

FOLDIT: ANÁLISE DE UM JOGO DE COMPUTADOR PARA O ENSINO DE BIOQUÍMICA ESTRUTURAL

Renato Massaharu Hassunuma^a, Wilson Massashiro Yonezawa^b.

^a Professor Titular da Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Bauru. Rua Luís Levorato, 140 - Chácaras Bauruenses, Bauru - SP, CEP: 17048-290. Pesquisador de Pós-Doutorado do Departamento de Computação, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Faculdade de Ciências - Câmpus Bauru. Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085 - Núcleo Residencial Presidente Geisel, Bauru - SP, 17033-360.

^b Departamento de Computação, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Faculdade de Ciências - Câmpus Bauru. Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085 - Núcleo Residencial Presidente Geisel, Bauru - SP, 17033-360.

* Este artigo apresenta parte dos resultados do Projeto de Pós-Doutorado intitulado “FOLDIT: Desenvolvimento de um livro digital sobre um jogo de modelagem de proteínas para aplicação no Ensino de Bioquímica Estrutural” do pesquisador Renato Massaharu Hassunuma, sob supervisão do Prof. Dr. Wilson Massashiro Yonezawa, desenvolvido na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp, campus Bauru.

***Autor correspondente:** Renato Massaharu Hassunuma, Doutor em Odontologia (área de concentração: Biologia Oral) pela Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB-USP. Rua Luís Levorato, 140 - Chácaras Bauruenses, Bauru - SP, CEP: 17048-290. Telefone de contato: 14 98162 7570; E-mail de contato: rhassunuma@gmail.com.

Data de submissão: 05-07-2023

Data de aceite: 25-07-2023

Data de publicação: 26-09-2023


**EDITORA
INTEGRAR**

10.55811/integrar/livros/3757



RESUMO

Introdução: O modo educacional do jogo Foldit® foi desenvolvido durante a pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 como ferramenta didática no ensino remoto emergencial. Com o retorno às aulas presenciais, surge a questão de como o jogo pode ser utilizado em aulas práticas presenciais e no ensino à distância? **Objetivo:** o objetivo principal deste estudo é analisar todos os 39 quebra-cabeças do modo educacional do Foldit® e explorar a sua aplicação no ensino de Bioquímica Estrutural. **Métodos:** Foram resolvidos, traduzidos e analisados os 39 quebra-cabeças do modo educacional do Foldit®. A partir da análise dos quebra-cabeças baseada nos conteúdos apresentados nas janelas de texto e no objetivo de cada desafio, foi possível organizar sete grupos de acordo com o conteúdo a ser trabalhado pelo professor. **Resultados:** A análise dos quebra-cabeças permitiu a formação de sete grupos relacionados à: I: Apresentação da interface do jogo, II: Ensino de Bioquímica Estrutural das proteínas, III: Ensino da organização estrutural das proteínas, IV: Edição de proteínas, V: Ferramentas de simulação computacional, VI: Alinhamento de sequência de aminoácidos, e VII: Desafios individuais ou em equipes. **Conclusões:** A análise dos quebra-cabeças do modo educacional do Foldit® mostraram que os mesmos podem ser utilizados no ensino presencial e à distância, da mesma forma como foram propostos para o ensino remoto emergencial. Entretanto, para que se cumpram os objetivos da aula, faz-se necessário selecioná-los e organizá-los de forma a apresentar os conteúdos a serem tratados.

Palavras-chave: Biologia computacional; Ensino de Bioquímica; Jogo Digital; Proteínas.

1 INTRODUÇÃO

O Foldit® é uma ferramenta de pesquisa habitualmente utilizada no estudo do enovelamento de proteínas. Já foi utilizado para determinar a estrutura bioquímica de proteínas como a protease retroviral do vírus de macacos Mason-Pfizer (GILSKI *et al.*, 2011). Por outro lado, o Foldit® também pode ser considerado um jogo, pois corresponde a uma atividade que envolve conhecimento, habilidade ou casualidade, em que o jogador segue regras e tenta resolver um quebra-cabeça (COLLINS DICTIONARY, 2022).

Enquanto jogo, o Foldit® pode ser classificado como um jogo digital do gênero quebra-cabeças, que funciona em plataforma PC, do tipo educacional ou sério, que pode ser jogado nos modos *single player* e *multiplayer online*. Foi desenvolvido a partir da colaboração de um grupo de bioquímicos e desenvolvedores da *University of Washington Center for Game Science*, *University of Washington Institute for Protein Design*, *Northeastern University*, *Vanderbilt University*, *University of California, Davis*, *University of Massachusetts, Dartmouth*, e *University of Denver*, e lançado ao público em 2008 (CURTIS, 2014).

O modo educacional do Foldit® é uma ferramenta de ensino de Bioquímica Estrutural que ocorre em um ambiente de jogo, sendo esta, a principal razão que leva professores a utilizá-lo em sala de aula (DSILVA *et al.*, 2019). Pesquisas realizadas por educadores que utilizaram o Foldit® em sala de aula indicam que os alunos consideram a utilização deste jogo digital um fator motivador e facilitador para a compreensão da estrutura de proteínas (ACHTERMAN, 2019; FARLEY, 2013; FRANCO, 2012).

De forma resumida, o Foldit® pode ser conceituado como jogo digital que possui o objetivo de reposicionar as partes de uma proteína desdobrada para alcançar a estrutura tridimensional mais próxima da realidade, por meio de uma pontuação. Os quebra-cabeças são divididos em dois grupos: os introdutórios (que compõem os tutoriais, como por exemplo, os do modo educacional) e os científicos (que são abertos para todos os jogadores e que geralmente tem o objetivo de determinar a estrutura bioquímica não conhecida de uma proteína) (COOPER *et al.*, 2010; KHATIB *et al.*, 2011; MILLER *et al.*, 2020).

O modo educacional do Foldit® foi desenvolvido em 2020, em resposta à necessidade de ferramentas de aprendizagem remotas devido à pandemia causada pelo novo Coronavírus SARS-CoV-2. Assim, este modo foi desenvolvido especialmente para ser utilizado por professores em aulas remotas emergenciais (MILLER *et al.*, 2020). Atualmente este modo é apresentado na forma de um tutorial composto por 39 quebra-cabeças, os quais são divididos em 11 níveis (FOLDIT, 2022).

Em 2020, o Foldit® ganhou destaque na mídia mundial ao propor o quebra-cabeça científico 1805b, onde foi sugerido que jogadores desenvolvessem uma proteína antiviral contra o novo Coronavírus SARS-CoV-2. A proposta era criar uma proteína sintética que pudesse se ligar às proteínas virais, impedindo a sua ligação das mesmas às células humanas (GANIKO, 2020; MONTEIRO, 2020; PSCHEIDT, 2020).

Embora o Foldit® seja uma importante ferramenta de pesquisa na área de Bioinformática, seus desafios propostos no modo educacional possuem alto potencial didático. Entretanto, os quebra-cabeças

não possuem orientações direcionadas para professores. Por exemplo, como os desafios propostos possam ser usados em sala de aula? Ou ainda quais conhecimentos podem ser agregados em cada quebra-cabeça?

Assim, o objetivo principal do presente trabalho foi analisar os 39 quebra-cabeças do modo educacional do Foldit® e organizá-los de forma didática para que professores pudessem utilizá-los como recurso de ensino de Bioquímica Estrutural no ensino presencial e/ou à distância.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido entre agosto de 2022 a março de 2023, como uma pesquisa aplicada, qualitativa, explicativa sobre a utilização do quebra-cabeças do modo educacional do jogo Foldit® no ensino de conteúdos referentes à Disciplina de Bioquímica Estrutural.

Neste trabalho, o Foldit® foi obtido gratuitamente no *link*: <https://fold.it/>. Após a instalação do programa, é possível acessar dois tutoriais no menu do jogo: um no Modo Campanha (*Campaign*) e outro no Modo Educacional (*Educational*).

Com o intuito de atingir os objetivos propostos, foram realizadas as seguintes etapas: 1. Resolução dos 39 quebra-cabeças do modo educacional; 2. Tradução das janelas de texto de todos desafios; 3. Análise dos conteúdos apresentados em cada desafio; 4. Organização em grupos dos quebra-cabeças de acordo com o conteúdo apresentado nas janelas de texto e no objetivo do desafio proposto. A partir reorganização dos quebra-cabeças em grupos, será mais fácil de o professor realizar o planejamento de sua aula, baseado no conteúdo a ser trabalhado em aula, bem como nos desafios a serem escolhidos.

Vale ressaltar na atual pesquisa foi escolhido o modo educacional do jogo, ao invés dos apresentados no modo campanha, visto que o professor poder escolher os quebra-cabeças com que deseja trabalhar e na ordem que preferir. No modo campanha, os quebra-cabeças só podem ser solucionados na ordem estabelecida, o que pode dificultar a sua utilização em sala de aula.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a análise dos quebra-cabeças do modo educacional do Foldit®, foi observado que os desafios não estavam organizados de acordo com os conteúdos apresentados e os objetivos propostos. Desta forma, os quebra-cabeças foram reorganizados em sete grupos de acordo com o objetivo didático observado, apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Grupos de quebra-cabeças do modo educacional do Foldit®, organizados de acordo com seu objetivo didático.

Grupo	Objetivo didático
I	Quebra-cabeças que apresentam a interface do jogo.
II	Quebra-cabeças para o ensino de Bioquímica Estrutural de proteínas
III	Quebra-cabeças para o ensino da organização estrutural das proteínas
IV	Quebra-cabeças para edição de proteínas
V	Quebra-cabeças de ferramentas de simulação computacional
VI	Quebra-cabeças para alinhamento de sequência
VII	Quebra-cabeças para desafios individuais ou em equipes

Fonte: Autores, 2022.

3.1 Grupo I: Quebra-cabeças que apresentam a interface do jogo

No Grupo I, foi escolhido o primeiro quebra-cabeça como modelo para apresentação da interface do jogo. O Quadro 2 apresenta um resumo da proposta de ensino para o quebra-cabeça do Grupo I.

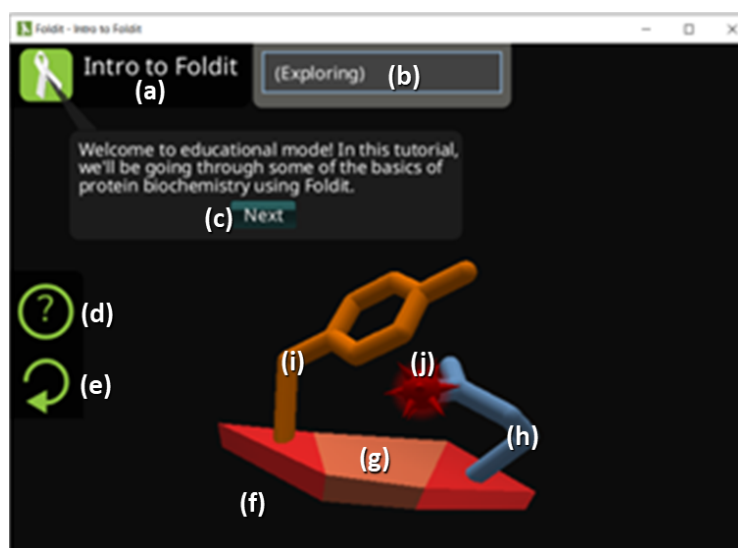
Quadro 2 – Grupo I: Quebra-cabeça de apresentação de interface.

Número e título do quebra-cabeça	Resumo da proposta de ensino
1. <i>Intro to Foldit</i> (Introdução ao Foldit)	Apresentação da interface do jogo. Identificação dos componentes estruturais de uma proteína e de uma região de conflito.

Fonte: Autores, 2022.

No Grupo I, foi escolhido o quebra-cabeça 1, intitulado *Intro to Foldit* (Introdução ao Foldit), que pode ser indicado como desafio introdutório para ser utilizado em todas atividades que possam ser desenvolvidas utilizando o modo educacional do jogo. Este é um desafio simples e rápido, o professor pode apresentar ao aluno a interface do jogo e os componentes estruturais principais das proteínas.

A Figura 1 apresenta uma visão inicial do quebra-cabeça. Em relação à interface do jogo, o professor pode apresentar elementos introdutórios como o título do quebra-cabeça (a), a caixa de pontuação do jogo (b), as janelas de dicas (c), o menu de ajuda (d) e o comando voltar (e). Em relação à estrutura da proteína apresentada (f), o professor pode apresentar elementos fundamentais do jogo como a cadeia principal (g), que pode ser colorida em tons de cores que variam do verde, amarelo, laranja ao vermelho, de acordo com seu melhor ou pior posicionamento, respectivamente. Também podem ser observadas as cadeias laterais de dois resíduos de aminoácidos, sendo uma hidrofílica (h) e outra hidrofóbica (i). Neste desafio, o usuário deve resolver uma região de conflito (j) representada por uma bola vermelha com espinhos, que corresponde a uma área da proteína que está muito próxima de outra. Assim, este quebra-cabeça pode ser resolvido, afastando as cadeias laterais, de modo a eliminar a região de conflito.

Figura 1 – Quebra-cabeça *Intro to Foldit*

Fonte: Foldit, 2022.

3.2 Grupo II: Quebra-cabeças para o ensino de Bioquímica Estrutural de proteínas

No Grupo II, foram agrupados os quebra-cabeças que apresentam conceitos de Bioquímica Estrutural. O Quadro 3 apresenta um resumo das propostas de ensino para os quebra-cabeças do Grupo II.

Quadro 3 – Grupo II: Quebra-cabeças para o ensino de Bioquímica Estrutural de proteínas.

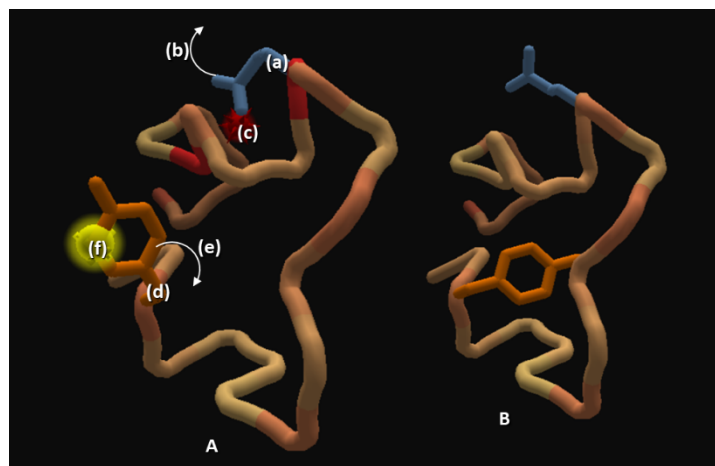
Número e título do quebra-cabeça	Resumo da proposta de ensino
3. <i>Hide the hydrophobic</i> (Esconda a hidrofóbica)	Apresentação das cadeias laterais hidrofóbicas e hidrofílicas das proteínas e reposicionamento correto das mesmas.
4. <i>Hydrogen bonds</i> (Ligações de hidrogênio)	Apresentação das ligações de hidrogênio intramoleculares e sua importância na estrutura de proteínas.
5. <i>Disulfide bonds</i> (Pontes dissulfeto)	Apresentação as pontes dissulfeto e sua importância na estrutura de proteínas.
20. <i>Backbones collide</i> (Cadeias principais colidem)	Discussão da importância do posicionamento correto da cadeia principal.
30. <i>DNA and protein</i> (DNA e proteína)	Apresentação das ligações de hidrogênio intermoleculares e sua importância na interação entre moléculas de diferente natureza.

Fonte: Autores, 2022.

No quebra-cabeça *Hide the hydrophobic* (esconda a hidrofóbica) (Figura 2), o professor pode apresentar o conceito de hidrofobia e hidrofília, discutir a presença de cadeias laterais hidrofóbicas e hidrofílicas nas proteínas, bem como a disposição das mesmas nas proteínas.

Neste desafio (Figura 2A), o jogador deve reposicionar as cadeias laterais hidrofílicas (a) voltando-as para o meio externo (b), onde existem moléculas de água ao redor da proteína e eliminando as áreas de conflito (c), indicadas pela bola vermelha com espinhos. Já as cadeias hidrofóbicas (d) devem ser deslocadas em direção ao meio interno da proteína (e), afastando-as das moléculas de água e eliminando as regiões de hidrofobia (f), indicadas pela esfera amarela. Realizando os movimentos sugeridos, o jogador alcançará a pontuação necessária para concluir o jogo (Figura 2B).

Figura 2 – Quebra-cabeça *Hide the hydrophobic*

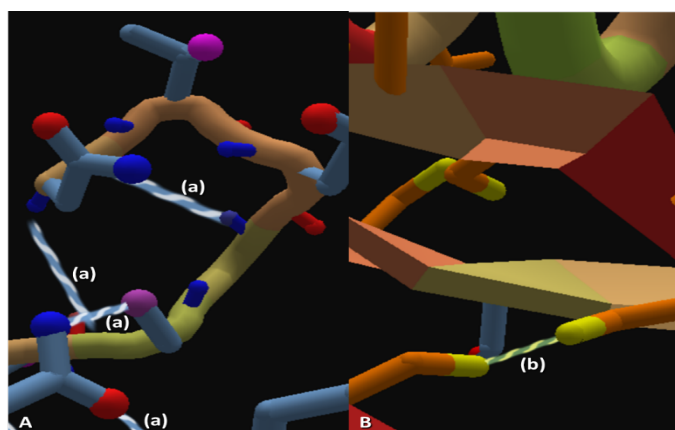


Fonte: Foldit, 2022.

Nos quebra-cabeças *Hydrogen bonds* (Ligações de hidrogênio) (Figura 3A) e *Disulfide bonds* (Pontes dissulfeto) (Figura 3B) e *DNA and protein* (DNA e proteína), o professor pode discutir com os alunos as ligações de hidrogênio intramoleculares, as pontes dissulfeto e as ligações de hidrogênio intermoleculares, respectivamente.

Estes desafios podem ser facilmente solucionados, aproximando as cadeias laterais com átomos doadores e aceptores no caso das ligações de hidrogênio e dos átomos de enxofre de cisteínas no caso das pontes dissulfeto. As ligações de hidrogênio formadas são representadas como bandas nas cores branco e azul (a) e as pontes dissulfeto como bandas nas cores amarelo e verde (b).

Figura 3 – A) Quebra-cabeça *Hydrogen bonds* e B) Quebra-cabeça *Disulfide bonds*



Fonte: Foldit, 2022.

No quebra-cabeças *Backbones collide* (Cadeias principais colidem), corresponde a um desafio bastante simples, onde, para alcançar a pontuação desejada, basta apenas o jogador afastar as partes da cadeia principal que estão posicionadas muito próximas. Esse afastamento das partes da cadeia principal promove um estado de energia livre mais baixo dos átomos que compõem a cadeia principal e as cadeias laterais. Essa redução energética indica uma posição mais estável da molécula, que corresponde ao objetivo do jogo, e aumenta a pontuação no jogo o suficiente para atingir o valor a ser atingido neste quebra-cabeça. Assim, neste desafio, o professor pode discutir com sua turma a importância do posicionamento correto da cadeia principal.

3.3 Grupo III: Quebra-cabeças para o ensino da organização estrutural das proteínas

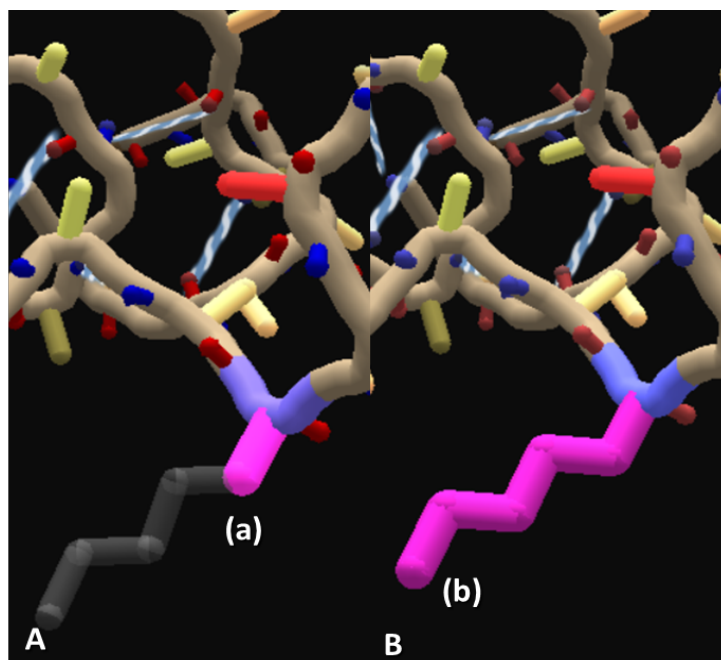
Neste grupo estão quebra-cabeças que discutem a organização estrutural das proteínas. O Quadro 4 apresenta um resumo das propostas de ensino para os quebra-cabeças do Grupo III.

Quadro 4 – Grupo III: Quebra-cabeças para o ensino da organização estrutural das proteínas

Número e título do quebra-cabeça	Resumo da proposta de ensino
9. <i>Primary structure</i> (Estrutura primária)	Apresentação da estrutura primária das proteínas.
12. <i>Alpha helix</i> (alfa-hélice)	Apresentação da alfa-hélice como elemento da estrutura secundária das proteínas.
13. <i>Sheets together</i> (Folhas juntas)	Apresentação da fita beta como elemento da estrutura secundária das proteínas.
16. <i>Sheets and ladders</i> (Folhas e escadas)	Apresentação da folha beta como elemento da estrutura secundária das proteínas.
18. <i>Idealizing structure angles</i> (Idealizando ângulos de estruturas)	Apresentação da ferramenta “Estrutura secundária” para formação de alfa-hélices.
19. <i>Sequence preference</i> (Preferência na sequência)	Edição de proteína para melhorar a estabilidade de alfa-hélices.
26. <i>Tertiary structure</i> (Estrutura terciária)	Apresentação da estrutura terciária das proteínas.
28. <i>Folding pathway I</i> (Caminho dobrável I)	Aplicação da ferramenta “Estrutura secundária” para criação de alfa-hélices e fitas beta.
29. <i>Folding pathway II</i> (Caminho dobrável II)	Determinação da estrutura terciária de uma proteína.

Fonte: Autores, 2022.

A estrutura primária de uma proteína corresponde à sequência de aminoácidos da cadeia polipeptídica (HASSUNUMA; GARCIA; MESSIAS, 2018). Este nível estrutural pode ser apresentado pelo professor aplicando o quebra-cabeça *Primary structure* (Estrutura primária) (Figura 4A e B), no qual o comando “mudar o segmento” (*Mutate the segment*) é utilizado para substituir a cadeia lateral de aminoácidos (a) por outras indicadas pelo programa (b).

Figura 4 – Quebra-cabeça *Primary structure*

Fonte: Foldit, 2022.

A estrutura secundária de uma proteína corresponde aos dobramentos da cadeia polipeptídica determinadas por meio de ligações de hidrogênio entre o oxigênio do grupo carbonila de uma ligação peptídica e o hidrogênio amídico de outra ligação peptídica vizinha. A estrutura secundária das proteínas pode ser encontrada formando as alfa-hélices e fitas beta (HASSUNUMA; GARCIA; MESSIAS, 2018). As alfa-hélices são apresentadas e discutidas nos quebra-cabeças: *Alpha helix* (Alfa-hélice), *Idealizing structure angles* (Idealizando ângulos de estruturas), *Sequence preference* (Preferência na sequência) e *Folding pathway I* (Caminho dobrável I). O professor pode apresentar e discutir conceitos referentes às fitas beta utilizando os quebra-cabeças: *Sheets together* (Folhas juntas), *Sheets and ladders* (Folhas e escadas) e *Folding pathway I* (Caminho dobrável I).

A estrutura terciária de uma proteína corresponde ao enovelamento da proteína, ou seja, sua conformação tridimensional que pode assumir um formato fibroso ou globular (HASSUNUMA; GARCIA; MESSIAS, 2018). A estrutura terciária das proteínas é apresentada nos quebra-cabeças: *Tertiary sequence* (Estrutura terciária) e *Folding pathway II* (Caminho dobrável II).

Vale ressaltar que, o modo educacional do Foldit® não possui um quebra-cabeças direcionado para o ensino da estrutura quaternária das proteínas, sendo necessário que o professor adote outras estratégias de ensino para desenvolver esse assunto em sala de aula.

3.4 Grupo IV: Quebra-cabeças de edição de proteínas

Neste grupo estão quebra-cabeças relacionadas à edição de proteínas, ou seja, a modificações na estrutura primária das proteínas. O Quadro 5 apresenta um resumo das propostas de ensino para os quebra-cabeças do Grupo IV.

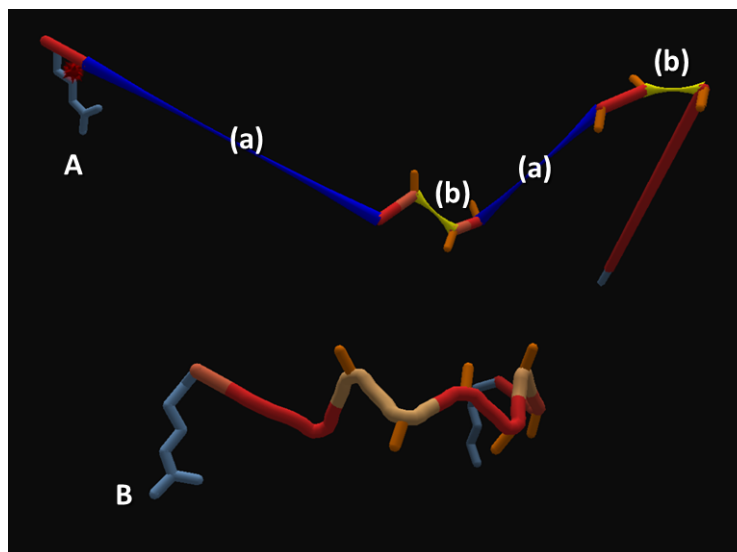
Quadro 5 – Grupo IV: Quebra-cabeças de edição de proteínas

Número e título do quebra-cabeça	Resumo da proposta de ensino
6. <i>Intro to Design</i> (Introdução ao <i>design</i>)	Apresentação da ferramenta “Mudar o segmento” (<i>Mute the segment</i>), que permite editar a proteína.
7. <i>Swappin’ sidechains</i> (Trocando cadeias laterais)	Aplicação da ferramenta “Mudar o segmento”, para redução do espaço interno e aumento da estabilidade da proteína.
8. <i>Covid-19 spike binder</i> (Ligante da espícula da Covid-19)	Aplicação da ferramenta “Mudar o segmento”, para melhorar a interação entre proteínas.
22. <i>Cut and move</i> (Cortar e mover)	Apresentação das ferramentas “Cortar” e “Mover” (<i>Cut e Move</i>), para edição de proteína com remoção de trechos de resíduos de aminoácidos.

Fonte: Autores, 2022.

Conforme mencionado anteriormente, a edição de proteínas corresponde à adição, remoção ou substituição de aminoácidos de uma proteína. Este processo permite que novas proteínas possam ser projetadas. A substituição de aminoácidos pode ser apresentada aos alunos nos quebra-cabeças *Intro to Design* (Introdução ao *design*), e suas aplicações podem ser discutidas nos desafios *Swappin’ sidechains* (Trocando cadeias laterais) e *Covid-19 spike binder* (Ligante da espícula da Covid-19), utilizando a Ferramenta “Mudar o segmento” (*Mutate the segment*) conforme apresentado no Quadro 4.

A remoção e adição de novos resíduos de aminoácidos à uma cadeia polipeptídica pode ser realizada utilizando as ferramentas “Cortar” e “Mover”, no quebra-cabeça de mesmo nome (*Cut and move*) (Figura 5A). Neste desafio, o jogador deve remover as regiões em azul escuro (a) e substituir os resíduos dos trechos em amarelo (b). A Figura 5B mostra a proteína editada.

Figura 5 – Quebra-cabeça *Cut and move*

Fonte: Foldit, 2022.

3.5 Grupo V: Quebra-cabeças de ferramentas de simulação computacional

Neste grupo estão quebra-cabeças que discutem conceitos básicos de Bioinformática, que podem ensinar ao aluno como manipular virtualmente uma proteína. O Quadro 6 apresenta um resumo das propostas de ensino para os quebra-cabeças do Grupo V.

Quadro 6 – Grupo V: Quebra-cabeças de ferramentas de simulação computacional

Número e título do quebra-cabeça	Resumo da proposta de ensino
2. <i>Swing it around</i> (Balance ao redor)	Apresentação dos comandos para movimentação da proteína.
10. <i>Shake!</i> (Mexer)	Apresentação da ferramenta “Mexer” (<i>Shake</i>), que reposiciona automaticamente as cadeias laterais.
11. <i>Wiggle!</i> (Sacudir)	Apresentação da ferramenta “Sacudir” (<i>Wiggle</i>), que reposiciona automaticamente da cadeia principal.
14. <i>Band together</i> (Elástico junto)	Apresentação da ferramenta “Elástico” (<i>Rubber bands</i>), que aproxima partes de uma proteína.
15. <i>Lonely sheets</i> (Fitas solitárias)	Aplicação da ferramenta “Elástico” para aproximação de fitas beta.
17. <i>Lock and lower</i> (Trancar e abaixar)	Apresentação da ferramenta “Congelar” (<i>Freeze</i>), que fixa partes da proteína e permite mover outras.
21. <i>Movin’ along</i> (Movendo)	Aplicação da ferramenta “Congelar”, para afastar partes da cadeia principal excessivamente próximas
27. <i>Hydrophobic disaster</i> (Desastre hidrofóbico)	Apresentação do modo de exibição “Água” (<i>Hydro</i>).

Fonte: Autores, 2022.

Os quebra-cabeças do grupo V podem ser utilizados em sala de aula, quando o professor deseja introduzir ao aluno conceitos relacionados à Bioinformática. As ferramentas apresentadas nestes desafios não correspondem ao que realmente ocorrem nas células, entretanto, são ferramentas úteis quando se deseja manipular proteínas num ambiente de simulação computacional.

No quebra-cabeça *Swing it around* (Balance ao redor), o jogador aprende a mover a câmera do jogo para observar diferentes regiões de uma proteína. Em *Shake* (Mexer) e *Wiggle* (Sacudir), o aluno pode aprender a usar estas ferramentas para um reposicionamento automático das cadeias laterais e principal, de forma a reduzir o tempo de jogo.

Em *Band together* (Elástico junto) e *Lonely sheets* (Fitas solitárias), o aluno é apresentado e aprende a utilizar a ferramenta “Elásticos” (*Rubber bands*), respectivamente. Em *Lock and lower* (Trancar e abaixar) e *Movin’ along* (Movendo), o jogador aprende a reposicionar partes da cadeia principal utilizando a ferramenta “Congelar” (*Freeze*). E em *Hydrophobic disaster* (Desastre hidrofóbico), o jogador aprende a analisar a proteína no modo “Água” (*Hydro*) em que os resíduos hidrofílicos são representados em azul e os hidrofóbicos em laranja.

3.6 Grupo VI: Quebra-cabeças de alinhamento de sequências

Neste grupo estão quebra-cabeças em que a estrutura de uma proteína projetada (cuja conformação tridimensional é desconhecida) é determinada por meio de uma proteína nativa, a qual possui composição bioquímica semelhante e com estrutura espacial conhecida. Por este motivo a proteína nativa é usada como modelo para o enovelamento da proteína projetada. O Quadro 7 apresenta um resumo das propostas de ensino para os quebra-cabeças do Grupo VI.

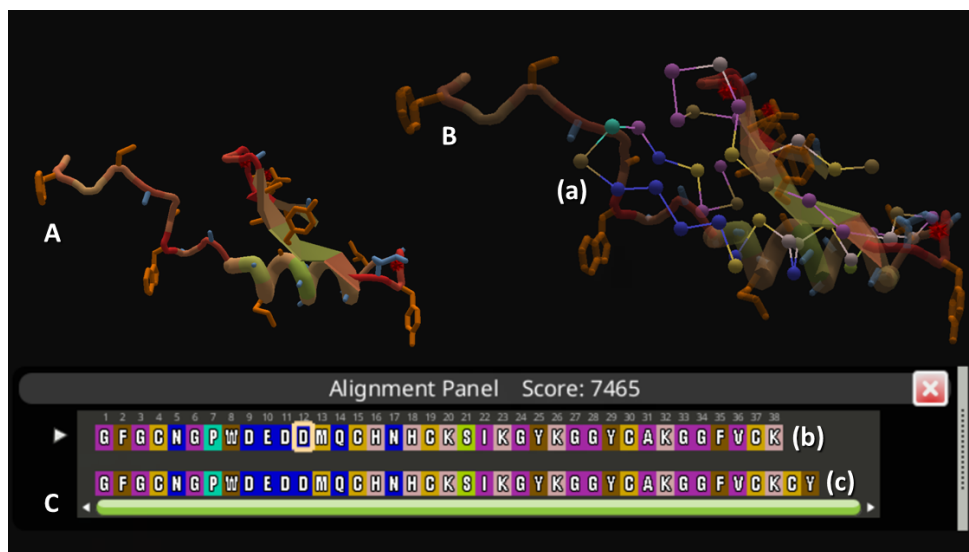
Quadro 7 – Grupo VI: Quebra-cabeças de alinhamento de sequência

Número e título do quebra-cabeça	Resumo da proposta de ensino
23. <i>Basic threading</i> (Posicionamento básico)	Apresentação do painel de alinhamento e do comando “Alinhar”.
24. <i>Alignin’ sequences</i> (Alinhando sequências)	Apresentação de como utilizar o painel de alinhamento para comparação de sequências de resíduos de proteínas projetadas e nativas.
25. <i>Quest to the native</i> (Busca à nativa)	Enovelamento de uma proteína projetada usando como modelo a estrutura de uma proteína nativa.

Fonte: Autores, 2022.

No quebra-cabeça *Basic threading* (Posicionamento básico) (Figura 6), o professor pode discutir o conceito de estrutura primária das proteínas e sua importância na conformação espacial da molécula. O desafio inicia com a apresentação de uma proteína projetada (Figura 6A), que deve ser enovelada tendo como modelo uma proteína nativa (a) apresentada na Figura 6B. Para resolver este desafio, será necessário utilizar o “Painel de alinhamento” (*Alignment Panel*), onde as sequências de aminoácidos das proteínas projetada (b) e nativa (c) deverão ser alinhadas para que o comando “Alinhar” possa reposicionar corretamente a proteína projetada.

Figura 6 – Quebra-cabeça *Basic threading*



Fonte: Foldit, 2022.

Os quebra-cabeças *Align' sequences* (Alinhando sequências) e *Quest to the native* (Busca à nativa), seguem como uma extensão do *Basic threading*, onde o jogador pode estabelecer a estrutura de uma proteína projetada a partir de uma proteína nativa.

3.7 Grupo VII: Quebra-cabeças para desafios individuais ou em equipes

Os quebra-cabeças do grupo VII apresentam uma complexidade superior aos demais desafios discutidos anteriormente. São apresentadas proteínas de maior peso molecular e estruturalmente mais complexas. O Quadro 8 apresenta um resumo da proposta de ensino para os quebra-cabeças do Grupo VII.

Quadro 8 – Grupo VII: Quebra-cabeças para desafios individuais ou em equipes

Número e título do quebra-cabeça	Resumo da proposta de ensino
31. <i>Collagen</i> (Colágeno), 32. <i>Insulin</i> (Insulina), 33. <i>Ubiquitin</i> (Ubiquitina), 34. <i>Fibrin</i> (Fibrina), 35. <i>Coronavirus</i> (Coronavírus), 36. <i>Ebola</i> (Ebola), 37. <i>HIV Protease</i> (Protease do HIV), 38. <i>E. coli</i> (<i>E. coli</i>), 39. <i>Mason-Pfizer monkey virus</i> (Vírus Mason-Pfizer do macaco).	Desafios individuais ou em equipes

Fonte: Autores, 2022.

O quebra-cabeças do Grupo VII exigem que o aluno tenha adquirido os conhecimentos apresentados nos quebra-cabeças anteriores, não sendo aconselhado serem aplicados para alunos que não solucionaram todos ou pelo menos uma boa parte dos quebra-cabeças apresentados no modo educacional.

Estes desafios também exigem um tempo maior para serem resolvidos. Assim, como sugestão, eles podem ser utilizados pelo aluno como uma atividade extraclasse ou também como atividade em equipe.

Um exemplo de como aplicar estes quebra-cabeças em sala de aula é dividir a os alunos em grupos, determinar um tempo de jogo e o quebra-cabeça a ser utilizado. A equipe que obtiver a maior pontuação dentro do tempo estabelecido, vence a atividade.

Entretanto, uma limitação observada neste tipo de atividade é a dificuldade que haverá para o professor explicar porque uma equipe obteve maior pontuação que a outra. É óbvio que o grupo que alcançou mais pontos apresentou uma estrutura mais próxima da real. O professor pode consultar o histórico de ações do jogo para observar os movimentos na molécula realizados pela equipe. Entretanto, é uma análise longa, trabalhosa e que requer conhecimento e experiência.

Porém, um ponto positivo que vale ser comentado é que, nestes quebra-cabeças, são estabelecidos como desafios o enovelamento de proteínas como: colágeno, insulina, ubiquitina e fibrina, e também de proteínas virais e bacterianas de microrganismos como: glicoproteína da espícula do coronavírus, uma glicoproteína do vírus do ebola, protease do HIV, proteína bacteriana yoaG da bactéria *Escherichia coli* e a protease retroviral do vírus Mason-Pfizer do macaco.

A Figura 7 apresenta um diagrama que resume as principais indicações didáticas dos grupos de quebra-cabeças do modo educacional do Foldit®.

Figura 7 – Diagrama das principais indicações didáticas dos quebra-cabeças do modo educacional do Foldit®

Fonte: Autores, 2022.

Enquanto recurso pedagógico, uma das principais vantagens ao se utilizar este recurso em sala de aula é que, por meio da resolução dos quebra-cabeças do Foldit®, o aluno tem a oportunidade de identificar partes e formas diferentes de como uma proteína pode ser representada (FARLEY, 2013).

Embora achados científicos obtidos por meio do Foldit® possam ser obtidos por pessoas que não são pesquisadores da área de Bioquímica, estudos verificaram um alto nível de confiabilidade nos resultados obtidos por meios deste jogo. A primeira descoberta científica baseada em resultados obtidos por meio do Foldit® ocorreu em 2011 por Khatib *et al.*, ao determinar a estrutura bioquímica da protease retroviral do vírus de macacos Mason-Pfizer, um vírus que desencadeia a síndrome da imunodeficiência adquirida em símios, uma doença semelhante a aids em humanos (GILSKI *et al.*, 2011). Esta pesquisa apresentou informações importantes para o desenvolvimento de novos fármacos antirretrovirais e também foi o primeiro resultado obtido em um jogo de descoberta científica (DAS *et al.*, 2019). Os resultados desta pesquisa foram muito importantes para legitimar o Foldit® como uma ferramenta de pesquisa (GOOD; SU, 2011).

O Foldit® também é considerado o primeiro jogo utilizado no design de proteínas (DAS *et al.*, 2019). Em 2012, Eiben *et al.* utilizaram o Foldit® para desenvolver uma enzima sintética para a reação de Diels-Alder, a partir da remodelação da Diels-alderase DA_20_10, uma enzima muito utilizada por indústrias na produção de diferentes tipos de polímeros.

Alguns fatores devem ser considerados durante o planejamento do seu uso em sala de aula. Um elemento primordial a ser considerado é que professores e alunos devem possuir um nível de conhecimento razoável em relação ao uso de computadores. Um problema frequentemente observado ao se aplicar jogos de computadores é a necessidade de os professores terem que resolver problemas relacionados à utilização do equipamento. Para minimizar este tipo de problema, a resolução de quebra-cabeças do Foldit® pode ser realizada em duplas, uma vez que os alunos podem ajudar uns aos outros (ACHTERMAN, 2019). Um outro elemento que pode ajudar alunos e professores é a participação de um jogador avançado para auxiliar alunos iniciantes no funcionamento e resolução dos diferentes quebra-cabeças do jogo (COOPER *et al.*, 2013; EIBEN *et al.*, 2012).

Enquanto jogo, um dos principais fatores limitadores do Foldit® é o encerramento dos quebra-cabeças. Nos tutoriais, é estabelecida uma pontuação pré-determinada, a qual é obtida por meio de algoritmos do programa de modelagem molecular Rosetta® (MILLER *et al.*, 2020). Este programa considera a energia de todos os átomos de uma molécula para determinar o melhor posicionamento de cada parte da proteína (ALFORD *et al.*, 2017) e analisa a viabilidade das escolhas bioquímicas do usuário (DSILVA *et al.*, 2019). O cálculo da pontuação ocorre em tempo real, funcionando como um feedback contínuo ao jogador, informando se a dobra executada por ele, se aproxima mais ou menos do dobramento ideal da proteína (GOOD; SU, 2011). É considerado o melhor modelo molecular, aquele que apresenta o estado de energia livre mais baixo (KOEPNICK *et al.*, 2019).

Assim, no Foldit®, um quebra-cabeças pode apresentar várias soluções, não havendo respostas certas ou erradas, apenas resultados melhores ou piores (BAUER; POPOVIĆ, 2017). Assim, após alcançar a pontuação pré-determinada para vitória do jogo, o usuário pode continuar a movimentar uma proteína para obter uma maior pontuação, o que pode causar uma certa sensação de estranheza pelo fato de não haver um encerramento para o desafio. Além disso, existe o fato de o jogador não saber se o posicionamento da proteína está realmente correto ou se ainda pode ser melhorado, ou ainda o quão próximo a proteína pode estar de seu posicionamento real.

Ao utilizar o Foldit® como ferramenta de ensino, deve-se considerar também a utilização de ferramentas de reposicionamento automático como *Shake* (Sacudir) e *Wiggle* (Mexer), pois estes não reproduzem o que ocorre durante a síntese proteica no interior das células. Além disso, por melhorarem a estrutura da proteína, estas ferramentas podem solucionar um quebra-cabeça sem que o aluno compreenda a sua resolução (FRANCO, 2012). Entretanto, se por um lado estas ferramentas possam facilitar muito a resolução do problema do dobramento da proteína, por outro, sem as mesmas, o jogo seria muito demorado e tedioso (HORN *et al.*, 2018).

O Quadro 9 apresenta um breve resumo das vantagens e desvantagens no uso dos quebra-cabeças do modo educacional do jogo Foldit® como ferramenta didática.

Quadro 9 – Vantagens e desvantagens no uso do Foldit® como ferramenta didática

Vantagens	Desvantagens
1. Os quebra-cabeças permitem que o aluno conheça diferentes formas de representação das proteínas.	1. Para aplicação do jogo em sala de aula é necessário que professores e alunos tenham conhecimentos básicos no uso de computadores.
2. O jogo permite que os alunos contribuam de forma direta a novas descobertas científicas.	2. Após alcançar a pontuação necessária para o desafio, o aluno pode continuar a enovelar a proteína. Este fato faz com que os jogos pareçam não ter um fim e o aluno não saiba o quanto próximo está do enovelamento correto da proteína.
3. Comandos de enovelamento automático como Sacudir e Mexer reduzem o tempo de jogo.	3. Os comandos automáticos do jogo (Mexer e Sacudir) podem fazer com os alunos consigam alcançar a pontuação necessária sem haver uma reflexão de como os pontos foram obtidos.

Fonte: Autores, 2022.

4 CONCLUSÃO

Na análise dos quebra-cabeças do modo educacional do Foldit®, foi observado que os desafios propostos, originalmente para o Ensino Remoto Emergencial, também podem ser utilizados no Ensino Presencial e Ensino à Distância. Foi observado também que os desafios apresentam conteúdos pertinentes à Disciplina de Bioquímica Estrutural, porém que podem não estar organizados em uma ordem desejada pelo professor.

Entretanto, devido ao fato de estes quebra-cabeças poderem ser resolvidos fora da ordem proposta, é possível que o professor possa determinar a quantidade e a ordem que deseja trabalhar em sua aula, o que demonstra a flexibilidade deste jogo enquanto recurso didático.

Os resultados observados na presente pesquisa poderão ser utilizados futuramente no desenvolvimento de novos jogos digitais que possam introduzir os assuntos referentes à Disciplina de Bioquímica Estrutural de forma a facilitar a apresentação dos conteúdos pelo professor.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na presente pesquisa.

REFERÊNCIAS

ACHTERMAN, R. R. Minds at play: Using an online protein folding game, Foldit, to support student learning about protein folding, structure, and the scientific process. **Journal of Microbiology & Biology Education**, v. 20, n. 3, p. 20.3.63, Dec. 2019. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jmbe.v20i3.1797>. Acesso em: 20 ago. 2022.

ALFORD, R. F.; LEAVER-FAY, A.; JELIAZKOV, J. R.; O'MEARA, M. J.; DIMAIO, F. P.; PARK, H.; SHAPOVALOV, M. V.; RENFREW, P. D.; MULLIGAN, V. K.; KAPPEL, K.; LABONTE, J. W.;

PACELLA, M. S.; BONNEAU, R.; BRADLEY, P.; DUNBRACK JR., R. L.; Das, R.; BAKER, D.; KUHLMAN, B.; KORTEMME, T.; GRAY J. J. The Rosetta all-atom energy function for macromolecular modeling and design. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 6, p. 3031-48, Apr 2017. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jctc.7b00125>. Acesso em: 25 ago. 2022.

BAUER, A.; POPOVIĆ, Z. Collaborative problem solving in an open-ended scientific discovery game. **Proceedings of the ACM on Human-Computer Interaction**, v. 1, p. 22, Nov. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6128297/>. Acesso em: 25 ago. 2022.

COLLINS DICTIONARY. 2022. Disponível em: <https://www.collinsdictionary.com/>. Acesso em: 10 set 2022.

COOPER, S.; KHATIB, F.; TREUILLE, A.; BARBERO, J.; LEE, J.; BEENEN, M.; LEAVER-FAY, A.; BAKER, D.; POPOVIĆ, Z. e FOLDIT PLAYERS. Predicting protein structures with a multiplayer online game. **Nature**, v. 466, n. 7307, p. 756-60, Aug. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2956414/>. Acesso em: 20 ago. 2022.

COOPER, S.; KHATIB, F. e BAKER D. Increasing public involvement in structural biology. **Structure**, v. 21, n. 9, p. 1482-4, Sep. 2013. Disponível em: [https://www.cell.com/structure/fulltext/S0969-2126\(13\)00301-8](https://www.cell.com/structure/fulltext/S0969-2126(13)00301-8). Acesso em: 19 ago. 2022.

CURTIS, V. Online citizen science games: Opportunities for the biological sciences. **Applied & translational genomics**, v. 3, n. 4, p. 90-4, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888823/>. Acesso em: 23 ago. 2022.

DAS, R.; KEEP, B.; WASHINGTON, P. e RIEDEL-KRUSE, I. H. Scientific discovery games for biomedical research. **Annual Review of Biomedical Data Science**, v. 2, n. 1, p. 253-79, Jul. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8297398/>. 2019. Acesso em: 25 ago. 2022.

DSILVA, L.; MITTAL, S.; KOEPNICK, B.; FLATTEN, J.; COOPER, S.; HOROWITZ, S. Creating custom Foldit puzzles for teaching biochemistry. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, v. 47, n. 2, p. 133-9, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6428574/#>. Acesso em: 25 ago. 2022.

EIBEN, C. B.; SIEGEL, J. B.; BALE, J. B.; COOPER, S.; KHATIB, F.; SHEN, B. W., FOLDIT PLAYERS; STODDARD, B. L.; POPOVIC, Z. and BAKER, D. Increased diels-alderase activity through backbone remodeling guided by Foldit players. **Nature Biotechnology**, v. 30, n. 2, p. 190-2, Feb. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3566767/>. Acesso em: 22 ago. 2022.

FARLEY, P. C. Using the computer game “FoldIt” to entice students to explore external representations of protein structure in a biochemistry course for nonmajors. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, v. 41, n. 1, p. 56-7, Jan.-Feb. 2013. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmb.20655>. Acesso em: 22 ago. 2022.

FOLDIT: solve puzzles for science, 2022. Disponível em: <https://fold.it/portal/>. Acesso em: 22 ago. 2022.

FRANCO, J. Online gaming for understanding folding, interactions and structure. **Journal of Chemical Education**, v. 89, n. 12, p. 1543-6, Sep. 2012. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ed200803e>. Acesso em: 25 ago. 2022.

GANIKO, P. **Jogo gratuito pode ser usado para combater o coronavírus.** mar. 2020. Disponível em: <https://jovemnerd.com.br/nerdbunker/jogo-gratuito-pode-ser-usado-para-combater-o-coronavirus/>. Acesso em: mai. 2022.

GILSKI, M.; KAZMIERCZYK, M.; KRZYWDA, S.; ZÁBRANSKÁ, H.; COOPER, S.; POPOVIĆ, Z.; KHATIB, F.; DiMaio, F.; THOMPSON, F.; BAKER, D.; PICHOV, I. e JASKOLSKI, M. High-resolution structure of a retroviral protease folded as a monomer. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 67, n. Pt 11, p. 907-14, Nov. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3211970/>. Acesso em: 25 ago. 2022.

GOOD, B. M.; SU, A. I. Games with a scientific purpose. **Genome Biology**, v. 12, n. 12, p. 135, Dec 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334605/>. Acesso em: 25 ago. 2022.

HASSUNUMA, R. M.; GARCIA, P. C.; MESSIAS, S. H. N. **Práticas de Bioquímica: Simulação computacional no estudo de aminoácidos e proteínas.** Bauru: Canal 6 Editora, 2018. Disponível em: <https://canal6.com.br/livreacesso/livro/praticas-de-bioquimica-simulacao-computacional/>. Acesso em: 26 ago. 2022.

HORN, B.; MILLER, J. A.; SMITH, G. e COOPER, S. A Monte Carlo approach to skill-based automated playtesting. **Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence and Interactive Digital Entertainment**, p. 166-72, Nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6319931/>. Acesso em: 25 ago. 2022.

KHATIB, F.; COOPER, S.; TYKA, M. D.; XU, K.; MAKEDON, I.; POPOVIĆ, Z.; BAKER, D. e FOLDIT PLAYERS. Algorithm discovery by protein folding game players. **The Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A.**, v. 108, n. 47, p. 18949-53, Nov 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223433/>. Acesso em: 25 ago. 2022.

KOEPNICK, B.; FLATTEN, J.; HUSAIN, T.; FORD, A.; SILVA, D. A.; BICK, M. J.; BAUER, A.; LIU, G.; ISHIDA, Y.; BOYKOV, A.; ESTEP, R. D.; KLEINFELTER, S.; NØRGRD-SOLANO, T.; WEI, L.; FOLDIT PLAYERS; MONTELIONE, G. T.; DIMAIO, F.; POPOVIĆ, Z.; KHATIB, F.; COOPER, S. e BAKER D. De novo protein design by citizen scientists. **Nature**, v. 570, n. 7761, p. 390-4, Jun. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6701466/>. Acesso em: 23 ago. 2022.

MILLER, J. A.; KHATIB, F.; HAMMOND, H.; COOPER, S.; HOROWITZ, S. Introducing Foldit Education Mode. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 27, n. 9, p. 769-70, Sep 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41594-020-0485-6>. Acesso em: 25 ago. 2022.

MONTEIRO, R. **Coronavírus: jogo Foldit para PC promete ajudar no combate da doença.** mar. 2020. Disponível em: <https://www.techtodo.com.br/noticias/2020/03/coronavirus-jogo-foldit-para-pc-promete-ajudar-no-combate-da-doenca.ghtml>. Acesso em: 27 ago. 2022.

PSCHIEDT, R. **Foldit: puzzle game gratuito pode ajudar na luta contra o Coronavírus.** mar. 2020. Disponível em: <https://www.arkade.com.br/foldit-puzzle-game-gratuito-pode-ajudar-na-luta-contr-o-coronavirus/>. Acesso em: 25 ago. 2022.