

Protein Folding : A New Geometric Analysis

by Walter A. Simmons and Joel L. Weiner 2008

Christian Anfinsen 1972

AlphaFold 2021



蛋白質是一以中心曲線(蛋白質主鏈的空間曲線)的法向擴展，形成所謂帶狀(ribbon)結構。

蛋白質結構預測問題：

CASP 競賽：

建立幾何力學模型預測二級結構轉變。

§ 01 空間曲線的 Frenet-Serret 方程

§ 02 ribbon(帶狀結構)

§ 03 主鏈曲線的法向變分

§ 04 Darboux 標架

§ 05 導出 sine-Gordon 方程

§ 06 預測與實驗數據

§ 07 蛋白質摺疊的過程

§ 01 空間曲線的 Frenet-Serret 方程

Let $\gamma(s):[0,l] \rightarrow R^3$ be a curve, where s is the arc length.

$\bar{e}_1 = \frac{\partial \gamma}{\partial s}$, $\bar{e}_2$ is the principal normal and $\bar{e}_3$ is the binormal.

We have the Frenet-Serret formula :

$$\frac{d}{ds} \begin{pmatrix} t \\ n \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \kappa & 0 \\ -\kappa & 0 & \tau \\ 0 & -\tau & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} t \\ n \\ b \end{pmatrix} \text{ where } t = \bar{e}_1, n = \bar{e}_2, b = \bar{e}_3$$

§ 02 ribbon(帶狀結構)

雙參數的必要性：

參數 u ：主鏈的靜態幾何。

類似弧長參數，例如 $\bar{e}_1 = \partial_u \bar{r}$ 是切向向量， $\kappa(u)$ 是曲率。

參數 σ ：摺疊路徑的動態演化。例如 $\partial_\sigma \bar{r}$ 給出摺疊方向。

ribbon 是一個帶有法向量的空間曲線，由(1)描述蛋白質主鏈路徑的中心曲線。

(2)定義在曲線上的法向量場，張成法平面的標架 $\{\bar{e}_2(u), \bar{e}_3(u)\}$ ，與切向量 $\bar{e}_1(u)$

正交。

其表面可參數化為：

$$R(u, \sigma) = x(u) + \varepsilon(\cos \phi \bar{e}_2(u) + \sin \phi \bar{e}_3), \varepsilon \in (-\delta, \delta)$$

關鍵幾何量：

1. 曲率 κ 由 $f(u, \sigma)$ 決定： $\kappa = \sqrt{(f \cos \psi)^2 + (f \sin \psi)^2} = f$
2. 總扭轉率 $\tau = \kappa d\sigma + v du$

為確保標架演化的自治性，須滿足 $\partial_u k - \partial_\sigma = f \sin \psi$ （由 $d(d\bar{e}_2) = 0$ 推出。）

§ 03 主鏈曲線的法向變分

文中提到變分式 $\bar{x} \rightarrow \bar{x} + f \bar{e}_2$ ，但是並無明顯運用到。

$\bar{x} \rightarrow \bar{x} + f \bar{e}_2$ 表示蛋白質主鏈曲線 $x(u)$ 的法向變分，方程(5)中的

$f \cos \psi \bar{e}_2 + f \sin \psi \bar{e}_3$ 項即對應法向形變的線性組合。通過變分法可以導出

$f(u, \sigma)$ 須滿足的約束(例如式(8)的相容性方程。)

DeepSeek 認為，在 $d\bar{e}_1 = \bar{e}_2 d\sigma + (f \cos \psi \bar{e}_2 + f \sin \psi \bar{e}_3) du$ 已經隱含把法向變分嵌

入標架演化中。

J.Milik(1996)在 J.Chem.Phys. 中有給出變分的詳細展開。

§ 04 Darboux 標架

§ 05 導出 sine-Gordon 方程

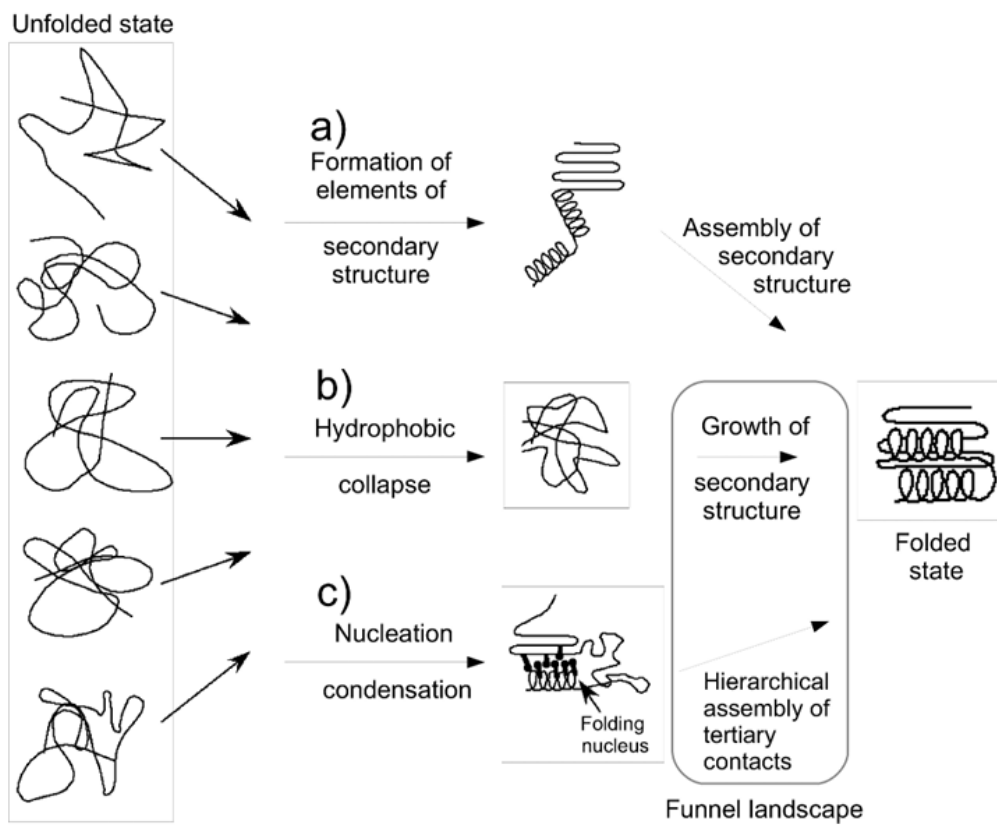
[PF102sineGordon]

§ 06 預測與實驗數據

Circular dichroism(CD 圓二色性) spectroscopy 技術：

模型预测	实验技术	验证案例	论文章节
曲率 $\kappa(u)$ 分布	CD 光谱	α/β 转变的协同性	p.12
扭转孤子传播	AFM 单分子拉伸	Titin 的力峰周期	p.15
氢键网络动态	HDX-MS	折叠中间体的保护因子	p.9
标架取向	X射线/NMR	二面角与电子密度对齐	p.7
折叠路径拓扑	MD 模拟	Villin 的曲率集中区	附录C

§ 07 possible mechanisms for protein folding



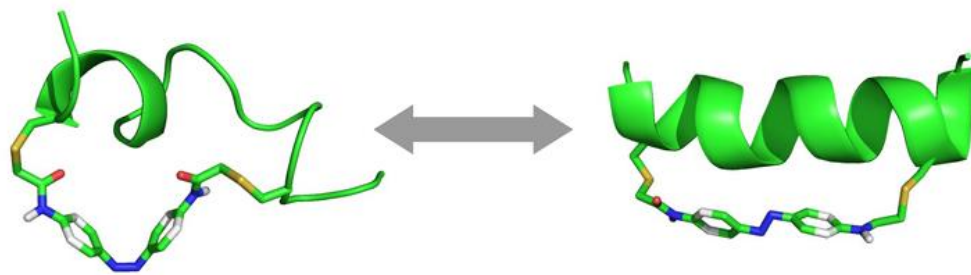


Figure 1.3: Example of photoswitchable peptide. (Top) Cross-linker in cis (left) and trans (right) conformations. (Bottom) Schematic model of cis-peptide and trans-peptide, illustrating the conformational transition induced by the cross-linker. Hydrogens and side chains are omitted for clarity.

§08 參考資料

1. Topology , Geometry , and Stability : Protein Folding and Evolution
2. The principle of Stational Action in Biophysics : Stability in Protein Folding

1. Frankel, T. (2012). *The Geometry of Physics* (3rd ed.) :

- 第 15.4 节 : *Moving Frames and Darboux Matrices* (p. 432-437) 。
- 明确将 Ω 称为 "Darboux matrix" , 并给出蛋白质折叠应用案例 。

2. Hanson, A.J. (2006). *Visualizing Quaternions*.

- 第 8 章 : *Darboux Frames in Biopolymer Modeling* (p. 201-215) , 包含数值实现代码 。

(3) 生物物理专题论文

1. Milik, J. et al. (1996). *Geometric mechanics of protein folding* (*J. Chem. Phys.* 105, 10510)

- 第 2.2 节显式使用 "Darboux operator" 推导折叠动力学 。
- 方程 (12) 给出矩阵元素与扭转角 θ 的关系 。

名詞解釋：

Peptides 肽

Helix-coil 螺旋-線圈 α -helix

§ What is a Darboux matrix ?

The general form of Darbouxmatrix is : $\Omega = \begin{pmatrix} 0 & -\kappa_g ds & -\kappa_n ds \\ \kappa_g ds & 0 & -\tau ds \\ \kappa_n ds & \tau ds & 0 \end{pmatrix}$

In the model of Simmons :

$\kappa_g = f \sin \psi$ (geodesic curvature) , $\kappa_n = f \cos \psi$ (normal curvature) , $\tau = kd\sigma + vdu$ (總

扭轉率)

The formula (5)(6)(7) is $dF = \Omega F$, where $F = (\bar{e}_1, \bar{e}_2, \bar{e}_3)^T$ is the frame matrix.

$$\Omega = \begin{pmatrix} 0 & \omega_{12} & \omega_{13} \\ -\omega_{12} & 0 & \omega_{23} \\ -\omega_{13} & -\omega_{23} & 0 \end{pmatrix} = \Omega_\sigma + \Omega_u \text{ is called Darboux matrix}$$

Ω_σ : the Darboux matrix along folding pathway.

Ω_u : the Darboux matrix along the backbone curve u .

And the twisting operator $T = \Omega_\sigma \frac{\partial}{\partial \sigma} + \Omega_u \frac{\partial}{\partial u}$

$$\Omega_\sigma = \begin{pmatrix} 0 & -\kappa & 0 \\ \kappa & 0 & -\nu \\ 0 & \nu & 0 \end{pmatrix}$$

$$\Omega_u = \begin{pmatrix} 0 & f \cos \psi & f \sin \psi \\ -f \cos \psi & 0 & \nu \\ -f \sin \psi & -\nu & 0 \end{pmatrix}, \quad \frac{\partial}{\partial u} \begin{pmatrix} \bar{e}_1 \\ \bar{e}_2 \\ \bar{e}_3 \end{pmatrix} = \Omega_u \begin{pmatrix} \bar{e}_1 \\ \bar{e}_2 \\ \bar{e}_3 \end{pmatrix}$$

From $TF = \lambda F$ (or $T \cdot \bar{e}_i = \lambda_i \bar{e}_i$) derive the sine-Gordon solitonic solution

$$K(u, \sigma) = K_0 \operatorname{sech}\left(\frac{u - c\sigma}{\xi}\right).$$

參考資料

1. The Geometry of Physics 3rd ed p.432-437 Theodore Frankel
2. Visualizing Quaternions Ch8 Andrew J. Hanson

§ Darboux transformation

模擬蛋白質主鏈曲線的局部變形

Antti .J. Niemi

引入可積模型中的 Lax pair 與 Darboux matrix

...