

Нелинейная динамика протеинов: калибровочная симметрия и топология

Александр Молочков

Математика в Медицине,
28-29 мая 2021 г.
г. Томск

Мотивация

- Структурные и динамические свойства белков сильно коррелируют с их функцией, и понимание этой связи имеет фундаментальное значение для расшифровки молекулярных механизмов жизни.
- Мы не знаем, как при определенных физических условиях третичная и четвертичная структура белка может быть выведена из последовательности ДНК. Поскольку биологическая функция белка тесно связана с его формой, проблема фолдинга белка является одной из самых важных нерешенных проблем в науке.
- Неправильное сворачивание третичной и четвертичной структуры некоторых белков вызывает множество нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Крейтцфельдта-Якобса, диабет 2 типа и многие виды рака.

Существующие подходы:

- Молекулярная динамика: имитируйте структуру и динамику белка на атомном уровне. Большой прогресс в понимании функции белков.

Однако: MD ограничен как размером системы, так и достижимыми масштабами времени. Для реалистичного моделирования третичной и четвертичной структур в больших пространственных и временных масштабах требуется вычислительная мощность, на 5-6 порядков превышающая технически достижимую в ближайшем будущем.

- Крупнозернистое моделирование: может успешно описать структуру белка с точки зрения эффективных строительных блоков без необходимости огромных вычислительных мощностей.

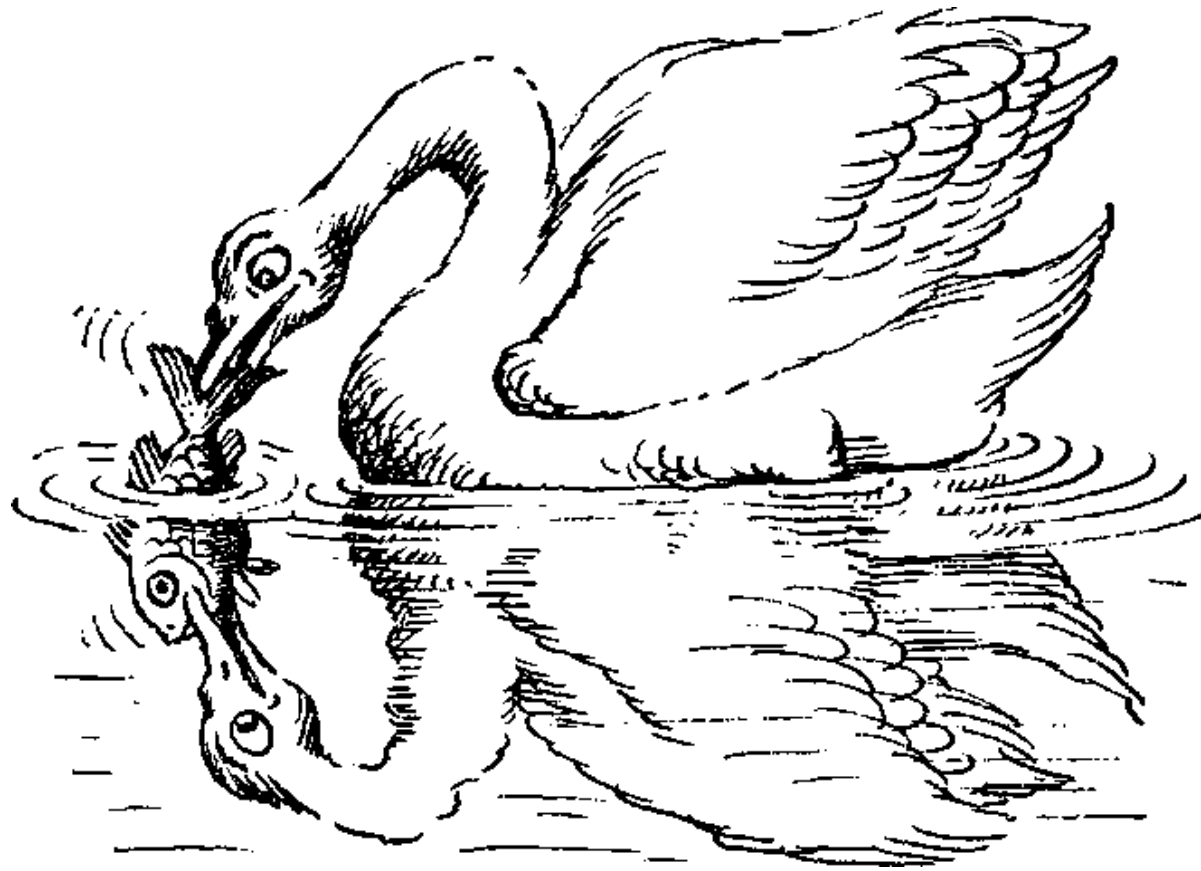
Однако: Необходим фундаментальные принципы для построения основных используемых блоков.

Симметрии и законы физики (простые примеры)

- Однородность пространства – закон сохранения импульса (1-й закон Ньютона)
- Однородность времени – закон сохранения энергии
- Изотропность пространства – закон сохранения момента импульса



Может ли симметрия и ее нарушения определять более сложные структуры и процессы?



Калибровочная симметрия и ее нарушение могут определять динамику и структуру

Примеры из физики:

- **Электродинамика:** локальная $U(1)$ симметрия \Rightarrow уравнения Максвелла.
- **Стандартная модель:** $SU(2) \times U(1)$ с нарушением симметрии \Rightarrow массивные векторные W и Z -мезоны, поле Хиггса.
- **Сильные взаимодействия:** $SU(3)$ симметрия, нарушение киральной симметрии \Rightarrow сильное взаимодействие, удержание с помощью струнного взаимодействия и магнитный монопольный конденсат.
- **Сверхпроводимость:** локальная $U(1)$ - симметрия нарушена \Rightarrow Куперовское спаривание и вихри Абрикосова.

Локальные симметрии и их нарушение (более сложный пример)

Траектория шарика не зависит от того, как он повернут в каждой точке

Нарушение симметрии:
Соппротивление воздуха создает различие между верхом и низом при вращении - если шарик вращается, то возникает дополнительная сила, приводящая к планированию или более быстрому падению

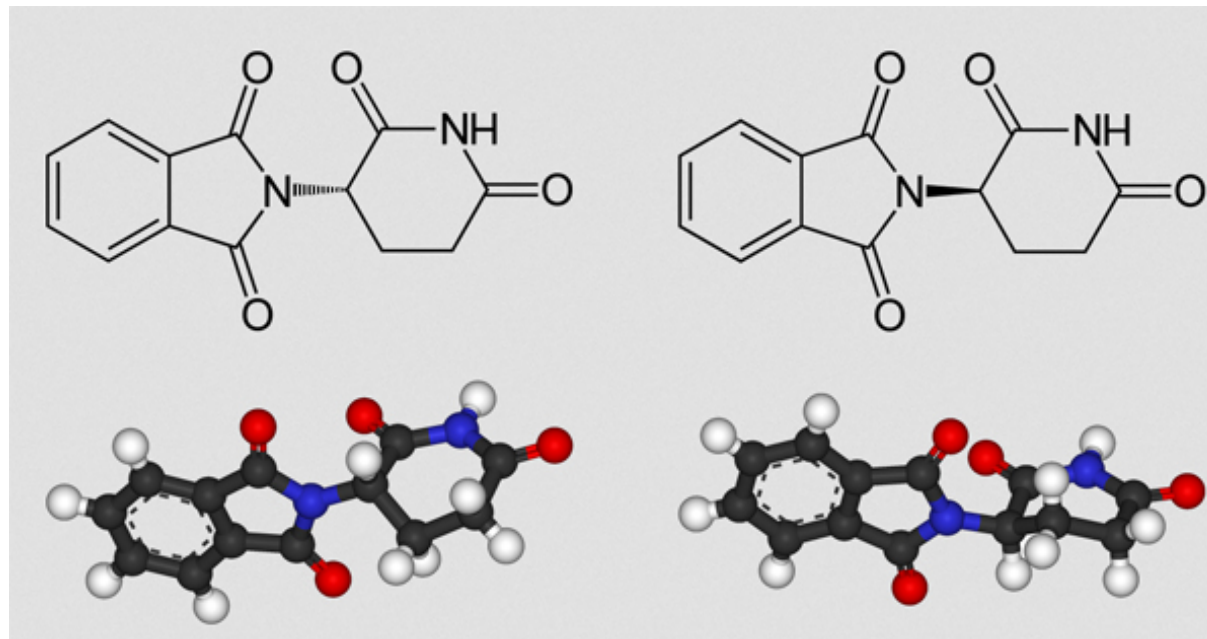


Киральность: Нарушение зеркальной симметрии в живой материи

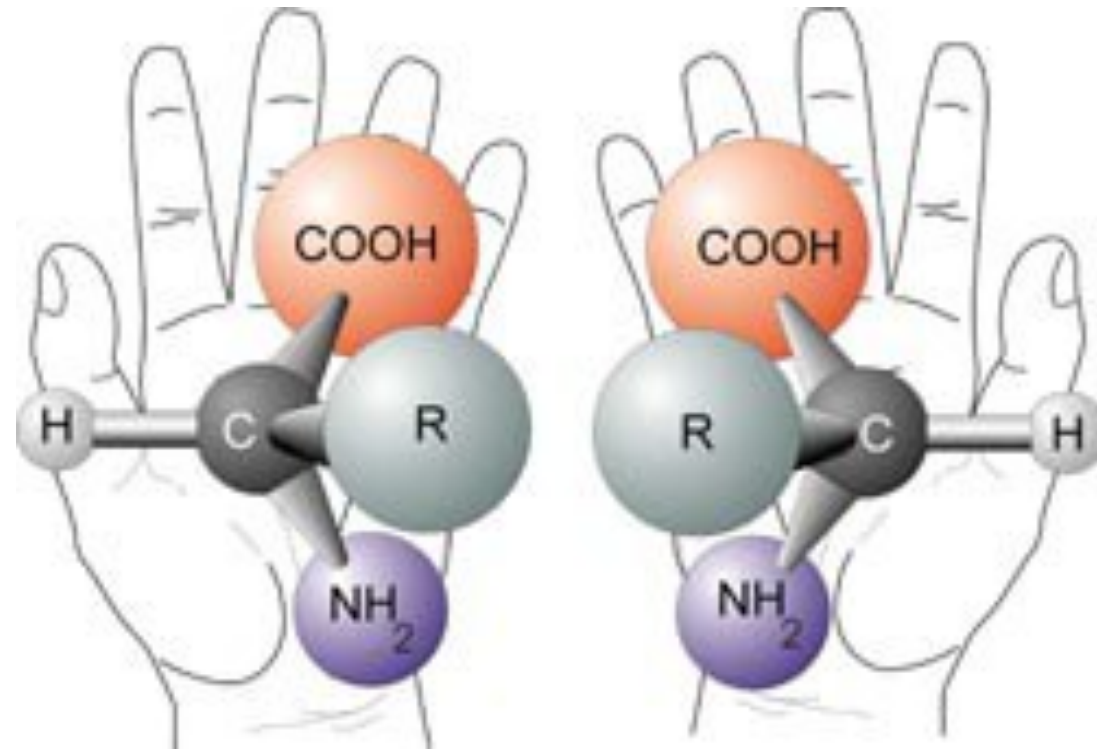


Пример токсичности киральных молекул:

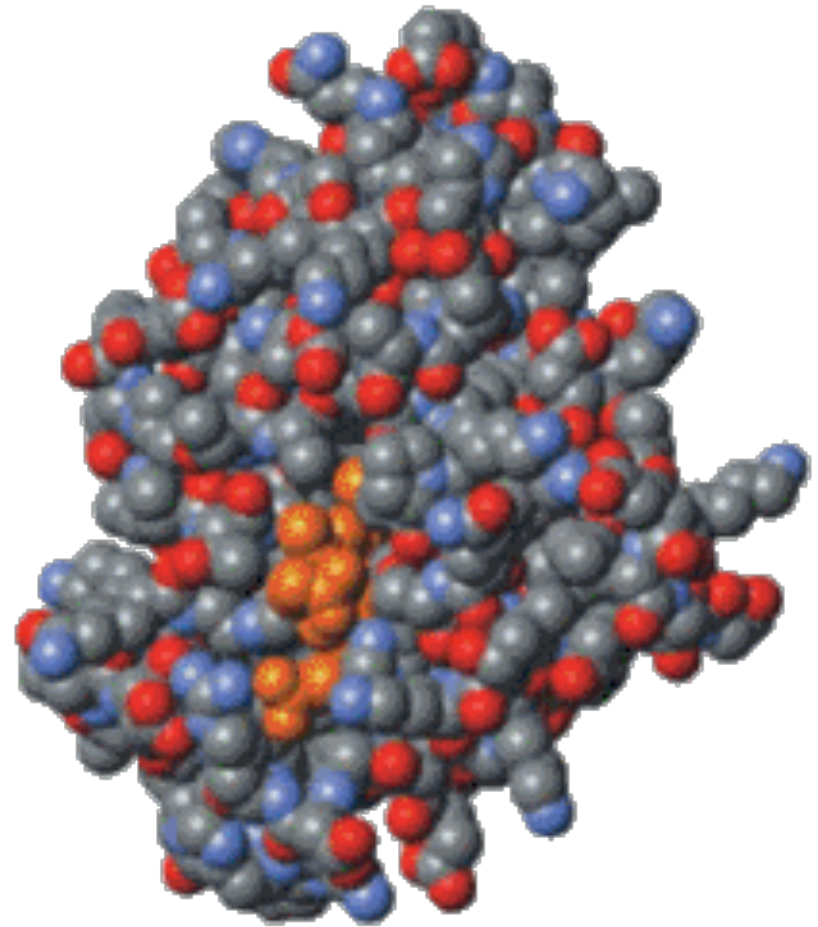
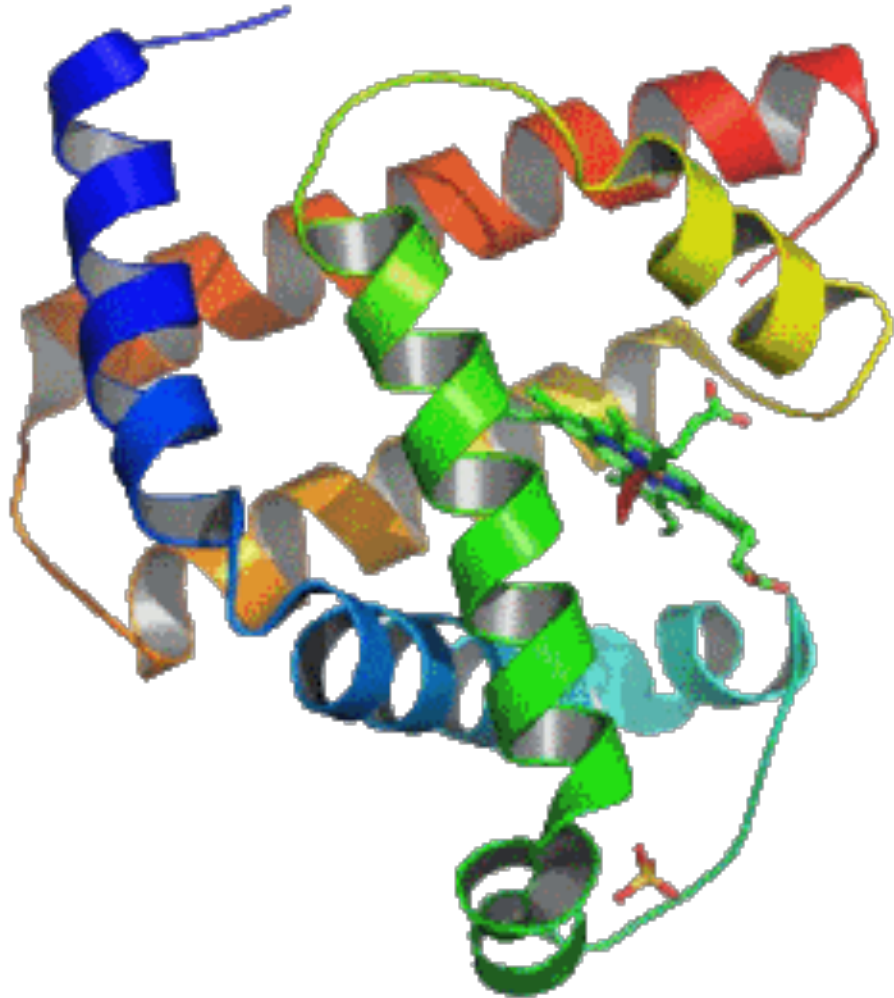
Знаменитая история с талидомидом – успокаивающее и снотворное средство. В начале 60-х было обнаружено, что левый изомер талидомида вызывает частое появление врожденных уродств у детей, если мать его принимает во время беременности. Препарат прекратили выписывать, но его жертвами успели стать до 12 тысяч детей, из которых около семи тысяч умерли в раннем возрасте, а остальные остались инвалидами.

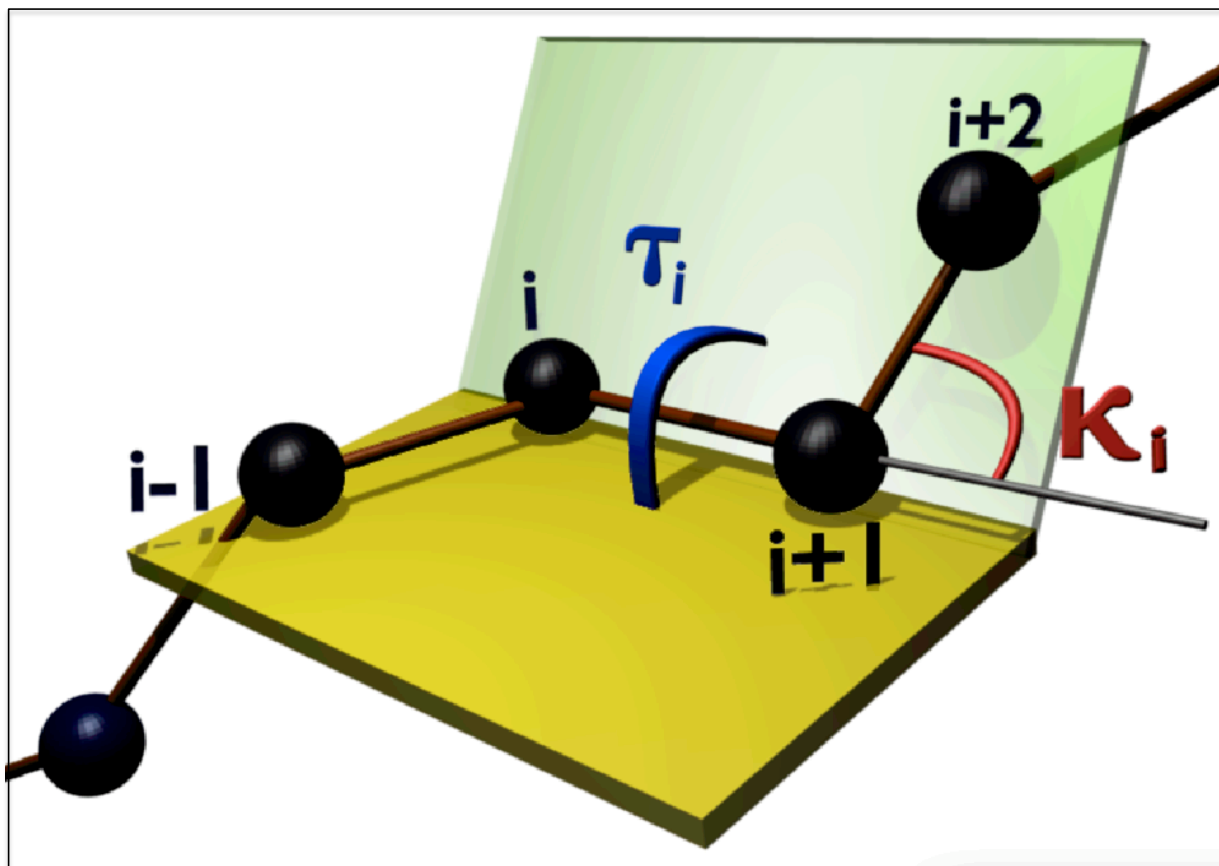


Киральность: Нарушение зеркальной симметрии в живой материи – белки образованы левыми аминокислотами



В белке встречаются преимущественно правые спирали





l – расстояние от начала цепи
(номер аминокислоты - i)

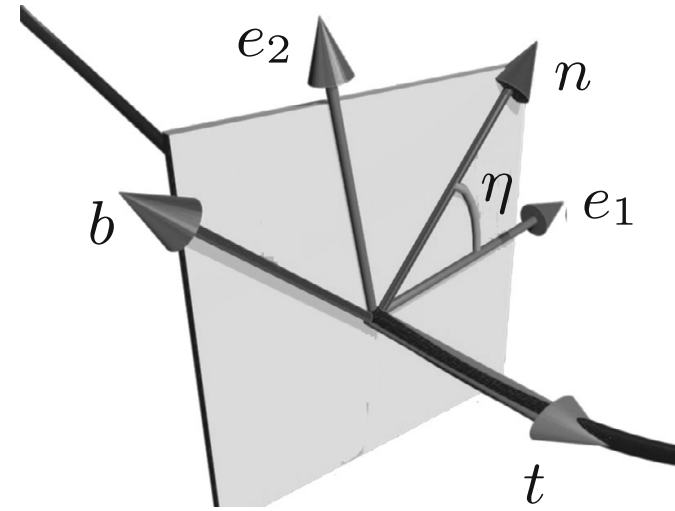
κ_i – локальная кривизна

τ_i – локальное кручение

- Белок описывается как одномерное многообразие (дискретная цепь) в трехмерном пространстве

Геометрия струны определена уравнениями Френе

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{t}}{ds} = \kappa\mathbf{n} \\ \frac{d\mathbf{n}}{ds} = -\kappa\mathbf{t} + \tau\mathbf{b} \\ \frac{d\mathbf{b}}{ds} = -\tau\mathbf{n} \end{cases}$$



where

$$\mathbf{t} = \frac{d\mathbf{r}}{ds}, \quad \mathbf{n} = \frac{d^2\mathbf{r}}{ds^2}, \quad \mathbf{b} = [\mathbf{t} \times \mathbf{n}]$$

Аналогия между преобразованием Френе и U(1) симметрией

$$\frac{d}{ds} \begin{pmatrix} \mathbf{e}_1 \\ \mathbf{e}_2 \\ \mathbf{t} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & (\tau + \eta_s) & -\kappa \cos(\eta) \\ (\tau + \eta_s) & 0 & \kappa \sin(\eta) \\ \kappa \cos(\eta) & -\kappa \sin(\eta) & 0 \end{bmatrix} \times \begin{pmatrix} \mathbf{e}_1 \\ \mathbf{e}_2 \\ \mathbf{t} \end{pmatrix}$$

Система уравнений Френе может быть переписана как калибровочное преобразование U(1):

$$\begin{aligned} \kappa &\sim \phi \rightarrow \kappa e^{-i\eta} \equiv \phi e^{-i\eta} \\ \tau &\sim A_i \rightarrow \tau + \eta_s \equiv A_i + \eta_s \end{aligned}$$

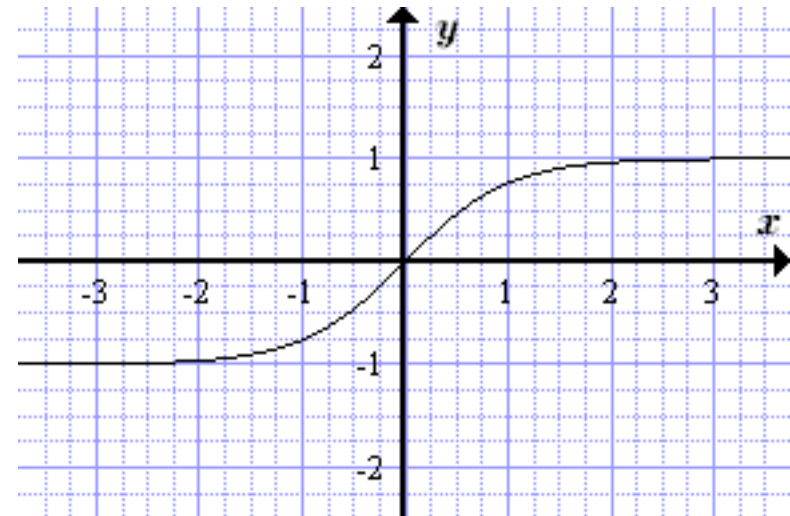
$$H = \int_0^L ds (|(\partial_s + ie\tau)\kappa|^2 - |\kappa|^2 m^2)$$

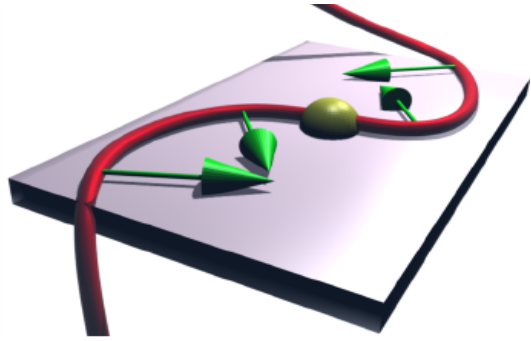
Действительная часть гамильтониана

$$H_{\kappa} = \int_{-\infty}^{\infty} ds (\kappa_s^2 + \lambda(\kappa^2 - m^2)^2)$$

Имеет решение в виде солитона (кинка):

$$\kappa(s) = m \tanh(m\sqrt{\lambda}(s - s_0))$$





Применение преобразования Z_2 симметрии позволяет в случае постоянной кривизны выявить кинк в такой точке (1+1 монополь)

Точка перегиба:

$$\tau = 0$$

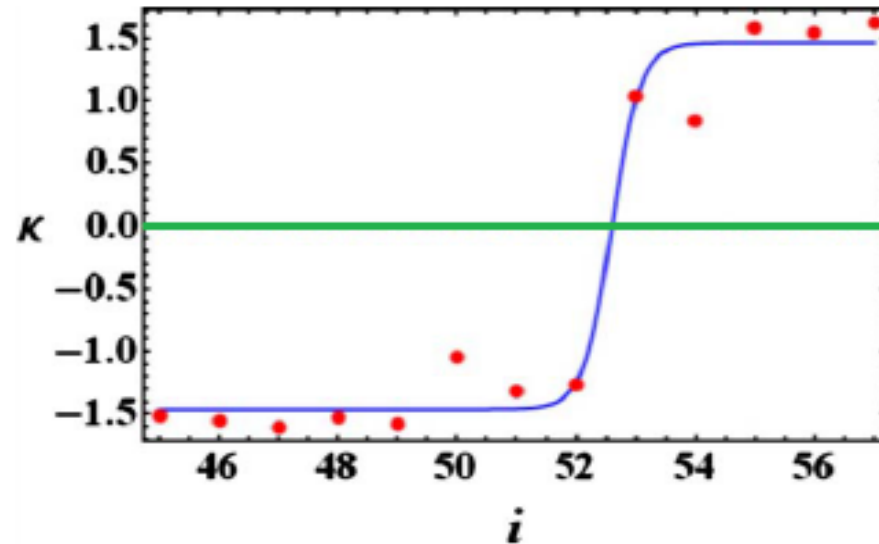
$$\kappa = 0$$

Z_2 symmetry

:

$$\kappa \rightarrow -\kappa$$

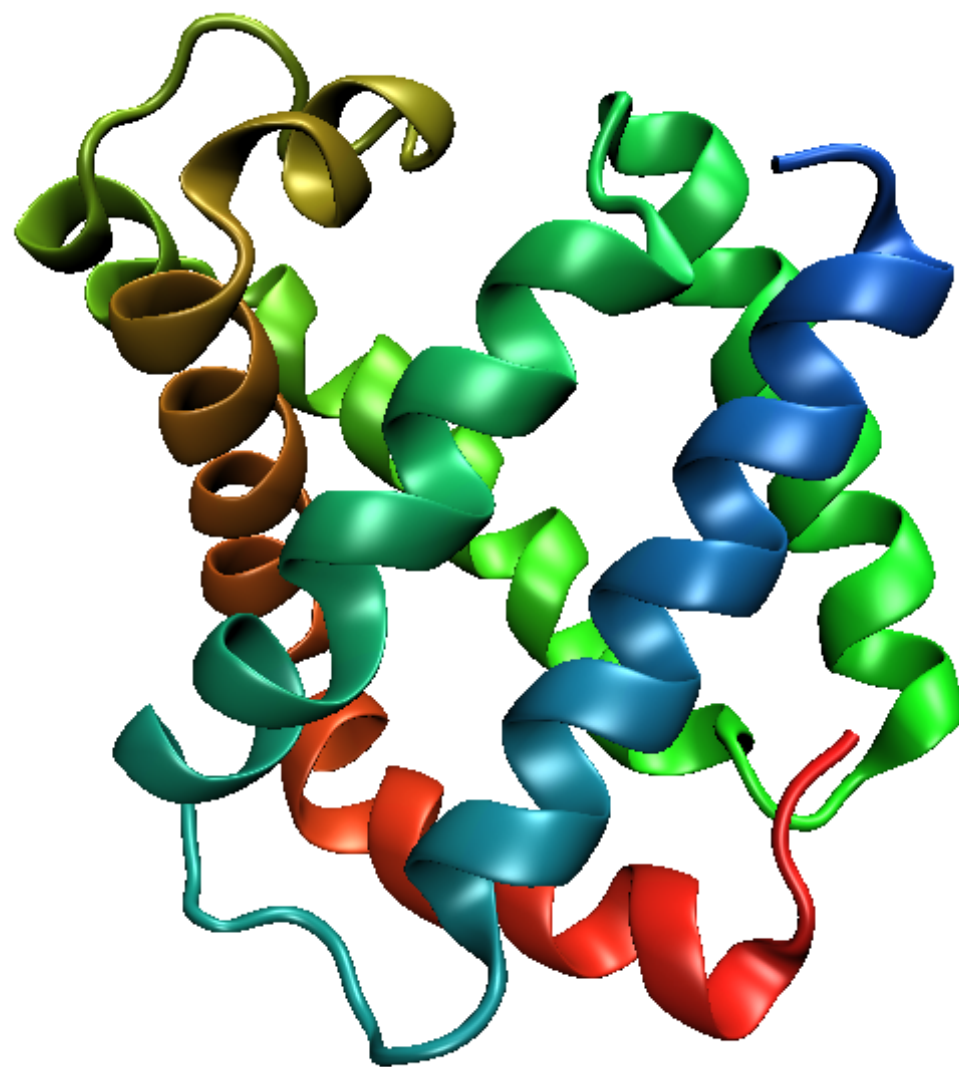
$$\tau \rightarrow \tau + \pi$$



Кинк в телефонном шнуре.

Топологически защищенная структура: такой перегиб невозможно удалить локальными возмущениями.

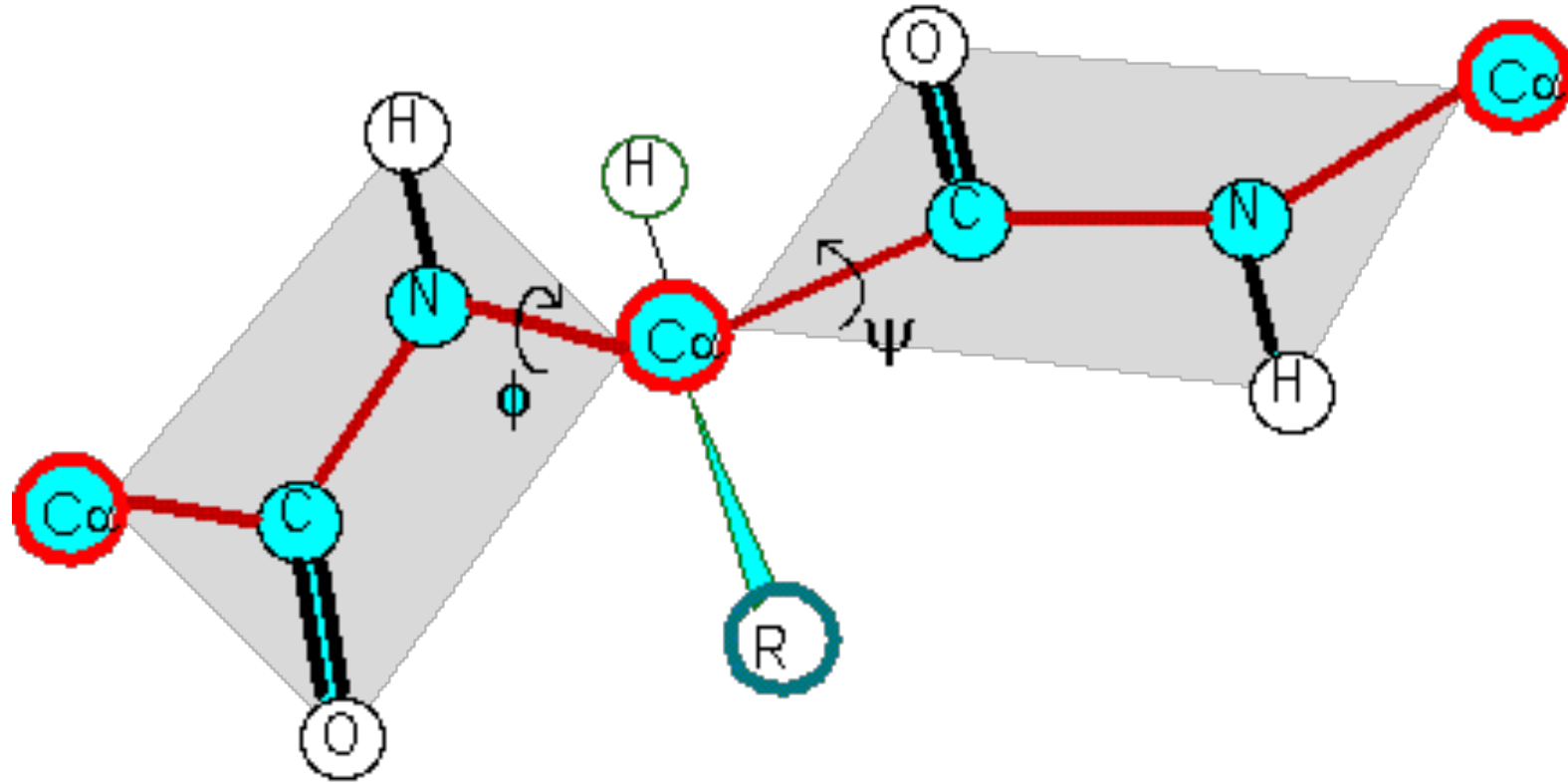




Другой пример кинка: топологически защищенная волна распространяется без рассеяния

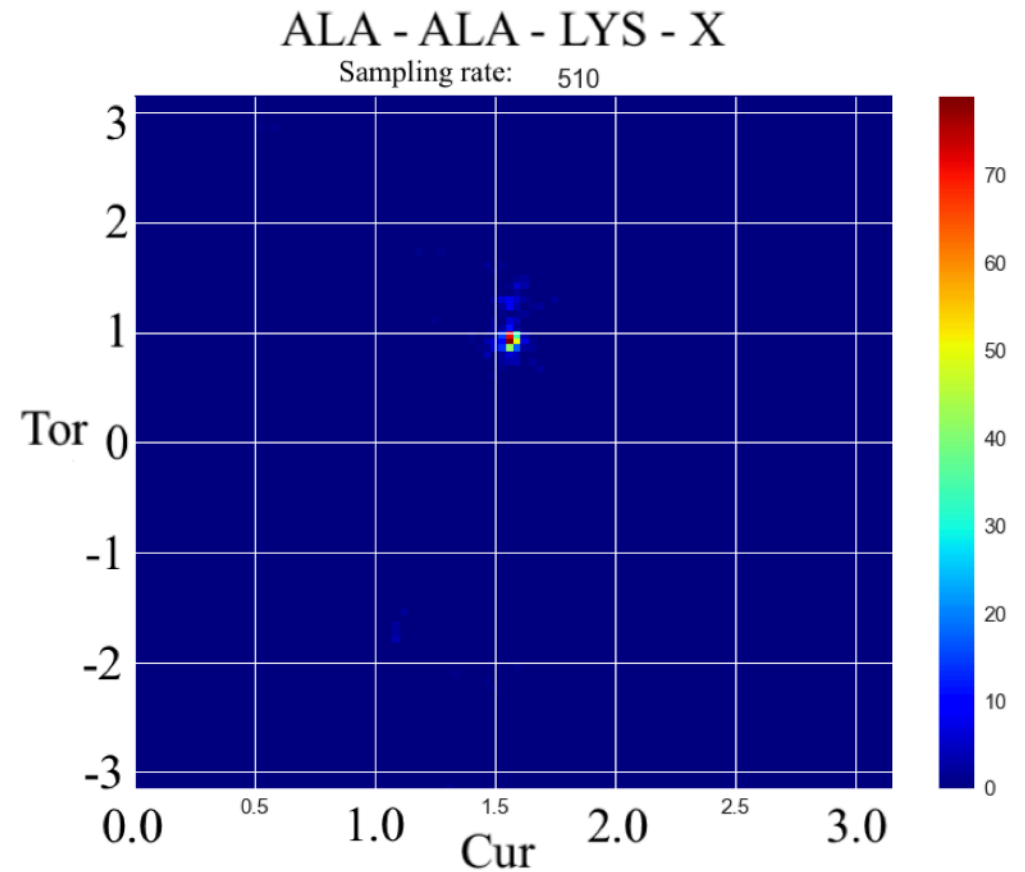
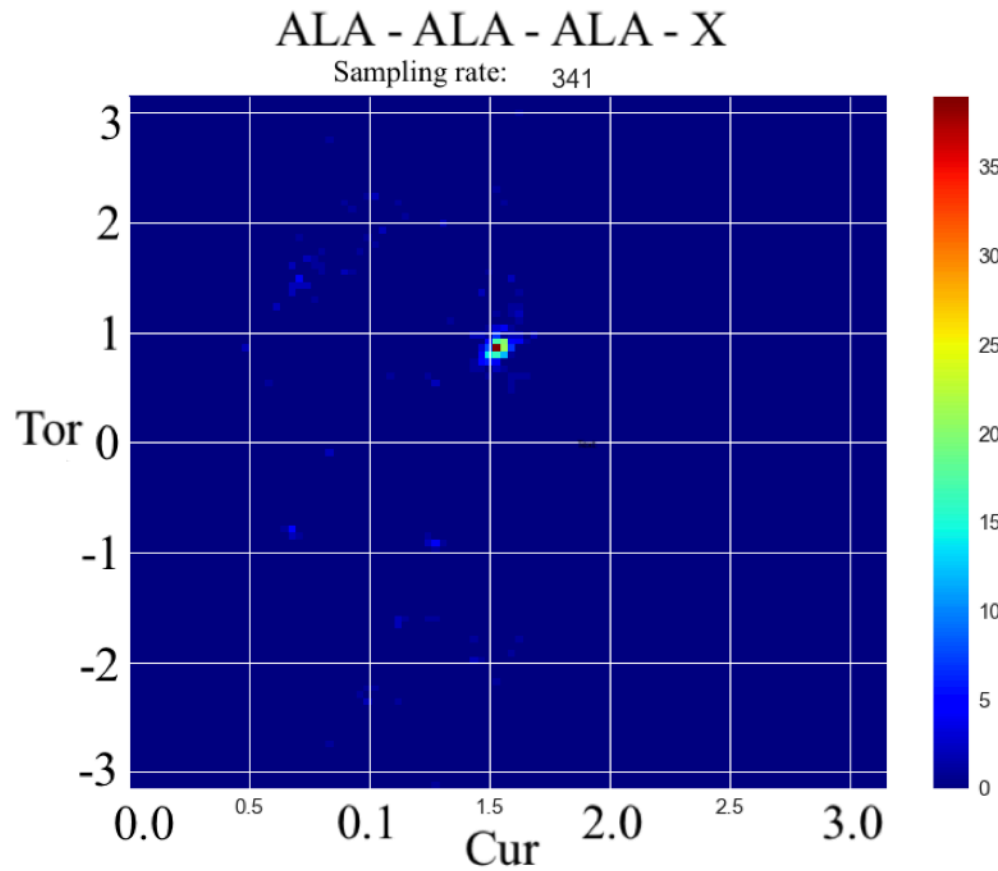






- Вращение вокруг пептидной связи не меняет полную энергию цепи: локальная U(1) симметрия.
- Наличие гидрофобных и гидрофильных сил нарушает U(1) симметрию и приводит к образованию конденсата Хиггса – постоянной кривизны

Распределение кривизны и кручения



Самоорганизация в структуре белков: топологические сектора
основного состояния белка определяются нарушением
симметрии:

α – спираль (отдельные кинки, нарушена
киральная симметрия, отрицательная
четность)

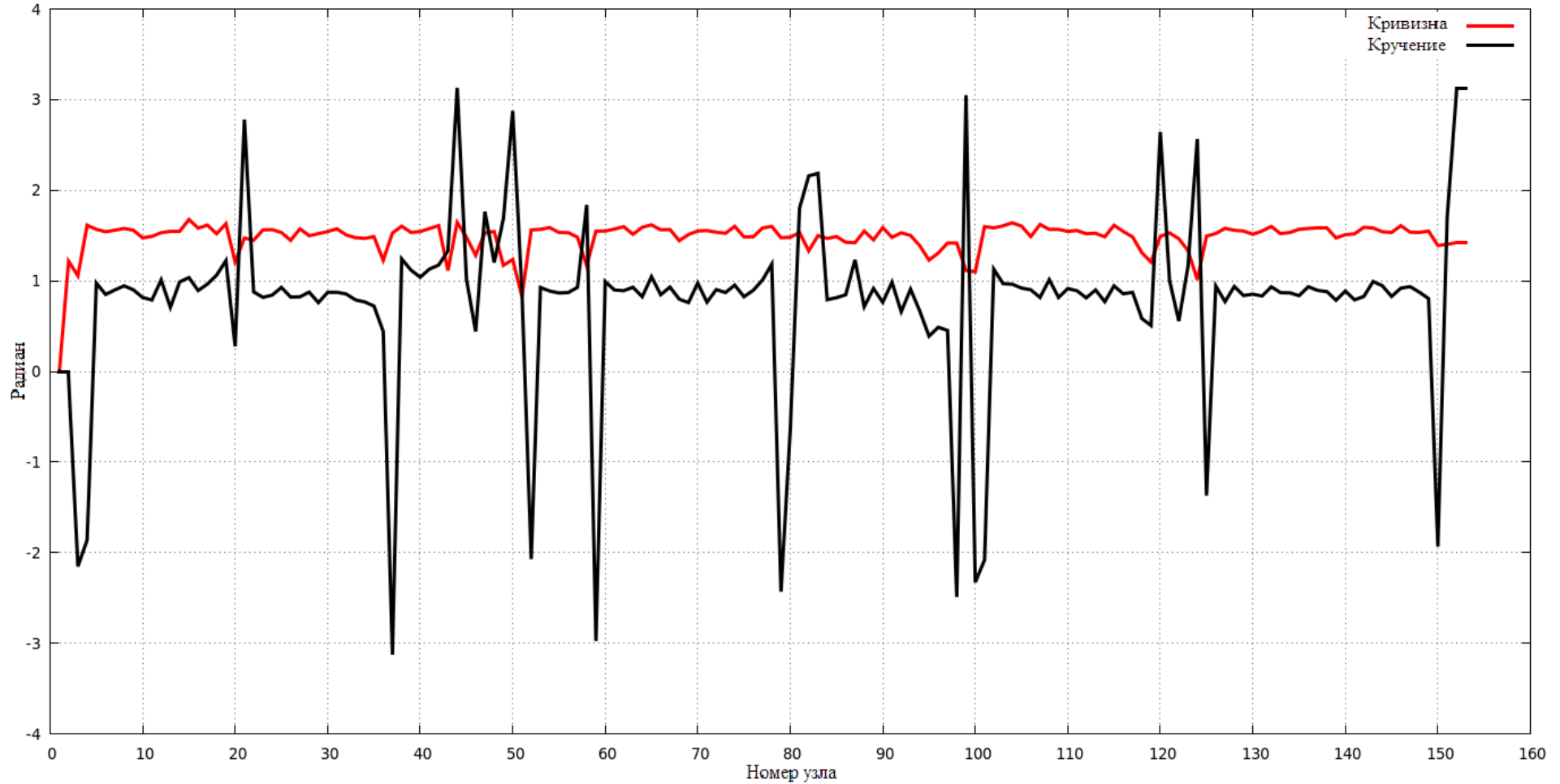
$$\kappa \approx \frac{\pi}{2}$$
$$\tau \approx 1$$

β – лента (конденсат из кинков,
восстановлена киральная симметрия
положительная четность)

$$\kappa \approx 0$$
$$\tau \approx \pi$$

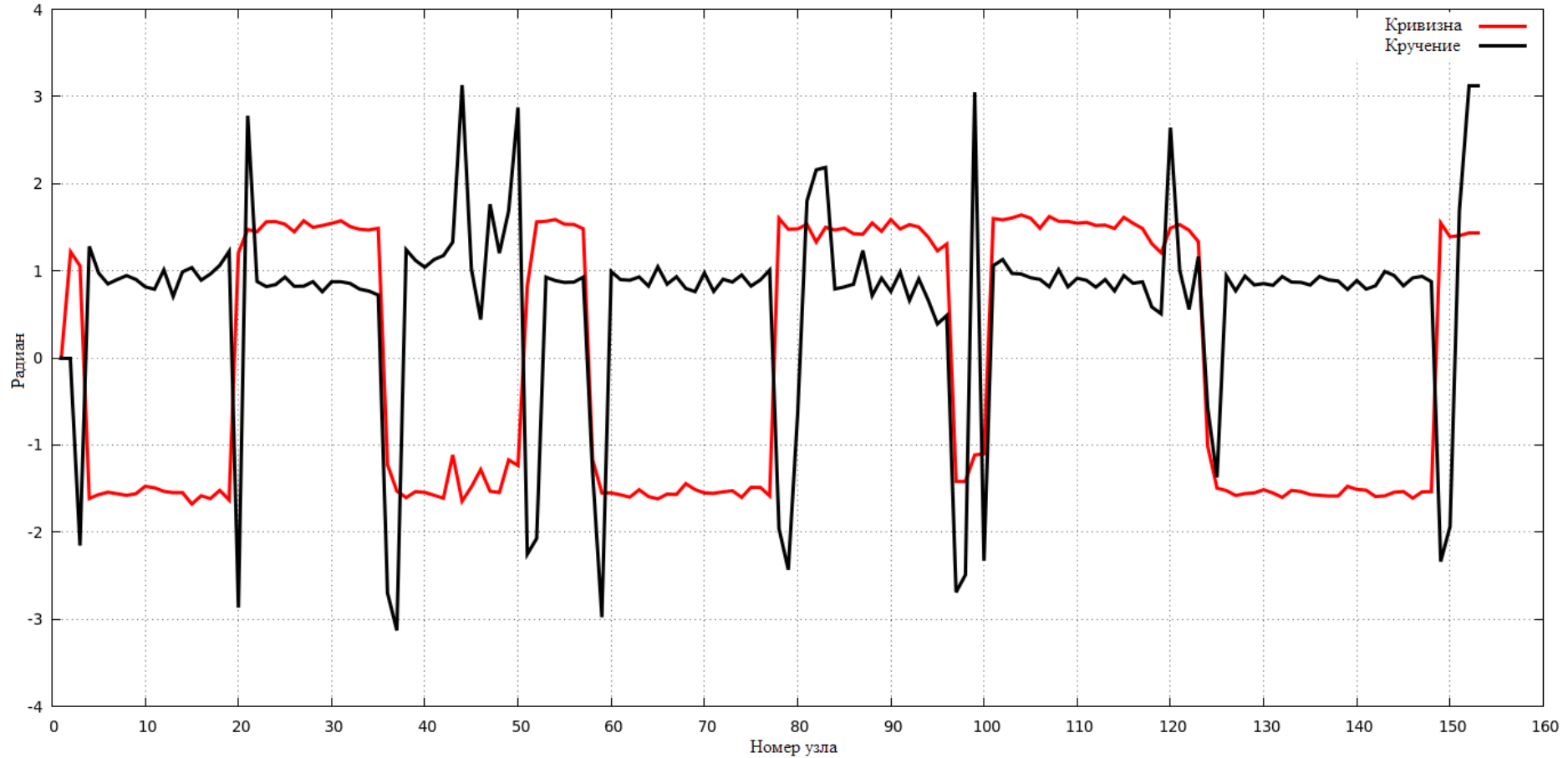
Распределение значений кривизны и кручения по аминокислотам для миоглобина.

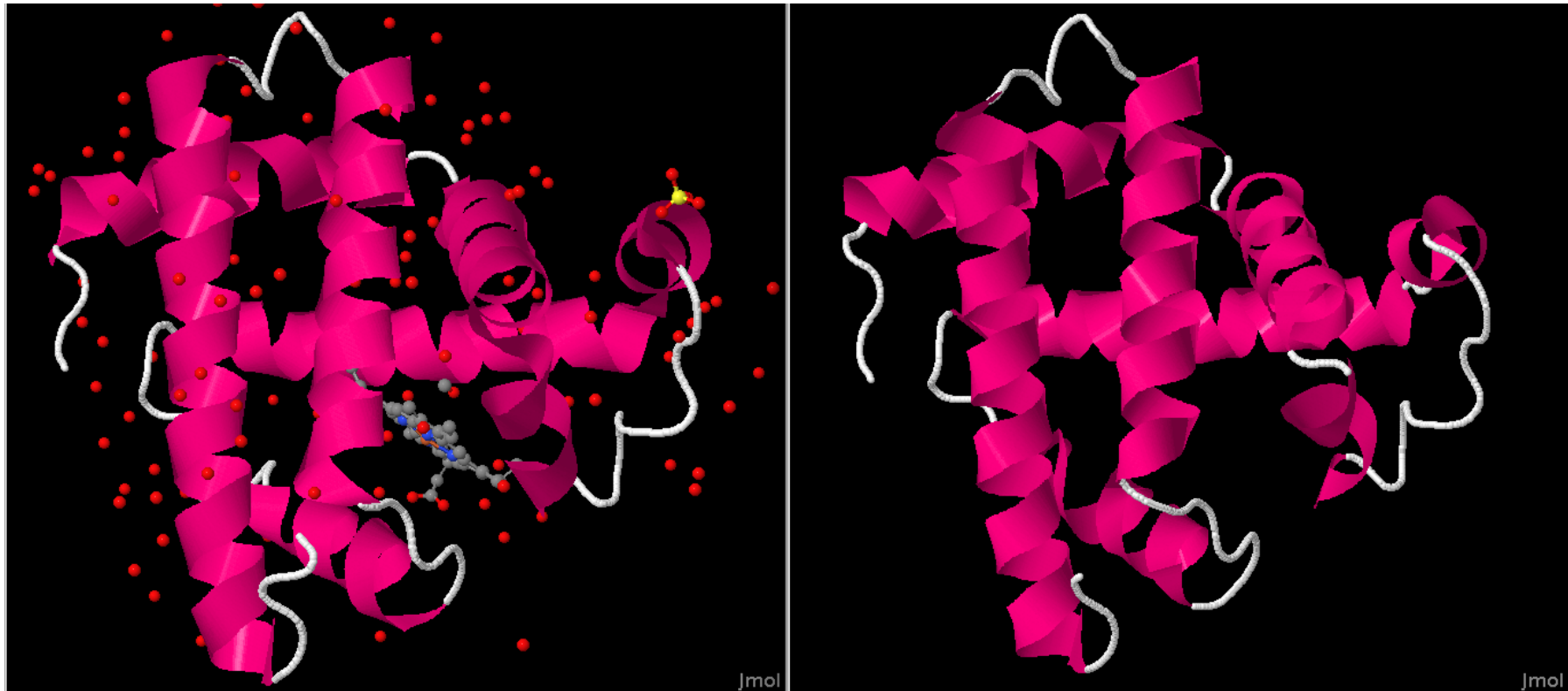
До преобразования симметрии Z_2



Распределение значений кривизны и кручения по аминокислотам для миоглобина.

После преобразования симметрии Z_2





Сравнение кристаллографических данных (слева) солитонной структуры (справа). **RMSD < 1Å.**

С учетом рассмотренных свойств симметрии гамильтониан белковой молекулы принимает вид

$$H = \int_0^L ds (|(\partial_s + ie\tau)\kappa|^2 + \lambda(|\kappa|^2 - m^2)^2 + a\tau + \frac{c}{2}\tau^2)$$

Свободная энергия:

$$F = \int ds (\kappa_s^2 + \lambda(\kappa^2 - m^2)^2 + a\tau - b\kappa\kappa_s\tau + \frac{c}{2}\tau^2 + \frac{d}{2}\kappa^2\tau^2)$$

Свободная энергия дискретной цепи:

$$F = \sum_{i=0}^{N_{AA}-1} (\kappa_i - \kappa_{i-1})^2 + \sum_{i=0}^{N_{AA}} \{ \lambda_i(\kappa_i^2 - m^2)^2 + b\kappa_i^2\tau_i^2 + \\ + q\kappa_i(\kappa_i - \kappa_{i-1})\tau_i + d\tau_i + e\tau_i^2 \} + \dots$$

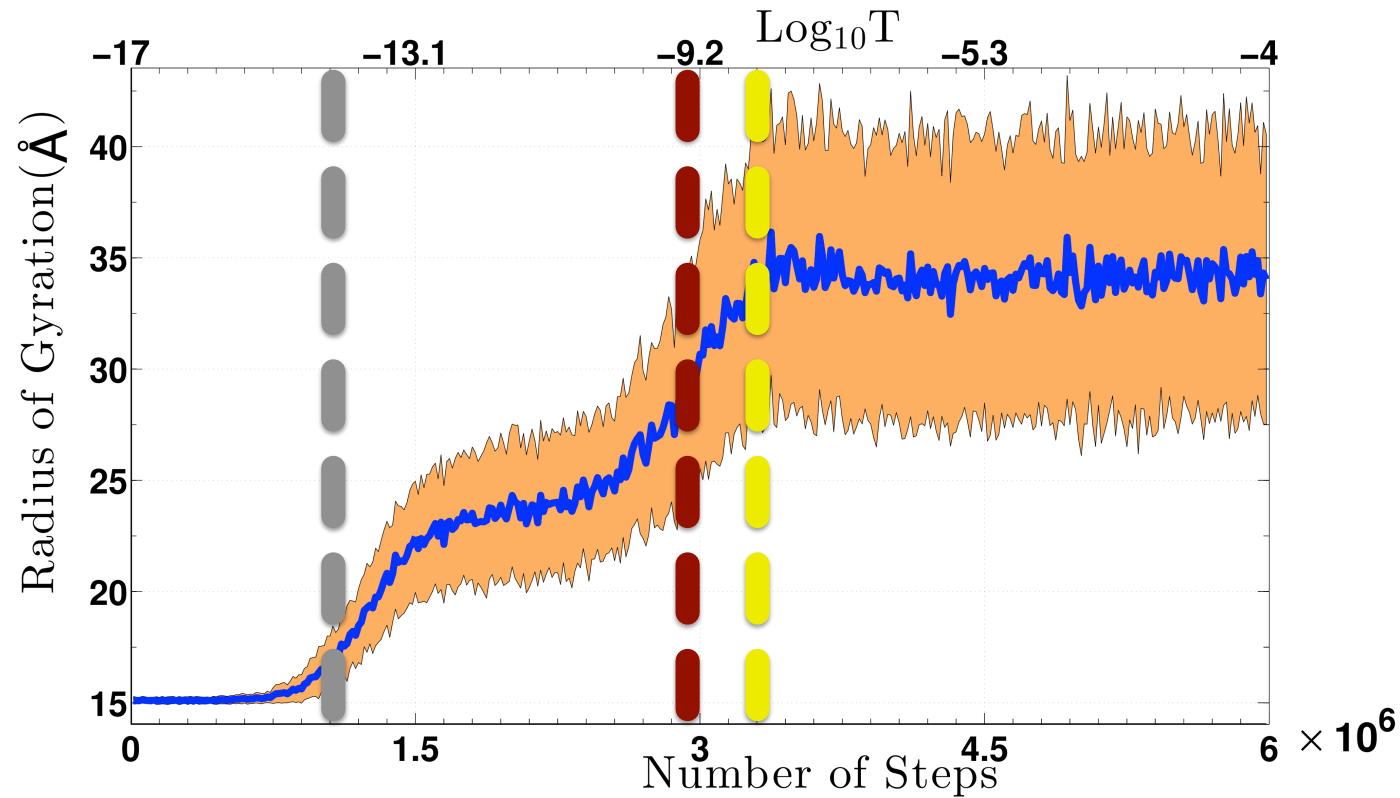
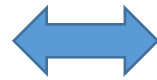


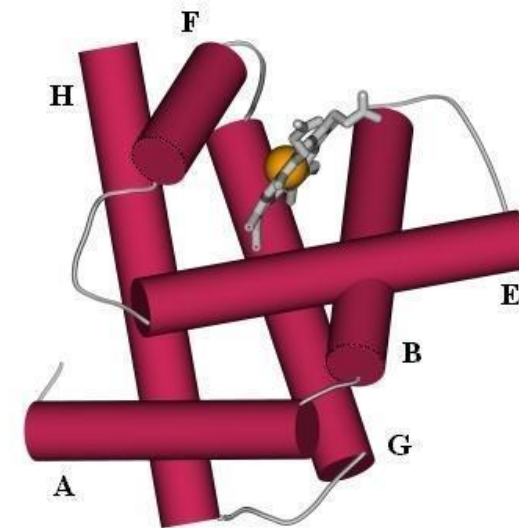
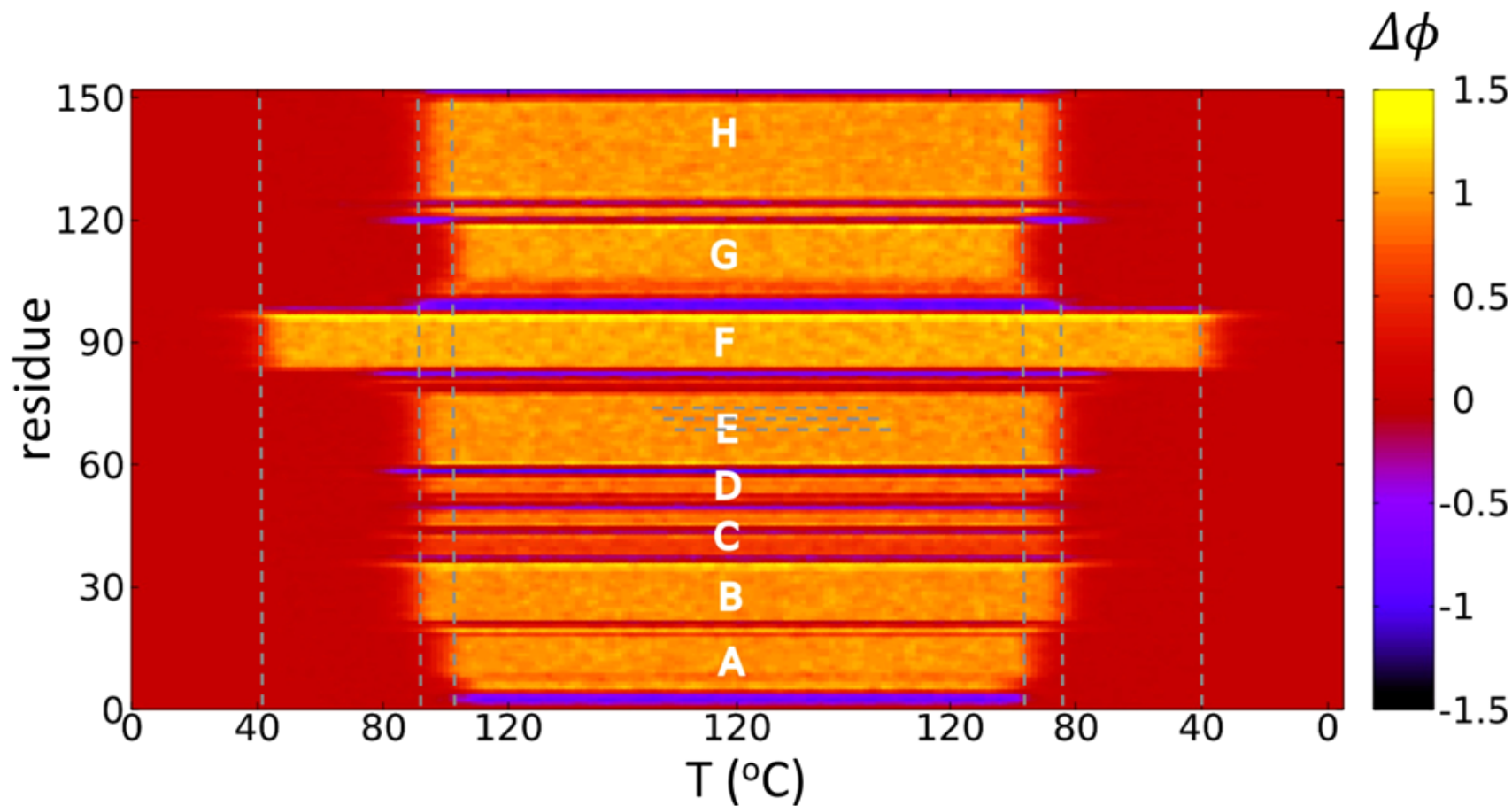
Figure: The dependence of radius of gyration as a function of Glauber temperature factor. The blue line is average value and the orange band denotes the one standard deviations fluctuation distance. The dashed grey line estimates 25°C , the dashed red line estimates 75°C and the dashed yellow line estimates 90°C (A. Niemi at al.)

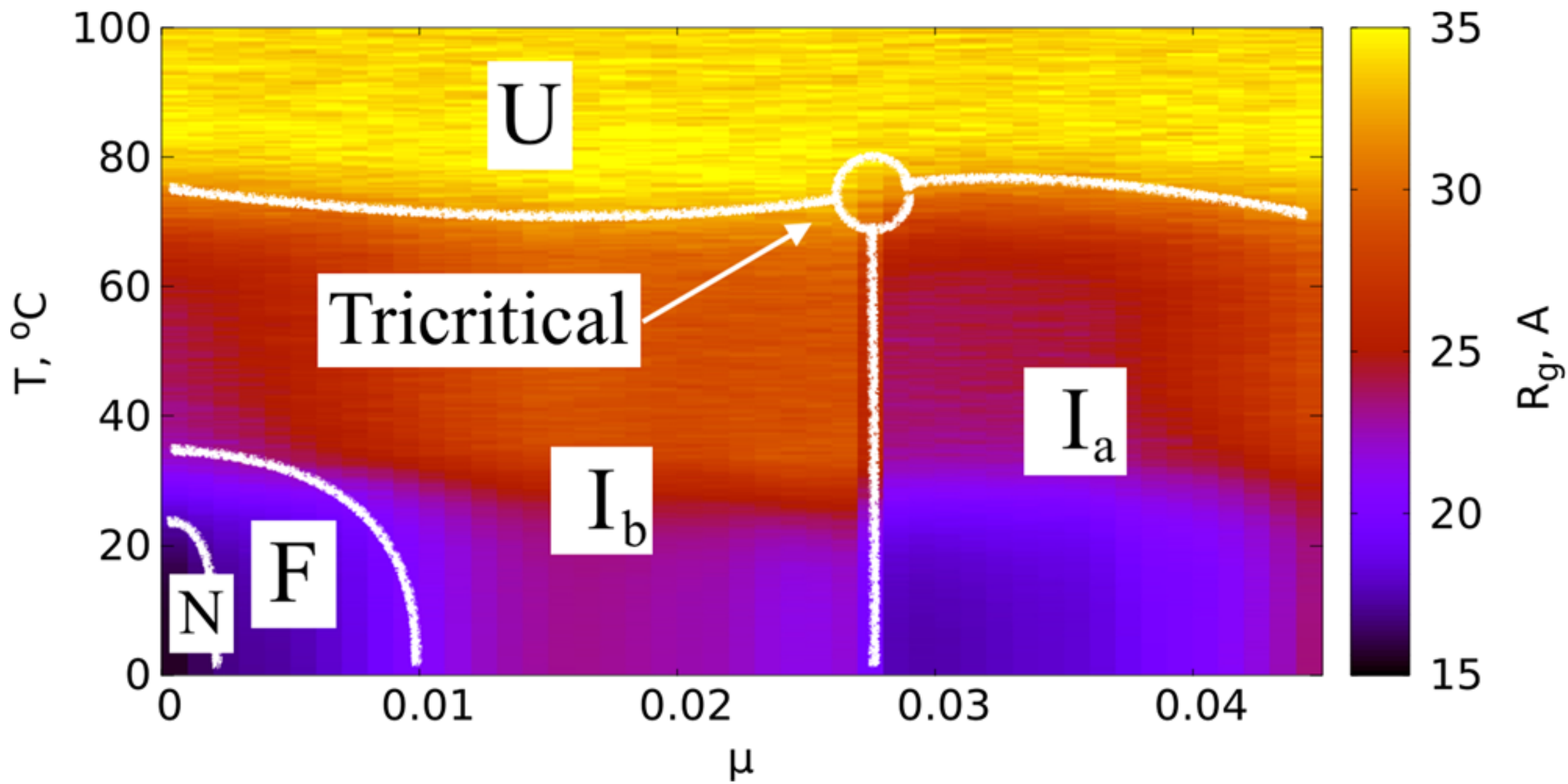
Связь динамики и биологической функцией белка:

Дефолдинг/фолдинг F-спирали



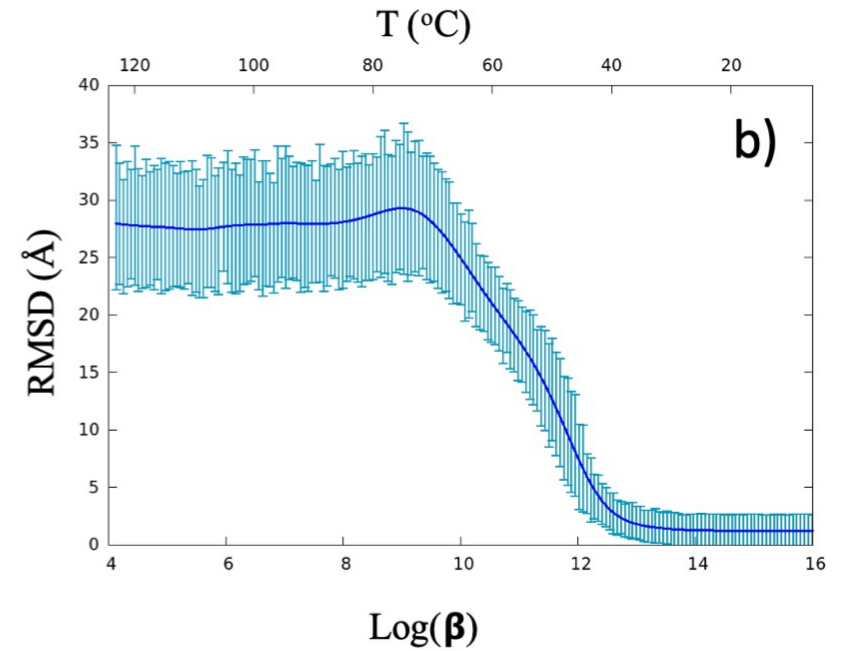
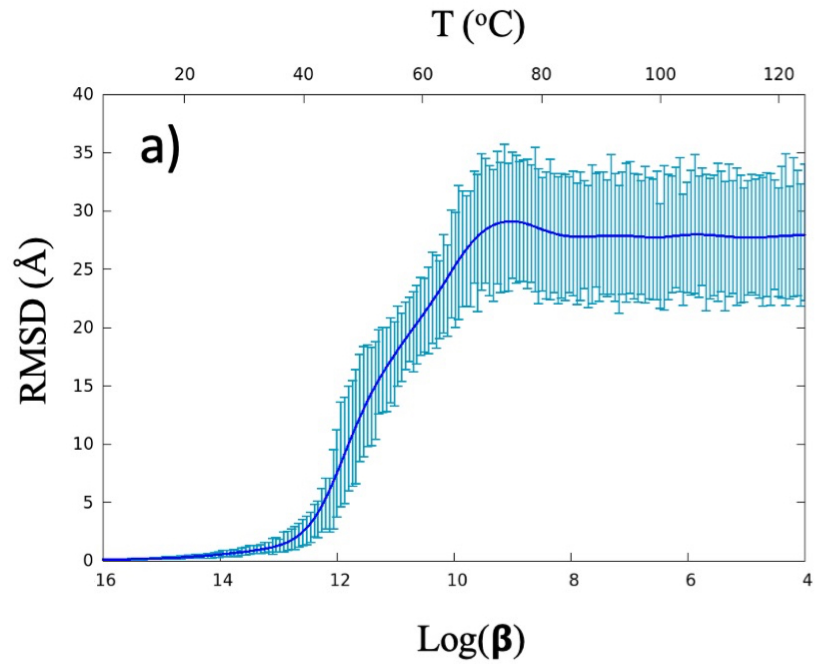
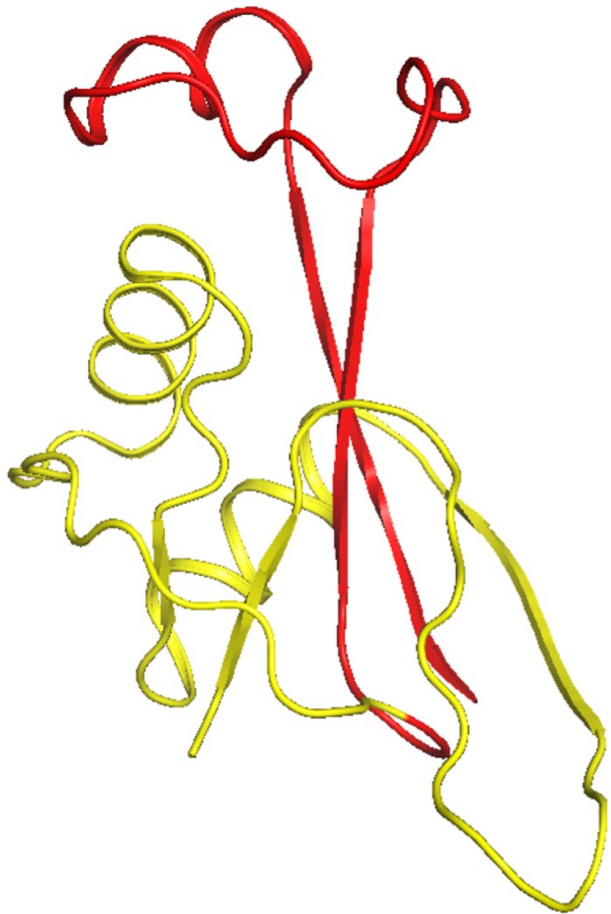
Освобождение/захват гемогруппы



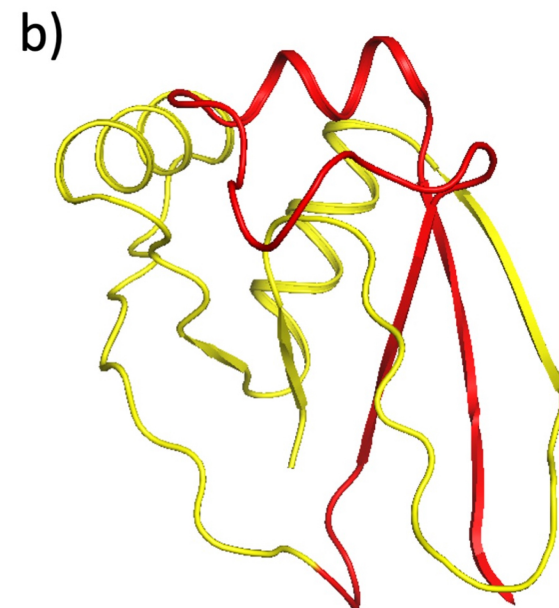
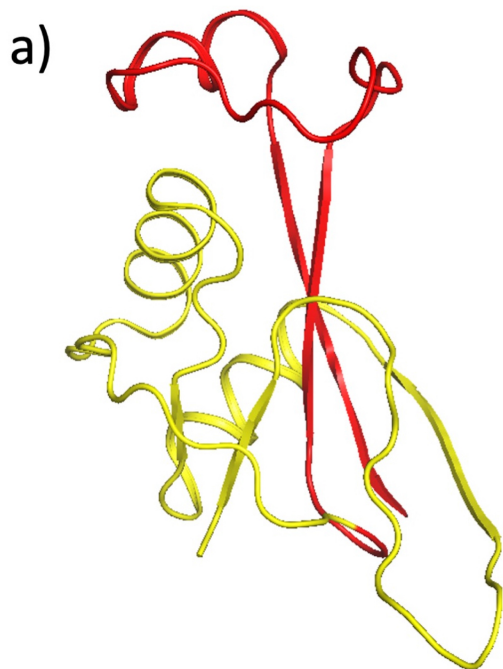
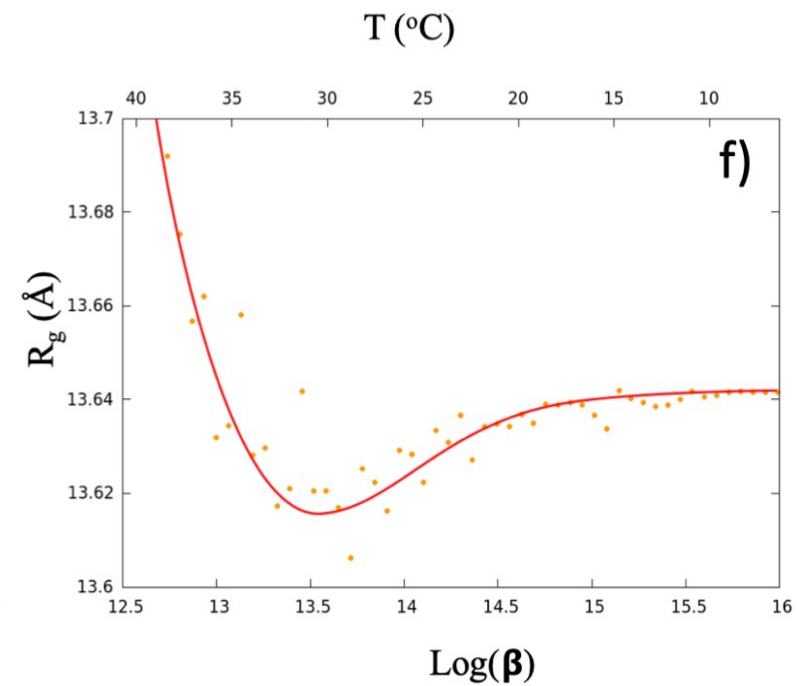
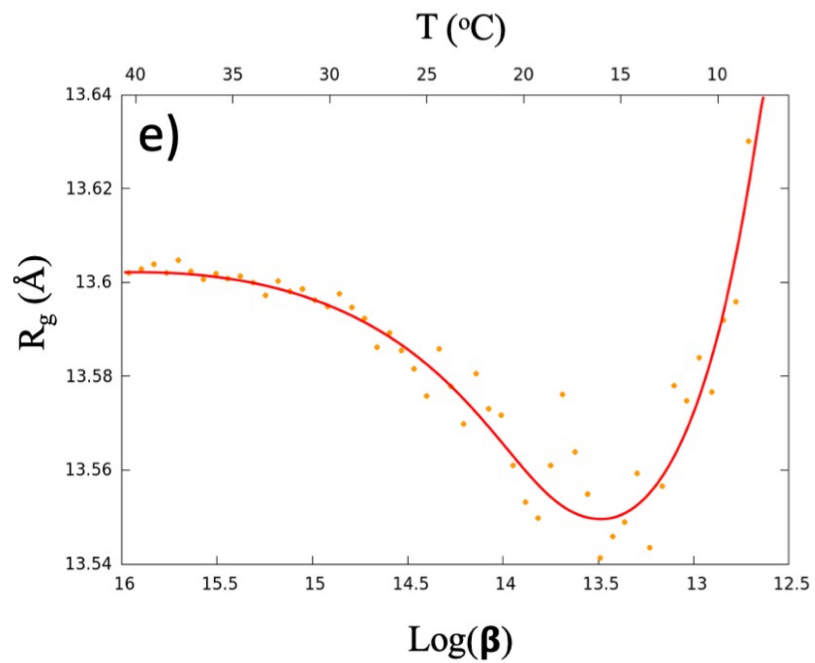


Моделирование фолдинга нетривиальных структур: белок с топологией узла

slipknotted archaeal virus protein AFV3-109

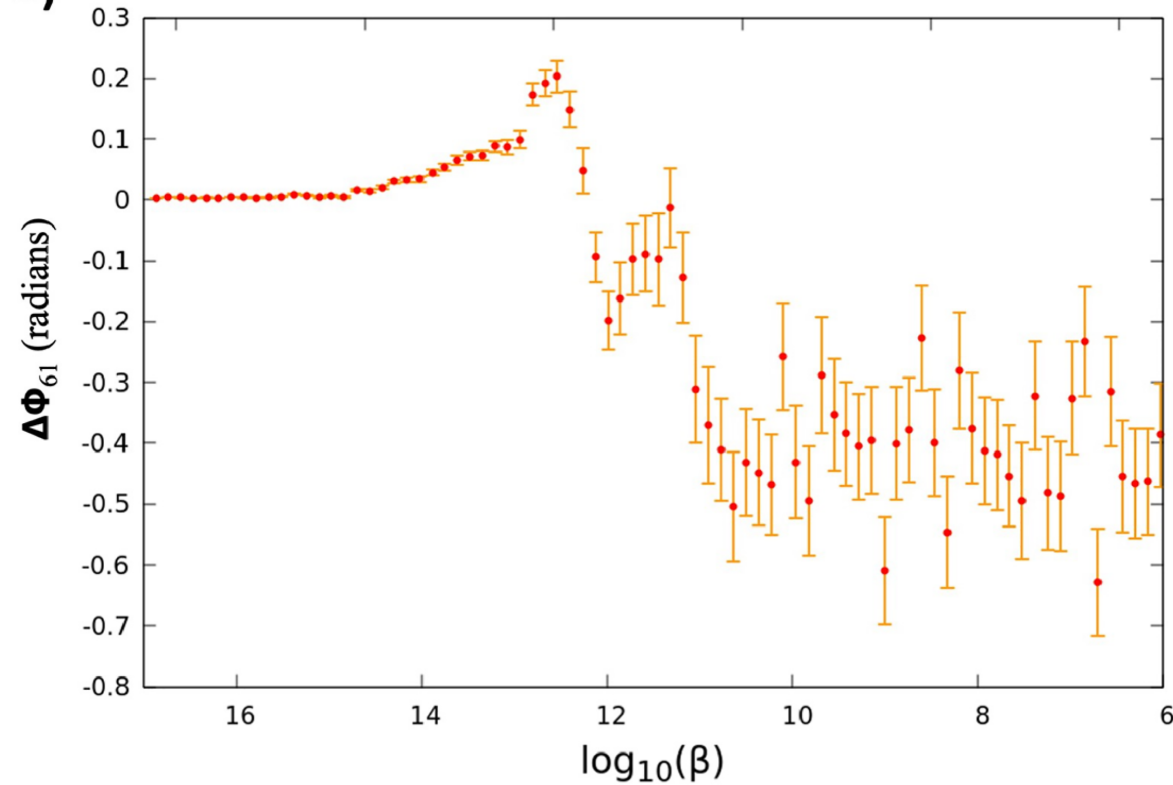


«Сжатие» структуры
белка перед
развязыванием узла



Final state disfolding: trefoil instead of slipknot

a)



b)



Основной вывод:

Фундаментальные свойства локальной симметрии позволяют исходя из топологии белка предсказывать его динамику.

- Детально исследовать фолдинг/дефолдинг,
- Динамику структуры белка при взаимодействии с другими молекулами.
- Динамику структуры белка при взаимодействии с внешним излучением.