent is een kunstmatig peptide-gebaseerd systeem ontdekt dat betrouwbaar zelfreplicatie vertoont, en daarom als modelsysteem kan dienen om zelfreplicatie te onderzoeken in de context van het ontstaan van (kunstmatig) leven. Het systeem bestaat uit GLKFK-pentapeptides die N-terminaal verbonden zijn met een benzeendithioolgroep. Deze thiolen kunnen geoxideerd worden om disulfidebruggen te vormen. Dit veroorzaakt de reversibele vorming van ringstructuren met variërende groottes. Van deze verschillende ringen kan de hexameer nucleëren en vezels vormen. Deze vezels kunnen op hun beurt weer de formatie van meer hexameren katalyseren. De hexameerconcentratie vertoont een sterk exponentiële groei na een plateau na een initiële vertraagde-groei fase, en het is bewezen dat dit komt door zelfreplicatie door middel van experimenten waarbij op een gezet moment gevormde hexameervezels worden toegevoegd. Om gedetailleerder inzicht in het groeiproces te krijgen hebben we verschillende experimentele technieken gecombineerd met moleculaire-dynamicsimulaties. Hogesnelheidsatoomkrachtmicroscopie films laten zien dat de vezels alleen groeien als een reservoir van materiaal, waarschijnlijk monomeren, trimeren en tetrameren, aanwezig is in de buurt van het einde van een vezel. We laten zien dat grofkorrelige moleculaire-dynamicsimulaties moleculair inzicht in het complexe supramoleculaire proces kunnen bieden: de vezelmorfologie komt overeen met de resultaten van experimenten en atomistische simulaties; trimeren blijven gebonden aan

## Chapter 6 - Samenvatting

hexameervezels gedurende 500 ns; en trimeren diffunderen vrijelijk langs de vezel totdat ze het uiteinde van vezel bereiken, waarna ze stabiel zijn. De resultaten van de simulaties komen overeen met het experimentele bewijs, en wijzen op een mechanisme dat leunt op reservoir-ondersteunde zelfrePLICatie, waar enkele moleculen efficiënt van het reservoir naar het einde van de vezel kunnen diffunderen.

