

Acoplamento de Proteínas em Ambiente Imersivo

João Miguel Beirão dos Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Engenharia Informática e de Computadores

Orientadores: Prof. Alfredo Manuel Dos Santos Ferreira Júnior
Prof. Francisco Jorge Dias Oliveira Fernandes

Júri

Presidente: Prof. Nuno João Neves Mamede
Orientador: Prof. Alfredo Manuel Dos Santos Ferreira Júnior
Vogais: Prof. Carlos António Roque Martinho

Outubro 2017

Agradecimentos

Eu gostaria de agradecer aos meus orientadores Dr. Alfredo Ferreira, Dr. Francisco Fernandes e Dr. Daniel Simões Lopes por me terem ajudado e apoiado ao longo deste último ano. Gostaria também de agradecer à minha família, em especial aos meus pais e à minha esposa por todo o apoio e incentivo ao longo deste árduo ano de trabalho. Por último gostaria também reconhecer o apoio financeiro fornecido pelos fundos nacionais através da Fundação Portuguesa para a Ciência e Tecnologia com a referência IT-MEDEX PTDC / EEI-SII / 6038/2014.

Abstract

In modern molecular biology there are several problems and challenges, in specific, there is a problem that is quite complex to be solved which is called protein docking. It aims to find the best way in which two proteins can be docked so that they remain functional. Although there are several recent approaches, automatic and manual, they do not take advantage of the new generation of virtual reality devices and still use old manipulation techniques which makes it more complicated to solve problems such as the protein docking, which require precise manipulation to achieve good results.

This work presents a solution that allows the user to perform docking between two proteins in a more intuitive way, while at the same time providing a score resulting from the interaction between proteins. Since proteins are composed by atoms, which can be represented by three-dimensional objects, there is the possibility of being able to manipulate them freely in a three-dimensional space, making the process more intuitive and closer to reality. The usage of an immersive environment was chosen as the most suitable to this task. In order to help professionals solve this problem we have created a game that uses virtual reality to achieve a more advanced gameplay than can be found in current solutions, because the user can better analyze the proteins due to the characteristics of the immersive environment, and can also manipulate them in a more intuitive way, thus achieving a much more efficient experience. This solution was tested by several users in the field of biology, and these users showed a high degree of satisfaction regarding the efficiency of docking the two proteins in an immersive environment, including the natural manipulation that was required to carry out this process would not be possible with the existing solutions.

Keywords: Docking, Proteins, Virtual Reality, Molecules, Manipulation

Resumo

Na biologia molecular moderna existem vários problemas e desafios, em específico, existe um problema que é bastante complexo de ser resolvido que se chama acoplamento de proteínas. Este tem o objetivo de encontrar a melhor forma em que duas proteínas se conseguem acoplar, de modo a que continuem funcionais. Apesar de já existirem várias abordagens recentes, automáticas e manuais, ainda não tiraram partido da nova geração de dispositivos de realidade virtual e também ainda utilizam métodos de manipulação antigos o que faz com que seja mais complicado a resolução de problemas como o acoplamento das proteínas, que necessitam de uma manipulação precisa de modo a conseguir bons resultados.

Este trabalho apresenta uma solução que permite ao utilizador realizar o acoplamento entre duas proteínas de uma forma mais intuitiva, e ao mesmo tempo, fornecendo em imediato uma pontuação resultante da interação entre as proteínas. Dado que as proteínas são compostas por átomos, que por sua vez podem ser representados por objetos tridimensionais, existe a possibilidade de poder manipular livremente as mesmas num espaço tridimensional faz com que o processo seja mais intuitivo e próximo da realidade, e para tal, a utilização de um ambiente imersivo foi escolhido como o mais adequado.

De modo a auxiliar profissionais a resolver este problema criámos um jogo que utiliza a realidade virtual para alcançar uma jogabilidade mais avançada ao que pode ser encontrado nas soluções atuais, isto porque o utilizador consegue analisar melhor as proteínas, devido às características do ambiente imersivo, e consegue também manipulá-las de uma forma mais intuitiva, conseguindo-se assim uma experiência bastante mais eficiente. Esta solução foi testada pelos vários utilizadores do ramo da biologia, sendo que estes utilizadores mostraram um grau elevado da satisfação relativamente à eficiência de realizar o acoplamento das duas proteínas num ambiente imersivo, inclusive a manipulação natural que foi preciso para realizar este processo, o que não conseguiriam com as restantes soluções.

Palavras-chave: Acoplamento, Proteínas, Ambiente imersivo, Moléculas, Manipulação

Conteúdo

Acknowledgments	i
Abstract	i
Resumo	v
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	ix
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	2
1.2 Sumário	2
2 Trabalho Relacionado	3
2.1 Acoplamento de Proteínas	3
2.2 Soluções Existentes	5
2.3 Realidade Virtual e Interação	12
2.3.1 Interações Egocêntricas	13
2.3.2 Interações Excêntricas	14
2.3.3 Dispositivos de realidade virtual	14
3 Design de Jogo	17
3.1 Metodologia	17
3.2 Arquitetura	17
3.3 Implementação	19
3.4 Protótipo	22
3.5 Protótipo final	23
4 Avaliação	25
4.1 Utilizadores	25
4.2 Tarefas	27
4.3 Feedback	29
5 Resultados	31
5.1 Características gerais do jogo	31
5.2 Interface e Visualização	33
5.3 Manipulação	36
5.4 Discussão	38

6 Conclusão	39
6.1 Trabalho futuro	39
Bibliography	40

Lista de Tabelas

2.1	Resumo dos projetos sobre acoplamento de proteínas	12
2.2	Tabela comparativa dos dispositivos VR	14

Lista de Figuras

2.1	Resolução atômica da proteína lisozima.	4
2.2	Acoplamento da proteína A e B para formar um novo corpo rígido [1].	4
2.3	Exemplo do cubo <i>CAVE</i> , onde as imagens são enviadas, através de projetores, para as paredes e chão de modo a criar um efeito tridimensional [2].	6
2.4	Exemplo de visualização do VRDD [3].	7
2.5	O dispositivo ImmersaDesk [3]	7
2.6	Visão geral do sistema DockPro [4].	8
2.7	Exemplo de jogabilidade e a fórmula usada para calcular o resultado em tempo real [5].	9
2.8	Exemplo de jogabilidade e interface do <i>BioBlox</i> [6].	10
2.9	Interface do jogo comunitário <i>Foldit</i> [7], com um exemplo de como é que o utilizador recebe ajuda através da interface.	11
2.10	Óculos Metaglasses [8].	12
2.11	Taxonomia de técnicas de manipulação em objetos virtuais Poupyrev [9].	13
2.12	Samsung Gear VR, com um telemóvel	15
2.13	Última geração do Oculus Rift com controladores.	15
2.14	HTC VIVE com sensores e controladores.	16
3.1	Arquitetura da solução	18
3.2	Exemplo do conteúdo de um ficheiro MOL2.	18
3.3	Representações gráficas de moléculas	19
3.4	Primeiro aminoácido renderizado	20
3.5	Manipulação das proteínas	21
3.6	Interface inicial do jogo.	21
3.7	Esfera cor-de-rosa semitransparente que indica a zona do melhor resultado.	22
3.8	Protótipo final.	23
4.1	Área profissional dos utilizadores.	26
4.2	Experiência na área da Biologia dos utilizadores em anos.	26
4.3	Experiência dos utilizadores com dispositivos de realidade virtual.	27
4.4	Utilizadores que jogaram algum jogo em VR.	27
4.5	Utilizador durante os testes.	29
5.1	Respostas à questão se o jogo tinha sido fluído.	31
5.2	Respostas à questão se o nível foi fácil de resolver.	32
5.3	Respostas à questão se o utilizador teve alguma má disposição.	32
5.4	Respostas à questão se o utilizador pensa que resolveu o puzzle com sucesso.	33
5.5	Respostas à questão se as proteínas tinham um tamanho aceitável para as visualizar corretamente.	34

5.6	Respostas à questão se um mapa de cores nos átomos era benéfico.	34
5.7	Respostas à questão se a representação dos átomos é adequada.	35
5.8	Respostas à questão se a interface continha informação suficiente para resolver o problema.	35
5.9	Respostas à questão se o indicador é útil para resolver o problema.	36
5.10	Respostas à questão se o movimento de translação da proteína é fácil de fazer.	37
5.11	Respostas à questão se o movimento de rotação da proteína é fácil de efectuar.	37

Capítulo 1

Introdução

Antes de discutir sobre os problemas da biologia molecular nos quais nos vamos focar, iremos explicar um pouco sobre o que são proteínas. As proteínas são macromoléculas que por sua vez são constituídas por um ou mais aminoácidos. Os aminoácidos mais comuns têm uma estrutura reconhecível, dado que todos eles têm um grupo de amina (que são compostos por um átomo de azoto e dois de hidrogénio), um grupo carboxílico (que são compostos por um átomo de carbono e dois de oxigénio) e um grupo R que é a variável e é por causa deste grupo que existem 20 tipos mais comuns de aminoácidos. As proteínas estão em todo o lado, no nosso corpo existem biliões de proteínas com variadas funções.

Na área do estudo da biologia molecular, entre outros, existem dois grandes problemas, o primeiro consiste em descobrir a forma em que a proteína é encontrada na natureza e se torna funcional, dado que uma proteína só funciona se estiver na forma mais estável. Outro problema é o acoplamento das proteínas. Este problema consiste em tentar perceber como é que duas proteínas interagem entre si para que seja possível conseguir acoplar uma à outra mantendo a nova proteína estável e funcional.

Neste projeto abordámos o último problema, com a premissa de tornar a resolução mais simples de modo a auxiliar a resolução deste problema por parte da comunidade científica. Existem algoritmos que tentam, por meio de tentativa e erro, resolver este problema, no entanto podem ser muito lentos porque seguem uma lógica pré-definida e, ao contrário do raciocínio humano, não conseguem ter a noção total da proteína.

De modo a desenvolver uma solução que melhore as soluções existentes, temos de perceber quais os seus maiores problemas. O maior problema desta é o facto de que a manipulação das proteínas é quase nula ou muito rudimentar o que dificulta bastante a sua resolução. Para conseguir dar aos utilizadores uma experiência de manipulação natural e intuitiva recorreremos à realidade virtual.

A realidade virtual permite que possamos tirar partido de gestos mais intuitivos como empurrar, puxar, torcer, distorcer e por aí adiante. O que faz com que descobrir a forma da proteína possa ser bastante mais eficiente do que simplesmente usar o rato, que nem sempre consegue ser preciso o suficiente para a manipulação que o utilizador pretende realizar, dado que é complicado realizar certo tipo de manipulação usando um rato que só se consegue mover num plano 2D, enquanto que o jogo se encontra num ambiente tridimensional, o que faz com que, por exemplo, efetuar uma rotação de um objeto seja complicado de realizar facilmente.

Este trabalho apresenta a criação de um jogo que foi desenvolvido tendo em conta todos os aspetos

referidos sobre a questão da manipulação e visualização num ambiente imersivo. O desenvolvimento foi realizado depois de avaliar metodologias existentes de modo a que o jogo ficasse bastante fluido e que a o utilizador tivesse bastante facilidade em jogá-lo.

1.1 Objetivos

O objetivo desta tese é auxiliar a resolução de um problema bastante complexo da biologia molecular, e para isso vai ser criado um jogo de acoplamento de proteínas com recurso à realidade virtual de modo a que a manipulação e visualização das proteínas seja bastante mais natural do que se tivéssemos de o fazer com recurso a um monitor e a um rato. No campo da visualização torna-se bastante mais eficiente analisar qualquer proteína se conseguirmos facilmente aproximarmo-nos dela com o movimento da cabeça ou corpo. Em relação à interação, como já referido a cima, queremos que se torne mais intuitiva para que o utilizador se concentre a resolver o acoplamento entre as proteínas e não ter de aprender como manipulá-las.

1.2 Sumário

Este documento está dividido em 5 secções. O segundo capítulo introduz o conceito de acoplamento de proteínas, as soluções que existem nesta área e também sobre a influencia da realidade virtual sobre a mesma. No terceiro capítulo é apresentada a metodologia do jogo, a arquitetura, o desenvolvimento e discussão do trabalho. O quarto capítulo descreve as fases que compuseram a avaliação e como foi feita. No quinto são apresentados os resultados da avaliação feita e por fim no sexto capítulo é apresentada a conclusão do trabalho.

Capítulo 2

Trabalho Relacionado

De modo a perceber quais as soluções que existem, foram estudados trabalhos relevantes nestas áreas, além disso também foram revistos outros que tentaram implementar a realidade virtual para ajudar a resolver problemas de acoplamento de proteínas.

De modo a ser mais fácil seguir os trabalhos revistos, dividimos em três secções, primeiro falamos sobre os projetos mais notórios que juntam o acoplamento de proteínas à realidade virtual para perceber os erros e inovação que criaram. Depois são revistos os dispositivos de realidade virtual e os métodos de interação que se consegue implementar usando-os. E no fim é discutido como criar boas interfaces também em realidade virtual.

2.1 Acoplamento de Proteínas

Uma proteína [10] é uma macromolécula, numa escala nanométrica, onde as variadas funções biológicas são exercidas. Fazem parte da estrutura de todas as células do nosso corpo. Apesar da informação mais vital de todos os corpos vivos estar codificado na molécula de DNA, os processos da vida de manutenção, replicação, defesa e reprodução são realizados pelas proteínas.

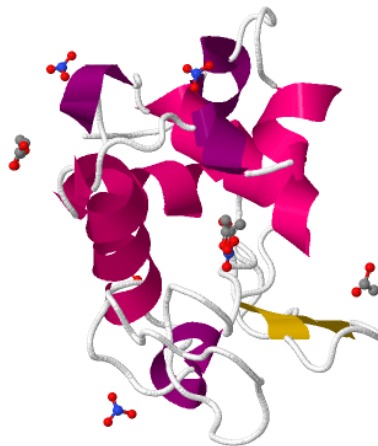


Figura 2.1: Resolução atômica da proteína lisozima.

Este problema consiste em conseguir achar a forma funcional de duas proteínas juntas (figura 2.2), ou seja, como é que duas proteínas se conseguem acoplar e ao mesmo tempo continuarem a ser funcionais. De um modo geral para tentar achar a posição de acoplamento entre duas proteínas os algoritmos usam a seguinte metodologia: uma proteína mantém-se estática e a outra proteína é que se move tentando se encaixar, este movimento contempla rotações e translações ao longo de toda a superfície da proteína estática até achar a posição onde se encontra a energia mínima.

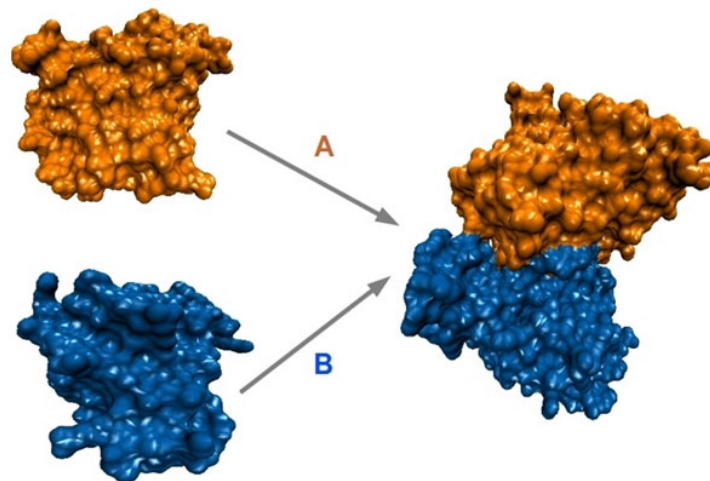


Figura 2.2: Acoplamento da proteína A e B para formar um novo corpo rígido [1].

Como as proteínas são objetos tridimensionais, geralmente muito complexos, demora bastante tempo a até encontrar um resultado positivo. Apesar de existirem algoritmos que tentam melhorar este procedimento, à medida que a complexidade da proteína cresce o tempo para resolver o problema também cresce. Melhorar a resolução deste problema torna se fundamental dado que só assim é que se consegue perceber, por exemplo, como é um vírus consegue atacar as proteínas do nosso corpo ou também como é as próprias proteínas do nosso corpo interagem umas com as outras. Isto pode permitir no futuro criar medicamentos que consigam combater variadas doenças.

O problema de acoplamento proteína-proteína [11] é um problema de procura geométrica onde os graus de liberdade a considerar são a orientação relativa das duas moléculas, bem como suas conformações. No intuito de tentar resolver este problema existem abordagens automáticas e manuais.

Na abordagem automática existem duas categorias que podem ser distinguidas. Na primeira as duas proteínas são consideradas dois corpos completamente rígidos, e por isso reduz-se o problema do acoplamento a uma procura de seis graus de liberdade para a orientação ótima, esta abordagem geralmente é orientada para otimizar o ajuste geométrico e/ou químico das duas proteínas. A segunda abordagem é a acoplagem flexível onde a flexibilidade conformacional da proteína é tratada explicitamente. Como exemplo destas abordagens temos vários algoritmos como HADDOCK [12], ZDOCK [13] e ClusPro [14] que tentam de forma automática achar uma resolução para o acoplamento das proteínas.

Estas abordagens são baseadas em minimizar a energia ou na otimização de critérios baseados em formas, ou na realização de simulações de detalhes atômicos que permitem uma interpretação temporal do processo de ligação. Naturalmente, as velocidades de execução podem ser extensas, variando de horas a dias para um único acoplamento no hardware informático atual.

De acordo com Ehrlich [11] a abordagem manual é aquela em que o investigador tem de fazer o acoplamento das duas proteínas de forma interativa e determinar o ajuste químico e geométrico por meio de ferramentas de computação gráfica. Estruturas preliminares de complexos gerados manualmente podem ser refinadas para remover maus contactos por minimização de energia. O acoplamento manual geralmente é feito usando dados experimentais sobre os efeitos das mutações como guias para gerar estruturas plausíveis de complexos.

2.2 Soluções Existentes

Já existem soluções que permitem, através de realidade virtual ou simplesmente usando rato e teclado, manipular proteínas, nesta secção iremos falar sobre algumas delas, de modo a perceber quais os desafios que enfrentaram e como os superaram.

Apesar de os dispositivos de realidade virtual começarem a ganhar maior destaque nos últimos anos, já haviam soluções que aliaram um ambiente imersivo à manipulação de proteínas como o VRDD[3], STALK[2] e o DockPro[4] para conseguir que o utilizador tenha uma experiência superior, principalmente em relação à manipulação de proteínas.

O projeto STALK[2] é uma solução que usa uma rede ultrarrápida para juntar um algoritmo em paralelo a um ambiente de realidade virtual. A inovação deste projeto de 1997 foi tentar aliar um algoritmo genético (que são algoritmos de procura) que corre num supercomputador da IBM a um cientista que guia o algoritmo para achar mais rapidamente a solução. Primeiro, permite que um cientista obtenha uma compreensão mais profunda do acoplamento molecular ao permitir a visualização imersiva das conformações em três dimensões. E segundo o cientista consegue usar intuição pessoal de modo a orientar a simulação para uma conformação de energia mais baixa ou especificar uma posição de partida alternativa a partir da qual possa estudar o processo de acoplamento.

A realidade virtual neste projeto foi conseguida através de um dispositivo chamado CAVE 2.3 que

é um cubo de grandes dimensões em que o utilizador fica cercado por imagens de computador estereoscópicas renderizadas nas paredes e no chão. As imagens dos olhos esquerdo e direito são projetadas nas paredes e no chão em sucessão alternada rápida para criar um efeito 3D, a pessoa que está lá dentro tem de usar uns óculos 3D de modo que consiga visualizar esse mesmo efeito.

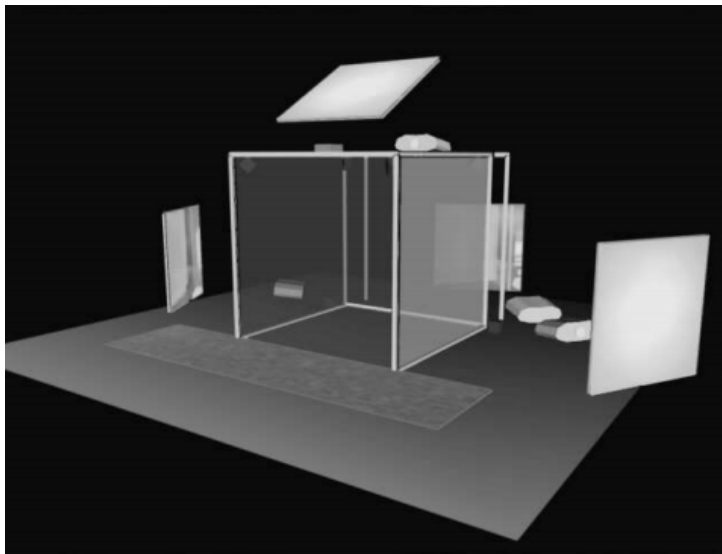


Figura 2.3: Exemplo do cubo *CAVE*, onde as imagens são enviadas, através de projetores, para as paredes e chão de modo a criar um efeito tridimensional [2].

Para saber a qualquer momento a posição da pessoa é utilizado um sistema eletromagnético e para os movimentos da mão, para interagir com o ambiente, é usado uma varinha que na realidade é um rato que funciona em três dimensões. Os problemas com este projeto deveram-se a algumas limitações como o atraso entre a pessoa realizar algum movimento/manipulação e isso ser refletido no sistema e o se o número de átomos fosse muito elevado era difícil para a pessoa conseguir saber que parte da molécula estava a visualizar.

Outra solução é o VRDD: "*virtual reality visualization to protein docking and design*"[3] de 1999, que se pode ver como a evolução do projeto discutido em cima. Ideia principal era perceber se a visualização através de realidade virtual ajudava a acelerar o acoplamento e design de proteínas realizadas por um utilizador, dado que com uma representação fidedigna das proteínas o utilizador pudesse mais facilmente detetar orientações e conformações que não eram necessárias serem exploradas só por visualizar a mesma, algo que os algoritmos só por si não conseguem distinguir, o que faz com que explorem situações que não sejam necessárias.

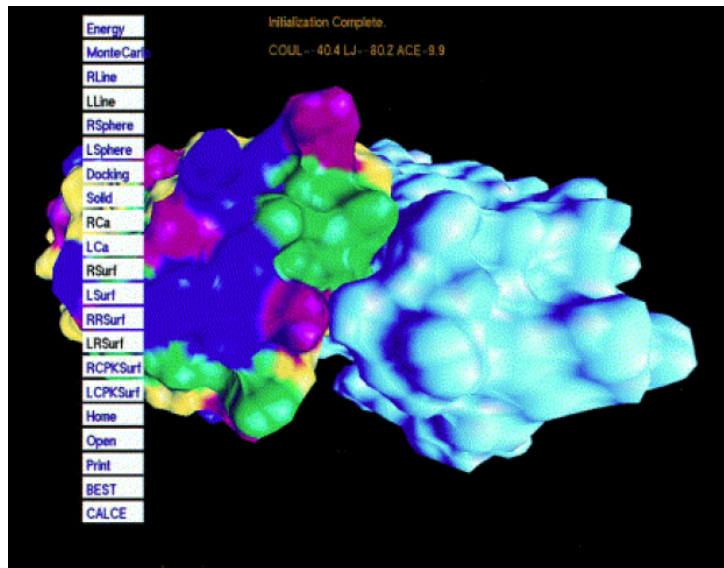


Figura 2.4: Exemplo de visualização do VRDD [3].

Este projeto utiliza um dispositivo chamado *IMMERSAdDESK* 2.5 que pode ser visto como um antecedente dos dispositivos de realidade virtual usados atualmente. Este dispositivo consistia na projeção de imagens, na parte traseira, de 67x50 polegadas com um ângulo de 45 graus. Podem participar até 5 utilizadores e para poderem observar o efeito 3D têm de usar óculos obturadores.

O ecrã *IMMERSAdDESK* preenche completamente o campo de visão de um utilizador e, ao mesmo tempo, permite que ele olhe para a frente e para baixo. A cabeça do utilizador é rastreada, permitindo que uma perspetiva precisa seja gerada. Uma varinha rastreada também é usada, para que o usuário possa interagir com as proteínas. Como se pode imaginar, a dimensão deste equipamento era um dos principais problemas, agora com os novos equipamentos de realidade virtual já não se está condicionado nos movimentos, nem com este problema da dimensão dos equipamentos dado que são bastante mais portáteis e de "fácil" acesso.

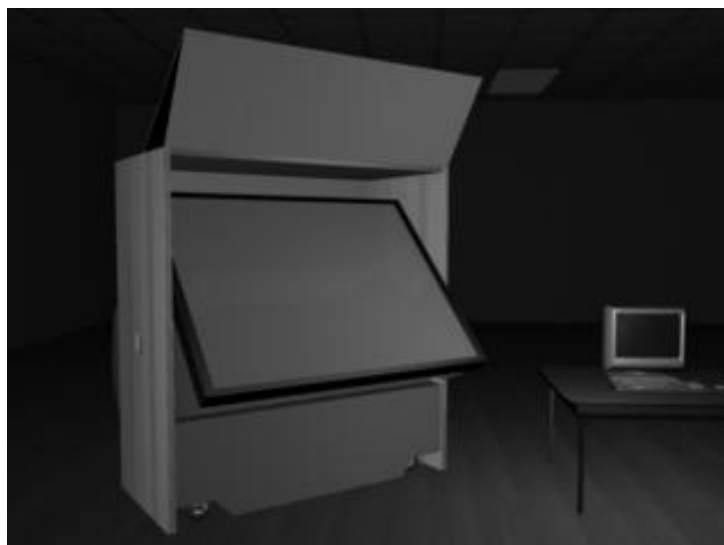


Figura 2.5: O dispositivo ImmersaDesk [3]

O último projeto que foi realizado antes da chegada de dispositivos mais portáteis foi o *DockPro*[4]

que é também uma solução de acoplamento de proteínas com recurso a um ambiente imersivo. Este tem o objetivo de reduzir a duração drasticamente que um processo automático, que por meio de algoritmos de acoplamento de proteínas, poderia demorar sem utilizar esta solução. Isto é possível dado que os humanos, devido à visualização das proteínas, conseguem descartar várias hipóteses que um algoritmo iria passar horas só para se certificar que não é solução. Assim consegue-se reduzir o tempo de duração do acoplamento de forma significativa.

Outro problema que foi resolvido nesta solução foi o facto que naquela altura se usava bastante os dispositivos hápticos, o que condicionava bastante o movimento do utilizador. De modo a resolver este problema foi usado um sistema de rastreadores magnéticos e luvas onde se alocava o sensor magnético figura 2.6, isto permite que haja uma manipulação direta das proteínas através das mãos do utilizador, o que faz com que os movimentos e manipulações que tenha de fazer sejam bastante naturais tornando se mais fácil e eficiente fazer o acoplamento das proteínas.

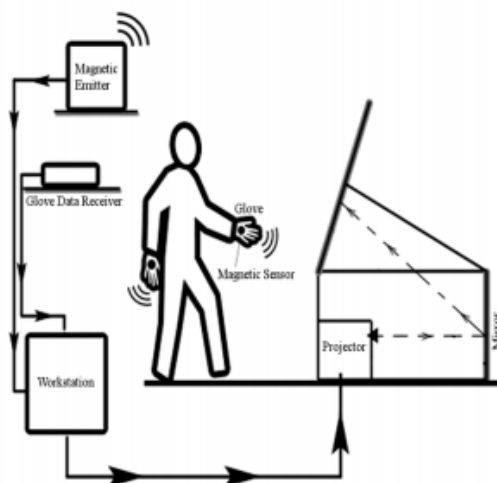


Figura 2.6: Visão geral do sistema DockPro [4].

O conhecimento sobre a estrutura da complexidade proteína-proteína permite aos cientistas entender melhor os mecanismos chave no trabalho em interação entre proteínas. Este é um importante estrangulamento científico, tanto em termos teóricos (compreensão das funções proteicas) quanto na pesquisa aplicada (inibição específica das funções proteicas para o desenho de drogas). Os métodos atuais para o acoplamento de proteína-proteína incluem fases automáticas, que levam em consideração topologia de proteínas, bem como propriedades de energia (ou seja, físico-químicas) e fases para visualização molecular, permitindo a avaliação dos resultados.

A fase automática é dispendiosa em termos de tempo de processamento, e produz um grande número de configurações de acoplamento que não pode ser separado utilizando apenas parâmetros objetivos e automáticos. Por isso, uma fase manual de análise também é necessária, exigindo a visualização dos resultados dos algoritmos por um especialista.

No entanto, esta análise visual exige que grandes quantidades de informações sejam processadas simultaneamente pelo especialista em acoplamento como manipulação de objetos tridimensionais, dados físico-químicos, dados biológicos e por aí em diante.

No projeto *Combination of Sensorimotor Renderings for the Immersive Analysis of Results* [15], a hipótese é que o uso de tecnologias de Realidade Virtual e interações relacionadas, que dependem de múltiplos canais sensoriais e motores, ajudam especialistas nesta tarefa de acoplamento.

Antes de introduzir as próximas soluções é importante referir o papel da gamificação na aprendizagem. Segundo Huang [16] e G. Kiryakova [17] a gamificação é uma técnica que permite aliar os desafios e a componente divertida de um jogo à aprendizagem de algo de modo a motivar os utilizadores. Esta técnica é usada principalmente para combater o desinteresse do público, em geral, em certas matérias mais complexas. Os jogos que iremos apresentar a seguir, nomeadamente Udock [5], BioBlox [6] e ChremPreview [8], todos os eles tentam gamificar o problema do acoplamento de proteínas para conseguir chegar a um público maior e simplificar um pouco o problema para que realmente os utilizadores tenham interesse em jogar.

O jogo *Udock*[5], é na realidade um sistema interativo de acoplamento de proteínas. O sistema consiste em que o utilizador utilize ganchos para prender pares de átomos e assim as duas proteínas vão se juntando (como uma força de atração) até se atingirem e não haver espaço para se atraírem mais (dado que dois átomos não podem estar na mesma posição porque a partir de certa distância começam a repelir se). Este sistema permite também que em qualquer momento se possa otimizar a posição das proteínas usando simulações Monte Carlo [18], que é um algoritmo de procura bastante pesado para correr, mesmo com computadores de elevada performance, e que por isso durante a simulação o utilizador fica sem poder fazer qualquer tipo de interação. O objetivo deste jogo é ter o maior resultado possível que é calculado com base na energia gerada pelos átomos mais próximos, quanto mais energia gerar menos resultado o jogador vai ter, quanto menos energia gerar, maior resultado vai ter.

Como se pode observar na figura 2.7 e já referido, para a manipulação das proteínas são usados ganchos, isto faz com que o jogo seja muito repetitivo e que os utilizadores ao fim de alguns níveis se cansem de estar sempre à espera que, depois de prender os ganchos, as proteínas se movimentem. Outro problema com o jogo é o facto de que se o jogador quiser otimizar as proteínas, vai ter de esperar não podendo fazer qualquer movimento enquanto a otimização é feita, o que faz com que o jogador tenha de esperar mais ainda para efetivamente jogar.

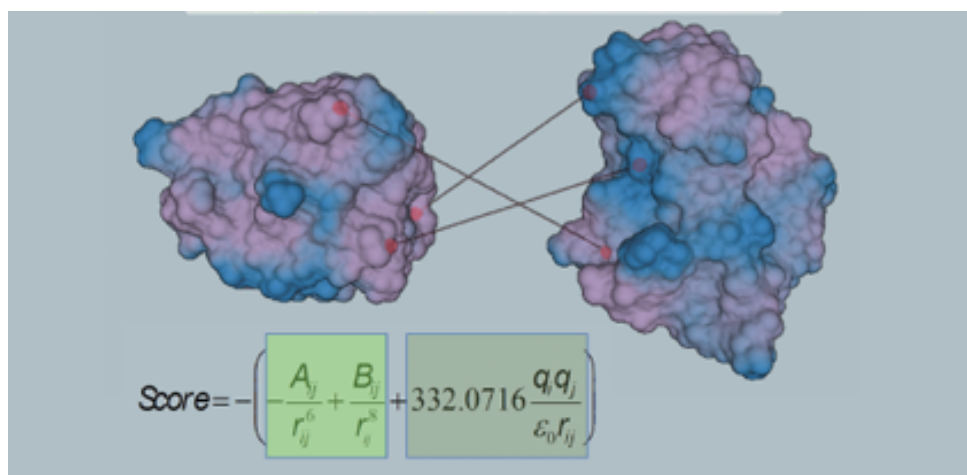


Figura 2.7: Exemplo de jogabilidade e a fórmula usada para calcular o resultado em tempo real [5].

BioBlox [6] é um jogo de acoplamento de proteínas que é muito parecido ao *Udock*[5] em que o utilizador pode somente rotacionar as proteínas e usar ganchos para aproximar as duas. Também neste jogo tem o objetivo de encaixar as proteínas o melhor possível, mas ao invés de haver um resultado, é simplesmente uma percentagem até 100% em que, se o resultado chegar a 100% o utilizador acaba o nível.

Como se pode ver na figura 2.8, este jogo é um pouco mais complexo onde além de se poder mexer nas proteínas pode se também alterar a maneira como a proteína é representada, ou seja, se é um sólido, sólido com alguma informação da energia e até os átomos e as suas ligações. A interface também tem bastantes mais opções e informação das proteínas. Pode se também inspecionar cada átomo e obter informações sobre ele, isto tem bastante utilidade para aqueles utilizadores que têm menos conhecimento sobre a átomos e a suas características, não sendo tão útil para um utilizador profissional ou experiente na área. Este jogo torna-se um pouco mais assustador dado que a interface pode dar demasiada informação que pode não ser necessária logo no início ou para utilizadores leigos. Tem também um defeito que se trata da questão de que o utilizador está bastante limitado em relação às manipulações que pode realizar, como por exemplo, só consegue rotacionar a proteína estacionária o que se torna mais difícil tentar achar o acoplamento somente com ganchos.

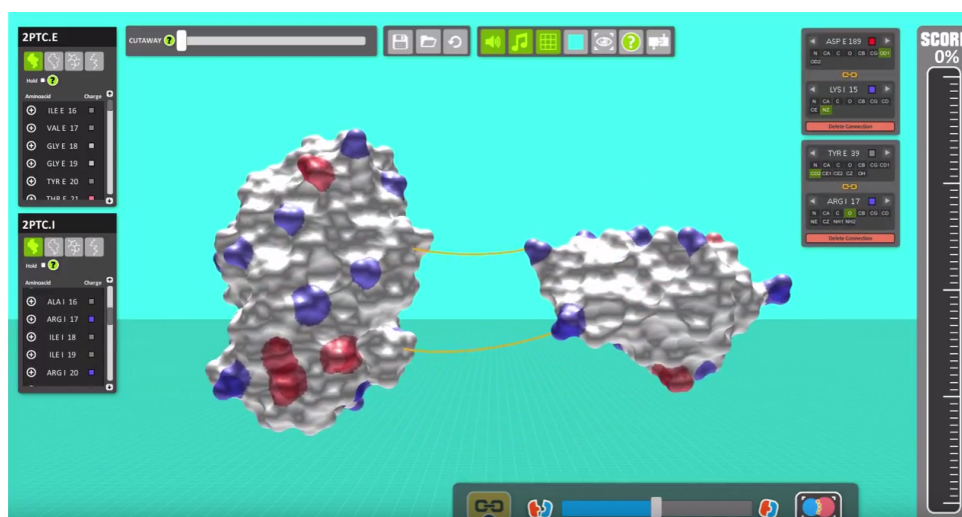


Figura 2.8: Exemplo de jogabilidade e interface do *BioBlox* [6].

No artigo *Applications and serious games: from docking to protein folding: general discussion*[19] é discutido se realmente os jogos conseguem ensinar e transmitir conhecimentos sobre ciência e se este conseguem chamar a atenção de muitos jogadores de modo que tenham interesse em jogar. Dados os variados factos, provam que não existe qualquer dúvida que os jogos conseguem fazer com que quem os jogue aprenda mais facilmente e de uma forma mais divertida sobre o assunto que o jogo se foque, no entanto continua a existir alguma descrença que seja fácil criar um jogo interessante, com bom design, boa interação e também com muito conteúdo científico num tempo e custos razoáveis. Um exemplo de um bom jogo com grande aceitação por parte de um público bastante variado, é o *Plague Inc.* que se foca em, dependendo da posição do jogador, como acabar ou aumentar pragas no planeta de uma forma que toda a gente entenda, ou seja, não precisam se saber nada sobre pragas ou moléculas, mas que ao mesmo tempo consegue ser desafiante.

Apesar de existirem estes jogos mais antigos que recorreram à realidade virtual e outros mais recentes que não o fizeram, todos eles tentaram, à sua maneira, resolver o problema do acoplamento de

proteínas. A ideia de desenvolver um jogo que pudesse ajudar a ciência fazendo com que mais utilizadores pudessem, em conjunto, tentar resolver problemas relacionados com este tema surgiu através de um jogo chamado *Foldit*[7] que se foca na resolução de um grande problema da biologia, que foi referido na introdução, sendo que o objetivo é tentar encontrar a forma nativa com que uma determinada proteína é encontrada na natureza.

Este jogo é bastante popular porque não é somente para profissionais da área, mas sim promove a que pessoas sem conhecimento nenhum sobre aminoácidos ou proteínas também o possam jogar, para isso o jogador é guiado no início do jogo de forma a que entenda as regras que são necessárias para tentar encontrar a forma correta da proteína e posteriormente é que lhe são apresentados vários desafios que ainda não foram resolvidos. Para achar a forma mais correta da proteína o utilizador consegue manipular os aminoácidos que se encontram dentro da proteína. A figura 2.9 mostra como a interface é bastante simples mas que tem bastantes ferramentas para ajudar o utilizador a conseguir o seu objetivo.

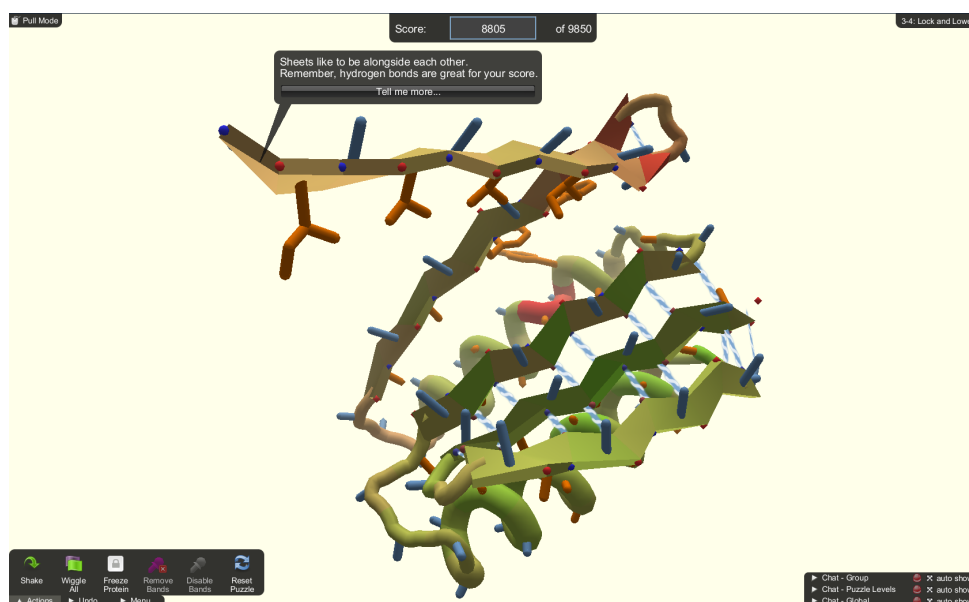


Figura 2.9: Interface do jogo comunitário *Foldit* [7], com um exemplo de como é que o utilizador recebe ajuda através da interface.

O projeto chamado *ChemPreview*[8] utilizou outra abordagem para manipular moléculas. Foi desenvolvida uma aplicação com recurso à realidade aumentada para interagir e visualizar modelos de moléculas em que a sobreposição dos mundos virtual e real usando hardware e software AR permite que gestos de mão sejam usados como um dispositivo de entrada, o que torna a interface homem-máquina mais intuitiva. Para isto foram usados uns óculos especiais chamados "Meta 1 glasses" figura 2.10 que além de conseguirem projetar elementos virtuais, contam também com uma câmara de modo a conseguirem mapear as mãos do utilizador no mundo virtual, e assim possibilitarem interagir com alguns desses elementos.



Figura 2.10: Óculos Metaglasses [8].

Apesar de ser bastante interessante a questão de conseguir interagir com as mãos os átomos, este projeto peca um pouco na questão que o utilizador vai ter de estar sempre a ver a molécula do mesmo ângulo (a não ser que ele rode a molécula com a mão) e além disso a paisagem que se vê no fundo não tem qualquer interesse para a manipulação e para visualização propriamente dita e pode até ser prejudicial dado que alguns átomos podem ter cores parecidas à paisagem. Neste caso seria melhor um fundo com uma cor uniforme de modo a que o utilizador se foque na questão mais importante que é a molécula.

Na tabela 2.1 é feita uma comparação entre todos os projetos referidos em cima com as características mais importantes.

Trabalho	Usa RV ou RA	Campos de Força	Dispositivo usado	Plataformas
Stalk	RV	Sim	CAVE, Rato 3D	PC
Udock	Não	Sim	Rato	PC
Bioblox	Não	Não	Rato e Dedo	PC, Android
DockPro	RV	Não	Rastreador Magnético	PC
VRDD	RV	Não	IMMERSADESK	PC
CoRSaire	RV	Não	Rato 3d e Dispositivos Hapticos	PC
ChemPreview	RA	Não	Telémovel	PC, Android

Tabela 2.1: Resumo dos projetos sobre acoplamento de proteínas

2.3 Realidade Virtual e Interação

A interação, dentro do ambiente imersivo, no jogo é um dos focos deste trabalho e por isso queríamos ter a certeza que escolhíamos o método de interação que mais se adequa ao acoplamento de proteínas.

De modo a conseguir rever as técnicas mais populares que são utilizadas atualmente iremos discutir sobre quais os aspetos positivos e negativos de cada uma. De acordo com Poupyrev [9] as técnicas de manipulação podem ser categorizadas como excêntricas e egocêntricas (Figura 2.11).

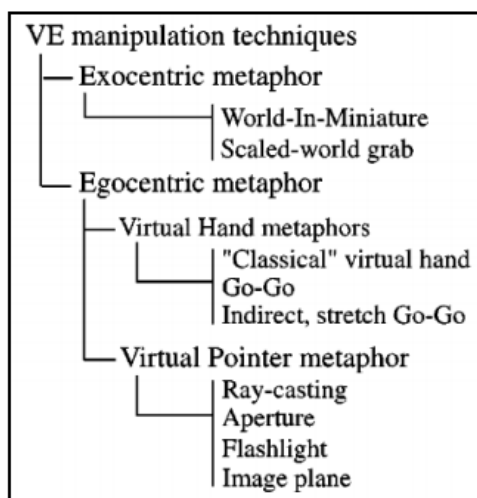


Figura 2.11: Taxonomia de técnicas de manipulação em objetos virtuais Poupyrev [9].

2.3.1 Interações Egocêntricas

As técnicas de interação egocêntricas permitem que o utilizador se sinta dentro do mundo virtual e consiga realizar interações. Estas são as técnicas mais habitualmente utilizadas para ambientes imersivos porque a manipulação é baseada em intuição humana e não requer qualquer treino. Existem duas metáforas básicas para manipulações egocêntricas que foram bem definidas até hoje que são a mão virtual e o ponteiro virtual.

Com a mão virtual, os utilizadores são capazes de executar comandos de manipulação, incluindo rastreamento da mão, reconhecimento de gestos, apontar, direção de observação e movimentos de mão para designar os parâmetros de tarefas de interação. Com o ponteiro virtual os utilizadores conseguem manipular os objetos apontando para eles, sendo que a direção, a forma e os métodos que verificam os objetos selecionados são os parâmetros da tarefa de interação.

Ainda de acordo com J. Jung et al. (2014) [20] as técnicas egocêntricas existentes podem ser classificadas em três subcategorias diferentes que são baseadas nas suas características. As categorias são: manipulação direta, controlo físico e controlo virtual. A manipulação direta consiste em dispositivos ou técnicas que permitem ao utilizador interagir com os objetos virtuais usando movimentos intuitivos, como exemplo, temos os *Head mounted display* ou *HMD* que são dispositivos que são usados na cabeça do utilizador e que possuem um visor óptico e que permitem aos utilizadores visualizar o mundo virtual.

O controlo físico inclui dispositivos e técnicas como botões, botões deslizantes, marcadores, joysticks, ratos, etc. para conseguir manipular objetos virtuais através de controladores físicos. Estes têm vantagem de melhorar a sensação de presença dos utilizadores no ambiente virtual, mas muitas vezes não possuem mapeamentos naturais que facilitam a tarefa de interação.

Por fim o controlo virtual inclui todas as formas de um objeto que possa ser implementado como um controlador virtual. Como exemplo temos a técnica de interação chamada GO-GO [21] que faz com que o braço do utilizador cresça virtualmente de modo a que consiga alcançar e manipular objetos distantes.

2.3.2 Interações Excêntricas

O ponto de vista excêntrico é quando o utilizador está a interagir com o ambiente virtual de fora, utilizando pontos de vista não limitados aos utilizadores. Em outras palavras, as técnicas excêntricas não fazem com que os utilizadores se sintam totalmente imersos no ambiente virtual e dão a sensação de que eles não fazem parte da realidade virtual ao usar esta técnica. Dentro desta categoria, tal e qual às técnicas egocêntricas, existem três subcategorias.

A manipulação direta é composta por técnicas que interpretam gestos ou movimentos diretamente feitos pelo utilizador. Como exemplo, temos o *Scale-world grab* [22] que utiliza um método de escala de modo a que o utilizador tenha mais facilidade em executar as ações.

O controlo físico inclui técnicas que utilizam controladores físicos tangíveis como dispositivos de entrada. O utilizador consegue interagir, por exemplo, com uma réplica do ambiente em que se encontra, mas mais pequeno e tangível, para que consiga manipular objetos no ambiente em si.

Por último o controlo virtual inclui as técnicas com as quais os controladores virtuais que aparecem dentro do ambiente virtual ou os dispositivos ou métodos de controle estão escondidos do usuário. Como exemplo temos o dispositivo "CAVE" que já foi referido.

2.3.3 Dispositivos de realidade virtual

Antes de escolher qual o dispositivo de visualização e manipulação que iríamos utilizar, fizemos uma pesquisa de modo a decidir qual deles se encaixava melhor às nossas necessidades. Afim de perceber as vantagens e desvantagens de cada um, a tabela 2.3.3 ilustra bem as características mais importantes.

Nome	Mapeamento da cabeça	Resolução (Por olho)	Taxa de atualização	Campo de visualização	Tipo
Oculus Rift	Sim	1080x1200	90hz	110°	PC
HTC Vive	Sim	1080x1201	90hz	110°	PC
Samsung Gear VR	Sim	Mínimo: 1280x1440	Depende do dispositivo	110°	Mobile

Tabela 2.2: Tabela comparativa dos dispositivos VR

Além destes dispositivos existem muitos outros, no entanto iremo-nos focar somente nestes, dado que são os dispositivos de realidade virtual mais populares e por consequência os que têm mais recursos disponíveis.

O Samsung Gear VR é um dispositivo bastante flexível porque para poder funcionar só precisa de um smartphone que tenha o hardware necessário para renderizar o ambiente imersivo. Apesar deste dispositivo ser bem mais barato que o resto da concorrência, tem dois aspetos que fizeram com que não fosse possível usá-lo neste trabalho, que são o facto de que um smartphone não seria capaz de

processar toda a informação das proteínas e manter uma taxa de quadros aceitável e também porque para desenvolver controladores para a pessoa poder manipular as proteínas era bem mais complexo do que o resto dos dispositivos.



Figura 2.12: Samsung Gear VR, com um telemóvel

Tanto o Oculus Rift (figura 2.13) como o HTC VIVE são os dispositivos mais populares e usados atualmente, e as razões para isso são que os dois têm um hardware bastante bom e são fáceis de integrar nos jogos. Como se pode verificar na tabela 2.3.3 os dois são bastante parecidos no que toca as características gerais, no entanto o Oculus Rift não tinha controlares nas primeiras versões, somente o dispositivo para colocar na cabeça. Também a integração com os motores de jogos é mais complexa do que o HTC VIVE. Outro ponto positivo em relação ao Oculus Rift é o facto de que este foi o primeiro dispositivo a permitir que o utilizador se pudesse mover fisicamente e isso ser refletido no ambiente virtual, ou seja, o utilizador deixa de ser apenas um espectador e passa a estar realmente no mundo virtual.



Figura 2.13: Última geração do Oculus Rift com controladores.

O HTC VIVE (figura 2.14) permite que o utilizador esteja realmente dentro do mundo virtual dado que, além do capacete e comandos, existem também dois ou mais sensores infravermelhos que conseguem rastrear todos os movimentos feitos de um modo bastante rápido. Para rastrear o movimento da cabeça do utilizador, o capacete contém um giroscópio, um acelerómetro e um sensor de posição de laser que trabalham juntos para conseguir saber a posição da cabeça.



Figura 2.14: HTC VIVE com sensores e controladores.

Capítulo 3

Design de Jogo

3.1 Metodologia

Para a implementação do jogo foi tido em conta os vários motores de jogo existentes, sendo que aquele que decidimos usar foi o Unity, dado que tem bastantes vantagens em relação a outros como ter uma integração com o HTC VIVE muito boa e também porque temos experiência em usá-lo. Apesar de não ser o melhor para renderização molecular, dado que não lida bem em ter muitos objetos (milhares de átomos, que na verdade são esferas) na cena ao mesmo tempo, o que pode fazer com que fique abaixo de trinta quadros por segundo, no entanto, com algumas otimizações a nível da malha das esferas usadas consegue-se uma experiência a nível de fluidez bastante boa.

3.2 Arquitetura

Para a implementação deste trabalho foi seguida a arquitetura ilustrada na figura 3.1. Em termos de setup, instalação e configuração de hardware é bastante simples para poder correr o jogo, é preciso somente o sistema HTC Vive para se poder jogar não sendo preciso outro dispositivo qualquer.

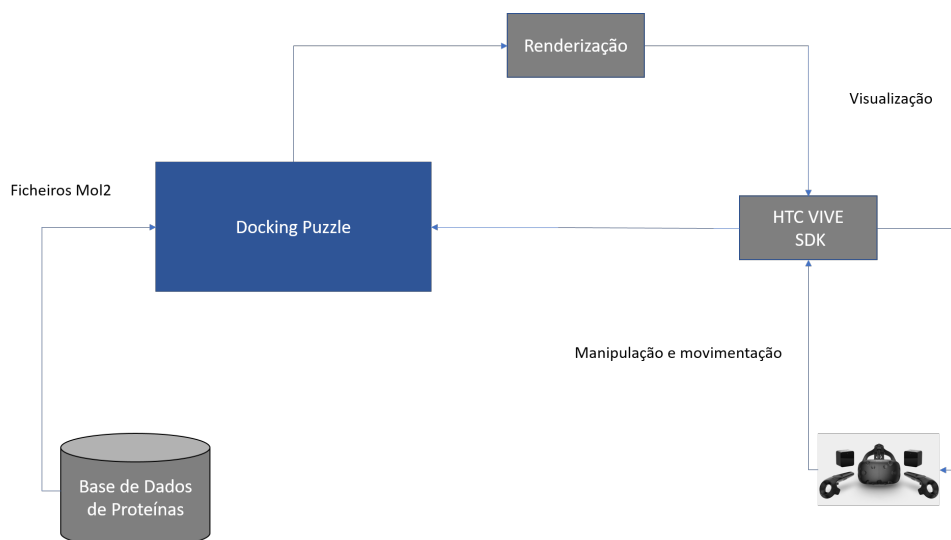


Figura 3.1: Arquitetura da solução

Para o funcionamento do jogo é necessário fornecer duas proteínas, o jogo aceita qualquer tipo de proteína no formato MOL2. Como mostra a figura 3.2, o conteúdo do ficheiro .MOL2 pode conter vários registos como *MOLECULE*, *ATOM*, *BOND*, *SUBSTRUCTURE* e *SET*. Dado que ficheiro pode conter mais do que uma molécula, existe o registo *MOLECULE* que serve para delimitar as propriedades de uma molécula. No registo *ATOM* tem as propriedades do átomo, sendo que as mais importantes são o tipo de átomo, que é dado na segunda coluna, as três colunas seguintes são as coordenadas x, y e z e na última coluna é dada a carga elétrica do átomo. Para a criação dos objetos tridimensionais que representam os átomos no Unity são necessárias estas três propriedades, sendo que o tipo do átomo serve para determinar o tamanho do mesmo, as coordenadas para a posição e a carga para se poder fazer cálculos para o resultado de interação entre as proteínas. O registo *BOND* representa a ligação entre os átomos, e a segunda e terceira colunas indicam os identificadores dos átomos. Apesar de que as ligações entre os átomos não são visíveis para o utilizador, elas são úteis quando for preciso fazer cálculos e também para a física do jogo.

```

@<TRIPOS>ATOM
  1  N      26.3980  -8.3980  57.0710  N.3    2  ARG2    -0.1231
  2  CA     25.5770  -7.1800  57.3350  C.3    2  ARG2     0.1694
  3  C      26.3750  -6.2670  58.2830  C.2    2  ARG2     0.2592
  4  O      27.1160  -6.7710  59.1080  O.2    2  ARG2    -0.2718
  5  CB     24.2870  -7.6340  57.9930  C.3    2  ARG2     0.0321
@<TRIPOS>BOND
  1  1  4  1
  2  5  2  1
  3  3  1  1
  4  1  2  1
  5  4  2  2

```

Figura 3.2: Exemplo do conteúdo de um ficheiro MOL2.

De seguida a cena é renderizada e enviada para o dispositivo de realidade virtual onde pode ser visualizada pelo utilizador. Sempre que o utilizador fizer um movimento com os braços e mãos ou se

movimente é enviado para o Unity de modo a que consiga processar os dados e renderizar novamente a cena para refletir os movimentos feitos por ele. Também sempre que o utilizador manipula as proteínas o Unity calcula o resultado da interação entre elas e renderiza de novo o jogo.

3.3 Implementação

Foram estudadas várias formas de implementar a visualização das proteínas, dado que as mesmas podem ser representadas tridimensionalmente de várias formas como é ilustrado na figura 3.3. De modo a que fosse mais fácil a visualização, manipulação e posteriormente o acoplamento, decidimos que um objeto mais completo, ou seja, sem espaços vazios (como aconteceria se usássemos a representação de *point-stick*) seria mais vantajoso para o utilizador. Então decidimos usar a representação das esferas de Van de Waals.

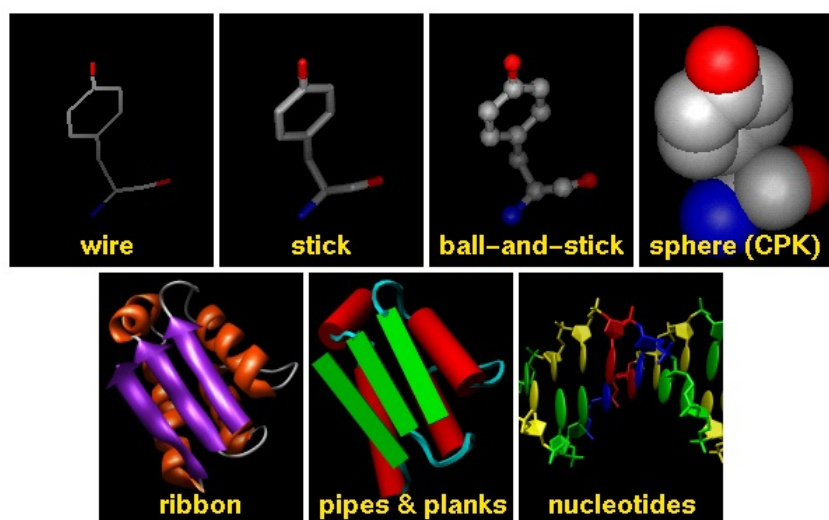


Figura 3.3: Representações gráficas de moléculas

A implementação começou com o desenvolvimento do motor para ler e analisar ficheiros .MOL2, que foi o tipo de ficheiro que melhor se adequava às nossas necessidades principalmente porque tem a representação das cargas de cada átomo, que é essencial para conseguirmos calcular o resultado dos acoplamentos. No início o objetivo foi ler um aminoácido (pequena parte de uma proteína) dado que era mais simples de testar se a leitura do ficheiro estava a ser bem gerada.

A parte mais complexa foi implementar o algoritmo de R. Sayle [23] para a criação das ligações entre os átomos, dado que tem bastantes regras de modo a conseguir aferir se um átomo, dentro do mesmo aminoácido, tem ou não alguma ligação com outro. Implementado o algoritmo, o aminoácido passou a ter uma representação tridimensional de "*point-stick*" corretamente gerada, e de modo a ter a certeza que tinha sido bem gerada foi comparada com outro software de visualização tridimensional bastante popular, o Avogadro [24].

A próxima fase foi determinar se se usaria uma física convencional ou molecular (através de um campo de forças molecular). A vantagem da física convencional é que os cálculos necessários para as colisões são mais simples e também porque já se encontra implementada pelo próprio Unity, o que

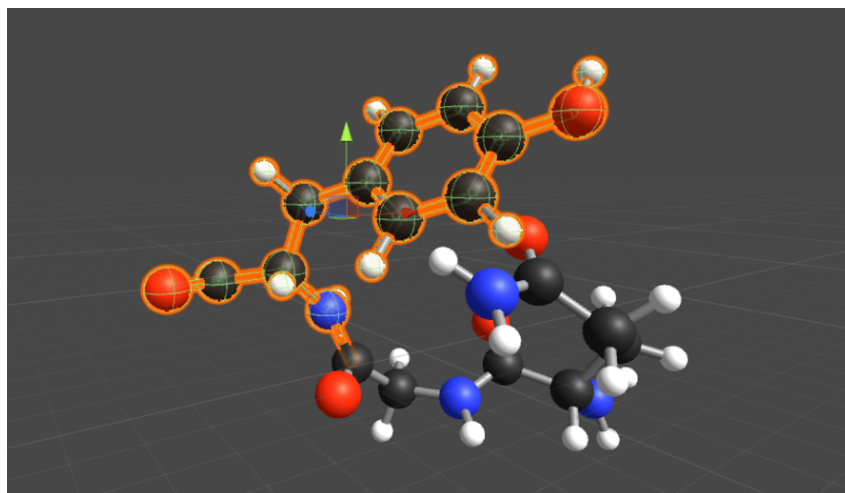


Figura 3.4: Primeiro aminoácido renderizado

faz com que o jogo fique mais fluído e menos propenso a ter pouca performance. Por outro lado, a física molecular, como o próprio nome indica, consegue representar melhor todas as forças envolvidas na interação entre as proteínas, como por exemplo as forças de repulsão e atração, o que não acontece com a física convencional. Apesar de ser a melhor escolha para o jogo existiam algumas dúvidas acerca da implementação um campo de forças e qual a performance dentro de um jogo, dado que o mesmo precisa de ser calculado em tempo real de modo a não perturbar o funcionamento do jogo.

De modo a conseguir testar se se poderia correr um campo de forças sem afetar em demasia a performance usámos uma biblioteca chamada OpenBabel [25], que além de conseguir fazer a conversão de quase todos os ficheiros de moléculas, tem a implementação dos mais populares campos de forças usados hoje em dia. Antes de usar algum dos campos de força, foi feita uma pesquisa para determinar qual o campo de força que se adequava mais ao nosso problema, decidimos que o GAFF (General Amber Force Field [26]) era o melhor para as nossas necessidades dado que é o mais indicado para o tipo de proteínas que iremos utilizar.

Depois de implementado o código necessário para usar o OpenBabel [25], verificámos que o movimento com o campo de forças usado estava muito responsivo e bastante aproximado à realidade. A parte do motor de jogo estava completa, no entanto ainda faltava a parte de ler proteínas com mais de mil átomos e otimizar as malhas dos objetos tridimensionais de modo a melhorar a performance. Para otimizar as malhas foi utilizado um software de modelação 3D para criar uma esfera com muito menos vértices do que a malha primitiva usada no Unity.

Quando se passou a usar uma proteína, com mais de mil átomos, ocorreu o problema que já tínhamos referido em cima que foi a questão da má performance em proteínas usando o campo de forças molecular. A partir deste ponto percebemos que o problema só iria piorar dado que a proteína usada era das mais pequenas, e de modo a solucionar este problema tentámos de variadas maneiras melhorar a performance, mas sem sucesso, o que nos levou a voltar a usar o motor de física do Unity para a interação das proteínas e usar somente o campo de forças para o cálculo do resultado da interação, que pode ser calculada em tempo real.

Terminada a parte do motor do jogo, começamos a pensar na interação e interface do jogo, como já

foi mencionado, o jogo tinha de ter uma interface simples e ser fácil de interagir.

Para a interação com a proteína optamos por seguir com a técnica de interação egocêntrica por meio de manipulação direta dado que permite ao utilizador realizar movimentos intuitivos e não precisa de aprender nada, além disso esta técnica permite ao utilizador executar tarefas que requerem boa precisão.

As outras técnicas foram descartadas porque não se adequavam exatamente ao que nós achámos que o utilizador iria querer (figura 3.5).

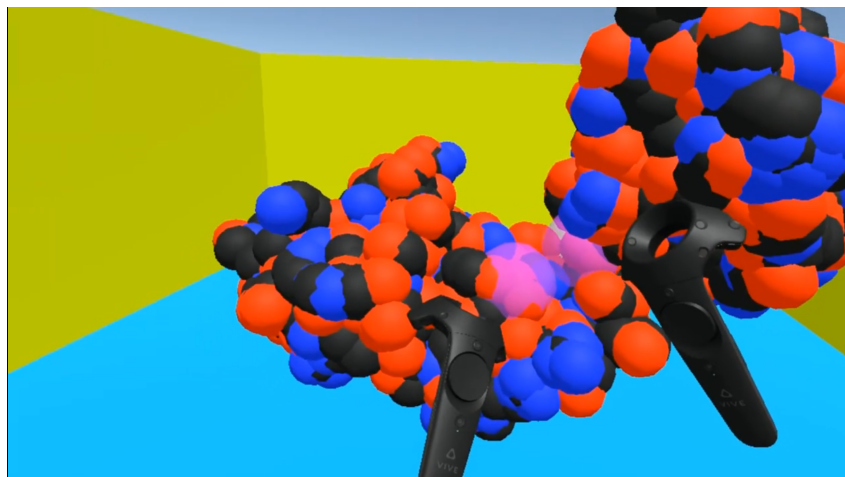


Figura 3.5: Manipulação das proteínas

No que toca à interface no início (figura 3.6) pensámos em adicionar alguma informação de uma maneira mais divertida e com uma ajuda simples.

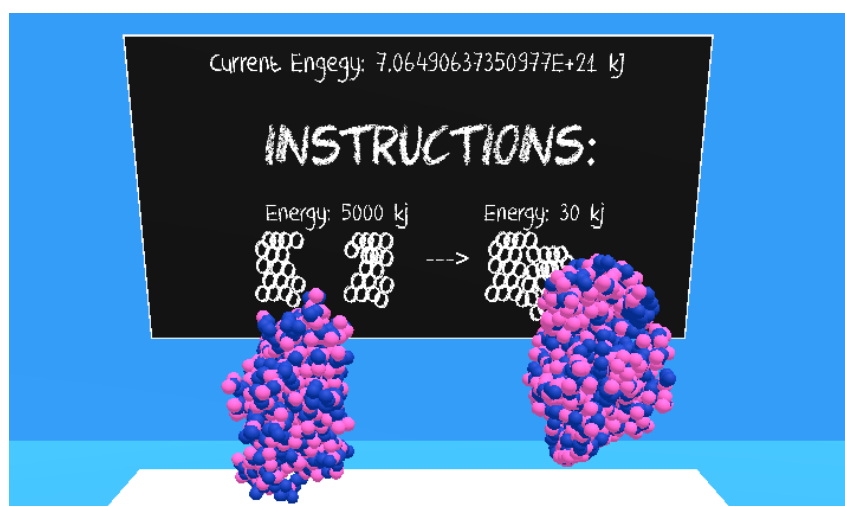


Figura 3.6: Interface inicial do jogo.

No entanto, experimentando esta interface em realidade virtual vimos que não só não ajudava como atrapalhava a visualização das proteínas, então decidimos não adicionar demasiada informação para que o utilizador se foque e não fique distraído com muita informação. Assim a interface ficou somente com um "resultado" que é o resultado atual da interação entre as duas proteínas e o melhor resultado conseguido pelo utilizador. Além disso, afim de ajudar o utilizador a manter a noção de onde é que obteve melhor resultado até agora figura 3.7, foi criada em tempo real uma esfera semitransparente nos

sítios onde o utilizador obteve melhor resultado.

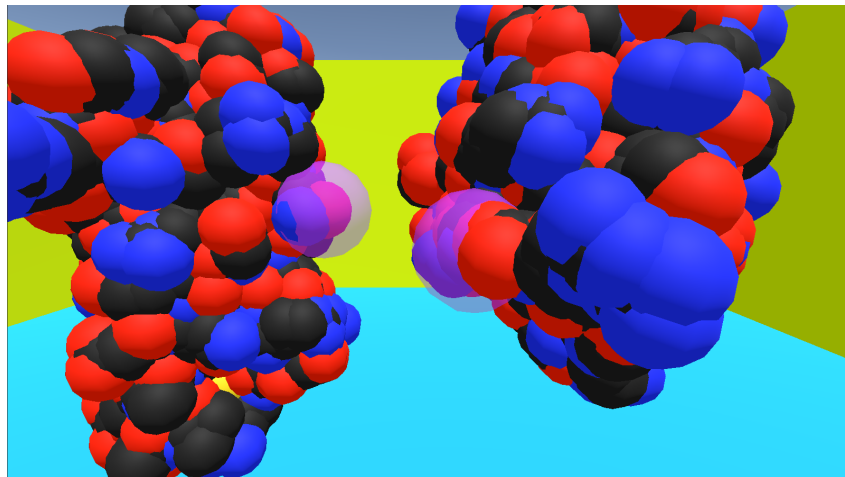


Figura 3.7: Esfera cor-de-rosa semitransparente que indica a zona do melhor resultado.

Para conseguirmos exemplos reais de proteínas que são estudadas na forma como interagem umas com as outras usámos um benchmark onde tem tabelas [27] de várias proteínas. Neste projeto escolhemos duas proteínas mais simples de modo a conseguir demonstrar e fazer os testes mais facilmente, dado que proteínas mais complexas podem ter mais de dez mil átomos o que iria dificultar a visualização e manipulação das mesmas.

3.4 Protótipo

O primeiro protótipo foi criado quando se começou a ler proteínas e com uma implementação básica de manipulação através do rato, para que se pudesse testar antes de enriquecer o código com a implementação do HTC VIVE. Neste protótipo foi possível testar o jogo para problemas com performance e outros possíveis bugs, principalmente com uso da física para a interação das proteínas. Além do mais, também se fez alguns ajustes no tamanho dos átomos que constituem a proteína de modo a que não ficasse muito grande, impedindo que o utilizador conseguisse ver as duas proteínas ao mesmo tempo. A interação nesta fase ainda não era o foco, dado que não interessava melhorá-la porque posteriormente iríamos implementar a manipulação com recurso aos comandos do HTC VIVE.

O segundo protótipo gerado já contava com a implementação do HTC VIVE. Com este protótipo o objetivo foi perceber o que era preciso melhorar em termos de interação e visualização antes de começar com os testes de utilizador. No caso da manipulação, foi implementado com recurso a um método egocêntrico de manipulação direta onde o utilizador tinha de literalmente encostar o comando à proteína que pretendia manipular e pressionar um botão de modo a que pudesse agarrar a mesma e posteriormente movimentá-la de forma intuitiva, como este método de manipulação nos pareceu bastante fácil de usar e fluído, decidimos usá-lo para os testes com utilizadores profissionais.

A interface foi um processo mais complexo de ajustar dado que, ao contrário de um monitor em que o utilizador se consegue afastar ou aproximar do ecrã, não se pode simplesmente usar texto e outros elementos que sigam a movimentação da cabeça do utilizador ou que estejam perto de mais do mesmo porque se corre o risco de que o mesmo não consiga visualizá-los porque ficam desfocados dada a distância a que estão dos olhos.

A solução para este fenómeno foi criar uma interface que não se movimenta de acordo com a cabeça

do utilizador, mas sim que fique num sítio específico da cena e que o utilizador consiga ver sempre que assim o desejar, mas que ao mesmo tempo não o faça distrair ou atrapalhar nas ações que tem de fazer.

3.5 Protótipo final

O protótipo final foi conseguido a seguir à realização dos testes com utilizadores. Depois de processar as sugestões, comentários e críticas ao jogo, foram implementados os ajustes que decidimos que eram necessários para corrigir as falhas e também para melhorar aspetos do jogo que ainda não estavam corretos, principalmente no que toca à interface.

A interface para um ambiente imersivo tem vários aspetos que têm de ser tomados em conta de modo a que não afete a jogabilidade, como por exemplo, o texto ficar atrás ou a frente dos objetos que o utilizador pretende visualizar, e no nosso caso, manipular. De modo a resolver este problema foi melhorado o posicionamento do resultado e do melhor resultado para uma posição onde o utilizador conseguisse ver sempre que quisesse, mas sem atrapalhar o jogo.

Depois de implementar todas as sugestões, que achámos boas para o jogo, e corrigir falhas ficou pronto o protótipo final (figura 3.8).

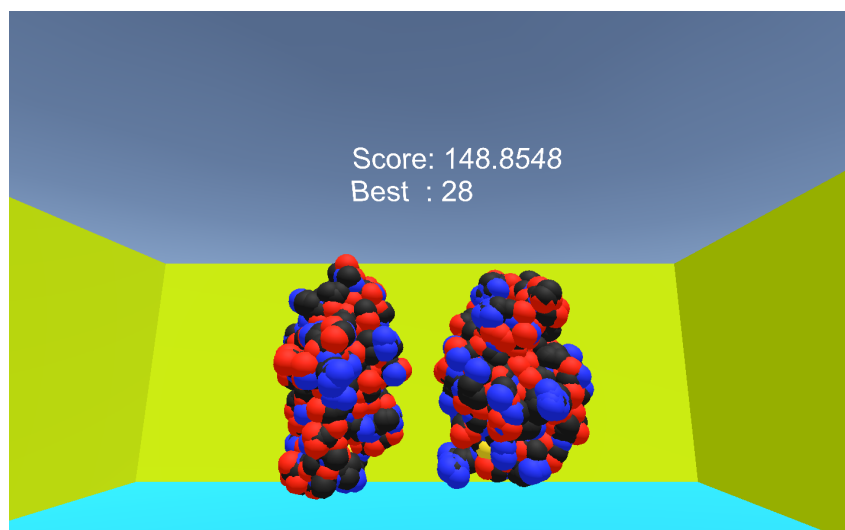


Figura 3.8: Protótipo final.

Capítulo 4

Avaliação

Neste trabalho existiu uma fase de testes, com utilizadores alvo do jogo, onde foram registados todos os comentários recebidos durante e após a realização do mesmo.

Estes testes constituem uma fonte bastante rica para receber críticas, comentários e sobretudo sugestões sobre as características que nós nos focámos mais do jogo, como a manipulação das proteínas e a interface do mesmo. Por forma a receber uma quantidade de informação relevante grande decidimos realizar estes testes somente com utilizadores profissionais na área da Biologia, isto evita que tivéssemos de introduzir mais elementos na interface e outro tipo de ajudas durante o jogo para explicar o que eram átomos, aminoácidos, proteínas e por assim adiante.

Em seguida iremos descrever mais detalhadamente os utilizadores-alvo do nosso trabalho, que tipo e que testes realizámos, que tipo de questionários foram realizados e as métricas usadas para conseguir avaliar o trabalho.

4.1 Utilizadores

Os utilizadores escolhidos para realizar os testes foram utilizadores profissionais na área da Biologia como Bioengenharia, Biotecnologia e Engenharia Biológica e Biomédica como mostra a figura (figura 4.1), sendo que fizemos os testes com sete profissionais.

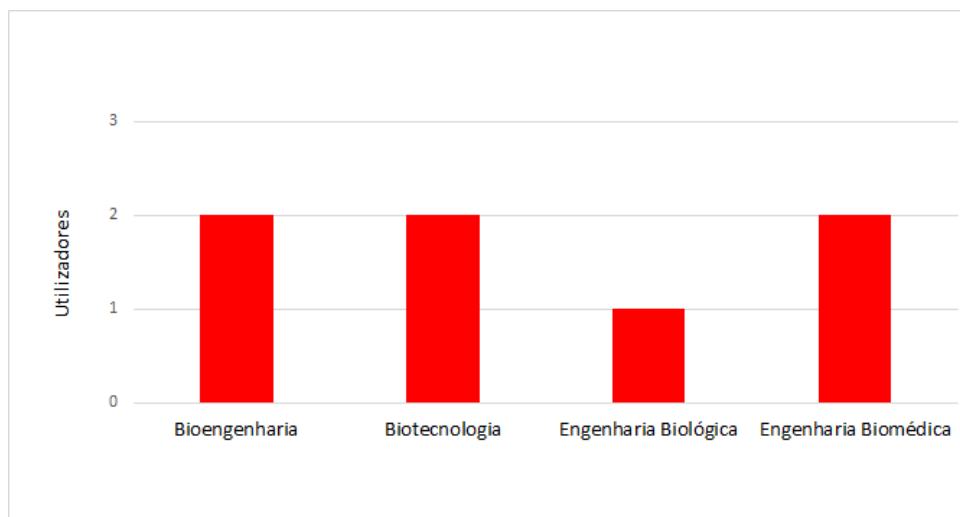


Figura 4.1: Área profissional dos utilizadores.

Todos estes utilizadores são profissionais e tinham mais de um ano de experiência como mostra a figura 4.2.

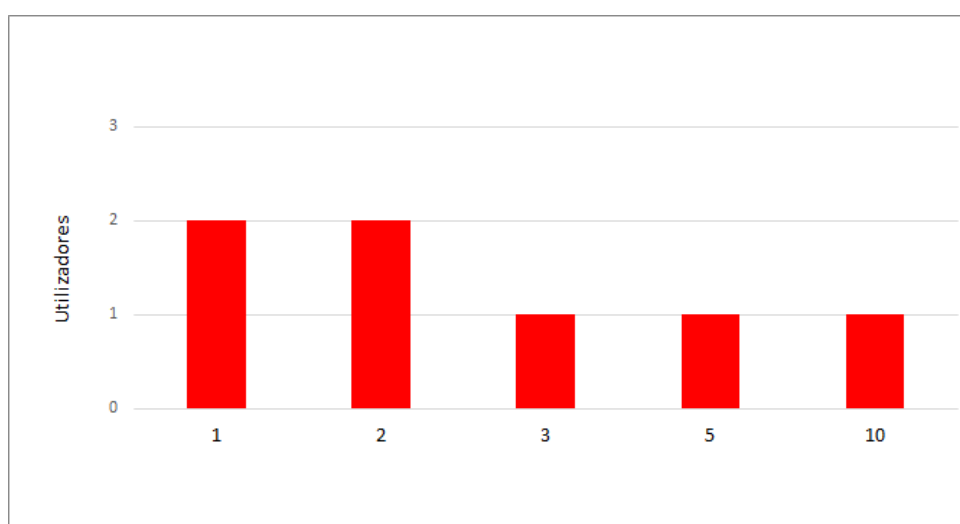


Figura 4.2: Experiência na área da Biologia dos utilizadores em anos.

A decisão de escolher somente profissionais de Biologia, como referido a cima, surgiu dado que nos queríamos focar somente na parte de visualização, interface e manipulação e de modo a receber somente comentários sobre esse aspeto precisávamos de pessoas que já tivessem uma boa base de conhecimento sobre os átomos, aminoácidos e proteínas, assim conseguimos fazer com que os utilizadores se foquem mais nos aspetos referidos em cima. Isto também faz com que a interface pudesse ficar bastante minimalista ao invés de fornecer demasiada informação, que para os profissionais, seria desnecessária.

Apesar de serem utilizadores profissionais só alguns deles é que tiveram alguma experiência com realidade virtual e manipulação em ambiente imersivo como consta na figura 4.3. Outro foco da visualização foi também a preocupação das cores a serem usadas de modo a que pessoas com daltonismo não tivessem que se esforçar para ver o que quer que seja. Apesar de que nos nossos testes não existiam utilizadores com qualquer grau de daltonismo, decidimos usar uma cor para o fundo bastante diferente das cores dos átomos de modo a criar um bom contraste.

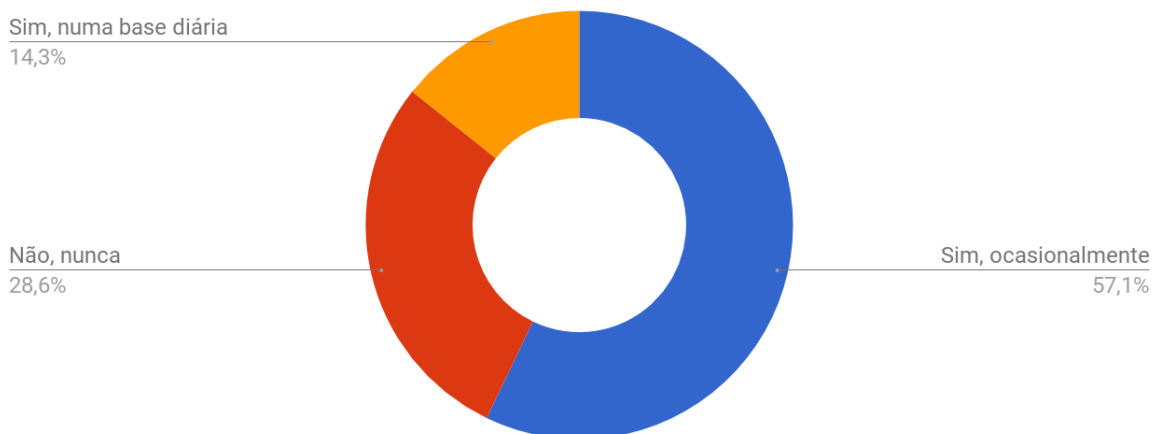


Figura 4.3: Experiência dos utilizadores com dispositivos de realidade virtual.

Cerca de metade dos utilizadores que tinham experimentado algum tipo de realidade virtual (figura 4.4), também tinham já jogado algum tipo de jogo, principalmente puzzles e ação.

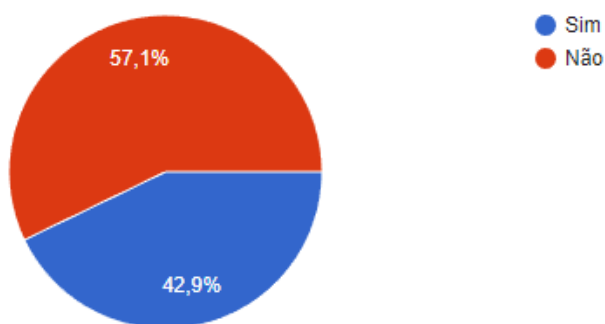


Figura 4.4: Utilizadores que jogaram algum jogo em VR.

4.2 Tarefas

Antes de começar o procedimento para os testes foram dadas pequenas instruções e informações, se necessárias, individualmente a cada utilizador. A informação neste caso foi falar um pouco do objetivo

do trabalho e dos testes que se iam realizar e também, se o utilizador em causa não conhecesse o problema do acoplamento de proteínas, explicar brevemente de que se tratava e por consequência explicar as mecânicas do jogo.

Os testes foram feitos para que pudéssemos reter a maior quantidade de informação de modo a que pudéssemos incorporar no jogo e melhorá-lo.

A primeira tarefa que foi pedida ao utilizador para realizar foi para se ambientar com os óculos e os controladores do HTC VIVE. Para isso criámos um nível onde não havia qualquer objetivo se não aprender a movimentar-se dentro do jogo e manipular as proteínas.

Para isso foi pedido ao utilizador que se pusesse num ponto específico da sala de modo a que quando o jogo começasse ele conseguisse ver as duas proteínas afastadas dele. Assim que começasse era suposto a pessoa caminhar até próximo das proteínas e começasse a manipulá-las. Este teste teve uma consequência prática que não foi planeada, mas que, no entanto, todas as pessoas que testaram fizeram a mesma pergunta "E agora como é que consigo agarrar as proteínas?", iremos discutir o porquê na secção seguinte. Todos os utilizadores tiveram cinco minutos para perceber como manipular as proteínas e também para perceber se não tinham qualquer problema como enjoos ou vertigens.

Tendo os utilizadores se ambientado às mecânicas do jogo, passámos então à tarefa mais interessante tanto para o utilizador quanto para nós, dado que nesta tarefa é que queríamos estar mais atentos aos comentários por eles proferidos.

A segunda tarefa consistiu em tentar acoplar duas proteínas uma à outra de modo a que conseguissem chegar a um resultado mínimo de 20 de energia num tempo máximo de 10 minutos. Durante estes dez minutos tentámos sempre que o utilizador falasse e explicasse o que estava a tentar fazer. Nos primeiros testes percebemos que os utilizadores ficavam um pouco confusos com o que realmente era preciso fazer para que o acoplamento gerasse um bom resultado, dado que o mesmo era muito instável. Para que isso não acontecesse explicamos um pouco mais no início dos testes a questão de ter de experimentar várias posições e que também havia um indicador de melhor resultado para o ajudar a escolher uma zona da proteína que produzia os melhores resultados.

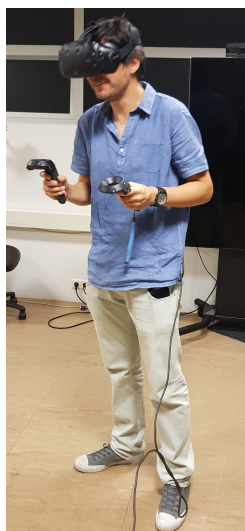


Figura 4.5: Utilizador durante os testes.

4.3 Feedback

De modo a recebermos mais comentários depois do jogo, foi realizada uma pequena entrevista composta de cinco perguntas, que achamos que fez com que o utilizador tivesse de refletir um pouco para responder, de modo a que tivéssemos ainda mais elementos de validação sobre o jogo.

No final foi ainda pedido aos utilizadores que respondessem a uma série de perguntas relacionadas principalmente com a manipulação dentro de jogo, facilidade e fluidez do jogo num questionário. De modo a não permitir que o utilizador pudesse dar respostas neutras, foram feitas perguntas usando o método de escala Likert 6 onde o mesmo fornece uma resposta numa escala entre 1 e 6, que corresponde a não concordar de todo a concordar totalmente. Tendo todas as perguntas um espaço para o utilizador pormenorizar as respostas e também para dar sugestões. As respostas e resultados destes questionários vão ser discutidas na secção 5.

Capítulo 5

Resultados

Os resultados apresentados aqui são fruto dos testes com utilizadores profissionais na área da Biologia, como explicado no capítulo anterior.

5.1 Características gerais do jogo

Para determinar se o utilizador gostou da experiência de jogar foi feita logo de início a pergunta se os mesmos acharam que o jogo tinha sido fluído, ou seja, se na experiência de manipular e visualizar as proteínas tinham tido algum problema para conseguir resolver o desafio. De acordo com a figura 5.1 pode-se ver que todos os utilizadores concordaram que o jogo teve uma boa fluidez, sem problemas de maior.

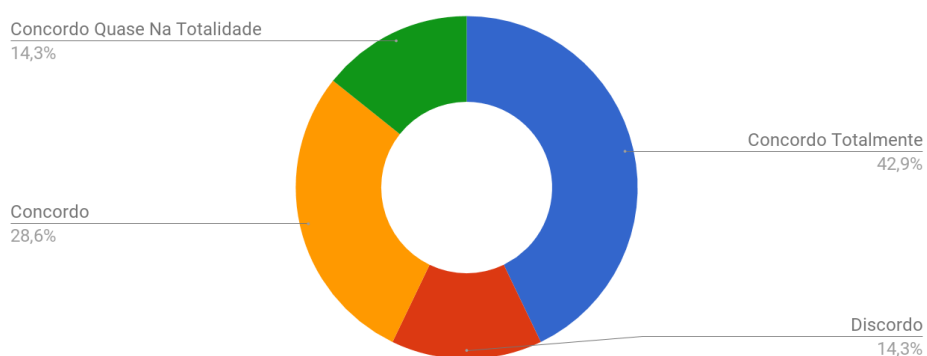


Figura 5.1: Respostas à questão se o jogo tinha sido fluído.

Como foi mencionado anteriormente, o problema que foi proposto aos utilizadores tratava-se de um exemplo mais fácil de acoplamento de proteínas devido ao seu tamanho, mas que no entanto a posição para que o mesmo tivesse um resultado abaixo de 20 era mais difícil de achar. No entanto como mostra a figura 5.2, mesmo com a posição um pouco difícil de encontrar, todos os utilizadores acharam que o acoplamento foi de certo modo fácil de resolver ou aproximar-se ao resultado 20 (que foi o valor que propusémos aos utilizadores como mínimo para cumprir o desafio).

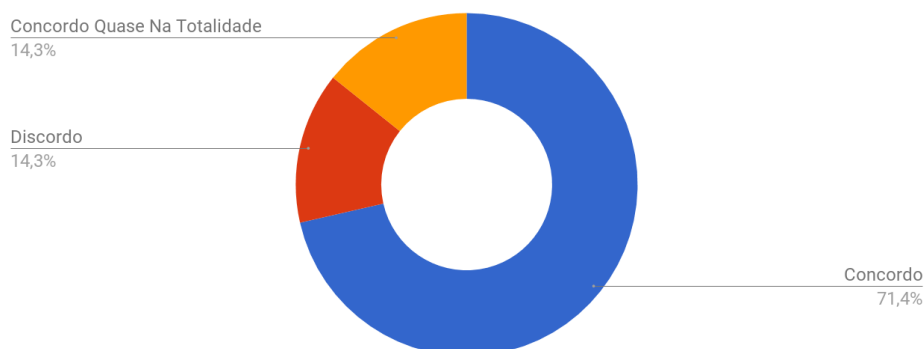


Figura 5.2: Respostas à questão se o nível foi fácil de resolver.

Tentámos ainda perceber se o utilizador, devido ao movimento que possa ter feito ou mesmo só pelas cores e cena usadas, teve algum tipo de má disposição ou vertigens. Isto é uma preocupação para jogos que usam realidade virtual dado que se o jogo provocar dor de cabeça, vertigens ou até "motion sickness" que significa que os utilizadores não vão poder jogar durante muito tempo ou até mesmo não jogar de todo dado que prova má disposição.

Assim, foram feitas duas perguntas de modo a que o utilizador comente se teve ou não algum tipo de fadiga e/ou se teve má disposição. Na figura 5.3 pode se constatar que somente um utilizador se sentiu um pouco mal disposto depois de jogar os 15 minutos seguidos, enquanto que o resto não teve qualquer má disposição. Quanto à fadiga, nenhum dos utilizadores ficou cansado depois de jogar.

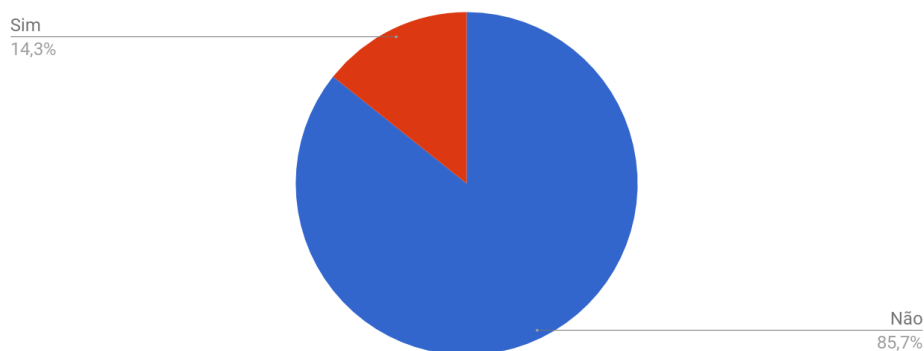


Figura 5.3: Respostas à questão se o utilizador teve alguma má disposição.

Devido à interface minimalista do jogo ficámos com dúvida se o utilizador saberia ou não se tinha resolvido o problema e também pelo facto de que o jogo não ter um fim predefinido dado que não existe um resultado absoluto. Para isso perguntamos aos utilizadores se acharam que tiveram sucesso em resolver o problema (figura 5.4). Como se pode ver os utilizadores acharam que sim mas com algumas dúvidas, também porque não existe nenhum feedback de que tenham resolvido por completo.

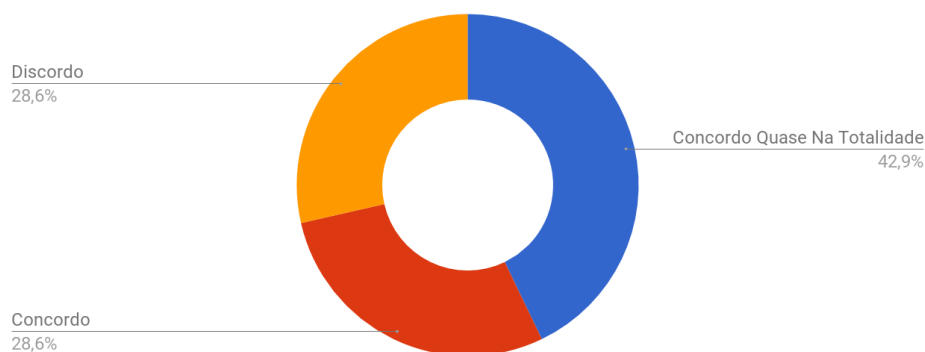


Figura 5.4: Respostas à questão se o utilizador pensa que resolveu o puzzle com sucesso.

De referir que todos os utilizadores que fizeram as tarefas conseguiram chegar no mínimo ao resultado de 20, o que nos deu uma boa perceção de que o jogo estava fácil de jogar e que para achar a posição não era muito complexo. Uma outra nota que um dos utilizadores referiu foi que a experiência não tinha sido completamente fluída dado que as proteínas, devido às forças da física do motor de jogo, por vezes saíam do alcance do utilizador fazendo com que se tivesse de reiniciar para continuar a jogar. Este problema foi resolvido usando uma bounding-box à volta da área onde o utilizador estava a manipular as proteínas.

5.2 Interface e Visualização

Em relação à interface e visualização do jogo, os utilizadores foram inquiridos sobre vários aspetos como posição dos textos da interface, cores e tamanho das proteínas. De um modo geral todas as perguntas que foram feitas obtiveram comentários positivos, o que indica que a direção que tomámos foi acertada.

Para que o utilizador consiga analisar bem a proteína e os seus átomos achámos necessário ajustar o tamanho dos mesmos para que de início a pessoa conseguisse ver bem as duas proteínas e só posteriormente pudesse aproximar-se e ver em detalhe algum aspeto que quisesse. Como mostra a figura 5.5, todos os utilizadores concordaram que o tamanho dos átomos que visualizaram era adequado para aquelas proteínas. De ressaltar que se a proteína tivesse mais átomos, como por exemplo, cinco ou seis mil átomos poderia ter sido preciso diminuir um pouco o raio dos mesmos de modo a que se conseguisse ver o detalhe todo dos átomos.

Outro fator importante quando se pretende fazer acoplamento de proteínas é o facto de ter toda a informação disponível, seja por meio da interface ou por outra representação onde o utilizador consiga entender. Nós decidimos dar aos átomos a cor de como são representados em todos os programas de visualização tridimensional de moléculas, isto faz com que os utilizadores profissionais consigam extrair informação sobre de que forma é que um átomo interage com outro, mais concretamente se têm forças de repulsão ou atração, sendo que convém pôr mais próximo os átomos que se atraíam e mais longe os que se repelem. Para isso queríamos saber se fazia sentido ter ou não outro mapa de cores para as proteínas, como por exemplo, um gradiente de cores consoante o átomo tem carga positiva ou negativa (figura 5.6).

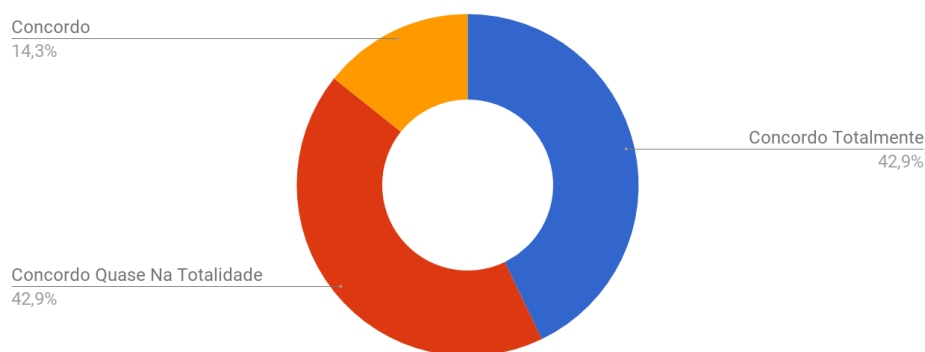


Figura 5.5: Respostas à questão se as proteínas tinham um tamanho aceitável para as visualizar corretamente.

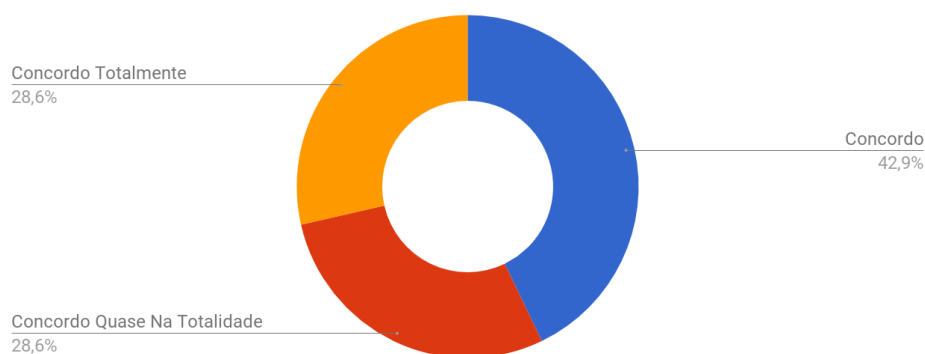


Figura 5.6: Respostas à questão se um mapa de cores nos átomos era benéfico.

Nos vários programas para visualização de proteínas em três dimensões existem variadas opções para a renderização dos mesmos, como *point-stick*, *cartoon*, *wireframe*, *Van der Walls*. A representação das proteínas é bastante importante para que o utilizador consiga mais facilmente acoplar as proteínas e para isso achámos que uma representação de Van de Walls era a melhor para este jogo dado que cada átomo tem um raio específico, o que faz com que a visualização seja mais realística, e também faz com que a proteína pareça completa, ou seja, sem zonas vazias. Todos os utilizadores concordaram também que esta representação faz bastante sentido como mostra a figura 5.7.

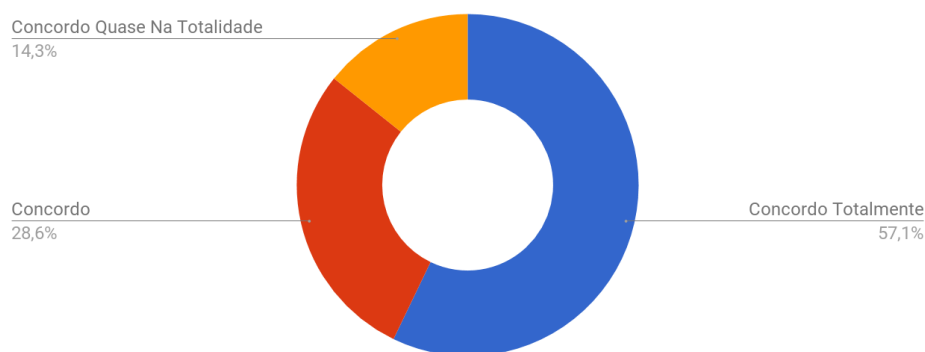


Figura 5.7: Respostas à questão se a representação dos átomos é adequada.

Dado que a interface que o jogo tem é bastante minimalista no sentido em que oferece somente o resultado e o melhor resultado ao utilizador, queríamos saber se os utilizadores achavam que era preciso mais alguma informação ou não, de modo a facilitar o acoplamento das proteínas. Nós não incluímos mais nada na interface, como foi explicado em cima, para evitar um grande aglomerado de informação na cena. De acordo com a figura 5.8 os utilizadores acharam que a informação dada era o suficiente para resolverem o problema.

No entanto houve bastantes sugestões para que, quando o utilizador obtivesse um novo melhor resultado, houvesse algum tipo de feedback para que o utilizador soubesse, dado que só atualizávamos o melhor resultado na interface. A sugestão foi introduzir algum tipo de aviso sonoro ou até um flash para que a pessoa se apercebesse de que tinha chegado a um novo resultado, no entanto achamos que o aviso sonoro era a melhor opção dado que o flash poderia afetar pessoas com epilepsia.

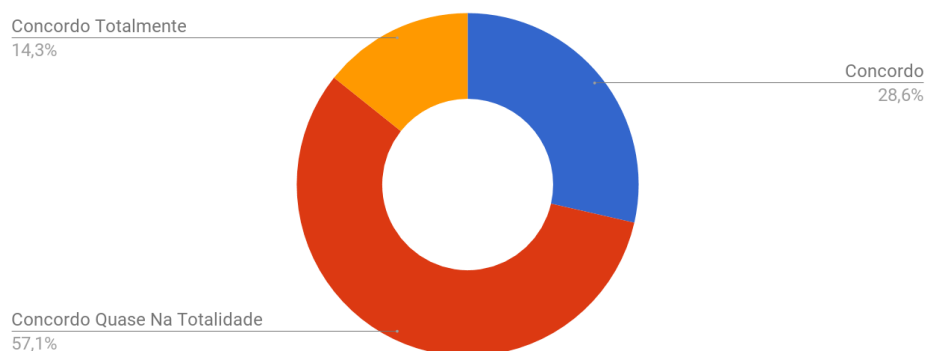


Figura 5.8: Respostas à questão se a interface continha informação suficiente para resolver o problema.

De modo a conseguir ajudar um pouco o utilizador, mesmo sendo profissionais, implementámos um indicador de melhor resultado. Isto tem o intuito de fazer com que o utilizador saiba em que sítio específico é que conseguiu o seu melhor resultado até aquela altura e também em que área é mais provável haver o melhor resultado do acoplamento, ou seja, serve como uma guia para ajudar o utilizador.

De acordo com os utilizadores (figura 5.9) esta funcionalidade é bastante importante para que não se percam durante a interação, porque ao fim de algum tempo pode-se tornar difícil saber especificamente em que áreas das duas proteínas é que se encontra o melhor resultado. Apesar de todos terem concordado que a funcionalidade é útil, houve um comentário de que a esfera usada pode-ser distrativa em algumas ocasiões.

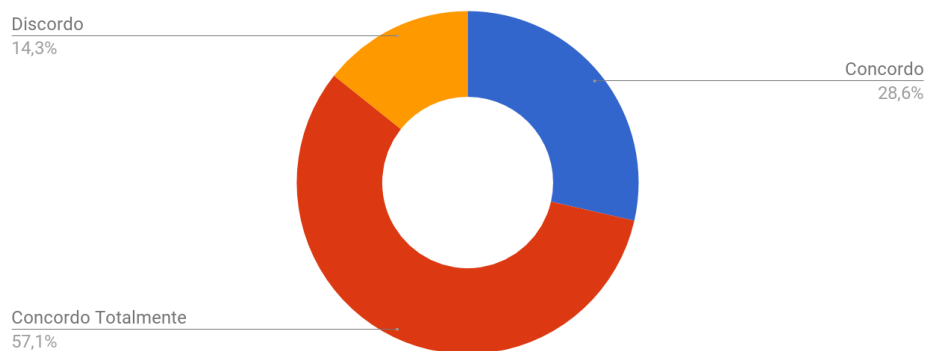


Figura 5.9: Respostas à questão se o indicador é útil para resolver o problema.

5.3 Manipulação

Quanto mais intuitivos os movimentos que o utilizador tem de fazer, mais fácil será a manipulação, porque não precisa de aprender novos movimentos de braços e mãos, ou seja, para conseguir agarrar algo é preciso estar perto do objeto, onde o braço e mão consiga alcançar, e consegue-se agarrar com a mão. Isto é precisamente o mesmo que se quer que a pessoa faça no jogo, comece numa posição afastada das proteínas, de modo a que não fique em cima das mesmas, e depois caminhe até elas e comece a interagir.

A parte de caminhar até as proteínas nenhum utilizador percebeu que poderia fazê-lo, talvez por falta de explicação, experiência com dispositivos de realidade virtual ou porque pensavam que se poderia agarrar na proteína de longe, poderia-se ter dado mais contexto no jogo de modo a que o utilizador percebesse logo que poderia ir até a proteína.

No entanto, de modo a perceber se os utilizadores ficaram satisfeitos com os movimentos que tiveram de fazer, fizemos mais algumas questões. O movimento de translação da proteína, ou seja, do momento em que o utilizador agarra a proteína até que a larga é bastante importante que seja fluído. Todos os utilizadores (figura 5.10) concordaram que a manipulação do jogo foi fácil de realizar e que foi bastante fluído sem nenhum problema de performance ou outro tipo.

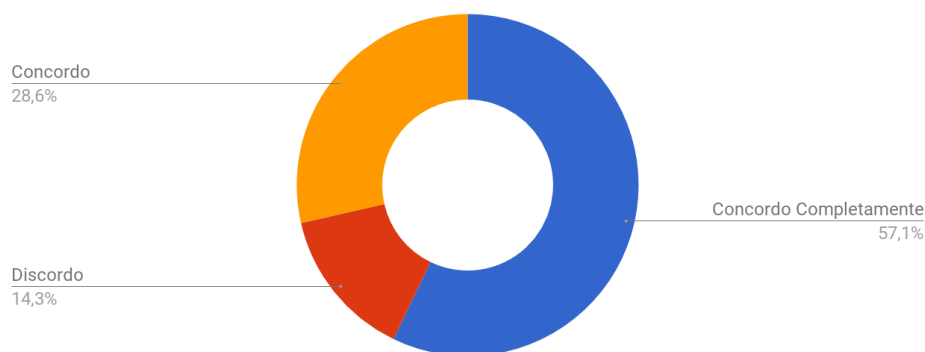


Figura 5.10: Respostas à questão se o movimento de translação da proteína é fácil de fazer.

Para suportar a rotação da proteína pensámos em algumas técnicas de modo a facilitar este movimento ao utilizador, mas o que decidimos foi usar a rotação total do pulso, ou seja, o utilizador pode rotacionar a proteína até um ângulo máximo permitido pela rotação do pulso. Isto pode não ser muito bom porque o utilizador para conseguir uma rotação em 360° graus teria de rodar duas vezes a proteína, mas que no entanto, considerámos que a rotação realizada desta forma é mais aproximada ao que estamos habituados e, mais importante ainda, é bastante preciso na hora de rotacionar, o que ajuda bastante durante a interação entre as proteínas. Como mostra a figura 5.11, a maior parte dos utilizadores concordaram que o movimento de rotação das proteínas foi bastante fácil de efetuar.

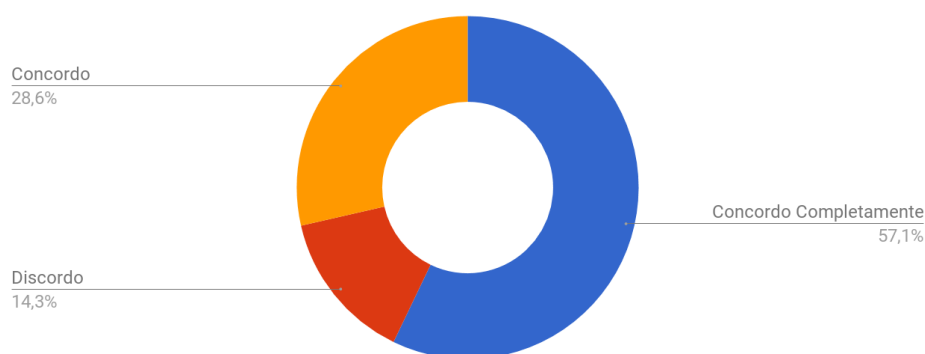


Figura 5.11: Respostas à questão se o movimento de rotação da proteína é fácil de efectuar.

Durante as entrevistas tivémos comentários bastante relevantes. Um ponto bastante importante tem a ver com o facto de que todos os utilizadores acharem que esta solução é bastante interessante no sentido em que não irá substituir qualquer forma atual de fazer acoplamento de proteínas, no entanto, é importante caso o profissional queira descobrir uma posição inicial melhor para fornecer ao algoritmo para que realize a totalidade do acoplamento entre proteínas. Outro fator que nos entusiasmou foi o fato de que as pessoas conseguiam sentir quando é que perdiam a sensação de estar a agarrar na proteína, o que é muito interessante porque conseguimos fazer com que o utilizador se sinta que está mesmo dentro de um mundo virtual. Além disso, demonstra claramente que esta técnica de manipulação é superior ao uso de qualquer técnica com o rato em objetos 3D.

5.4 Discussão

Depois de feita a avaliação tanto dos questionários como das entrevistas, onde o utilizador que testou o protótipo teve oportunidade de falar mais sobre a experiência que realizou, detetamos vários aspetos que precisavam de ser melhorados principalmente na interface. Em específico a posição e o tamanho da interface é bastante importante quando estamos a desenvolver para realidade virtual dado que, ao contrário de um monitor, a interface não pode estar fixa numa posição do ecrã pois o utilizador iria ter bastante dificuldade em conseguir lê-la dado que os olhos do mesmo muito próximos do ecrã.

No entanto, de um modo geral a maioria dos utilizadores gostou bastante da experiência de manipular as proteínas e acoplá-las, sobretudo dado que a realidade virtual permite ao utilizador que se concentre mais e que, de uma maneira mais fácil, consiga manipular as proteínas como quiser. Além disso, consegue mais facilmente analisar detalhes na proteína que não conseguiria usando um monitor.

Capítulo 6

Conclusão

Neste trabalho foi feita uma análise às soluções existentes e desenvolvida uma solução para ajudar a resolver o problema do acoplamento de proteínas para que seja possível ser jogado num ambiente imersivo, no qual se obtém uma experiência muito mais natural e intuitiva do que usando métodos tradicionais como o uso de rato e/ou teclado.

Com a implementação do jogo em ambiente imersivo, conseguimos fornecer uma forma mais prática para auxiliar o processo de acoplamento de proteínas, contribuindo para o melhoramento da experiência dos utilizadores. Dos utilizadores que realizaram os testes com o jogo criado, todos concordaram que é uma experiência bastante positiva e mostraram satisfação de poder realizar o acoplamento através de realidade virtual, permitindo aos mesmos uma experiência o mais realista possível.

Para concluir, o objetivo deste trabalho foi conseguido através da criação do jogo em ambiente imersivo e responde aos desafios existentes do acoplamento de proteínas. Este trabalho consegue dar aos utilizadores uma experiência mais cómoda e próxima da realidade, aumentando a eficiência do processo e fornecendo uma nova forma de auxiliar o problema do acoplamento de proteínas.

6.1 Trabalho futuro

- **Melhorar o cálculo da pontuação** - Neste momento a função usada para o cálculo do resultado usa a diferença de posições entre as duas proteínas, em que este é comparado com o acoplamento nativo que é retirado dos benchmarks já existentes. Para que o jogo seja mais previsível e mais realístico convém adicionar suporte a funções baseadas nos campos de força moleculares.
- **Adicionar ajudas para utilizadores não experientes** - De modo a auxiliar os jogadores que não sejam profissionais na área é preciso adicionar informação adicional, como por exemplo, nome dos átomos e ajuda ao longo do jogo, de modo a que percebam tudo o que necessitam para conseguirem jogar.
- **Otimizar o jogo** - Para que se consiga renderizar proteínas com elevada complexidade é necessário que haja um trabalho de otimização mais elevado para que o jogo continue fluído, também será necessário ajustar parâmetros de interface e o próprio tamanho dos átomos de modo a que a proteína não ocupe demasiado espaço na cena.

Bibliografia

- [1] I. Hashmi and A. Shehu, "Hopdock: A probabilistic search algorithm for decoy sampling in protein-protein docking," *Proteome science*, vol. 11, no. 1, p. S6, 2013.
- [2] D. Levine, M. Facello, P. Hallstrom, G. Reeder, B. Walenz, and F. Stevens, "Stalk: An interactive system for virtual molecular docking," *IEEE Computational Science and Engineering*, vol. 4, no. 2, pp. 55–65, 1997.
- [3] A. Anderson and Z. Weng, "Vrdd: applying virtual reality visualization to protein docking and design," *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 17, no. 3, pp. 180–186, 1999.
- [4] S. Cakici, S. Sumengen, U. Sezerman, and S. Balcisoy, "Dockpro: a vr-based tool for protein-protein docking problem," in *Proceedings of The 7th ACM SIGGRAPH International Conference on Virtual-Reality Continuum and Its Applications in Industry*, p. 11, ACM, 2008.
- [5] G. Levieux, G. Tiger, S. Mader, J.-F. Zagury, S. Natkin, and M. Montes, "Udock, the interactive docking entertainment system," *Faraday discussions*, vol. 169, pp. 425–441, 2014.
- [6] I. C. London and G. College, "Bioblox." <http://www.bioblox.org/>, 2015. [Online; accessed July-2017].
- [7] S. Cooper, F. Khatib, A. Treuille, J. Barbero, J. Lee, M. Beenen, A. Leaver-Fay, D. Baker, Z. Popović, *et al.*, "Predicting protein structures with a multiplayer online game," *Nature*, vol. 466, no. 7307, pp. 756–760, 2010.
- [8] M. Zheng and M. P. Waller, "Chempreview: an augmented reality-based molecular interface," *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 73, pp. 18–23, 2017.
- [9] I. Poupyrev, T. Ichikawa, S. Weghorst, and M. Billinghurst, "Egocentric object manipulation in virtual environments: empirical evaluation of interaction techniques," in *Computer graphics forum*, vol. 17, pp. 41–52, Wiley Online Library, 1998.
- [10] A. Gruber, A. Durham, C. Huynh, and H. del Portillo, "Bioinformatics in tropical disease research: a practical and case-study approach," *Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), NCBI*, 2008.
- [11] L. P. Ehrlich and R. C. Wade, "Protein-protein docking," *Reviews in computational chemistry*, vol. 17, pp. 61–98, 2001.
- [12] C. Dominguez, R. Boelens, and A. M. Bonvin, "Haddock: a protein- protein docking approach based on biochemical or biophysical information," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 125, no. 7, pp. 1731–1737, 2003.

- [13] B. G. Pierce, K. Wiehe, H. Hwang, B.-H. Kim, T. Vreven, and Z. Weng, "Zdock server: interactive docking prediction of protein–protein complexes and symmetric multimers," *Bioinformatics*, vol. 30, no. 12, pp. 1771–1773, 2014.
- [14] S. R. Comeau, D. W. Gatchell, S. Vajda, and C. J. Camacho, "Cluspro: an automated docking and discrimination method for the prediction of protein complexes," *Bioinformatics*, vol. 20, no. 1, pp. 45–50, 2004.
- [15] N. Férey, J. Nelson, C. Martin, L. Picinali, G. Bouyer, A. Tek, P. Bourdot, J.-M. Burkhardt, B. F. Katz, M. Ammi, *et al.*, "Multisensory vr interaction for protein-docking in the corsaire project," *Virtual Reality*, vol. 13, no. 4, p. 273, 2009.
- [16] W. H.-Y. Huang and D. Soman, "Gamification of education," *Research Report Series: Behavioural Economics in Action, Rotman School of Management, University of Toronto*, 2013.
- [17] G. Kiryakova, N. Angelova, and L. Yordanova, "Gamification in education," *Proceedings of 9th International Balkan Education and Science Conference*, 2014.
- [18] S. Mahadevan, "Monte carlo simulation," *MECHANICAL ENGINEERING-NEW YORK AND BASEL-MARCEL DEKKER-*, pp. 123–146, 1997.
- [19] A. Author, "Applications and serious games: from docking to protein folding: general discussion," *Faraday Discussions*, vol. 169, pp. 501–519, 2014.
- [20] J. Jung, H. Park, D. Hwang, M. Son, D. Beck, J. Park, and W. Park, "A review on interaction techniques in virtual environments," in *Proc. 2014 International Conference on Industrial Engineering and Operations Management*, pp. 1582–1590, 2014.
- [21] I. Poupyrev, M. Billinghurst, S. Weghorst, and T. Ichikawa, "The go-go interaction technique: non-linear mapping for direct manipulation in vr," in *Proceedings of the 9th annual ACM symposium on User interface software and technology*, pp. 79–80, ACM, 1996.
- [22] M. R. Mine, F. P. Brooks Jr, and C. H. Sequin, "Moving objects in space: exploiting proprioception in virtual-environment interaction," in *Proceedings of the 24th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*, pp. 19–26, ACM Press/Addison-Wesley Publishing Co., 1997.
- [23] R. Sayle, "Pdb: Cruft to content," *MUG 2001*, 2001.
- [24] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, and G. R. Hutchison, "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform," *Journal of cheminformatics*, vol. 4, no. 1, p. 17, 2012.
- [25] N. M. O'Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, and G. R. Hutchison, "Open babel: An open chemical toolbox," *Journal of cheminformatics*, vol. 3, no. 1, p. 33, 2011.
- [26] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, and D. A. Case, "Development and testing of a general amber force field," *Journal of computational chemistry*, vol. 25, no. 9, pp. 1157–1174, 2004.
- [27] H. Hwang, T. Vreven, J. Janin, and Z. Weng, "Protein–protein docking benchmark version 4.0," *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 78, no. 15, pp. 3111–3114, 2010.