



## ACESSO ABERTO

**Data de Recebimento:**

02/11/2023

**Data de Aceite:**

11/12/2023

**Data de Publicação:**

13/12/2023

**\*Autor correspondente:**Renato Massaharu Hassunuma,  
rhassunuma@gmail.com**Citação:**

LUIZ, I. L. et al. Aplicação didática de quebra-cabeças do jogo eterna para o ensino sobre a edição e dobramento de moléculas de RNA. **Revista Multidisciplinar em Educação e Meio Ambiente**, v. 4, n. 4, 2023. <https://doi.org/10.51189/integrar/rema/4169>

**APLICAÇÃO DIDÁTICA DE QUEBRA-CABEÇAS DO JOGO EteRNA PARA O ENSINO SOBRE A EDIÇÃO E DOBRAMENTO DE MOLÉCULAS DE RNA**Isadora Lauris Luiz<sup>a</sup>, Renato Massaharu Hassunuma<sup>a</sup>, Patrícia Carvalho Garcia<sup>a</sup>, Sandra Heloisa Nunes Messias<sup>b</sup><sup>a</sup> Universidade Paulista, Câmpus Bauru. Rua Luís Levorato, 140 - Chácaras Bauruenses, Bauru - SP, 17048-290.<sup>b</sup> Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Paraíso. Rua Vergueiro, 1211, 8º andar – Paraíso, São Paulo – SP, CEP: 01504-001.**RESUMO**

**Introdução:** O EteRNA é um jogo e um recurso de pesquisa utilizado para edição e dobramento de moléculas de RNA. Com o desenvolvimento de técnicas de edição de RNA como o REPAIR (*RNA Editing for Programmable A to I Replacement*), pesquisadores de todo mundo tem concentrado seus esforços para o desenvolvimento de novas pesquisas baseadas na edição de RNA. **Objetivos:** Analisar os quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA* do jogo EteRNA e desenvolver uma proposta didática para utilizá-los em sala de aula como recurso didático no ensino de *design* de RNA. **Material e métodos:** Foram resolvidos os quatro quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA*. Para cada quebra-cabeça foram apresentados: a) a tradução livre dos textos apresentados; b) orientações como cada quebra-cabeça pode ser resolvido; e c) propostas didáticas de conteúdos a serem apresentados ou discutidos em sala de aula pelo professor. **Resultados:** A análise dos quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA* do jogo EteRNA mostrou que estes podem ser um excelente recurso didático que professores podem utilizar em sala de aula para apresentar a edição da molécula de RNA a seus alunos, e bem como tratar dos recursos utilizados para prever o dobramento deste ácido nucleico. **Conclusões:** Com o rápido avanço científico, é possível que a edição de ácidos nucleicos possa ser usada futuramente em humanos no tratamento de doenças genéticas e em recursos de Biotecnologia. Desta forma, é importante que esse assunto seja abordado em sala de aula, contextualizando os alunos destes novos recursos tecnológicos.

**Palavras-chave:** Bioinformática. Ensino. Jogos didáticos. Edição de RNA.

## ABSTRACT

**Introduction:** EteRNA is a game and research resource used for editing and folding RNA molecules. With the development of RNA editing techniques such as REPAIR (RNA Editing for Programmable A to I Replacement), researchers around the world have focused their efforts on developing new research based on RNA editing. **Objectives:** Analyze the puzzles from the Introduction to RNA level of the EteRNA game and develop a didactic proposal to use them in the classroom as a teaching resource in teaching RNA design. **Material and methods:** The four puzzles from the Introduction to RNA level were solved. For each puzzle, the following were presented: a) the free translation of the texts presented; b) guidelines how each puzzle can be solved; and c) didactic proposals for content to be presented or discussed in the classroom by the teacher. **Results:** The analysis of the puzzles in the Introduction to RNA level of the EteRNA game showed that they can be an excellent teaching resource that teachers can use in the classroom to introduce the editing of the RNA molecule to their students, as well as deal with the resources used to predict the folding of this nucleic acid. **Conclusions:** With rapid scientific advancement, it is possible that nucleic acid editing could be used in the future in humans to treat genetic diseases and in Biotechnology resources. Therefore, it is important that this subject is addressed in the classroom, contextualizing students on these new technological resources.

**Keywords:** Bioinformatics. Teaching. Didactic games. RNA editing.

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os jogos *online* tem sido desenvolvidos com o objetivo de recrutar um grande número de voluntários para ajudar na resolução de desafios em pesquisa. Alguns jogos foram desenvolvidos para descobrir como as proteínas se dobram (como é o caso do jogo “Foldit”), outros para determinar o alinhamento de múltiplas sequências de DNA (no caso, o jogo “Phylo”) e outros para anotação genética (como é o caso do “Dizeez”). O jogo investigado na atual pesquisa, denominado EteRNA, tem como proposta estudar o *design* da estrutura de moléculas de RNA (LOGUERCIO; GOOD; SU, 2013).

Estes tipos de jogos são denominados de *Crowdsourcing* (abastecimento pela multidão, na tradução livre). Entretanto, mais do que um tipo de jogo, o *Crowdsourcing* é um tipo de abordagem para realizar uma tarefa. Nela amplos setores do público são convidados a participar. As atividades podem ser conduzidas por participantes *online*, competições por inovações, premiações para resolver problemas, entre outras. É uma forma de realizar uma tarefa terceirizada com poucas restrições em relação aos participantes (RANARD et al., 2014).

Estes jogos também podem ser classificados como um jogo do tipo *Citizen Science* (Ciência de Cidadãos, na tradução livre), que corresponde a um termo usado para projetos que possam envolver cientistas e não cientistas para coleta, avaliação ou computação de diferentes dados científicos. Assim, qualquer pessoa interessada pelo assunto pode se envolver com a pesquisa científica geralmente de forma *online* participando de atividades com diferentes níveis de complexidade (CURTIS, 2014).

Assim, o jogo “EteRNA” corresponde a um jogo dos tipos *Crowdsourcing* e *Citizen Science* que possui como proposta investigar o dobramento de moléculas de RNA. Neste jogo, o jogador pode editar moléculas de RNA que são automontadas. Desta forma, o jogo funciona como um gigantesco laboratório aberto, conectando de forma *online*, milhares de entusiastas para resolver quebra-cabeças de design de RNA (LEE et al., 2014).

Este jogo foi lançado em 2011 a partir de uma colaboração entre a Universidade de Carnegie Mellon e a Universidade de Stanford. No início do jogo EteRNA, existe um breve tutorial intitulado “*Introduction*

to RNA” (Introdução ao RNA, na tradução livre) que apresenta conceitos básicos de como as moléculas de RNA podem ser automontadas.

Além deste tutorial introdutório, que foi estudado na presente pesquisa, o site apresenta também quebra-cabeças de moléculas de RNA cuja estrutura não é conhecida ou para serem editadas, atividades laboratoriais, projetos de jogadores, elaboração de estratégias e apoio comunitário (BURNETT et al., 2016).

A automontagem das moléculas de RNA no jogo EteRNA ocorre a partir das várias possibilidades de emparelhamento de bases nitrogenadas dos nucleotídeos (KOEPNICK et al., 2019). Desta forma, este projeto terceiriza o processo de *design* de RNA para jogadores com ou sem experiência, cientistas ou não, com o objetivo de solucionar a estrutura de moléculas de RNA de complexidades variadas. Assim, os movimentos e estratégias dos participantes do jogo podem melhorar o *design* computacional automatizado de RNA (KODALI et al., 2019).

A necessidade do desenvolvimento deste jogo no formato aberto de *Crowdsourcing* e *Citizen Science* surgiu da dificuldade de projetar sequências de RNA automontáveis seguindo os padrões de emparelhamento de bases propostos por Watson e Crick. Mesmo usando funções de energia simplificadas para simular o dobramento de RNA existe um número enorme de estruturas alternativas que uma sequência pode se dobrar (DAS et al., 2019).

Vale ressaltar que embora o dobramento de moléculas de RNA seja um assunto complexo e que apresentem elevados níveis de complexidade, o fato de no EteRNA este tipo de pesquisa ocorrer em ambiente de jogo e aberto à toda comunidade não acadêmica torna estes desafios viáveis para alunos de diferentes níveis de escolaridade.

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo principal analisar os quebra-cabeças do nível “*Introduction to RNA*” (Introdução ao RNA, na tradução livre), no intuito de verificar o conteúdo, a proposta e como estes desafios podem ser utilizados como recurso didático no ensino de Bioquímica.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

A atual pesquisa refere-se a uma pesquisa de natureza aplicada, de abordagem qualitativa, cujo objetivo é explicativo, e com procedimentos técnicos que caracterizam uma pesquisa narrativa, que visa analisar e apresentar propostas para utilização didática dos quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA* (Introdução ao RNA) do jogo EteRNA no ensino sobre o design e edição de RNA no contexto da Bioquímica e Bioinformática.

Esta pesquisa foi realizada em outubro de 2023, sendo analisados os quatro quebra-cabeças deste nível. O EteRNA é um jogo de computador educacional, bidimensional, de estratégia, que é jogado de forma *on-line* no navegador de *internet*.

Cada um dos quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA* foram resolvidos e analisados no contexto didático de como o professor deve utilizar o desafio em sala de aula e o que pode ser abordado durante a atividade. As caixas de textos apresentados durante cada quebra-cabeça foram traduzidas e estão reproduzidos neste artigo para que possam ser utilizadas em sala de aula.

A partir da análise do conteúdo científico apresentado nos quebra-cabeças foi desenvolvida uma proposta didática de como o professor pode utilizar estes quebra-cabeças introdutórios em sala de aula para abordar o assunto *design* de RNA.

Desta forma, para cada quebra-cabeça são apresentados: a) a tradução livre dos textos apresentados;

b) orientações como cada quebra-cabeça pode ser resolvido; e c) propostas didáticas de conteúdos a serem apresentados ou discutidos em sala de aula pelo professor. Desta forma, este material produzido pode ser utilizado como um guia rápido para professores poderem se preparar e aplicar os quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA* do jogo EteRNA como atividade prática em sala de aula.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa foi desenvolvida de forma a guiar professores que desejam utilizar os quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA* do jogo EteRNA como atividade prática em sala de aula para o ensino de Bioquímica. Desta forma, os resultados da presente pesquisa serão apresentados na seguinte sequência: a) Preparações para utilizar o jogo EteRNA como recurso didático;

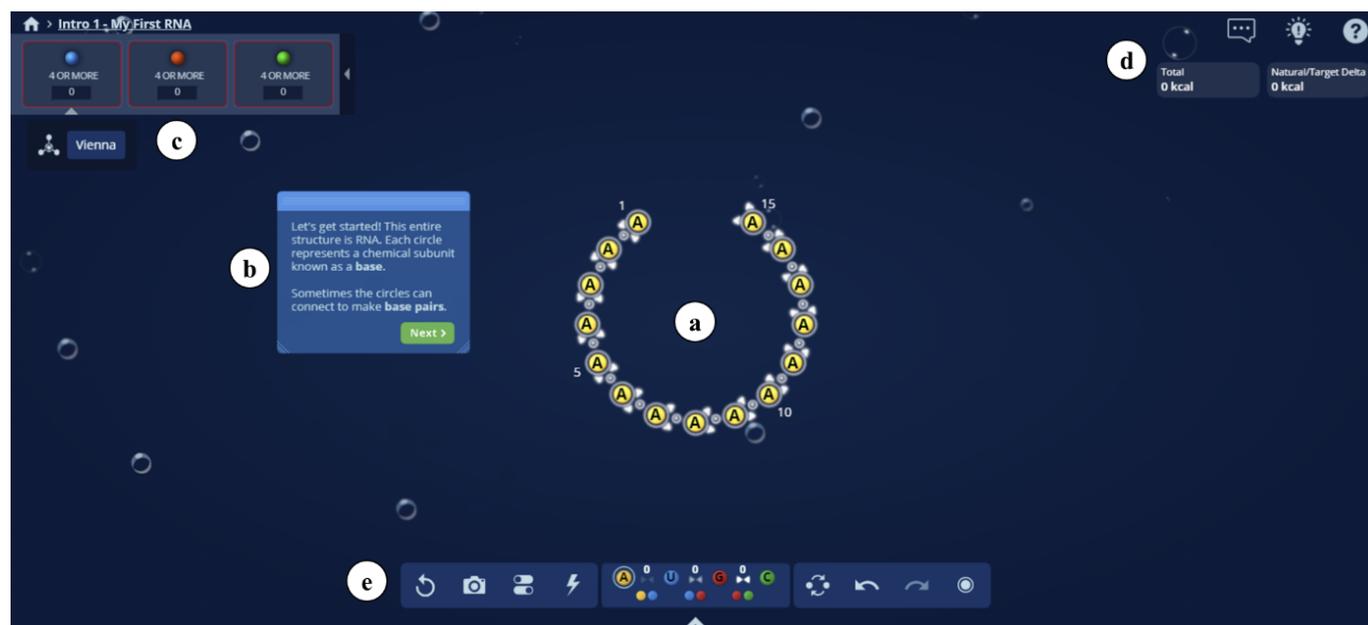
#### 3.1 Preparações para utilizar o jogo EteRNA como recurso didático

Inicialmente, o professor deve verificar se o laboratório a ser utilizado possui conexão com a *internet*, uma vez que o EteRNA corresponde a um tipo de jogo de navegador, ou seja, que está disponível para ser jogado apenas no formato *online* em navegador de *internet*. O acesso ao jogo pode ser feito pelo *link*: <https://eternagame.org/>, sendo o EteRNA, um jogo gratuito que funciona em computadores ou celulares em qualquer sistema operacional. Para utilizar o jogo, é necessário que seja criada uma conta e que o usuário esteja logado a esta conta.

#### 3.2 Conhecendo a interface do jogo

Antes de utilizar os quebra-cabeças em sala de aula, é importante que o professor conheça as diferentes ferramentas disponíveis na interface do jogo para que possam ser explorados os diferentes recursos do jogo. De forma resumida, a interface do jogo, apresentada na Figura 1, é formada pela molécula a ser editada (a), caixas de texto (b), um painel superior esquerdo (c), um painel superior direito (d) e um painel inferior (e).

Figura 1 – Interface do jogo



Fonte: EteRNA, 2023.

A molécula a ser editada (a) apresenta os nucleotídeos de adenina representados em amarelo, de uracila em azul, de guanina em vermelho e de citosina em verde. Estes nucleotídeos estão numerados de cinco em cinco. As caixas de texto (b) podem apresentar o jogo ou fornecer dicas para o usuário.

O painel no canto superior esquerdo (c) apresenta:

- **Botão *Home* (representado pelo ícone de uma casa):** retorna ao menu inicial do jogo;
- ***Link* de visualização dos conteúdos apresentados nas caixas de texto (representado pelo texto grifado ao lado do botão *home*):** exibe todos textos apresentados nas caixas de texto;
- **Quadro de desafios (representado por quadrados com pares de nucleotídeos e representação da molécula):** que indica o número de pares de nucleotídeos que devem ser formados no quebra-cabeça e as regiões do RNA dobradas corretamente (em branco na figura do último quadrado) e incorretamente (em vermelho).

O painel no canto superior direito (d) apresenta:

- **Botão *Chat* (representado pelo ícone de balão de conversa com reticências):** abre o *chat*;
- **Botão *Hint* (dica, representado pelo ícone de lâmpada):** exibe uma dica para resolução do quebra-cabeça, pode ser acessado usando a tecla H;
- **Botão *Help* (ajuda, representado pelo ícone de lâmpada):** exibe uma lista de comandos que podem ser acessados por teclas de atalho e tópicos de ajuda rápida;
- **Indicadores de energia:** exibem a quantidade de energia livre da molécula em kcal;

O painel inferior (e) apresenta:

- **Botão *Reset* (Reiniciar, representado pelo ícone de seta circular no sentido anti-horário):** reinicia o jogo;
- **Botão *Take a screenshot* (Capture uma foto da tela, representado pelo ícone de câmera fotográfica):** faz uma captura de tela;
- **Botão *Game options* (Opções de jogo, representado pelo ícone de dois botões):** exibe comandos como exibir os números dos nucleotídeos, exibir as letras dos nucleotídeos, entre outros;
- **Botão *Boosters* (Impulsionadores, representado pelo ícone de raio):** exibe comandos como exibir os números dos nucleotídeos, exibir as letras dos nucleotídeos, entre outros;
- **Botões *Mutate* (Mutação, representados por círculos):** altera os nucleotídeos ou os pares de nucleotídeos;
- **Botão *Swap paired bases* (Trocar pares de bases, representado pelo ícone de 2 setas e 2 círculos):** inverte a posição dos nucleotídeos de um mesmo par;
- **Botões *Undo* e *Redo* (Desfazer e refazer, representados pelos ícones de setas para esquerda e direita, respectivamente):** desfaz e refaz a última ação;
- **Botão *Mark bases* (Marcar bases):** permite que o usuário destaque bases com contornos pretos.
- A seta na parte inferior do painel permite acesso aos menus: ***Solve*** (Resolver), ***View*** (Vista), ***Info*** (Informações), ***Annotate*** (Anotar), ***Import/Export*** (Importar/Exportar), ***Custom layout*** (*Layout* personalizado).

Para informações mais detalhadas sobre a interface do jogo e uma descrição completa de todos os comandos, o professor pode consultar o *Gamer's Guide to Eterna* (Guia do Jogador para o Eterna), disponível em: <https://eternagame.org/gamerguide>. Para facilitar o acesso a comandos o professor pode ensinar os alunos a usarem teclas de atalhos apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais teclas de atalho

Categoria	Teclas de atalho	Ação
Alterar uma única base	1	Substitui o nucleotídeo clicado pelo de adenina
	2	Substitui o nucleotídeo clicado pelo de uracila
	3	Substitui o nucleotídeo clicado pelo de guanina
	4	Substitui o nucleotídeo clicado pelo de citosina
Mudar um par de bases	q	Substitui um par de nucleotídeos pelo par adenina-uracila
	w	Substitui um par de nucleotídeos pelo par guanina-uracila
	e	Substitui um par de nucleotídeos pelo par guanina-citosina
Desfazer um ou mais movimentos	z	Desfaz a última ação
	y	Refazer a última ação
	Ctrl+clique	Ativa ou desativa a marcação de um nucleotídeo com contorno preto
Marcar um único par de bases	Barra de espaço	Alternar entre o modo natural e o modo alvo
Alterar exibição/ configurações	-	Reduz o zoom
	=	Aumenta o zoom
	n	Ativa ou desativa os números dos nucleotídeos
	g	Ativa ou desativa a exibição da energia livre
	r	Ativa ou desativa a exibição da cadeia principal
	l	Ativa ou desativa a exibição de braços da cadeia principal de modo mais afastados
	,	Ativa ou desativa a exibição mais simples com menos gráficos
	h	Abre a janela <i>Hints</i> (Dicas)
	v	Abre a janela <i>Set visible nucleotides</i> (Determine os nucleotídeos visíveis), que permite selecionar quais nucleotídeos são exibidos
	j	Abre a janela <i>Jump to nucleotide</i> (Pular para o nucleotídeo), onde o usuário pode escolher qual nucleotídeo deve estar posicionado no centro da tela)

Fonte: EteRNA, 2023.

### 3.3 Analisando os quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA*

O primeiro nível do jogo EteRNA, denominado *Introduction to RNA* é formado por quatro quebra-cabeças que ensinam alguns princípios básicos relacionados ao dobramento da molécula de RNA e à interface do jogo. Uma breve análise de cada um dos desafios deste nível será apresentada a seguir.

### 3.3.1 Quebra-cabeça 1: *Intro 1 – My first RNA*

Nesse primeiro quebra-cabeça, o professor pode apresentar a interface do jogo ao aluno, explicar os diferentes tipos de emparelhamento de bases no RNA e como funciona o *design* de RNA no EteRNA.

Antes de o usuário iniciar o jogo, são apresentados alguns quadros informativos que estão apresentados e traduzidos no Quadro 2.

**Quadro 2** – Texto original e traduzido do Quebra-cabeça 1: *Intro 1 – My first RNA*

Texto original	Tradução
<p><i>About the Puzzle</i></p> <p><i>Here at Eterna, we study RNA. RNA - also known as ribonucleic acid - is necessary for life as we know it. It serves as a messenger of information from our DNA, as a builder of proteins and enzymes, and as a regulator of gene expression to respond to signals and stresses. Because RNA is so important for life and so versatile, many scientists are studying it for both medical and non-medical applications.</i></p> <p><i>Even though RNA is so important for life, people have known very little about it until relatively recently - particularly the phenomenon of RNA folding. Yes, the building blocks of RNA are simple; there are only 4 nucleotide bases (adenine, guanine, uracil, and cytosine). But because of RNA folding, RNA can fold into a lot of interesting and complex shapes - sometimes very unexpected ones.</i></p> <p><i>And that's where you come in. By solving Puzzles, participating in Labs, and engaging with the Eterna Community, you can help us make truly groundbreaking scientific discoveries. Together.</i></p> <p><i>In this puzzle, we will introduce the user interface for Eterna puzzles. We will learn how to make nucleotide base changes in a given RNA strand - and thus make our very first RNA!</i></p> <p><i>(If you'd like a supplementary guide, check out A Gamer's Guide to Eterna!)</i></p> <p><i>Play now.</i></p>	<p>Sobre o Puzzle</p> <p>Aqui na Eterna, estudamos o RNA. O RNA - também conhecido como ácido ribonucleico - é necessário para a vida como a conhecemos. Ele serve como um mensageiro de informações do nosso DNA, como um construtor de proteínas e enzimas, e como um regulador da expressão gênica para responder a sinais e estresses. Como o RNA é tão importante para a vida e tão versátil, muitos cientistas estão estudando-o para aplicações médicas e não médicas.</p> <p>Mesmo que o RNA seja tão importante para a vida, as pessoas sabiam muito pouco sobre ele até relativamente recentemente - particularmente o fenômeno do enovelamento do RNA. Sim, os blocos de construção do RNA são simples; existem apenas 4 bases nucleotídicas (adenina, guanina, uracila e citosina). Mas por causa do dobramento do RNA, o RNA pode se dobrar em muitas formas interessantes e complexas - às vezes muito inesperadas.</p> <p>E é aí que você entra. Ao resolver quebra-cabeças, participar de laboratórios e se envolver com a Comunidade Eterna, você pode nos ajudar a fazer descobertas científicas verdadeiramente inovadoras. Junto.</p> <p>Neste quebra-cabeça, apresentaremos a interface do usuário para quebra-cabeças Eterna. Vamos aprender a fazer mudanças de base de nucleotídeos em uma determinada fita de RNA - e assim fazer nosso primeiro RNA!</p> <p>(Se você quiser um guia suplementar, confira O Guia do Jogador para Eterna!)</p> <p>Jogue agora.</p>

**Continuando Quadro 2**

<i>GOAL</i>	OBJETIVO
<i>Let's start learning about RNA!</i>	Vamos começar a aprender sobre RNA!
<i>Play.</i>	Jogar.
<i>Let's get started! This entire structure is RNA. Each circle represents a chemical subunit known as base. Sometimes the circles can connect to make base pairs.</i>	Vamos começar! Toda essa estrutura é RNA. Cada círculo representa uma subunidade química conhecida como base. Às vezes, os círculos podem se conectar para fazer pares de base.
<i>Next.</i>	Próximo.
<i>The tool bar at the bottom of the screen will contain many of the tools you will use – you can hover over a button to see a tooltip of what that button is.</i>	A barra de ferramentas na parte inferior da tela conterá muitas das ferramentas que você usará – você pode passar o mouse sobre um botão para ver uma dica de ferramenta do que é esse botão.
<i>Next.</i>	Próximo.
<i>The most important tool is the palette, where you can switch which base (or color) you're 'painting' with. There are 4 bases: adenine (A, yellow), uracil (U, blue), guanine (G, red) and cytosine (C, green).</i>	A ferramenta mais importante é a paleta, onde você pode alternar com qual base (ou cor) você está 'pintando'. Existem 4 bases: adenina (A, amarelo), uracila (U, azul), guanina (G, vermelho) e citosina (C, verde).
<i>Next.</i>	Próximo.
<i>Finally, in the upper-left section of your screen are the objectives for the puzzle. Objectives that are currently unsatisfied will have a red outline (and a message when you hover over them), and objectives that are currently satisfied will have a green outline.</i>	Finalmente, na seção superior esquerda da tela estão os objetivos para o quebra-cabeça. Os objetivos que estão não foram alcançados terão um contorno vermelho (e uma mensagem quando você passar o mouse sobre eles), e os objetivos que foram alcançados terão um contorno verde.
<i>Next.</i>	Próximo.
<i>To finish this puzzle, satisfy all of the objectives at the same time. Click on the bases in the palette at the bottom of the screen, then click on bases in the actual RNA structure to change them to the selected color.</i>	Para finalizar este quebra-cabeça, alcance todos os objetivos ao mesmo tempo. Clique nas bases na paleta na parte inferior da tela e, em seguida, clique nas bases na estrutura do RNA para alterá-las para a cor selecionada.
<i>Next.</i>	Próximo.
<i>HINT</i>	DICA
<i>The fastest way to stabilize the puzzle is by putting in all GC pairs (adjusting orientation if needed). Then see where you can successfully replace GC with AU, keeping it stable as you go. Finally, find a location for GU (minding orientation) to solve the puzzle.</i>	A maneira mais rápida de estabilizar o quebra-cabeça é colocando todos os pares de GC (ajustando a orientação, se necessário). Em seguida, veja onde você pode substituir com sucesso o GC pelo AU, mantendo-o estável à medida que avança. Finalmente, encontre um local para GU (imaginando a orientação) para resolver o quebra-cabeça.

Fonte: EteRNA, 2023.

Após as orientações iniciais, o jogador é convidado a alterar o *design* da molécula de RNA, alterando os nucleotídeos usando os comandos de edição de nucleotídeos na paleta apresentada no painel inferior.

O primeiro par de nucleotídeos que o jogador pode formar é formado por nucleotídeos de citosina e guanina (CG), que corresponde a um emparelhamento de bases denominado canônico, pois segue os mesmos padrões de ligação que ocorrem na molécula de DNA, descritos por James Watson e Francis Crick em 1953. Este par forma entre si três ligações de hidrogênio (LEMIEUX; MAJOR, 2002). Por isso, corresponde ao par que está mais fortemente unido no jogo EteRNA.

O segundo par de nucleotídeos que pode ser formado à o de guanina e uracila (GU), que é chamado de emparelhamento de bases não canônico, pois corresponde a um tipo de ligação que não ocorre na molécula de DNA (MUKHERJEE et al., 2022). Este pareamento também é denominado oscilante e tem uma estabilidade comparável aos pares de bases Watson e-Crick (VARANI; MCCLAIN, 2000). No EteRNA, este par tem uma força intermediária de ligação.

O terceiro e último par que pode ser formado no EteRNA é formado pelos nucleotídeos de adenina e uracila (AU), que corresponde a um emparelhamento canônico, mas com as ligações mais fracas entre bases do RNA (GARCIA-MARTIN; CLOTE; DOTU, 2013).

Após a formação destes três pares de nucleotídeos na molécula de RNA e alcançando os objetivos propostos, o quebra-cabeça é considerado resolvido. Assim, existem várias possibilidades de resolução dos quebra-cabeças, sendo possíveis quaisquer *designs* para a molécula de RNA que alcance os objetivos propostos. A figura 2 apresenta uma das possibilidades de resolução do jogo (a). Observe que todos os objetivos propostos foram alcançados (b), o que resultou no término do quebra-cabeça.

**Figura 2** – Resolução do Quebra-cabeça 1: *Intro 1 – My first RNA*



Fonte: EteRNA, 2023.

### 3.3.2 Quebra-cabeça 2: *Intro 2 – My First Base Pairs*

Neste segundo quebra-cabeça, o professor pode ensinar o aluno a usar o comando *Structure Objective* (Objetivo da Estrutura, na tradução literal) para verificar quais são as regiões do RNA dobradas corretamente e incorretamente. Antes do início do quebra-cabeça são apresentados textos explicativos que estão apresentados e traduzidos no Quadro 3.

**Quadro 3** – Texto original e traduzido do Quebra-cabeça 2: *Intro 2 – My First Base Pairs*

<b>Texto original</b>	<b>Tradução</b>
<p><i>About the Puzzle</i></p> <p><i>In this puzzle, we learn about the 3 types of base pairs that can be found in RNA: AU pairs, GU pairs, and GC pairs. We also take a closer look at the user interface within puzzles, particularly objectives and the palette.</i></p> <p><i>Remember - if you ever forget what base pairs are possible in RNA, take a look at the palette at the bottom of the screen. Within the palette, the bases (colored circles labeled with letters) that can pair with each other will be adjacent to each other and will have bright triangles pointing to each other.</i></p> <p><i>Play now.</i></p>	<p>Sobre o Puzzle</p> <p>Neste quebra-cabeça, aprendemos sobre os 3 tipos de pares de base que podem ser encontrados no RNA: pares AU, pares GU e pares GC. Também analisamos mais de perto a interface do usuário dentro dos quebra-cabeças, particularmente os objetivos e a paleta.</p> <p>Lembre-se - se você esquecer quais pares de base são possíveis no RNA, dê uma olhada na paleta na parte inferior da tela. Dentro da paleta, as bases (círculos coloridos rotulados com letras) que podem emparelhar entre si serão adjacentes umas às outras e terão triângulos brilhantes apontando uns para os outros.</p> <p>Jogue agora.</p>
<p><i>GOAL</i></p> <p><i>Add base pairs to match the desired structure.</i></p> <p><i>Play.</i></p>	<p>OBJETIVO</p> <p>Adicione pares de base para corresponder à estrutura desejada.</p> <p>Jogar.</p>
<p><i>Certain bases can come together to form base pairs. There can be AU pairs, GU pairs, and GC pairs.</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Certas bases podem se unir para formar pares de bases. Pode haver pares UA, pares GU e pares GC.</p> <p>Próximo.</p>
<p><i>Bases that are adjacent on the palette can pair with each other – this will help you remember which pairs can form.</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>As bases adjacentes na paleta podem emparelhar umas com as outras – isso ajudará você a lembrar quais pares podem se formar.</p> <p>Próximo.</p>
<p><i>For this puzzle, we will need to add 1 of each kind of base pair to the structure (note that some of the bases are ‘locked’ with a lock symbol instead of a letter on them – we can only change the unlocked bases).</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Para este quebra-cabeça, precisaremos adicionar 1 de cada tipo de par de bases à estrutura (note que algumas das bases são ‘bloqueadas’ com um símbolo bloqueado em vez de uma letra nelas – só podemos mudar as bases desbloqueadas).</p> <p>Próximo.</p>
<p><i>We will also need to match our structure to the ‘target structure’ – white sections are folding correctly, while red sections are folding incorrectly. If you click on this structure objective, you can toggle flashing on the RNA showing which sections are currently not folding correctly.</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Também precisaremos combinar nossa estrutura com a “estrutura alvo” – as seções brancas estão dobrando corretamente, enquanto as seções vermelhas estão dobrando incorretamente. Se você clicar neste objetivo de estrutura, você também pode piscar no RNA mostrando quais seções não estão dobrando corretamente.</p> <p>Próximo.</p>

### Continuando Quadro 3

<p><i>Add base pairs by painting individual bases (clicking A, U, G or C for our ‘paintbrush’ or by painting pairs of bases (clicking the pairs of dots at the bottom of the palette). When the objective structure is entirely white, or RNA is correctly folding!</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Adicione pares de bases pintando bases individuais (clicando em A, U, G ou C para o nosso ‘pincel’ ou pintando pares de bases (clicando nos pares de pontos na parte inferior da paleta). Quando a estrutura objetiva é inteiramente branca, ou o RNA está dobrando corretamente!</p> <p>Próximo.</p>
<p><i>HINT</i></p> <p><i>For this puzzle, you will need to add 1 AU pair, 1 GU pair, and 1 GC pair to the RNA structure. Remember that you can change which base/color you’re painting with by clicking on the palette on the bottom of your screen.</i></p>	<p>DICA</p> <p>Para este quebra-cabeça, você precisará adicionar um par UA, um par GU e um par GC à estrutura de RNA. Lembre-se de que você pode alterar com qual base/cor está pintando clicando na paleta na parte inferior da tela.</p>

Fonte: EteRNA, 2023.

Neste segundo quebra-cabeça, o professor pode ensinar o aluno a usar a função Objetivo da Estrutura da molécula que está indicada pela letra a na Figura 2. Em Objetivo da Estrutura, é representada a estrutura esperada da molécula, sendo que as regiões em branco indicam áreas dobradas corretamente e as em vermelho dobradas incorretamente. Ao clicar no Objetivo da Estrutura, os nucleotídeos das regiões dobradas incorretamente são destacados por retângulos com bordas de cor vermelha (b).

**Figura 3** – Objetivo da Estrutura da molécula no Quebra-cabeça 2: *Intro 2 – My First Base Pairs*



Fonte: EteRNA, 2023.

Da mesma forma, que no primeiro quebra-cabeça, basta o jogador editar a molécula de RNA substituindo os nucleotídeos para formação dos pares corretos e alcançar os objetivos propostos para resolver o desafio.

### 3.3.3 Quebra-cabeça 3: *Intro 3 – Using Natural Mode and Target Mode*

Neste terceiro quebra-cabeça, o professor pode ensinar o aluno a usar os Modos Alvo e Natural de exibição da molécula de RNA. Antes do início do quebra-cabeça são apresentados textos explicativos que estão apresentados e traduzidos no Quadro 4.

**Quadro 4** – Texto original e traduzido do Quebra-cabeça 3: *Intro 3 – Using Natural Mode and Target Mode*

Texto original	Tradução
<p><i>About the Puzzle</i></p> <p><i>In this puzzle, we will learn about the difference between Target Mode (the structure you want the RNA to fold into) and Natural Mode (how the RNA is currently folding, the lowest energy structure - we'll discuss free energy more later). We will learn about how switching between viewing Natural Mode and Target Mode can help us to make rational RNA design choices.</i></p> <p><i>In Eterna, a structure is successfully solved when the structure shown in Natural Mode is the same as the structure shown in Target Mode.</i></p> <p><i>Play now.</i></p>	<p>Sobre o Puzzle</p> <p>Neste quebra-cabeça, aprenderemos sobre a diferença entre o Modo Alvo (a estrutura em que você deseja que o RNA se dobre) e o Modo Natural (como o RNA está dobrando atualmente, a estrutura de energia mais baixa - discutiremos a energia livre mais adiante). Vamos aprender sobre como alternar entre a visualização do Modo Natural e do Modo Alvo pode nos ajudar a fazer escolhas racionais de <i>design</i> de RNA.</p> <p>Em Eterna, uma estrutura é resolvida com sucesso quando a estrutura mostrada no Modo Natural é a mesma que a estrutura mostrada no Modo Alvo.</p> <p>Jogue agora.</p>
<p><i>GOAL</i></p> <p><i>Learn how to use Natural Mode and Target Mode to design RNAs.</i></p> <p><i>Play.</i></p>	<p>OBJETIVO</p> <p>Saiba como usar o Modo Natural e o Modo Alvo para projetar RNAs.</p> <p>Jogar.</p>
<p><i>Here is a more complicated RNA structure than what we have seen so far. But no need to panic! We will soon have all of the knowledge we need to solve this structure.</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Aqui está uma estrutura de RNA mais complicada do que a que vimos até agora. Mas não precisa entrar em pânico! Em breve teremos todo o conhecimento necessário para resolver essa estrutura.</p> <p>Próximo.</p>
<p><i>One very important concept is the difference between Target Structure and Natural Mode Structure.</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Um conceito muito importante é a diferença entre Estrutura no Modo Alvo e Estrutura no Modo Natural.</p> <p>Próximo.</p>
<p><i>The Natural Mode Structure – which is the structure shown when we click the Natural Mode Button – shows the currently most stable structure for the current RNA primary sequence (that is, the current sequence of A, U, G and C bases).</i></p> <p><i>Try switching to Natural Mode now.</i></p>	<p>A Estrutura do Modo Natural – que é a estrutura mostrada quando clicamos no Botão do Modo Natural – mostra a estrutura atualmente mais estável para a sequência primária de RNA atual (ou seja, a sequência atual de bases A, U, G e C).</p> <p>Tente mudar para o Modo Natural agora.</p>

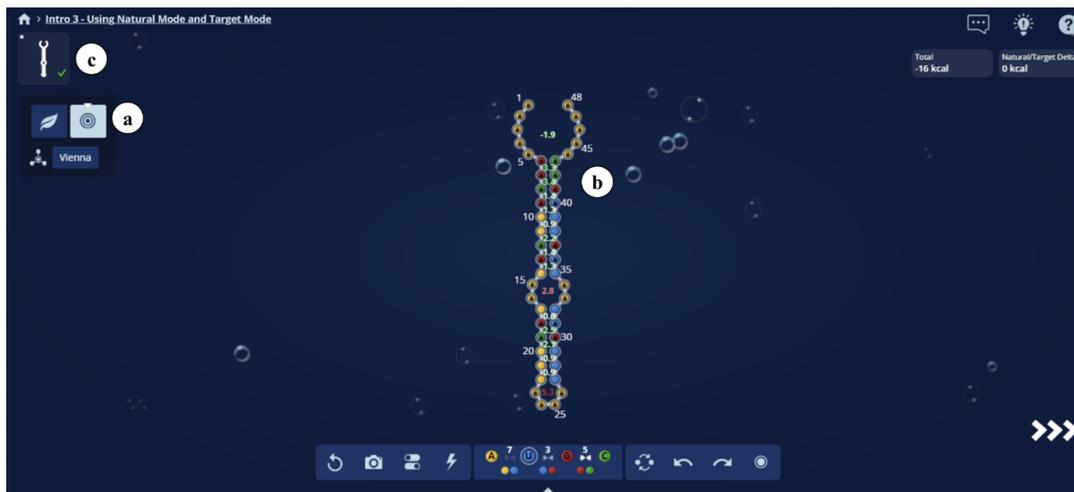
**Continuando Quadro 4**

<p><i>This is the Natural Structure – how the RNA is currently folding (It is the structure with the lowest ‘free energy’ – we’ll talk more about free energy in a later tutorial).</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Esta é a Estrutura Natural – como o RNA está atualmente dobrando (É a estrutura com a menor ‘energia livre’ – falaremos mais sobre energia livre em um tutorial posterior). Próximo.</p>
<p><i>The Target Structure – which is the structure shown when we click the Target Mode Button – is the structure that we want our RNA to fold into.</i></p> <p><i>Try switching to Target Mode now.</i></p>	<p>A Estrutura Alvo – que é a estrutura mostrada quando clicamos no Botão de Modo Alvo – é a estrutura na qual queremos que nosso RNA se dobre.</p> <p>Tente mudar para o Modo Alvo agora.</p>
<p><i>This is the Target Structure – how we want the RNA to fold.</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Esta é a Estrutura Alvo – como queremos que o RNA se dobre.</p> <p>Próximo.</p>
<p><i>An EteRNA Structure is successfully solved when the Target Structure and the Natural Structure match each other – when this happens, that means we have successfully made the Target Structure the most stable structure.</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Uma Estrutura no EteRNA é resolvida com sucesso quando a Estrutura Alvo e a Estrutura Natural se tornam idênticas – quando isso acontece, isso significa que tornamos com sucesso a Estrutura Alvo a estrutura mais estável.</p> <p>Próximo.</p>
<p><i>Switch back and forth between Natural Mode and Target Mode to see what is not folding correctly. You can also click on the structure objective (in the top-left of your screen) to show incorrect pairing.</i></p> <p><i>Next.</i></p>	<p>Alterne entre o Modo Natural e o Modo Alvo para ver o que não está dobrando corretamente. Você também pode clicar no objetivo da estrutura (no canto superior esquerdo da tela) para mostrar o emparelhamento incorreto.</p> <p>Próximo.</p>
<p><b>HINT</b></p> <p><i>Start by filling in all of the unlocked bases with valid base pairings (AU, GU, or GC) - you can fill in bases in either Natural Mode or Target Mode, but it might be slightly easier to do in Target Mode. If some sections are still not folding, try changing which base pairs you are using for that section (we will discuss in an upcoming puzzle why this might happen).</i></p>	<p><b>DICA</b></p> <p>Comece preenchendo todas as bases desbloqueadas com emparelhamentos de base válidos (AU, GU ou GC) - você pode preencher bases no Modo Natural ou no Modo Alvo, mas pode ser um pouco mais fácil de fazer no Modo Alvo. Se algumas seções ainda não estiverem dobrando, tente alterar quais pares de base você está usando para essa seção (discutiremos em um próximo quebra-cabeça por que isso pode acontecer).</p>

Fonte: EteRNA, 2023.

Da mesma forma, que no primeiro quebra-cabeça, basta o jogador editar a molécula de RNA substituindo os nucleotídeos para formação dos pares corretos. Neste quebra-cabeças não há objetivos relacionados aos números de nucleotídeos a serem alcançados para resolver o desafio. Observe na Figura 4, a localização dos botões de Modo Natural e Modo Alvo (a), uma das possíveis formas de resolução deste desafio (b), e o Objetivo da Estrutura resolvido (c).

**Figura 4** – Resolução do Quebra-cabeça 3: *Intro 3 – Using Natural Mode and Target Mode*



Fonte: EteRNA, 2023.

**3.3.4 Quebra-cabeça 4: *Intro 4 – My first RNA design***

Neste quarto e último quebra-cabeça do tutorial introdutório do EteRNA, o professor pode apresentar ao aluno os recursos de ajuda, dicas e chat. Antes do início do quebra-cabeça são apresentados textos explicativos que estão apresentados e traduzidos no Quadro 5.

**Quadro 5** – Texto original e traduzido do Quebra-cabeça 4: *Intro 4 – My first RNA design*

Texto original	Tradução
<i>About the Puzzle</i>	Sobre o Puzzle
<i>Before we go further, let's look at some of the resources and references available at the top-right of your screen.</i>	Antes de prosseguirmos, vamos ver alguns dos recursos e referências disponíveis no canto superior direito da tela.
<i>The Quick Help button (question mark) gives a summary of the buttons, commands, and concepts that you'll most commonly use.</i>	O botão Ajuda Rápida (ponto de interrogação) fornece um resumo dos botões, comandos e conceitos que você usará com mais frequência.
<i>The Hint button (lightbulb) will toggle a hint for how you might solve the active puzzle. All of the tutorials in this series will have hints available.</i>	O botão Dica (lâmpada) irá alternar uma dica de como você pode resolver o quebra-cabeça ativo. Todos os tutoriais desta série terão dicas disponíveis.
<i>And finally, the Chat button (chat bubble) will toggle a live chat where you can talk to other players. Feel free to ask questions, give answers, or just say hello!</i>	E, finalmente, o botão Chat (balão de bate-papo) alternará um bate-papo ao vivo onde você pode falar com outros jogadores. Sinta-se livre para fazer perguntas, dar respostas, ou apenas dizer olá!
<i>Now it's time for you to show us your RNA design skills! If you need a refresher on what you've learned so far, feel free to replay the previous tutorials as many times as you need.</i>	Agora é hora de você nos mostrar suas habilidades de design de RNA! Se você precisar de uma atualização sobre o que aprendeu até agora, sinta-se à vontade para repetir os tutoriais anteriores quantas vezes precisar.
<i>Play now.</i>	Jogue agora.

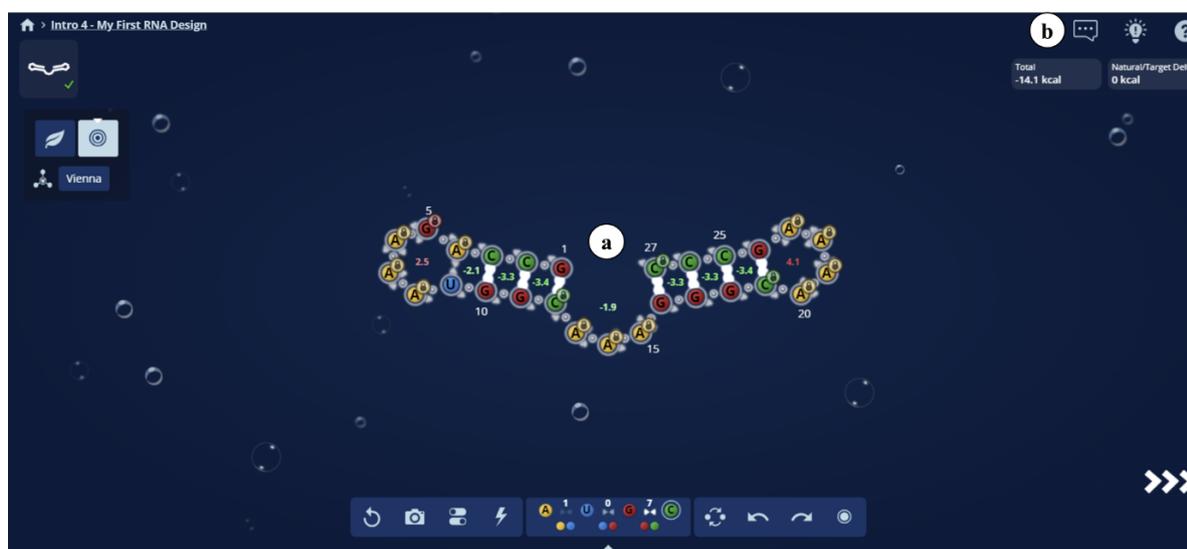
## Continuando Quadro 5

<p><i>GOAL</i></p> <p><i>Show us your RNA design skills!</i></p> <p><i>Play.</i></p>	<p>OBJETIVO</p> <p>Mostre-nos suas habilidades de <i>design</i> de RNA!</p> <p>Jogar.</p>
<p><i>HINT</i></p> <p><i>In Target Mode, start by filling in the bases that are paired with the locked bases - if a base is paired with an A, what must that base be? What about if it is paired with a C? Once those bases are filled in, fill in the rest of the base pairs with valid combinations. If some sections are still incorrectly folding after filling in all of the base pairs, try switching them out with different pairs (we will discuss in an upcoming puzzle why this might happen).</i></p> <p><i>If you're still having trouble, ask for help in chat. You can post a screenshot of the puzzle using the Camera icon.</i></p>	<p>DICA</p> <p>No Modo Alvo, comece preenchendo as bases que estão emparelhadas com as bases bloqueadas - se uma base é emparelhada com um A, qual deve ser essa base? E se ele estiver emparelhado com um C? Uma vez que essas bases são preenchidas, preencha o resto dos pares de base com combinações válidas. Se algumas seções ainda estiverem dobrando incorretamente depois de preencher todos os pares de base, tente trocá-las por pares diferentes (discutiremos em um próximo quebra-cabeça por que isso pode acontecer).</p> <p>Se você ainda estiver com problemas, peça ajuda no bate-papo. Você pode postar uma captura de tela do quebra-cabeça usando o ícone Câmera.</p>

Fonte: EteRNA, 2023.

Da mesma forma, que nos quebra-cabeças anteriores, para resolver este basta o jogador editar a molécula de RNA substituindo os nucleotídeos para formação dos pares corretos. Assim como no anterior, neste quebra-cabeças não há objetivos relacionados aos números de nucleotídeos a serem alcançados para resolver o desafio. Observe na Figura 5, uma das possíveis formas de resolução deste desafio (a). Os botões de *chat*, dica e ajuda, mencionados anteriormente estão no canto superior direito, representados respectivamente pelos ícones de balão com reticências, lâmpada e ponto de interrogação (b)

Figura 5 – Resolução do Quebra-cabeça 4: *Intro 4 – My first RNA design*



Fonte: EteRNA, 2023.

### 3.4 Explicando o funcionamento do jogo e a importância da edição de RNA

Ao encerrar os quebra-cabeças introdutórios do EteRNA, o professor pode apresentar informações referentes ao funcionamento do jogo e a importância científica da edição de moléculas de RNA.

No EteRNA, o dobramento da molécula de RNA é determinado pela energia livre da molécula, também conhecida como energia livre de Gibbs. O princípio de seu uso consiste em: quanto menor a energia livre de uma molécula, mais estável será sua estrutura, sendo o inverso também verdadeiro, ou seja, quanto maior a energia livre da molécula, menos estável ela será. A energia livre é calculada por meio de um algoritmo de previsão de estrutura de RNA denominado “*Vienna*”, desenvolvido pelo Grupo de Bioquímica Teórica do Instituto de Química Teórica da Universidade de Viena. Desta forma, este algoritmo determina os dobramentos automáticos da molécula de RNA nas posições em que existe a menor quantidade de energia livre, no intuito de obter as estruturas mais estáveis, que correspondem às mais próximas à realidade (HOFACKER, 2003).

A edição de moléculas de RNA tornou-se realidade em 2017, a partir da técnica de *RNA Editing for Programmable A to I Replacement – REPAIR* (Edição de RNA para substituição programável de adenosina por inosina, na tradução livre) desenvolvida por COX et al., a qual é baseada na utilização do sistema CRISPR-Cas13, que utiliza a enzima caspase 13 que é capaz de quebrar cadeias de RNA em pontos específicos, permitindo a edição do RNA.

Embora, a descoberta da técnica de CRISPR tenha tido um impacto na mídia muito maior pela possibilidade de edição do genoma de um ser vivo e suas diversas aplicações na Biotecnologia (JINEK et al., 2012), a edição de RNA parece ser uma opção ainda mais promissora, especialmente no tratamento de doenças genéticas. Uma das grandes vantagens das técnicas de edição de RNA como o REPAIR em comparação com as de DNA como o CRISPR é que a edição de RNA tem efeitos transitórios, enquanto a edição de DNA tem efeitos permanentes. Desta forma, por meio da edição de RNA é possível observar o efeito transitório de um tratamento que pode ser revertido mais facilmente, permitindo um controle temporal sobre os resultados de edição. A natureza temporária das edições mediadas por REPAIR torna esse método mais seguro, sendo possível utilizá-lo futuramente antes de promover um tratamento irreversível pelo CRISPR. Provavelmente também poderá ser útil no tratamento de doenças causadas por mudanças temporárias do estado celular, como por exemplo em uma inflamação local, e também poderá ser usada para tratar doenças de forma temporária (COX et al., 2017).

## 4 CONCLUSÃO

A edição da molécula de RNA humano baseada em estudos *in silico* já está muito próxima da realidade. Esta afirmação é baseada em três fatos: 1) Já existem várias técnicas de edição de RNA, como a do REPAIR (COX et al., 2017); 2) Técnicas de edição de RNA já foram aplicadas para reparar RNA humano (NEMUDRAIA; NEMUDRYI; WIEDENHEFT, 2023); e 3) Programas como o jogo EteRNA já mostraram ser capazes de realizar a edição de moléculas de RNA *in silico* (KRÜGER et al., 2023).

A análise dos quebra-cabeças do nível *Introduction to RNA* do jogo EteRNA mostrou que estes podem ser um excelente recurso didático que professores podem utilizar em sala de aula para apresentar a edição da molécula de RNA a seus alunos, e bem como tratar dos recursos utilizados para prever o dobramento deste ácido nucleico.

Com o rápido avanço científico, é possível que a edição de ácidos nucleicos se torne realidade em

humanos no tratamento de doenças genéticas e no desenvolvimento de diferentes recursos de Biotecnologia. Desta forma, é importante que esse assunto seja abordado em sala de aula, contextualizando os alunos destes novos recursos tecnológicos. O fato de o aprendizado ocorrer em um ambiente de jogo no Eterna torna esse recurso muito mais motivador para ser utilizado como recurso didático em sala de aula.

## CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na presente pesquisa.

## REFERÊNCIAS

- BURNETT, S.; FURLONG, M.; MELVIN, P. G.; SINGISER, R. Games that enlist collective intelligence to solve complex scientific problems. **J. Microbiol. Biol. Educ.**, v. 17, n. 1, p. 133-6, 2016 Mar. 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4798797/>. Acesso em: 21 out. 2023.
- COX, D. B. T.; GOOTENBERG, J. S.; ABUDAYYEH, O. O.; FRANKLIN, B.; KELLNER, M. J.; JOUNG, J.; ZHANG, F. RNA editing with CRISPR-Cas13. **Science**, v. 358, n. 6366, p. 1019-27, 2017 Nov. 24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793859/>. Acesso em: 21 out. 2023.
- CURTIS, V. Online citizen science games: Opportunities for the biological sciences. **Appl. Transl. Genom.**, v. 3, n. 4, p. 90-4, 2014 Aug. 9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888823/>. Acesso em: 21 out. 2023.
- DAS, R.; KEEP, B.; WASHINGTON, P.; RIEDEL-KRUSE, I. H. Scientific discovery games for biomedical research. **Annu. Rev. Biomed. Data. Sci.**, v. 2, n. 1, p. 253-79, 2019 Jul. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8297398/>. Acesso em: 21 out. 2023.
- GARCIA-MARTIN, J. A.; CLOTE, P.; DOTU, I. RNAiFold: a web server for RNA inverse folding and molecular design. **Nucleic Acids Res.**, v. 41, n. Web Server issue, p. W465-70, 2013 Jul. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3692061/>. Acesso em: 21 out. 2023.
- HOFACKER, I. L. Vienna RNA secondary structure server. **Nucleic Acids Res.**, v. 31, n. 13, p. 3429-31, 2003 Jul. 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC169005/>. Acesso em: 21 out. 2023.
- JINEK, M.; CHYLINSKI, K.; FONFARA, I.; HAUER, M.; DOUDNA, J. A.; CHARPENTIER, E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. **Science**, v. 337, n. 6096, p. 816-21, 2012 Aug. 17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286148/>. Acesso em: 21 out. 2023.
- 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.; NØRGÅRD-SOLANO, T.; WEI, L.; FOLDIT PLAYERS, MONTELIONE, G. T.; DIMAIO, F.; POPOVIĆ, Z.; KHATIB, F.; COOPER, S.; BAKER, D. De novo protein design by citizen scientists. **Nature**, v. 570, n. 7761, p. 390-4, 2019 Jun. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6701466/>. Acesso em: 21 out. 2023.
- KOODLI, R. V.; KEEP, B.; COPPESS, K. R.; PORTELA, F.; ETERNA PARTICIPANTS; DAS, R. EternaBrain: Automated RNA design through move sets and strategies from an Internet-scale RNA videogame. **PLoS Comput. Biol.**, v. 15, n. 6, p. e1007059, 2019 Jun. 27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31247029/>. Acesso em: 21 out. 2023.

KRÜGER, A.; WATKINS, A. M.; WELLINGTON-OGURI, R.; ROMANO, J.; KOFMAN, C.; DEFOE, A.; KIM, Y.; ANDERSON-LEE, J.; FISHER, E.; TOWNLEY, J.; ETERNA PARTICIPANTS; D'AQUINO, A. E.; DAS, R.; JEWETT, M. C. Community science designed ribosomes with beneficial phenotypes. **Nat. Commun.**, v. 14, n. 1, p. 961, 2023 Feb. 21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9944925/>. Acesso em: 21 out. 2023.

LEE, J.; KLADWANG, W.; LEE, M.; CANTU, D.; AZIZYAN, M.; KIM, H.; LIMPAECHER, A.; YOON, S.; TREUILLE, A.; DAS, R. EteRNA Participants. RNA design rules from a massive open laboratory. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 111, n. 6, p. 2122-7, 2014 Feb. 11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926058/>. Acesso em: 21 out. 2023.

LEMIEUX, S.; MAJOR, F. RNA canonical and non-canonical base pairing types: a recognition method and complete repertoire. **Nucleic Acids Res.**, v. 30, n. 19, p. 4250-63, 2002 Oct. 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC140540/>. Acesso em: 21 out. 2023.

LOGUERCIO, S.; GOOD, B. M.; SU, A. I. Dizzez: an online game for human gene-disease annotation. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e71171, 2013 Aug. 7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737187/>. Acesso em: 20 out. 2023.

MUKHERJEE, D.; MAITI, S.; GOUDA, P. K.; SHARMA, R.; ROY, P.; BHATTACHARYYA, D. RNABPDB: Molecular modeling of RNA structure-from base pair analysis in crystals to structure prediction. **Interdiscip. Sci.**, v. 14, n. 3, p. 759-74, 2022 Sep. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12539-022-00528-w>. Acesso em: 21 out. 2023.

NEMUDRAIA, A.; NEMUDRYI, A.; WIEDENHEFT, B. Repair of CRISPR-guided RNA breaks enables site-specific RNA editing in human cells. **BioRxiv** [Preprint], 2023 Aug. 29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10491232/>. Acesso em: 21 out. 2023.

RANARD, B. L.; HA, Y. P.; MEISEL, Z. F.; ASCH, D. A.; HILL, S. S.; BECKER, L. B.; SEYMOUR, A. K.; MERCHANT, R. M. Crowdsourcing--harnessing the masses to advance health and medicine, a systematic review. **J. Gen. Intern. Med.**, v. 29, n. 1, p. 187-203, 2014 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889976/>. Acesso em: 21 out. 2023.

VARANI, G.; McCLAIN, W. H. The G x U wobble base pair. A fundamental building block of RNA structure crucial to RNA function in diverse biological systems. **E. M. B. O. Rep.**, v. 1, n. 1, p. 18-23, 2000 Jul. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1083677/>. Acesso em: 21 out. 2023.