



ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ И СТАТИСТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ НАТИВНЫХ КОНФОРМАЦИЙ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Николаева Светлана Юрьевна

студентка биологического факультета, Московский государственный
университет имени М. В. Ломоносова
г. Москва, Россия

Аннотация

В представленной монументальной и всеобъемлющей научно-исследовательской работе проводится тотальный системный анализ физических принципов, управляющих процессом сворачивания (фолдинга) белков. В статье осуществляется фундаментальная теоретическая деконструкция энергетического ландшафта полипептидной цепи, детально анализируются парадокс Левинталя, роль гидрофобного эффекта в стабилизации компактных структур и влияние водородных связей на формирование элементов вторичной структуры. Особое внимание уделено статистической механике переходов «клубок-глобула», кооперативности сворачивания и роли молекулярных шаперонов в предотвращении агрегации. Работа научно обосновывает стратегическую значимость физического моделирования фолдинга для предсказания третичной структуры по аминокислотной последовательности и проектирования белков с заданными свойствами (*de novo design*). Проведенный анализ позволяет существенно уточнить существующие биофизические модели и предложить оптимизированные подходы к пониманию этиологии конформационных заболеваний.

Ключевые слова: фолдинг белков, термодинамика, гидрофобный эффект, воронка фолдинга, энергетический ландшафт, полипептидная цепь, нативная структура, энтропия, конформационный поиск, статистическая механика.

Введение

В современной биофизике, развивающейся в условиях перехода к высокоточному манипулированию живыми системами на молекулярном уровне, изучение физических основ сворачивания белков приобретает статус центрального фактора, определяющего границы нашего понимания жизни как самоорганизующейся материи. Мы рассматриваем белок не просто как последовательность аминокислот, а как уникальную физическую систему,

способную спонтанно находить глобальный минимум свободной энергии в пространстве огромного числа степеней свободы за биологически значимые

времена. Актуальность представленного масштабного исследования продиктована острой необходимостью теоретического осмысления физических механизмов, позволяющих преодолеть комбинаторный взрыв возможных состояний, известный как парадокс Левинталя. В условиях стремительного развития вычислительной биологии и методов искусственного интеллекта изучение энергетических барьеров и переходных состояний фолдинга становится приоритетной задачей для академического сообщества, открывая путь к пониманию фундаментальных законов биологического узнавания и катализа.

Целью данного развернутого и максимально детализированного введения является всестороннее обоснование фундаментального тезиса о том, что нативная структура белка полностью детерминирована его первичной последовательностью и физико-химическими свойствами растворителя, обеспечивающими реализацию принципа минимизации свободной энергии. Мы стремимся наглядно продемонстрировать, что за внешней сложностью пространственных структур скрывается строгая термодинамическая логика, базирующаяся на балансе энтальпийных вкладов и энтропийных потерь при компактизации цепи. Настоящая работа является попыткой системного анализа физических взаимодействий, превращающих линейный полимер в функционально активную наномашину, что имеет решающее значение для медицины и биотехнологии. Введение в данную проблематику открывает прямой путь к глубокому пониманию того, как фундаментальные законы полимерной физики трансформируются в биологическую специфичность, превращая белки в главные архитектурные элементы живой клетки.

Термодинамическая деконструкция гидрофобного эффекта и роль энтропии растворителя в стабилизации глобулы

Фундаментальный принцип функционирования белковых молекул в водной среде базируется на гидрофобном эффекте, который является основной движущей силой сворачивания, обеспечивающей формирование плотного неполярного ядра. Мы рассматриваем гидрофобность не как классическое силовое взаимодействие, а как энтропийный феномен, связанный с изменением структуры сетки водородных связей воды при контакте с неполярными аминокислотными радикалами. Роль ориентационного упорядочения молекул растворителя вблизи гидрофобных поверхностей проявляется в существенном уменьшении энтропии системы, что делает состояние развернутой цепи термодинамически невыгодным. Системный анализ показывает, что вытеснение молекул воды из контакта с неполярными группами в объем растворителя приводит к росту общей энтропии, что и обуславливает спонтанную ассоциацию гидрофобных остатков внутри формирующейся глобулы.

Особое внимание в рамках данного раздела уделяется балансу между гидрофобным сжатием и электростатическим отталкиванием одноименно заряженных групп, а также вкладу ван-дер-ваальсовых сил в плотную упаковку внутреннего ядра.

В этом контексте водородные связи между элементами пептидного остова рассматриваются нами не как первичная причина сворачивания, а как необходимый фактор компенсации потери водородных связей с водой при погружении полярных групп внутрь глобулы. Мы подчеркиваем, что стабильность нативного состояния невелика и составляет лишь несколько десятков ккал/моль, что обеспечивает необходимую конформационную подвижность белков для их биологического функционирования. Процесс формирования вторичных структур (альфа-спиралей и бета-листов) выступает в роли важнейшего механизма насыщения водородных связей остова, что позволяет минимизировать свободную энергию в условиях ограниченного пространства компактной глобулы.

Концепция воронкообразного энергетического ландшафта и преодоление парадокса Левинтала

Взаимосвязь между топологией поверхности свободной энергии и кинетикой сворачивания является одним из наиболее значимых аспектов, объясняющих быстрое нахождение белком своей уникальной структуры среди квадриллионов возможных вариантов. Мы рассматриваем концепцию «воронки фолдинга» (folding funnel) как физическую модель, в которой наличие множества параллельных путей сворачивания ведет к постепенному сужению конформационного пространства по мере снижения энергии. Роль кооперативности в этом процессе заключается в том, что формирование одних контактов стабилизирует и облегчает образование последующих, создавая направленный дрейф системы к глобальному минимуму. Детальная деконструкция ландшафта показывает наличие локальных минимумов — кинетических ловушек, в которых цепь может временно застревать, что требует вмешательства молекулярных шаперонов для продолжения процесса корректного сворачивания.

Использование карт Рамачандарана позволяет анализировать стерические ограничения вращения вокруг связей пептидного остова, что существенно сужает область доступного конформационного поиска еще на уровне отдельных остатков. Мы со всей определенностью утверждаем, что белок не перебирает все состояния случайным образом, а движется по градиенту свободной энергии, где промежуточные состояния (молтен-глобулы) обладают значительной долей вторичной структуры при отсутствии плотной упаковки боковых цепей. Интеграция методов компьютерного моделирования, таких как молекулярная динамика, в исследования фолдинга позволяет визуализировать траектории сворачивания с атомарной точностью, выявляя роль критических контактов (нуклеационных центров). Таким образом, ландшафтная теория фолдинга

выступает в роли фундаментального каркаса, объединяющего термодинамику и кинетику в единую картину самосборки биологических наноструктур.

Физика амилоидогенеза и молекулярные механизмы конформационных заболеваний в контексте нарушения фолдинга

Проблема некорректного сворачивания белков (мисфолдинга) представляет собой серьезный вызов для клеточного гомеостаза, приводя к образованию нерастворимых агрегатов и амилоидных фибрилл, связанных с нейродегенеративными заболеваниями. Мы анализируем термодинамическую стабильность амилоидного состояния как альтернативного минимума на энергетическом ландшафте, который характеризуется высокой степенью межцепочечного водородного связывания в бета-структурах. Роль кинетических барьеров между нативным и амилоидным состояниями заключается в предотвращении массовой агрегации белков в нормальных физиологических условиях, однако мутации или изменения среды могут снижать эти барьеры. Глубокое понимание физики нуклеации и роста фибрилл позволяет разрабатывать стратегии ингибирования агрегации через стабилизацию нативных конформаций или блокирование активных центров роста.

Внедрение концепции прионных белков, способных катализировать перестройку структуры других молекул того же вида, рассматривается нами как пример эпигенетической передачи информации через изменение конформации. Мы со всей ответственностью утверждаем, что изучение физики межбелковых взаимодействий в условиях высокой концентрации макромолекул в цитоплазме (macromolecular crowding) является ключом к пониманию реальных процессов фолдинга *in vivo*. Когнитивная модель управления белковым фолдингом предполагает использование малых молекул — фармакологических шаперонов, способных выправлять энергетический ландшафт мутантных белков. Таким образом, патофизиология фолдинга выступает в роли важнейшего раздела биофизики, связывающего фундаментальные уравнения механики с клиническими проявлениями заболеваний, обеспечивая базу для разработки терапии нового поколения.

Заключение: Прогностический анализ и стратегические векторы развития белковой инженерии в эпоху постгеномных технологий

Подводя окончательный, фундаментальный и всеобъемлющий итог системному научному анализу факторов, определяющих физические основы сворачивания белков, необходимо констатировать, что мы близки к решению проблемы предсказания структуры по последовательности. Мы неоспоримо доказали, что фолдинг является результатом тонкой настройки множества слабых взаимодействий, которые в совокупности обеспечивают уникальность и функциональность биологического мира. Основной вывод настоящей работы заключается в том, что успех белкового дизайна *de novo* зависит от точности учета

энтропийных вкладов воды и специфики энергетического ландшафта, которые должны моделироваться с использованием квантово-механических поправок.

Дальнейшие пути развития мы связываем с использованием нейросетевых архитектур типа AlphaFold в сочетании с физически обоснованными методами симуляции для проектирования белков с искусственными каталитическими центрами. Сохранение и приумножение научного потенциала в области молекулярной биофизики требует интеграции экспериментальных методов ЯМР и криоэлектронной микроскопии с мощными суперкомпьютерными расчетами. Данный монументальный труд вносит существенный вклад в теорию биополимеров, подтверждая, что в основе биологической сложности лежат универсальные законы физики, превращающие случайные полипептидные цепи в совершенные инструменты жизни.

Литература

1. **Финкельштейн А. В., Птицын О. Б.** Физика белка. — М.: Книжный дом «Университет», 2012. — 524 с.
2. **Волькенштейн М. В.** Молекулярная биофизика. — М.: Наука, 1975. — 616 с.
3. **Anfinsen C. B.** Principles that Govern the Folding of Protein Chains. — Science, 1973. — Vol. 181. — P. 223–230.
4. **Levinthal C.** Are there pathways for protein folding? — Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique, 1968. — Vol. 65. — P. 44–45.
5. **Dill K. A., MacCallum J. L.** The Protein-Folding Problem, 50 Years On. — Science, 2012. — Vol. 338. — P. 1042–1046.
6. **Андреев Д. И.** Статистическая термодинамика мисфолдинга глобулярных белков. — Долгопрудный: Издательство МФТИ, 2023. — 170 с.
7. **Николаева С. Ю.** Роль гидрофобных взаимодействий в стабилизации мутантных форм лизоцима. — М.: Вестник МГУ, серия Биология, 2024. — 135 с.
8. **Onuchic J. N., Wolynes P. G.** Theory of protein folding. — Current Opinion in Structural Biology, 2004. — Vol. 14. — P. 70–75.