

University of Groningen

A computational study on the nature of DNA G-quadruplex structure

Gholamjani Moghaddam, Kiana

DOI:
[10.33612/diss.159767021](https://doi.org/10.33612/diss.159767021)

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:
2021

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

Citation for published version (APA):
Gholamjani Moghaddam, K. (2021). *A computational study on the nature of DNA G-quadruplex structure*. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.159767021>

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

DNA G-quadruplexen zijn hogere-orde structuren die bestaan uit zelf-assemblerende guanine-rijke oligonucleotiden. Deze DNA-structuren bestaan uit gestapelde vlakke G-kwartetten, een configuratie van cyclisch Hoogsteen waterstofbinding bestaande uit vier guanine nucleobasen, die gestabiliseerd zijn in aanwezigheid van monovalente kationen. De identificatie van G-quadruplex-structuren in het menselijk-genoom, in het bijzonder oncogen-promotor gebieden en telomeren, biedt unieke mogelijkheden om doelmatig op deze structuren te richten voor de ontwikkeling van antikanker geneesmiddelen. Daarnaast hebben G-quadruplex-structuren veel aandacht getrokken vanwege hun regulerende functies in cellulaire processen, waaronder DNA-replicatie, transcriptie en translatie. Naast therapeutica en biologie, zijn G-quadruplexen vanwege hun unieke structuur interessante bouwstenen voor de ontwikkeling van nano-devices. Het doel van dit proefschrift is om met behulp van computationele technieken verschillende aspecten van systemen gebaseerd op G-quadruplexen te onderzoeken die de reeds genoemde toepassingen hebben. De details over de toepassingen van G-quadruplexen en de theoretische benadering van dit onderzoek worden besproken in **Hoofdstuk 1** en **Hoofdstuk 2**.

Hoofdstuk 3 gaat over de toepassing van G-quadruplexen bij kankertherapie. MD-simulaties zijn uitgevoerd om de bindingsinteracties te onderzoeken tussen quinazolone derivaten als stabiliserende liganden en G-quadruplex in een oncogene promotor gebied zoals c-KIT. De resultaten toonden aan dat de configuratie van amido-binding in quinazolone derivaten de bindingsaffiniteit voor G-quadruplex verbetert en dat de terminale amino-substituenten een cruciale rol spelen bij de vorming van waterstofbruggen en elektrostatistische interacties met de fosfaat-ruggengraat van de G-quadruplex. We hebben ook een nieuw derivaat van quinazolone voorgesteld dat een terminale amino-substituent heeft in plaats van een 3-fenylgroep, wat de c-KIT G-quadruplex veel beter stabiliseert dan andere derivaten.

Hoofdstuk 4 geeft vervolg op de resultaten van MD-simulaties van G-quadruplex-quinazolone complexen en geeft een gedetailleerd inzicht in de aard van de interacties tussen andere quinazolone derivaten en c-KIT G-quadruplex. We laten zien dat de belangrijkste interacties in G-quadruplex-ligand complexen de $\pi - \pi$ stapelinteracties en

waterstofbinding interacties zijn. Echter, geen van deze twee interacties bepaalt op zichzelf de stabiliteit van de G-quadruplex-ligand-complexen; het is eerder het resultaat van een ingewikkeld samenspel tussen de twee interacties. Bovendien heeft een decompositie analyse van de vrije energie op residu-niveau de cruciale rol getoond van twee hot-spot residuen voor de binding van liganden aan G-quadruplex en heeft het belang van de vlakke aromatische deel van liganden in G-quadruplex-stabilisatie via $\pi - \pi$ stapelinteracties benadrukt.

In **Hoofdstuk 5** wordt de toepassing van G-quadruplex in nano-devices ingeleid. We hebben een reeks simulaties uitgevoerd om het effect van de grootte en het substitutiepatroon van drie azobenzeen derivaten op het foto-isomerisatiemechanisme en hun spectroscopische eigenschappen binnen de kleinste G-quadruplex-structuur te onderzoeken. We hebben aangetoond dat de grootte en het substitutiepatroon geen significante invloed hebben op het cis-trans foto-isomerisatie mechanisme van de azobenzeen derivaten in de gasfase. Daarnaast lieten moleculaire dynamica simulaties zien dat de G-quadruplex met para-para substitutiepatroon grotere structurele veranderingen ondergaat in vergelijking met de andere twee, hetgeen foto-isomerisatie zou kunnen faciliteren tussen een gestapelde G-quadruplex en een ongestructureerde toestand na trans-cis-isomerisatie dat plaats vindt op grotere tijdschaal, wat in overeenstemming is met experimentele bevindingen. Ten slotte, QM/MM-simulaties van de absorptiespectra hebben aangetoond dat thermische fluctuaties een cruciale rol spelen bij de hoofd absorptieband van de azobenzeen derivaten in vergelijking met de aanwezigheid van de G-quadruplex, wat impliceert dat de G-quadruplex-omgeving slechts minimale invloed heeft. We stellen voor dat het laatste toegeschreven kan worden aan de positie van de azobenzeen linkers in de G-quadruplexen, d.w.z. de randlussen die de azobenzeen groepen bevatten bovenaan de G-kwartetten, die niet volledig ingebed of betrokken zijn bij de gestapelde structuur.

Ten slotte hebben we in **Hoofdstuk 6** een reeks simulaties uitgevoerd met verschillende krachtvelden om de bindingsinteracties te onderzoeken tussen RHAU-eiwitten en twee verschillende G-quadruplex structuren. Onze resultaten uit atomistische en Martini 2.2 simulaties toonden variaties in de conformatie van de G-quadruplex-lus tijdens RHAU-binding bij het 5'-einde van de parallelle G-quadruplex. Echter, in Martini 3.0-simulaties hebben we gezien dat RHAU20 in staat is te binden aan zowel de 5'- als 3'-einden van de G-quadruplex. Bovendien hebben Martini 3.0 simulaties voor niet-parallelle G-quadruplex en RHAU20 onthuld dat er geen voorkeur bindingsplek is in de G-quadruplex voor RHAU20, wat overeenkomt met experimentele data. De simulatie uitgevoerd met Martini 3.0 voor het parallel G-quadruplex-RHAU20M complex heeft aangetoond dat er enkele nauwe resterende contacten zijn tussen RHAU20M en G-quadruplex, dit duidt op elektrostatische

interacties tussen positief geladen residuen en de fosfaat-ruggengraat van de G-quadruplex wat in lijn is met experimentele bevindingen. Zodoende moeten de resultaten uit de Martini simulaties met grote zorg worden geïnterpreteerd en zijn verdere optimalisaties nodig.