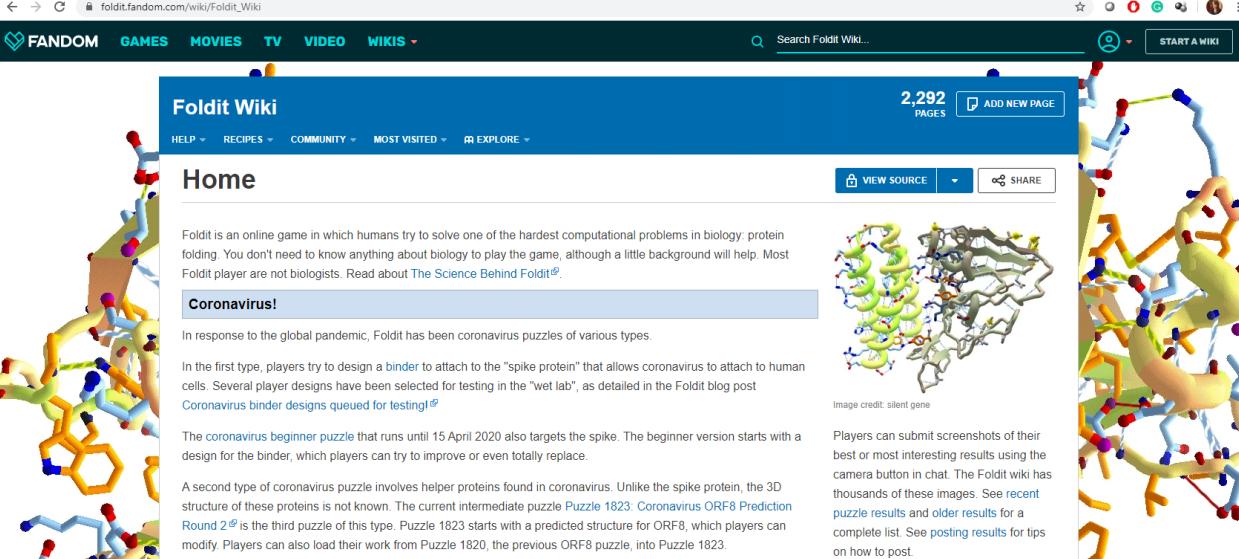


Лабораторная работа № 8

Составление белковых молекул

Программа Foldit

https://foldit.fandom.com/wiki/Foldit_Wiki



The screenshot shows the Foldit Wiki homepage. At the top, there is a navigation bar with links for FANDOM, GAMES, MOVIES, TV, VIDEO, and WIKIS. A search bar is located at the top right. The main content area is titled 'Home' and features a large image of a protein structure. Below the image, there is a section titled 'Coronavirus!' with a sub-section about the 'Coronavirus binder designs queued for testing'. To the right of this section, there is a 3D molecular model of a protein. The top right corner of the main content area displays '2,292 PAGES' and a 'ADD NEW PAGE' button. The bottom right corner shows a close-up view of a protein structure.

Белки в Foldit состоят из цепочек из 20 различных аминокислот. Каждая аминокислота имеет стандартную главную цепь, которая позволяет одной аминокислоте соединяться со следующей в цепи. Связи между аминокислотами называются пептидными связями. Боковая цепь - это та часть, которая отличает каждую аминокислоту. В некоторых аминокислотах, таких как триптофан, боковая цепь имеет характерную форму, которая облегчает распознавание аминокислоты. Другие аминокислоты, такие как серин и цистеин, имеют боковые цепи с одинаковой формой, только с разными атомами. Необходимо использовать правильные параметры просмотра, чтобы отличить эти аминокислоты. Серин и цистеин трудно отличить друг от друга. Одна аминокислота, глицин, даже не имеет боковой цепи, только атом водорода.

В Foldit каждая аминокислота в цепи называется сегментом. Каждый сегмент нумеруется, начиная с единицы. Просто чтобы запутать, сегменты также называют остатками. Это «остаток», потому что технически аминокислота перестает быть аминокислотой, когда образуется пептидная связь.

Три основных цели при моделировании белков в Foldit: устранить столкновения, упаковать белок, чтобы заполнить пустоты, и скрыть открытые гидрофобные вещества. Оценка (Score) в программе зависит от того, насколько хорошо вы достигнете этих целей.

Некоторые инструменты Foldit также применимы к лигандам, РНК и ДНК. Вместо аминокислот ДНК и РНК представляют собой цепочки оснований (более формально известные как нуклеиновые основания), и у каждого основания есть номер сегмента. У каждого лиганда также есть номер сегмента.

ВидеоИнструкция

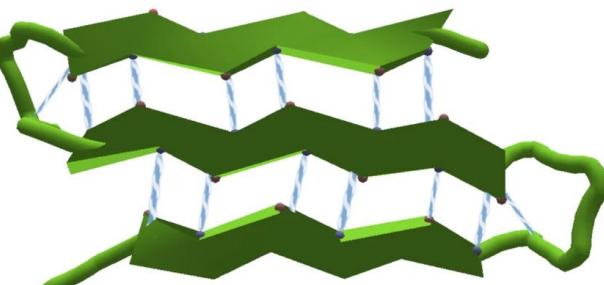
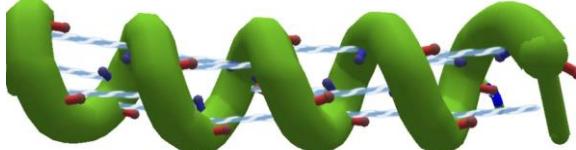
<https://www.youtube.com/watch?v=zAROU1DiMIM>

<https://www.youtube.com/watch?v=KFVF-Ga0CGo>

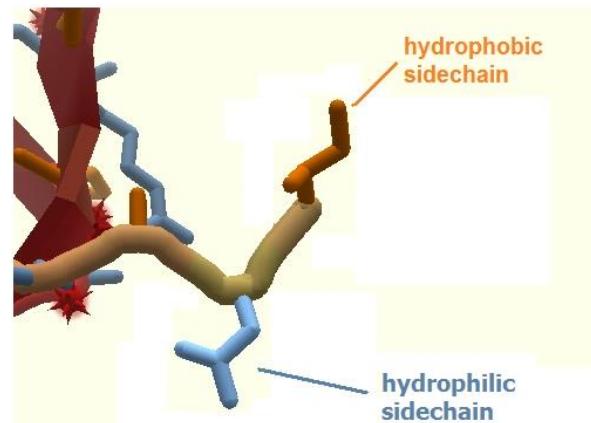
Структурные части молекул белков

foldit Glossary

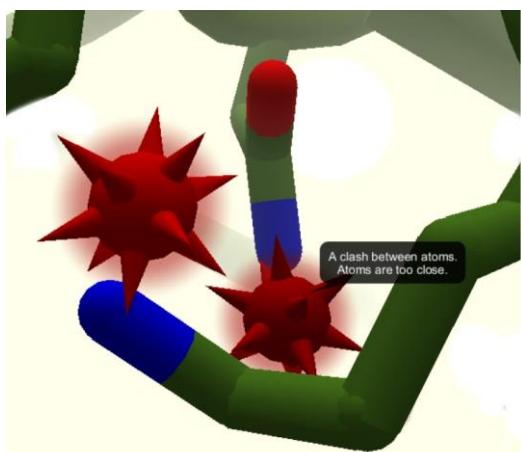
	Backbone Each protein is one long strand with twists and kinks. The main structure is called the backbone and is made of helices, sheets, and loops. Sidechains come off of each segment of backbone.		Colors Backbone segments are colored by their individual score. The more green they are, the better, while red indicates that there is a problem in the area.
	Sidechain Sidechains have a limited number of configurations they can be in based on their molecular structure. Each segment of the backbone plus its sidechain is one amino acid.		Hydrophobic Sidechain Proteins are surrounded by water. Sidechains that don't like water are hydrophobic (orange) and should be hidden in the interior of the protein.
	Helix The curly corkscrew pieces of backbone are called helices.		Hydrophilic Sidechain Sidechains that like water are called hydrophilic (blue) and don't mind being on the outside of the protein.
	Sheet The flat pieces of backbone are called sheets or strands.	Score / Energy Good proteins are compact, with hydrophobics safely on the inside and hydrophilics pointing toward the outside. Hydrogen bonds between sheets are always good, while clashes should be avoided at all costs.	
	Loop The rest of the protein backbone (neither a helix nor sheet) is made up of skinny tube sections called loops. These can be reshaped as needed.		Close

	Плоские участки, между которыми могут быть образованы водородные связи. Листы и спирали являются типами вторичной структуры, которые имеют определенный характер связей. Секции плоских участков не имеют какой-либо определенной картины их водородных связей. В Foldit есть инструмент, который подгоняет правильную вторичную структуру на основе текущих водородных связей.
	Листы и спирали являются типами вторичной структуры, которые имеют определенный характер связей.

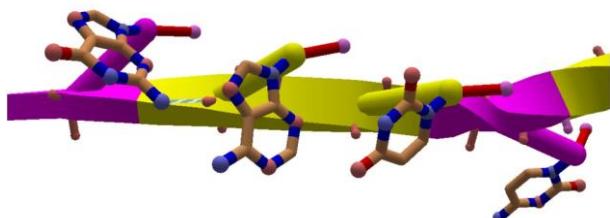
	<p>Пустоты - это промежутки между атомами в белке, которые представляют собой пустые места внутри белка. Принцип компактности означает, что в хорошо сложенном белке почти не должно быть пустот. Обычно пустоты возникают внутри белка, но иногда программа показывает их снаружи или на поверхности белка, обычно в вогнутых местах.</p>
	<p>Водородные связи помогают стабилизировать белки. В Foldit водородные связи отображаются в виде сине-белых спиралей (или «леденцов»). Водородные связи являются относительно слабым типом химической связи. Они намного слабее, чем пептидные связи, которые удерживают вместе белковый каркас или ковалентные связи. Но водородных связей много, и они помогают определить как вторичную структуру - спирали и плоскости - белка, так и его общую форму.</p>
	<p>Глицин в середине белковой цепи. Глицин не имеет боковой цепи, а только 7 атомов. Отсутствие боковой цепи делает глицин наиболее гибкой аминокислотой.</p>
	<p>Аминогруппа - это то, что дает аминокислотам их название. Аминогруппа является первым компонентом остава каждой аминокислоты.</p> <p>Аминогруппа лизина в своей стандартной форме состоит из азота и двух атомов водорода, связанных с другой частью белка.</p>



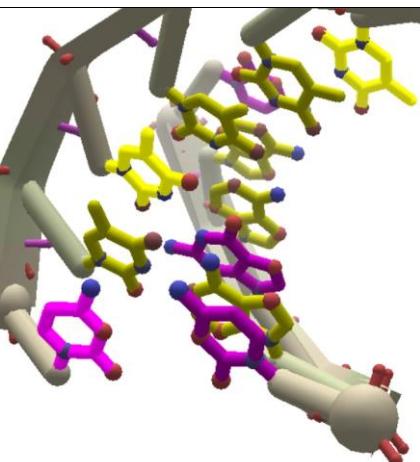
Боковые цепи - это формы, которые выступают из основной цепи белка. Некоторые боковые цепи имеют только одну позицию, но другие можно «поворнуть» на несколько позиций. В Foldit можно нажать и перетащить боковую цепь, чтобы переместить ее в другую позицию. Боковые цепи могут быть либо гидрофобными (оранжевые), либо гидрофильными (голубые). Важно, чтобы гидрофобные боковые цепи были спрятаны в ядре белка. Инструмент Shake может разрешить большую часть несовпадений. Инструмент Wiggle может еще больше улучшить структуру.



Два атома не могут занимать одно и то же пространство одновременно. Столкновения представлены колючими красными шариками. Столкновения часто возникают, когда боковые цепи белка оказываются слишком близко друг к другу. Инструмент Shake может разрешить большую часть столкновений. Инструмент Wiggle может еще больше уменьшить столкновение, не слишком сильно изменяя общую форму белка.



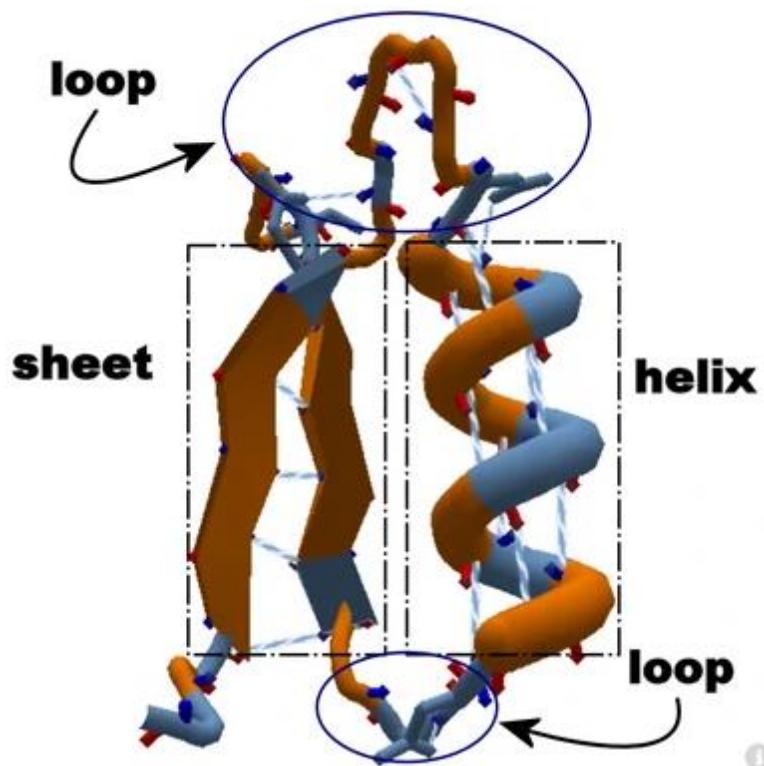
Молекула РНК - полимер, состоящий из нуклеотидов. ДНК и РНК имеют общие основания аденин, гуанин и цитозин. Там, где РНК может содержать урацил, ДНК имеет аналогичный базовый тимин.



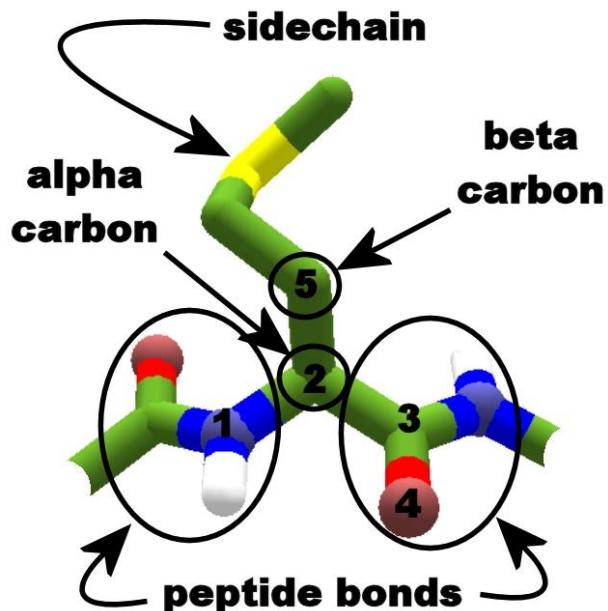
Молекула ДНК - знаменитая двойная спираль, которая кодирует генетическую информацию, которую используют клетки для создания белков. ДНК и РНК имеют общие основания аденин, гуанин и цитозин. Там, где РНК может содержать урацил, ДНК имеет аналогичный базовый тимин.

Примеры:

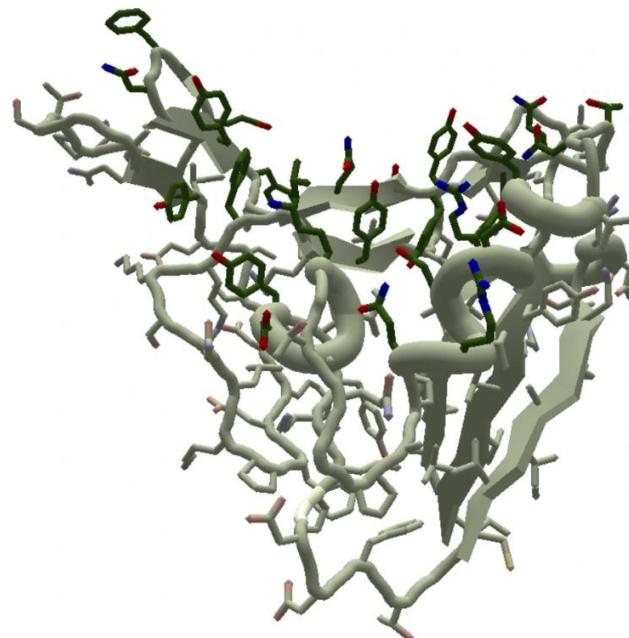
Loop – петля, helix – спираль, sheet – плоскость (лист).



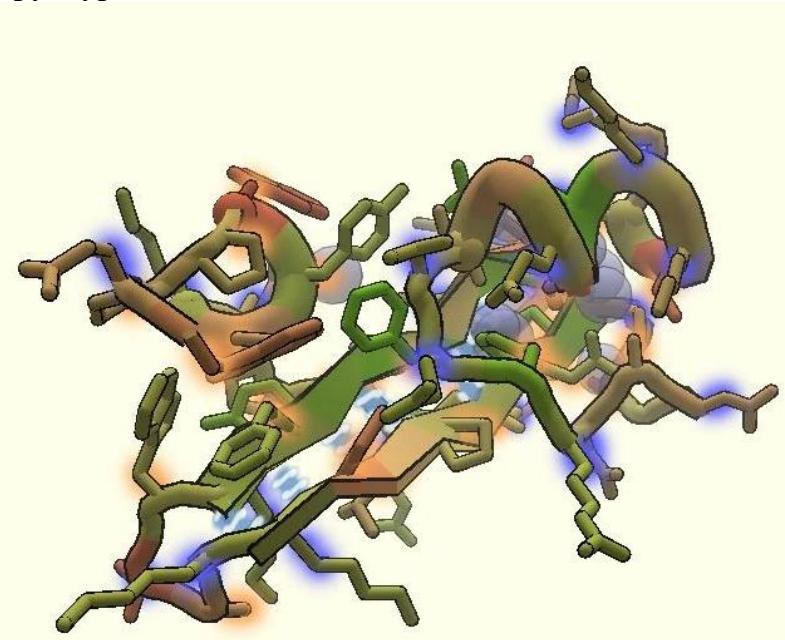
Sidechain – боковая связь, carbon - углерод, peptide bonds – пептидные связи.



Одна из возможностей программы – это исследование протеина, входящего в состав коронавируса (Coronavirus Spike Protein), который обнаружен на поверхности коронавируса. Этот белок позволяет вирусу связываться со специфическими рецепторами на поверхности клетки человека, что является первым шагом к заражению клетки.



Идеальная структура белка



Этот белок имеет идеальную структуру: листы относительно хорошо спрятаны внутри структуры, прямые и связаны водородными связями. Вся конструкция относительно компактна. Одна спираль на одной стороне относительно плоскостей (листов), в то время как другая в основном на другой стороне.

Основные способы стабилизировать структуру белка

Компактность

Созданная цепочка аминокислот в клетке имеет предпочтительную трехмерную и компоненты внутри свернутой молекулы должны плотно прилегать друг к другу, без промежутков между ними. В Foldit вы можете получить представление о том, есть ли в вашем белке такие пробелы, которые называются пустотами, выбрав «Показать пустоты» в меню параметров просмотра.

Поиск состояния с низкой энергией

Почему белки предпочитают компактное состояние? Во-первых, некоторые из боковых цепочек на аминокислотах являются гидрофильными (водолюбивыми), потому

что они несут небольшие электрические заряды, которые могут образовывать слабые водородные связи с водой. Сам аминокислотный остаток также слабо заряжен и предпочитает контактировать с водой. С другой стороны, есть гидрофобные боковые цепи, которые сделают все возможное, чтобы избежать контакта с водой. Эти силы притяжения и отталкивания будут стремиться к равновесию в водном растворе. Таким образом, после синтеза белка он начинает разрушаться, так что гидрофобные боковые цепи образуют ядро, а гидрофильные боковые цепи обращены наружу, защищая ядро от контакта с водой.

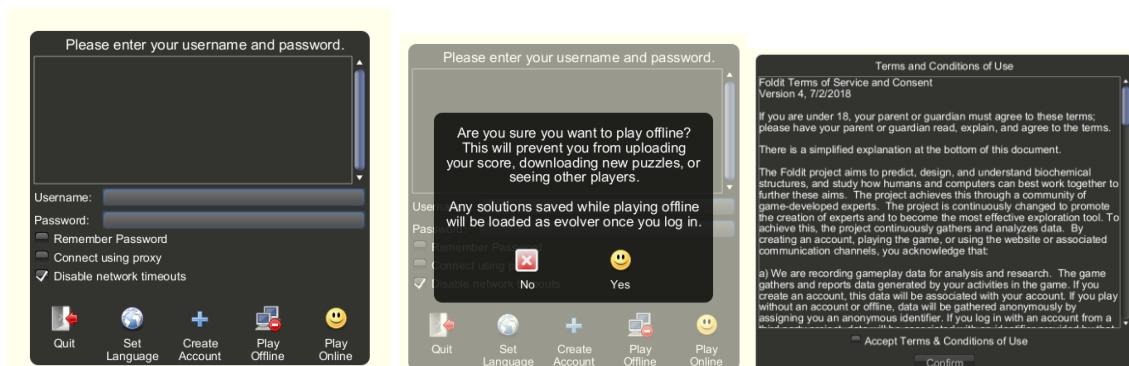
Структурное состояние, которое наилучшим образом обеспечивает этот баланс противодействующих сил, называется «состоянием с низкой энергией» для этого белка. Сама по себе компактность не является целью, скорее, это побочный результат гидрофобности частей, пытающихся плотно «забаррикадироваться» внутри белка против их «заключенного врага» - воды. Химики называют это «гидрофобным взаимодействием», но в результате не возникает никакой связи или сильного притяжения: части белковой молекулы просто избегают взаимодействия. Необходимо найти состояние с наиболее низкой энергией.

Использование программы

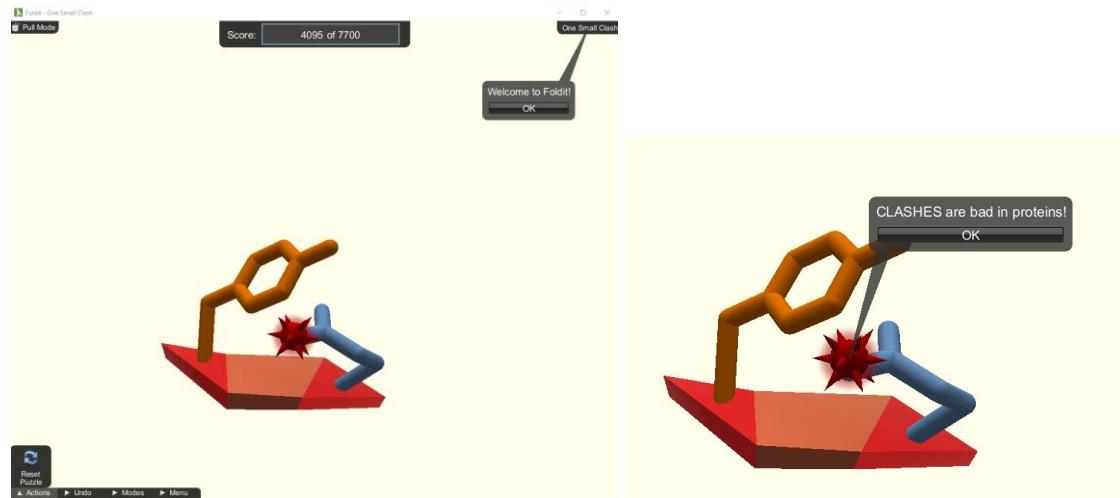
При первом открытии программы появится окно обновление. Это произойдет только при первом включении. Далее обновление будет происходить только в случае необходимости. Процесс может занять несколько минут.



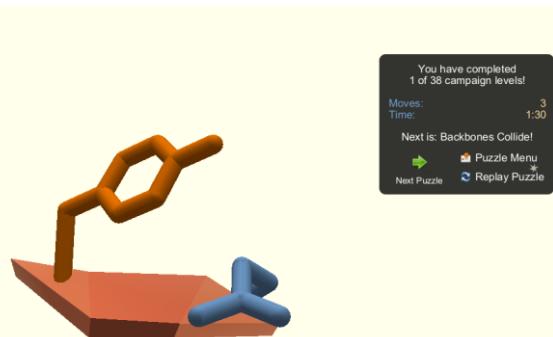
Далее программа предложит ввести логин и пароль, однако выполнить задание можно в режиме off-line, нажав на соответствующую кнопку. Кроме того нужно принять условия использования. В off-line режиме некоторые функции недоступны, однако для выполнения лабораторной работы доступных функций достаточно.



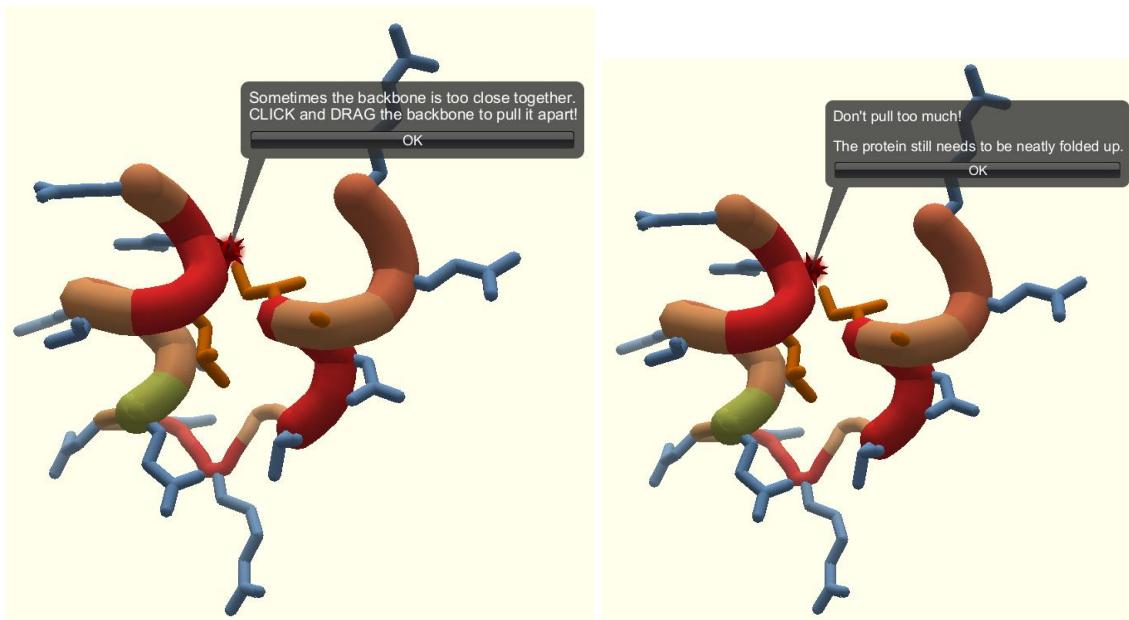
Далее появится окно с первым уровнем игры-моделирования. Игра постоянно дает подсказки для дальнейших действий. Всего есть 38 уровней игры. Программа предупреждает, что структура неправильная (красный круг с шипами) – “CLASHES are bad in proteins!” и нужно как-то ее изменить.



Попробуйте развернуть одну из молекул, чтобы устранить проблему взаимодействия. Все управление можно осуществлять мышью, скролл уменьшает и увеличивает изображение, захватив курсором часть молекулы можно ее передвинуть. После чего программа сообщит о создании удачной конфигурации в случае, если проблема устранена.

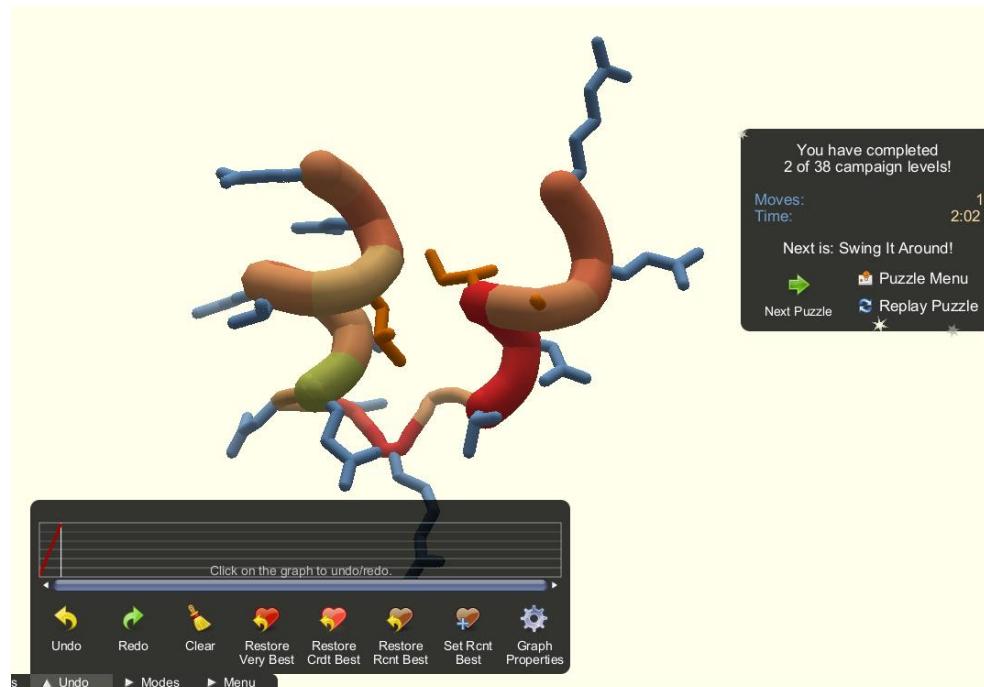


Уровень 2. Программа выдает конфигурацию, где части белковой молекулы расположены слишком близко – *too close together*. Программа предлагает захватить (CLICK) и потянуть (DRAG) часть молекулы, чтобы разделить их.

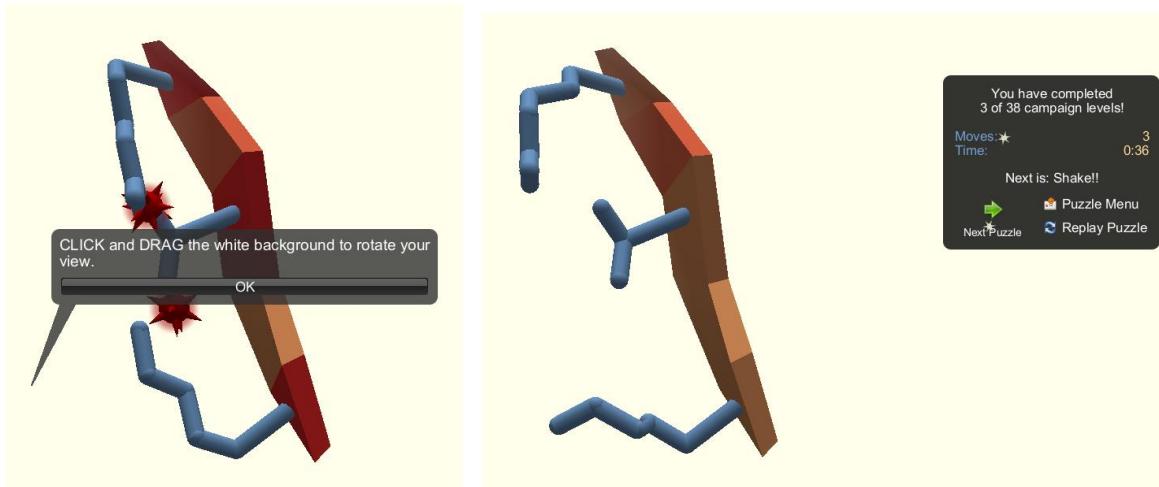


Программа постоянно дает вам подсказки. Например, предупреждает, что слишком далеко отводить часть молекулы нельзя (помним о принципе компактности). Внизу можете увидеть меню. Если вам не удалось сразу добиться идеальной конфигурации, вы можете

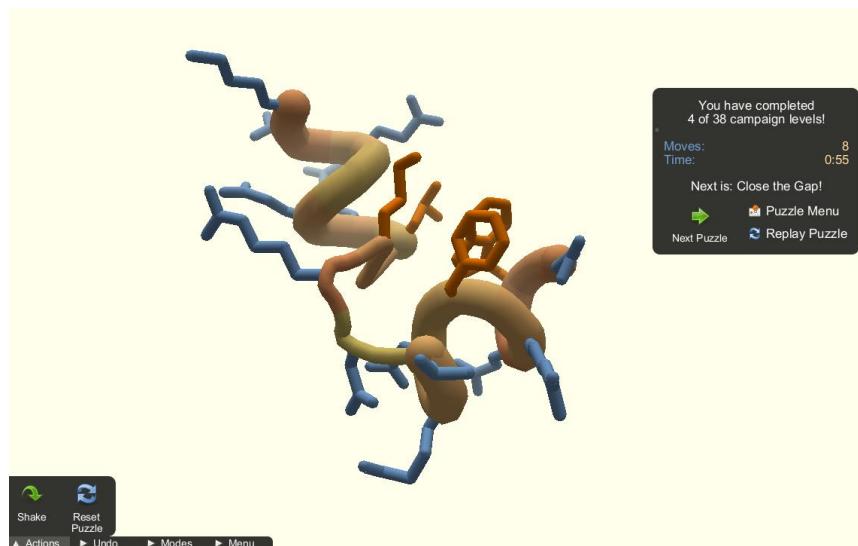
вернуть молекулу в исходное состояние  (Reset Puzzle), переместиться на шаг назад или обратно (на шаг вперед)  (Undo и Redo).



Если немного сдвинуть одну часть белковой молекулы, то она становится стабильной.

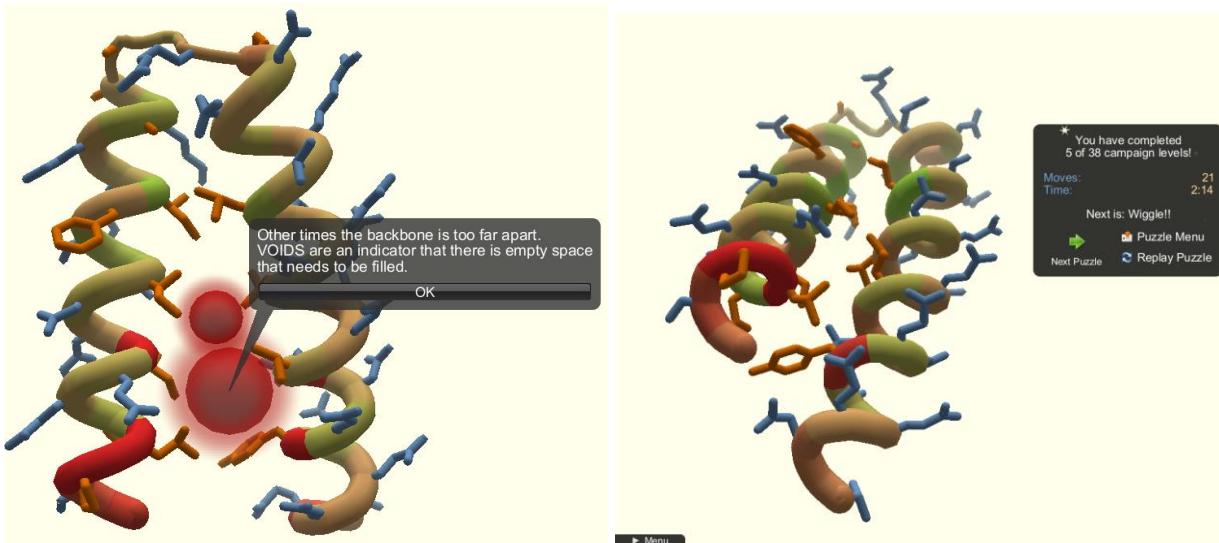


На определенном уровне появляется инструмент Shake, который позволяет встряхнуть структуру так, чтобы она стала устойчивой. Этот инструмент автоматически настраивает состояние с идеальной энергией (до определенных пределов). На низких уровнях этот инструмент может самостоятельно достичь идеального устойчивого состояния, на более высоких уровнях может помочь подрегулировать структурное состояние.



Уровень 5.

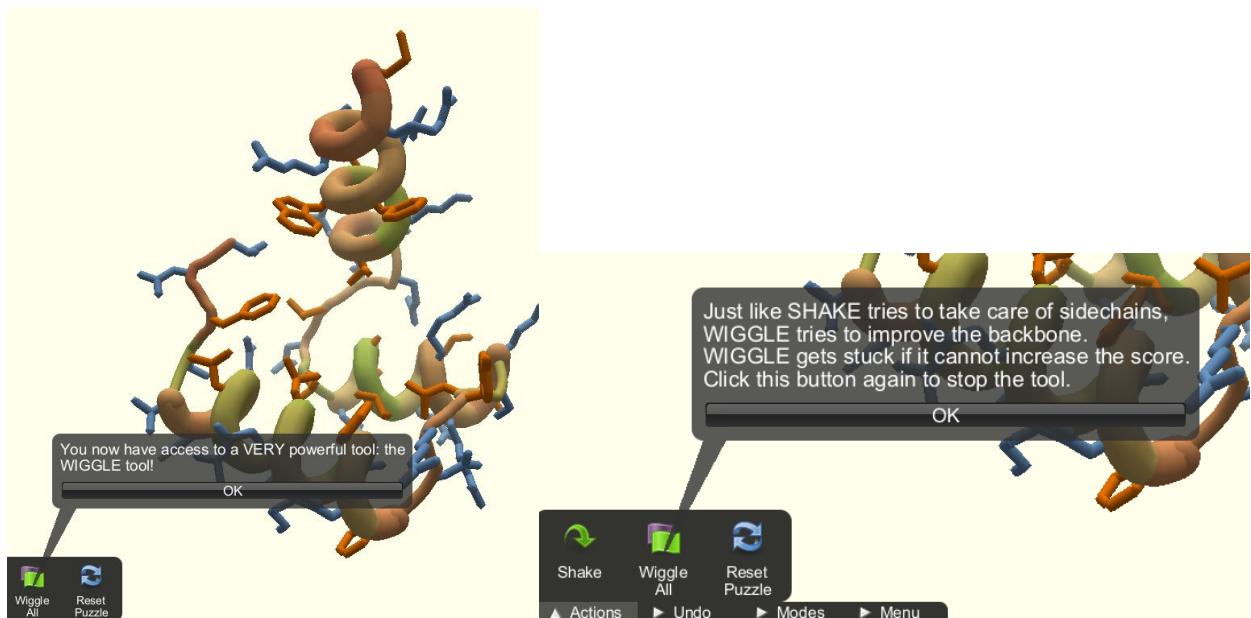
Здесь приведен пример молекулы в которой две части расположены слишком далеко друг от друга. Красные сферы показывают, что требуется заполнение пространства между молекулами. Однако, когда вы начинаете сближать две части молекулы, могут появиться сферы-колючки, которые показывают, что части молекул слишком близко и необходимо найти такое состояние молекулы, которое соответствует минимальной энергии.



Постепенно на более высоких уровнях появляются новые инструменты, например

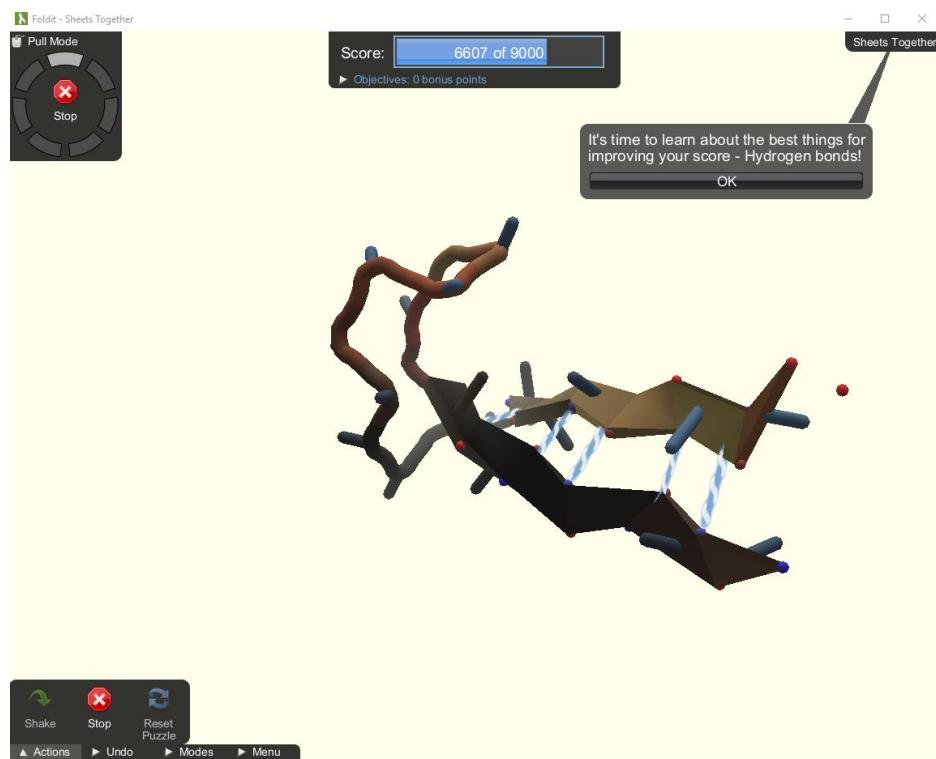


Wiggle All, который в некоторых случаях позволяет автоматически довести структур до идеального состояния.

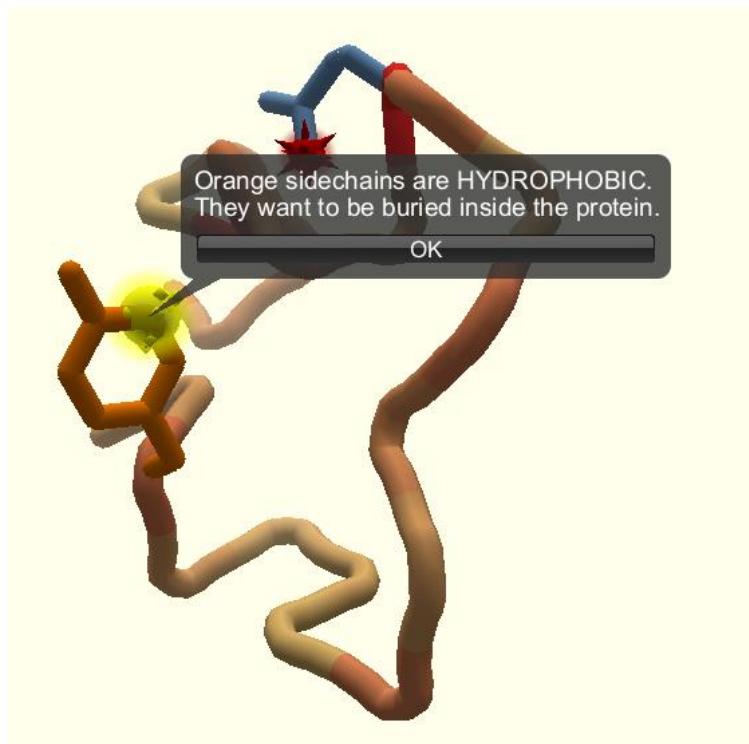


На 7 уровне появляются водородные связи. Если подтянуть фрагменты белка друг к другу, появятся новые водородные связи, после чего кнопка Wiggle All достроит идеальное состояние молекулы. Обратите внимание на верхнюю часть экрана, где есть кнопка Stop, которая останавливает как действие команды Shake, так и действие кнопки Wiggle All. Кроме того есть экран Score, который показывает насколько идеальное состояние

достигнуто . Пока экран заполнения пустой – молекула в очень плохом состоянии, когда голубого цвета – близко к идеальному. По достижении 9000 баллов экран становится желтым и это значит, что молекула в идеальном состоянии.



Далее появляется новый элемент – желтая сфера – который показывает, что эта часть молекулы гидрофобная и в данной конфигурации существовать не может. Необходимо добиться такого состояния, в котором части молекулы не взаимодействуют.





В результате доступны 38 уровней:

Из 38 уровней необходимо выполнить первые 12.

1. Стабилизация боковых ветвей белка (3 задания)



One Small Clash



Swing It Around



Shake!

2. Взаимное сочетание разных частей белка (3 задания)



Backbones Collide



Close the Gap



Wiggle!

3. Использование водородных связей (6 заданий)



Sheets Together



Lonely Sheets



Lock and Lower



Sheets and Ladders



Hide the Hydrophobic



Hydrophobic Disaster

Sheets Together

Lonely Sheets

Lock and Lower

Sheets and Ladders

Hide the Hydrophobic

Hydrophobic Disaster

4. Гидрофобные и гидрофильные участки белка (4 задания)



Control Over Clashing



Turn It Down



Flippin' Sheets



The Right Rotation

Control Over Clashing

Turn It Down

Flippin' Sheets

The Right Rotation

5. Инструменты Foldit (4 задания)



Quest to the Native



Movin' Along



Electron Density



Remix

Quest to the Native

Movin' Along

Electron Density

Remix

и др.

В отчете представить скрины экрана на каждом выполненном уровне. И скрин Puzzle Menu с двенадцатью выполненными заданиями.

