#### Molecular dynamics simulations of short supercoiled DNA minicircles

Jeremy Curuksu

Maddocks Lab

Institute of mathematics B, EPFL Swiss federal institute of technology, Lausanne, Switzerland

#### -TAGp10, Annecy-le-vieux, France

October 20, 2010

(4 同) (4 回) (4 回)

# Table of Contents

1	<ul><li>Introduction</li></ul>	10'
2	Recent (published) data on DNA bending	. 5'
3	<ul><li>MD simulations of DNA minicircles</li></ul>	15'
4	Discussion	. 1'

# Table of Contents

1	Introduction	
2	Recent (published) data on DNA bending	
3	<ul> <li>MD simulations of DNA minicircles</li></ul>	)
4	Discussion	

### The DNA double helix



イロト イポト イヨト イヨト

#### The DNA double helix



イロト イポト イヨト イヨト

= Equations of motion solved in time for a set of atoms

• 
$$M \frac{d^2 \vec{r}}{dt^2} = F(\vec{r}) = -\nabla U(\vec{r})$$

 $\vec{r} \in \mathbb{R}^{3N}$ : cartesian coordinates of atoms, N: number of atoms,  $M \in \mathbb{R}^{3N \times 3N}$ : (diagonal) mass matrix,  $U : \mathbb{R}^{3N} \to \mathbb{R}$ : potential energy function.

= Numerical approximation to deterministic Hamilton equations of motion

• 
$$\dot{q} = M^{-1}p$$
,  $\Leftrightarrow$   $(\dot{q},\dot{p}) = J \nabla H(q,p)$   
 $\dot{p} = -\nabla U(q)$   $J = \begin{pmatrix} 0 & I \\ -I & 0 \end{pmatrix}$ 

 $(q,p) \in \mathbb{R}^{3N \times 3N}$ : generalized coordinates and momenta.

$$H(q,p) = \frac{1}{2}p^T M^{-1}p + U(q) \text{ is the Hamiltonian (total energy}, \mathbb{R}^{6N} \to \mathbb{R}).$$

= Integration scheme of Newton equations using Taylor expansion of position coordinates

• 
$$r(t+\delta t) = r(t) + v(t)\delta t + (1/2)a(t)\delta t^2 + (1/6)b(t)\delta t^3 + O(\delta t^4)$$
 (1)  
 $r(t-\delta t) = r(t) - v(t)\delta t + (1/2)a(t)\delta t^2 - (1/6)b(t)\delta t^3 + O(\delta t^4)$  (2)  
(1)+(2)  $\Leftrightarrow$   $r(t+\delta t) = 2r(t) - r(t-\delta t) + a(t)\delta t^2 + O(\delta t^4)$   
 $a(t) = -(1/m)\nabla U(r(t))$   $v(t) = \frac{r(t+\delta t) - r(t-\delta t)}{2\delta t}$ 

(Verlet integration scheme)

Interactions between the atoms, i.e. U(r), which are in principle given by the Schrödinger equation, are approximated by mainly pairwise potentials ("force field"):

• 
$$U(r) = \sum_{bonds} K_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihedrals} (V_n/2) (1 + cos[n\phi - \delta]) + \sum_{nonbij} (A_{ij}/r_{ij}^{12}) - (B_{ij}/r_{ij}^{6}) + (q_iq_j/r_{ij})$$

イロト 不得 とくき とくき とうほ



Assuming a stable integration scheme, Molecular Dynamics is assimilated to a pure conservative (NVE) Hamiltonian simulation of many particule system. And by coupling the system to a heat bath to a canonical ensemble (NVT). The state probability in the  $3N \times 3N$  phase space becomes:

$$\rho(q,p) = \frac{e^{-H(q,p)/k_BT}}{\int e^{-H(q,p)/k_BT} dq dp}$$

Uses:

• Ensemble averages, Ergodicity: 
$$\frac{\int A e^{-H(q,p)/k_B T} dq dp}{\int e^{-H(q,p)/k_B T} dq dp} \Leftrightarrow \frac{1}{t_{tot}} \int A(t) dt$$

Time evolution of chemical events.

Reasonable solutions in the multi-minima energy surface.

#### Limits:

- Time and length scales.
- Accuracy of forces.
- Classical nuclei (Born-Oppenheimer approximation).
- Stability of the integration scheme.

< ロ > < 同 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ >

# Table of Contents

1	<ul> <li>Introduction</li></ul>
2	Recent (published) data on DNA bending
3	<ul> <li>MD simulations of DNA minicircles</li></ul>
4	Discussion

イロト イポト イヨト イヨト

#### MD simulations of DNA oligomers with a bending restraint Bend-angle/step vs. bending regime (in degrees)





read from top to bottom (please)

Curuksu, Zacharias, Lavery, Zakrzewska, (2009) Nucleic Acids Res.

# MD simulations of DNA oligomers with a bending restraint Bending free energy



Curuksu, Zacharias, Lavery, Zakrzewska, (2009) Nucleic Acids Res.

MD simulations of DNA oligomers with a bending restraint Base pair kink (type II)



(Curuksu, Zakrzewska, Lavery, Zacharias 2009)

• • • • • • • • • • •

 Occurence of DNA kink motifs homologous to the kinks found in small minicircles [MD simulations, Lankas, Lavery, Maddocks (2006) Structure ].

# MD simulations of DNA oligomers with a bending restraint Base pair kink (type II)



#### Curves+ DNA schematic

Jeremy Curuksu (Maddocks Lab Institute of mMolecular dynamics simulations of short super

# Table of Contents

1	<ul><li>Introduction</li></ul>	10'
2	Recent (published) data on DNA bending	5'
3	<ul> <li>MD simulations of DNA minicircles</li></ul>	15'
4	Discussion	1'

・ロト ・聞 ト ・ ヨト ・ ヨト

# Linking number Lk: definition and application



Definition:  $\begin{array}{c} \begin{array}{c} |+ \\ | \end{array} & \begin{array}{c} |+ \\ | \end{array} & \begin{array}{c} |+ \\ | \end{array} & \begin{array}{c} |- \\ | \end{array} \\ Lk = \frac{n1 + n2 - n3 - n4}{2} \end{array}$ 

Application:

 $Lk = Wr + \Theta$ 

( 
$$\Theta = \frac{1}{2\pi} \oint_c \tau(s) ds$$
 )

(日)

## Material and methods

#### MD simulations

- Circular double-stranded DNA 94 bp sequence: GGCCGGGTCG TAGCAAGCTC TAGCACCGCT TAAACGCACG TACGCGCTGT CTACCGCGTT TTAACCGCCAATAGGATTACTTACTAGTCTCTAC
- Parm-bsc0 force field. (Perez et al 2007)
- Periodic truncated octahedral cell.
- PME electrostatics interactions ( $\leq 9$ Å).
- Lennard-Jones interactions ( $\leq 9$ Å).
- Equil. / heating (0K  $\rightarrow$  300K) in NVT.
- Production in NPT (Berendsen th/ba).
- Time step = 2 fs (SHAKE constraints).
- Conformational frame saved every 1 ps.
- Simulation time = 100 ns.

#### Name convention of the simulates

- SPC/E water, 150mM KCl (i.e. physiological concentration) (Dang 1995)
  - SKCl10: Lk = 10, bp twist = 38.3°
  - SKCl9: Lk = 9, bp twist =  $34.5^{\circ}$
  - ► SKCl8: Lk = 8, bp twist = 30.6°
- TIP3P water, minimal K+ (i.e. screen DNA phosphate negative charges).
  - ► TKC10: Lk = 10, bp twist = 38.3°
  - TKC9: Lk = 9, bp twist =  $34.5^{\circ}$
  - TKC8: Lk = 8, bp twist =  $30.6^{\circ}$
- SPC/E water, minimal K+ (i.e. screen DNA phosphate negative charges).
  - ► SKC9: Lk = 9, bp twist = 34.5°

< ロ > < 同 > < 回 > < 回 > < 回 > <

#### Kink and twist Time evolution of roll at Lk = 10 and twist at Lk = 8 (spc/e water model)



Simulation time increases upwards along the vertical axis.

Color bars indicates the rotation values in degrees.

#### Average roll and propeller between base pairs



Black: spc/e simulations Blue: tip3p simulations

October 20, 2010 19 / 30

# Local unusual conformations observed in each simulation

Simulated system	bp step index	bp step	start-end (ns)	Type of deformation	bp rotation angle (deg.)
SKC10 TK10	66 30/31 47/48 84/85	CG TTA CTG CTA	10 - 100 60 - 100 40 - 100 5 - 100	Type I Kink Type II Kink Type II Kink Type II Kink	108 (9) 109 (15) 101 (14) 101 (8)
SKC9 SK9		- -		- -	
TK9 SKC8 TK8	72/73 14 30 32	TAG CA TT AA	15 - 100 65 - 100 8 - 100 10 - 100	Type II Kink unwinds unwinds unwinds	73 (11) 45 (12) 54 (12) 47 (14)

Rotation angle average (standard deviation) is given between adjacent 10 bp segments.

< 日 > < 同 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ >

э

#### Writhe number

Time evolution of writhe in underwound and overwound minicircles



White's formula:  $Wr = Lk - \Theta$  where  $\Theta = \frac{1}{2\pi} \oint_c \tau(s) ds$ Black: SKC8, Green: TK8, Blue: SKC10 and Magenta: TK10.

# Average shape of the overwound 94bp DNA minicircle SKC110 trajectory, averaged coordinates over the last 90 ns



#### Curvature and average twist in the overwound minicircle Analysis of the two segments flanking the kinks



Black: Close-to-straight segment.

Blue: Writhed segment.

Principal component analysis of the overwound trajectory Projection on the first 5 eigenvectors (last 90 ns, spc/e)



Left: Most negative eigenvalues, Middle: Averaged coordinates, Right: Most positive eigenvalues.

A API > 4



sr-wrapping



sr-bending

(日)

э

# Fourier analysis of the roll fluctuations along the sequence



#### Rotational register of the double helix in DNA minicircles Fourier analysis of the roll fluctuations along the sequence



- a.- Frequency domain (SKCl10, polar coord., 5 ns).
- b.- Time domain (SKCl10, 11th bandwidth, 5 ns).
- c.- Phase of the dominant scaled cosine function.
  - Black: Lk = 8
  - Purple: Lk = 9
  - Blue: Lk = 10

# Table of Contents

1	Introduction	
2	Recent (published) data on DNA bending	
3	<ul><li>MD simulations of DNA minicircles</li></ul>	
4	Discussion	

イロト イポト イヨト イヨト

#### Summary, conjectures, conclusion

- DNA kinks are observed in overwound minicircles and local unwinding in underwound minicircles (wrinkles in tip3p) without denaturation.
- The flickering movement of unwound steps could make it easier for biologically active DNA loops to rotate.
- Overwound minicircles take-on a standard twist, they become highly writhed and "then" kinked. Build-up of writhe presumably favors formation of kinks in DNA.
- DNA local unusual conformations are more frequent in solvent with high self-diffusion (tip3p).
- DNA kinks make it possible to isolate  $1/3^{rd}$  of the sequence in B-DNA conformation where the use of linear elasticity is sound.

### Acknowledgment

- John Maddocks Swiss Federal Institute of Technology, EPFL, Lausanne, Switzerland
- Richard Lavery Institut de Biologie et Chimie des Proteines, IBCP, Lyon, France
- Krystyna Zakrzewska Institut de Biologie et Chimie des Proteines, IBCP, Lyon, France
- ... and all the members of the Laboratory for Computation and Visualization in Mathematics and Mechanics at EPFL
- ... ... and all the organizers of the TAGp'10 !