

## **Предсказание структуры белков с помощью многопользовательской онлайн игры**

Играя в компьютерные игры, для решения задач люди прикладывают большое количество усилий. Простые задания на распознавание изображений или текста уже были удачно предоставлены через игры на краудсорсинг, но не совсем ясно, можно ли решать более сложные научные задачи при помощи вычислений, выполняемых людьми. Одна из таких задач — предсказание структуры белка: получение биологически правильной природной конформации белка является сложной вычислительной задачей, если брать во внимание огромное пространство для поиска. В данной статье мы описываем Foldit, многопользовательскую онлайн игру, которая привлекает людей, не имеющих отношения к науке, к решению сложных проблем с предсказанием. Игроки Foldit, соревнуясь и сотрудничая друг с другом в поиске оптимальной расчетной энергии, взаимодействуют с белковой структурой манипулируя напрямую, а также используя простые в управлении варианты алгоритмов из методологии предсказания структуры Rosetta. Мы показываем, что лучшие игроки Foldit преуспевают в решении задач по улучшению структуры, в которых необходимы существенные перегруппировки остова для «погребения» гидрофобных остатков. Игроки, работая сообща, развивают широкий спектр новых стратегий и алгоритмов; в отличие от вычислительных подходов, они исследуют не только конформационную составляющую, но и используют другие возможные варианты поиска. Совокупность зрительной способности человека к решению задачи, а также возможности создания определенной стратегии и традиционных вычислительных алгоритмов, воплощенных в интерактивную многопользовательскую игру, является новым подходом к решению вычислительно-ограниченных научных задач.

Несмотря на то, что уже 40 лет известно, что трехмерная структура белков определяется их аминокислотной последовательностью, проблема предсказания структуры остается нерешенной для всех белков, кроме самых маленьких белковых доменов. Современный метод предсказания структуры Rosetta, например, ограничен, в первую очередь, вариантами конформаций; природная структура почти всегда обладает меньшей энергией, нежели любая не нативная конформация, но «ландшафт» свободной энергии, которую нужно отыскать, слишком велик — даже самые маленькие белки имеют порядка 10000 степеней свободы — и слишком сложный из-за неблагоприятных атом-атомных отталкиваний, которые могут увеличивать значение энергии даже при приближении к нативному состоянию. Для поиска по этому «ландшафту» Rosetta использует комбинацию стохастических и детерминированных алгоритмов: перестройка фрагментов всей или части цепи, случайное искажение набора торсионных углов остова, комбинаторная оптимизация конформаций боковой цепи, минимизация энергии, основанная на градиенте, а также энергозависимое принятие или отвержение структурных изменений.

Мы предположили, что человеческая способность к пространственному мышлению может улучшить как и количество конформационных перестроек, так и возможность определить, когда можно принять не оптимальные конформации, если стохастические элементы поиска были заменены на принятое человеком решение при условии сохранения детерминированных алгоритмов Rosetta в качестве инструмента пользователя. Мы разработали онлайн игру Foldit с целью получения правильных белковых структур через игру.