



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

16/12/2022

Data de Aceite:

07/06/2023

Data de Publicação:

18/07/2023

Revisado por:Misael Alves Cardoso,
Luís Henrique***Autor correspondente:**Renato Massaharu Hassunuma,
rhassunuma@gmail.com**Citação:**HASSUNUMA, R. M.
YONEZAWA, W. M.

Compreendendo a importância das ligações de hidrogênio na formação de complexos DNA-proteína usando um jogo de bioinformática. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 4, n. 3, 2023. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/3808>

COMPREENDENDO A IMPORTÂNCIA DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO NA FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DNA-PROTEÍNA USANDO UM JOGO DE BIOINFORMÁTICA*Renato Massaharu Hassunuma^a, Wilson Massashiro Yonezawa^b

^a Universidade Paulista, Campus Bauru. Rua Luís Levorato, 140 - Chácaras Bauruenses, Bauru - SP, 17048-290. Aluno de pós-doutorado do Departamento de Computação, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, Faculdade de Ciências - Campus Bauru.

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

RESUMO

Introdução: As proteínas de ligação ao DNA desempenham importante papel na replicação, transcrição e reparo do DNA. Para que uma proteína reconheça uma sequência de DNA, ocorrem diversos tipos de interações entre estas biomoléculas, incluindo as ligações de hidrogênio. **Objetivo:** O objetivo principal da atual pesquisa foi analisar os quebra-cabeças do modo educacional do Jogo Foldit®, com a proposta de ensino do conceito de ligação de hidrogênio e sua importância na formação do complexo proteína-DNA. **Metodologia:** Foram analisados os 39 quebra-cabeças do jogo Foldit®, sendo selecionados, traduzidos e discutidos aqueles onde o jogador tivesse que formar ligações de hidrogênio e complexos DNA-proteína. **Resultados e discussão:** A análise dos 39 quebra-cabeças do Foldit® mostrou que vários deles podem ser utilizados para explicar as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. Especialmente o quebra-cabeça *DNA and protein* (DNA e proteína, na tradução livre) pode ser considerado um recurso pedagógico interessante para o ensino da formação do complexo DNA-proteína. Na resolução deste desafio, o jogador deve realizar a substituição de dois resíduos de alanina, os quais podem ser trocados por resíduos de asparagina e lisina, por exemplo. Com isso, ocorre a formação de duas ligações de hidrogênio com o DNA que aumentam a estabilidade do complexo formado. **Conclusão:** O jogo Foldit® mostrou-se ser um excelente recurso pedagógico no ensino de Química, sendo que seus quebra-cabeças podem ser utilizados tanto para discutir o conceito da formação de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares, quando para realização de atividades práticas em laboratórios de informática.

Palavras-chave: Biologia Computacional; DNA. Jogos educacionais. Proteínas.

ABSTRACT

Introduction: DNA binding proteins play an important role in DNA replication, transcription and repair. For a protein to recognize a DNA sequence, several types of interactions occur between these biomolecules, including hydrogen bonds. **Objective:** The main objective of the current research was to analyze the puzzles of the educational mode of the Foldit® Game, with the proposal of teaching the concept of hydrogen bonding and its importance in the formation of the protein-DNA complex. **Methodology:** The 39 puzzles of the Foldit® game were analyzed, being selected, translated and discussed those where the player had to form hydrogen bonds and DNA-protein complexes. **Results and Discussion:** Analysis of the 39 Foldit® puzzles showed that several of them can be used to explain intra and intermolecular hydrogen bonds. Especially the DNA and protein puzzle can be considered an interesting pedagogical resource for teaching the formation of the DNA-protein complex. In solving this challenge, the player must replace two alanine residues, which can be exchanged for asparagine and lysine residues, for example. As a result, the formation of two hydrogen bonds with the DNA occurs, which increases the stability of the complex formed. **Conclusion:** The Foldit® game proved to be an excellent pedagogical resource in the teaching of Chemistry, and its puzzles can be used both to discuss the concept of intra and intermolecular hydrogen bond formation, as well as to carry out practical activities in computer labs.

Keywords: Computational Biology. DNA. Educational games. proteins.

1 INTRODUÇÃO

As proteínas de ligação ao DNA desempenham um papel muito importante no organismo, ao regular diferentes atividades genéticas. Para desempenhar suas funções, estas proteínas realizam ligações químicas com a molécula de DNA. Assim, a compreensão de como estas ligações ocorrem são importantes não apenas para entender como algumas das principais atividades genéticas ocorrem, mas também como estes processos são regulados (LUSCOMBE et al., 2000). Isto se deve ao fato de que a ação da proteína sobre um gene decorre de sua ligação com a molécula de DNA (ETHEVE; MARTIN; LAVERY, 2016).

As proteínas podem se ligar à molécula de DNA para exercer um papel estrutural, como é o caso das histonas que formam os nucleossomos e as proteínas TRF1, TRF2 e POT1 do complexo *shelterin* associado aos telômeros, que correspondem à porção final dos cromossomos. A ligação destas proteínas ao DNA aumenta a estabilidade deste ácido nucleico, que poderia apresentar uma estrutura fragilizada sem a presença das proteínas (SANDIN; RHODES, 2014).

Outras proteínas capazes de se ligar ao DNA são aquelas que participam do processo de replicação da molécula de ácido nucléico (LYUBCHENKO; SHLYAKHTENKO, 2016) e do processo de transcrição para síntese de RNA (HENDERSON; HURLEY, 1996), como por exemplo, a DNA polimerase e a RNA polimerase. Um outro grupo de proteínas que se ligam ao DNA desempenham o papel de reparo quando há alguma lesão na sequência de nucleotídeos, como por exemplo, as DNA glicosilases. O reparo do DNA previne a instabilidade genômica e o desenvolvimento de tumores. Sabe-se que o processo de reparo do DNA pode ocorrer por diferentes vias e são reguladas por dezenas de proteínas e complexos proteicos diferentes (ALEKSANDROV et al., 2018).

As ligações no complexo proteína-DNA decorrem principalmente da presença de grupos amino, que atuam com átomos doadores e que estão presentes nas cadeias laterais de resíduos de aminoácidos das proteínas e nas bases nitrogenadas do DNA. Os átomos de hidrogênio polar dos grupos amino destas biomoléculas formam ligações de hidrogênio de curto alcance, específicas e direcionais, que são importantes em relação à especificidade da ligação e a estabilidade do complexo (MUKHERJEE; MAJUMDAR; BHATTACHARYYA, 2005).

Entretanto, vale ressaltar que as cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos de proteínas também podem, com menor frequência, se ligar a nucleotídeos da molécula de DNA por meio de fortes ligações fosfoéster, formando complexos altamente estáveis (AVRAMOVA; TSANEV, 1987).

Desta forma, é por meio de ligações químicas, como as de hidrogênio, que ocorre o reconhecimento de uma sequência de DNA por uma proteína. São os átomos doadores e aceptores das ligações de hidrogênio dos pares de bases nitrogenadas de uma determinada sequência da molécula de DNA que interagem especificamente com a átomos da cadeia lateral de uma determinada proteína em particular, conferindo a estabilidade da ligação (COULOCHEI et al., 2007).

O estudo das ligações de hidrogênio pode ser realizado por meio de recursos de Bioinformática, onde diversos programas computacionais que podem auxiliar na determinação da distância e ângulo entre átomos de uma ligação química. Um dos *softwares* que se destaca neste sentido é o Foldit®, que pode ser utilizado em um ambiente de jogo, e assim ser considerado um fator diferencial no processo de ensino. O Foldit® é um jogo que possui quebra-cabeças de dobramento de proteínas, liberado ao público em maio de 2008 e disponível no *link*: <http://fold.it/play> (COOPER, 2011).

Devido à importância das proteínas que se ligam ao DNA em processos genéticos como a replicação, transcrição e reparo do DNA e a dificuldade em se obter estruturas cristalinas do complexo DNA-proteína, o presente estudo teve como objetivo principal desenvolver uma proposta didática de como alguns quebra-cabeças disponíveis no modo educacional do jogo Foldit® podem ser utilizados como ferramenta pedagógica em sala de aula.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa possui natureza aplicada, de abordagem qualitativa, cujo objetivo é explicativo com procedimentos técnicos que a caracterizam como um de estudo de caso. O processo analisa e apresenta propostas para utilização de quebra-cabeças do modo educacional do Jogo Foldit®, com foco no ensino do conceito de ligação de hidrogênio e sua importância na formação do complexo proteína-DNA como ferramenta didática. Esta pesquisa foi realizada entre junho a agosto de 2022.

O Foldit® é um jogo de computador educacional, tridimensional, no formato de quebra-cabeças que pode ser jogado de forma *on-line* ou *off-line*. Cada um dos desafios (quebra-cabeças) do modo educacional foi resolvido e analisado. Após a análise selecionou-se apenas aqueles que discutiam a ligação de hidrogênio em proteínas.

De forma resumida, o estudo foi dividido nas seguintes etapas: a) levantamento bibliográfico e redação de um breve referencial teórico sobre as ligações de hidrogênio; b) resolução, análise e seleção dos 39 quebra-cabeças do modo educacional do Foldit®; c) apresentação da proposta didática dos quebra-cabeças selecionados na apresentação do conceito de ligação de hidrogênio e sua importância na formação do complexo proteína-DNA; d) tradução das caixas de texto dos quebra-cabeças selecionados; e) seleção de outros desafios relacionados ao tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O jogo Foldit® (FOLDIT TEAM, 2023) pode ser obtido gratuitamente no *link*: <https://fold.it/play> e está disponível para os sistemas operacionais Windows 7, 8 e 10, OSX 10, 12 ou superior e Linux 64-bit. Após seguir as orientações de instalação do jogo, será disponibilizado um ícone do Foldit® na área

de trabalho do computador, sendo que por meio dele é possível acessar o menu do jogo, onde o modo educacional estará disponível no botão *Education* (Educação). Clicando neste botão, é aberta a janela *Select a puzzle*, onde o jogador pode escolher um quebra-cabeças.

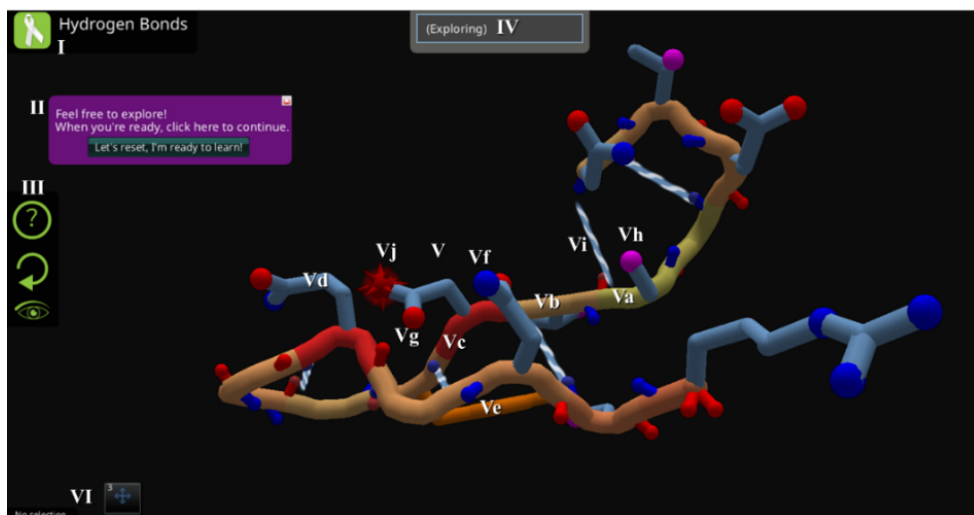
A partir da resolução, análise e seleção dos 39 quebra-cabeças do modo educacional do Foldit®, distribuídos em onze níveis diferentes, redigiu-se uma proposta didática utilizando os quebra-cabeças *Hydrogen bonds* (ligações de hidrogênio, na tradução livre) e *DNA and protein* (DNA e proteína) para que sejam utilizados no ensino do conceito de ligação de hidrogênio e de sua importância na formação do complexo proteína-DNA.

Para introduzir o conceito de ligação de hidrogênio é sugerido o quebra-cabeça *Hydrogen bonds* (ligações de hidrogênio, na tradução livre), que corresponde ao primeiro quebra-cabeça do nível *Properties of amino acids sidechains* (propriedades das cadeias laterais de aminoácidos) do modo educacional do Foldit®. Neste quebra-cabeças, o jogador cria novas ligações de hidrogênio intramoleculares. Ao abrir o quebra-cabeça *Hydrogen bonds*, o jogador é apresentado ao desafio mostrado na Figura 1, onde também é possível conhecer a interface do jogo.

Em I observa-se o ícone do Foldit®, que permite acesso ao menu principal do jogo. Em II, está indicado uma das janelas de texto deste quebra-cabeça. Em III, os três ícones de cima para baixo representam, respectivamente, o menu de ajuda (*Help menu*), o menu da ferramenta desfazer (*Undo menu*) e o menu de opções de visualização (*View options menu*).

Em IV, existe uma janela de pontuação (A palavra *Exploring*, do inglês explorar indica que o jogador pode mover livremente a proteína antes de começar o jogo, pois o sistema não irá registrar sua pontuação. Após o início do quebra-cabeça, esta janela irá mostrar a pontuação atual do jogador e a pontuação que deve ser alcançada para o desafio ser resolvido).

Em V, está apresentada a molécula cuja estrutura deve ser resolvida: Va indica na cor verde uma parte da cadeia principal, ou seja, um resíduo de aminoácido que está bem posicionado; Vb indica na cor laranja uma parte da cadeia principal não está muito bem posicionada; Vc na cor vermelha indica uma parte da cadeia principal que está mal posicionada; Vd representa uma cadeia lateral hidrofílica de um resíduo de aminoácido; Ve representa uma cadeia lateral hidrofóbica de um resíduo de aminoácido; Vf (em azul) indica um átomo doador; Vg (em vermelho) indica um átomo aceptor; Vh (em magenta) indica um átomo que pode atuar tanto como doador, quanto como aceptor; Vi (banda nas cores branco e azul) indica a representação de ligação de hidrogênio; Vj indica uma área de conflito que mostra uma parte da molécula está muito perto de outra. Em VI, o texto *No selection* indica que nenhuma parte da molécula foi selecionada e o ícone ao lado permite acesso ao menu da ferramenta mover (*Show the move tool*).

Figura 1 – Vista inicial do quebra-cabeça *Hydrogen bonds*.

Fonte: Foldit®, 2022.

Vale ressaltar que em alguns casos, X e Y, podem ser o mesmo tipo de átomo ou molécula. Analisando a disposição dos componentes da ligação de hidrogênio, observa-se que o átomo de hidrogênio funciona como um elo que interage com dois átomos diferentes (X e Y). Como X é um átomo altamente eletronegativo, ocorre a atração do único elétron (e^-) do átomo de hidrogênio, o qual é afastado do núcleo. Assim, o núcleo do átomo de hidrogênio é “exposto”, permitindo a sua ligação (\cdots) com Y.

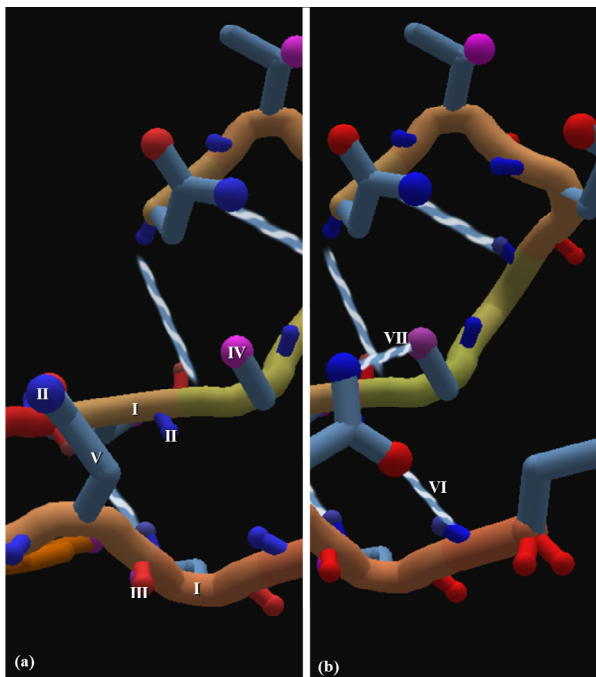
Desta forma, X é denominado átomo doador, pois, corresponde à parte da molécula que possui o hidrogênio, ou seja, um próton (que corresponde ao núcleo do hidrogênio) para ser doado. Por outro lado, Y é denominado átomo aceptor, pois possui elétrons solitários e, por isso, é capaz de receber prótons (no caso, o núcleo do átomo de hidrogênio) (ARUNAN et al., 2011).

Figura 2 – Representação dos elementos participantes de um modelo de ligação de hidrogênio.

Fonte: Autores, 2022.

Assim, seguindo o modelo apresentado na Figura 2, este quebra-cabeça pode ser resolvido reposicionando as cadeias laterais da proteína e criando novas ligações de hidrogênio (Figura 3). O jogador deve reconhecer na cadeia principal da proteína (I) a presença de cadeias laterais (II) com átomos doadores (III, em azul), átomos aceptores (IV, em vermelho) e átomos que podem atuar tanto como doadores, quanto como aceptores (V, em magenta).

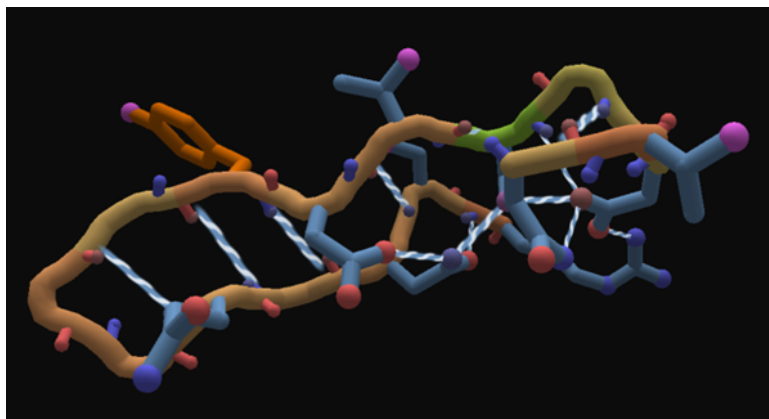
Conforme mencionado anteriormente, os átomos doadores e aceptores são átomos altamente eletronegativos que interagem com o hidrogênio e podem ser de mesma natureza, por isso, alguns deles podem atuar tanto como doadores, quanto aceptores de prótons. Neste quebra-cabeça, o jogador deve mover as cadeias laterais de modo a formar novas ligações de hidrogênio entre átomos doadores e aceptores (VI) ou com átomos que atuam tanto como doadores quanto aceptores (VII).

Figura 3 – Parte da resolução do quebra-cabeça *Hydrogen bonds*.

Fonte: Autores, 2022.

O mecanismo pelo qual as ligações de hidrogênio determinam o reconhecimento entre uma proteína e uma sequência de DNA ainda é desconhecido, mas sabe-se que estas ligações otimizam as interações entre as moléculas, por meio de fatores como a distância entre átomos doadores e aceptores, bem como pelo posicionamento das moléculas (DIXIT; ARORA; JAYARAM, 2000). Assim, pesquisas utilizando recursos computacionais como o Foldit® poderão ser importantes para apontar critérios que estabelecem a formação de um determinado complexo proteína-DNA.

Algumas dicas para resolver o quebra-cabeça são: a) evite movimentar a cadeia principal, pois isso pode dificultar o posicionamento correto da molécula; b) observe as áreas em laranja e vermelho da cadeia principal, que indicam onde as cadeias laterais devem ser reposicionadas; e c) resolva as áreas de conflito, afastando cadeias laterais muito próximas de outras. Na Figura 4, é apresentado o quebra-cabeça solucionado. Observe a formação de novas ligações de hidrogênio, ausência de regiões da cadeia principal em vermelho e ausência de áreas de conflito.

Figura 4 – Quebra-cabeça *Hydrogen bonds* resolvido.

Fonte: Autores, 2022.

No início deste quebra-cabeça, são apresentadas várias janelas de texto. As janelas na cor roxa indicam que o jogo por ser reiniciado, as janelas na cor verde apresentam informações científicas apresentadas ao jogador e as janelas na cor cinza fornecem dicas para resolução do quebra-cabeça e informações de como usar as ferramentas do Foldit®. As janelas de texto deste quebra-cabeça estão apresentadas no texto original e traduzidas no Quadro 1, sendo as células do quadro coloridas da mesma cor em que se encontram na janela do texto do quebra-cabeça.

Quadro 1 – Texto original e traduzido das janelas de texto do quebra-cabeça *Hydrogen bonds*

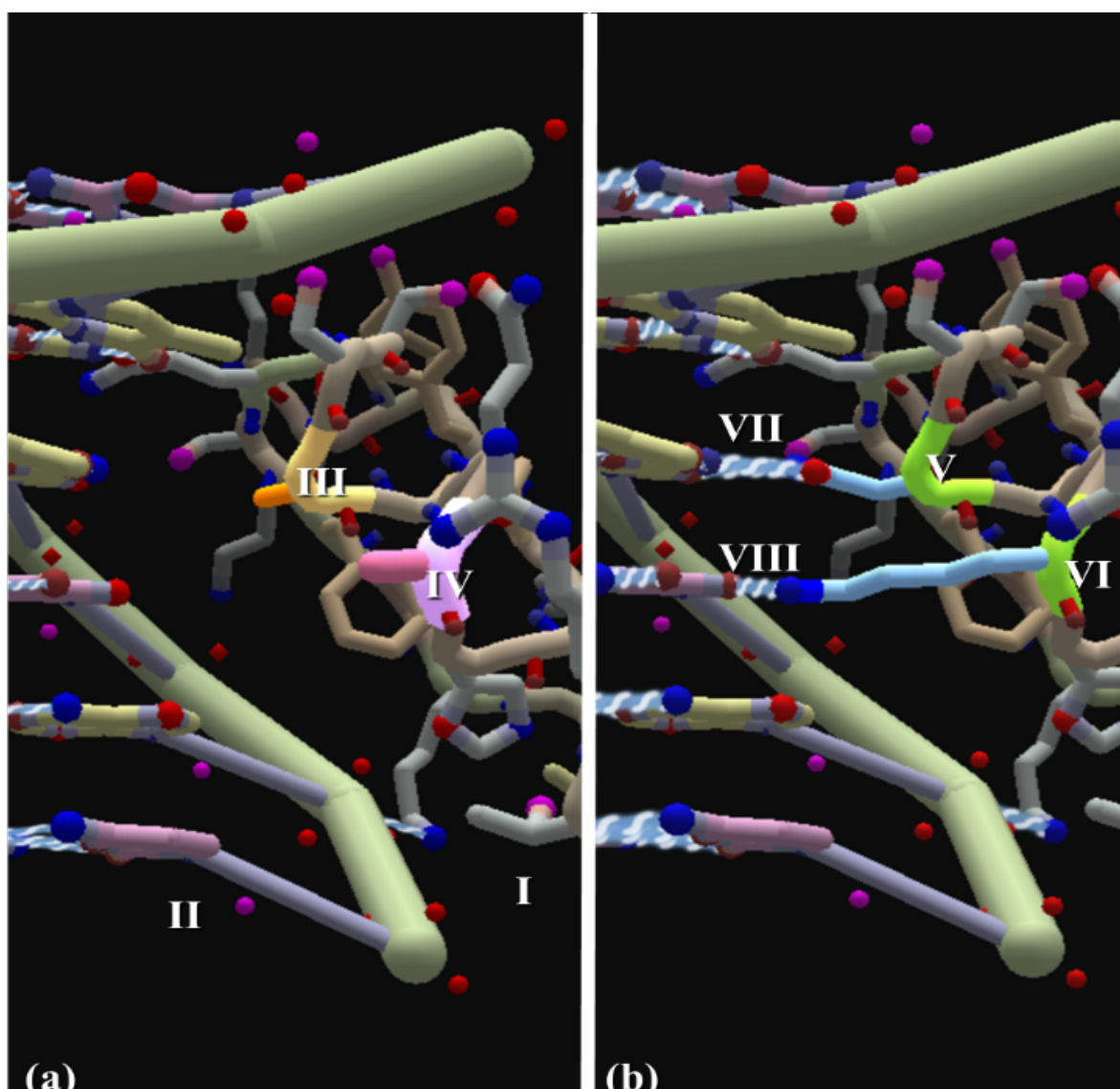
Puzzle: Hydrogen Bonds	Quebra-cabeça: Ligações de Hidrogênio
<i>Feel free to explore! When you're ready to continue, click here to continue. Let's reset, I'm ready to learn!</i>	Sinta-se à vontade para explorar! Quando você estiver pronto para continuar, clique aqui para continuar. Vamos reiniciar, estou pronto para aprender!
<i>It's time to learn about one of the most important interactions in proteins – HYDROGEN BONDS! Next.</i>	É hora de aprender sobre uma das interações mais importantes nas proteínas – LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO! Próximo.
<i>These blue and white bands are HYDROGEN BONDS. Back/Next.</i>	Essas bandas azuis e brancas representam as LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO. Voltar/Próximo.
<i>HYDROGEN BONDS form when two polar atoms (usually an oxygen and a nitrogen) share a hydrogen. Back/Next.</i>	LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO são formadas quando dois átomos polares (geralmente um oxigênio e um nitrogênio) compartilham um átomo de hidrogênio. Voltar/Próximo
<i>When a hydrogen is attached to just one oxygen or nitrogen alone, their electrical charges are unbalance. But another oxygen or nitrogen nearby can help to balance the charge! Together, these two polar atoms align with the shared hydrogen in the middle, forming a stable HYDROGEN BOND! Back/Next.</i>	Quando um hidrogênio está ligado a apenas um oxigênio ou nitrogênio sozinho, suas cargas elétricas não estão balanceadas. Mas outro oxigênio ou nitrogênio próximo pode ajudar a equilibrar a carga! Juntos, esses dois átomos polares se alinham com o hidrogênio compartilhado no meio, formando uma LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO estável! Voltar/Próximo.
<i>In Foldit, the oxygen and nitrogen atoms that can share a hydrogen are colored red and blue. Match a red with a blue to form a HTDROGEN BOND! Back/Next.</i>	No Foldit®, os átomos de oxigênio e nitrogênio que podem compartilhar um hidrogênio são coloridos em vermelho e azul. Combine um vermelho com um azul para formar uma LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO! Voltar/Próximo.
<i>There are lots of hydrogens in a protein, but we don't normally show them because they clutter the view. You can change your View options to show all the bondable hydrogens that can participate in HYDROGEN BONDS. Back/Next.</i>	Há muitos hidrogênios em uma proteína, mas, normalmente, não os mostramos, porque eles atrapalham a visão. Você pode alterar as Opções de visualização para mostrar todos os hidrogênios ligáveis que podem participar das LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO. Voltar/Próximo.
<i>HYDROGEN BONDS provide structure and order in a folded protein! Without HYDROGEN BONDS, a protein would collapse into a disordered tangle, instead of neatly folding up. Back/Next.</i>	LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO fornecem estrutura e organização em uma proteína enovelada! Sem as LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO, uma proteína entraria em colapso em um emaranhado desordenado, em vez de se enovelar ordenadamente. Voltar/Próximo.
<i>Because of HYDROGEN BONDS, oxygen and nitrogen atoms will match up in pairs, which leads to the order and structure of a well-folded protein! Back/Next.</i>	Devido às LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO, os átomos de oxigênio e nitrogênio se combinam em pares, levando à ordem e à estrutura de uma proteína bem enovelada! Voltar/Próximo.
<i>Go ahead and form some more hydrogen bonds! Back/Next.</i>	Prossiga e forme mais algumas ligações de hidrogênio. Voltar/Próximo.

Fonte: Foldit®, 2022.

O segundo quebra-cabeça proposto neste estudo é o *DNA and protein* (DNA e proteína, na tradução livre), que corresponde ao terceiro e último quebra-cabeça do nível *Proteins in nature* (proteínas na natureza) do modo educacional do Foldit®.

Neste quebra-cabeça (Figura 5), o jogador aprende a criar novas ligações de hidrogênio intermoleculares, que serão estabelecidas entre uma proteína (I) e um segmento de DNA (II). Nele, o jogador deve utilizar a ferramenta *Mutate the segment* (mudar o segmento) para substituir os resíduos de alanina (III e IV, representados nas cores laranja e rosa respectivamente). Estes resíduos devem ser substituídos, respectivamente, por um aminoácido de cadeia lateral curta e ramificada, como a asparagina (V) e por um aminoácido que apresente cadeia lateral longa, como a lisina (VI). Observe que, tanto a cadeia lateral da asparagina, quanto a da lisina são capazes de estabelecer ligações de hidrogênio com a molécula de DNA (VII e VIII), melhorando a interação entre estas duas biomoléculas. Ao fazer estas duas substituições, a pontuação deste desafio será alcançada e o quebra-cabeça estará solucionado.

Figura 5 – Resolução do quebra-cabeça *DNA and protein*.



Fonte: Autores, 2022.

As janelas de texto deste quebra-cabeça estão apresentadas no texto original e traduzidas no Quadro 2.

Quadro 2 – Texto original e traduzido das janelas de texto do quebra-cabeça *DNA and protein*.

Puzzle: DNA and Protein	Quebra-cabeça: DNA e proteína
<i>Proteins in real life have many functions. Usually, it involves the protein binding to something else. It could be a small molecule, another protein, or in this case, a piece of DNA.</i> <i>Next.</i>	Proteínas na vida real têm muitas funções. Normalmente, envolve a proteína que se liga a outra estrutura. Pode ser uma pequena molécula, outra proteína, ou, neste caso, um fragmento de DNA. Próximo.
<i>The rules governing how proteins bind to other things are the same as those that govern folding.</i> <i>Back/Next.</i>	As regras que regem como as proteínas se ligam a outras estruturas são as mesmas que regem o enovelamento delas. Voltar/Próximo.
<i>Proteins can form hydrogen bonds to DNA. Mutate this protein to form better hydrogen bonds.</i> <i>Back/Next.</i>	Proteínas podem formar ligações de hidrogênio com o DNA. Faça substituições nessa proteína para formar mais ligações de hidrogênio. Voltar/Próximo.
<i>Try adding a long hydrophilic here.</i> <i>Back/Next.</i>	Tente adicionar uma longa [cadeia lateral] hidrofílica aqui. Voltar/Próximo.
<i>Try a shorter, forked hydrophilic here.</i> <i>Back/OK.</i>	Tente uma [cadeia lateral] hidrofílica mais curta e bifurcada aqui. Voltar/Ok.

Fonte: Foldit®, 2022.

Além do quebra-cabeça apresentado, o modo educacional do jogo Foldit® dispõe de outros desafios em que o professor pode discutir a importância das ligações de hidrogênio, porém em outros contextos, conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3 – Outros quebra-cabeças do modo educacional do jogo Foldit® em que são apresentadas outras funções das ligações de hidrogênio.

Quebra-cabeça	Proposta de aplicação no ensino
Estrutura primária (<i>Primary structure</i>)	Neste quebra-cabeça, o jogador aprende a substituir as cadeias laterais de resíduos de aminoácidos de uma proteína. A edição da proteína faz com que novas ligações de hidrogênio possam ser formadas.
Alfa-hélice (<i>Alpha-helix</i>)	Neste quebra-cabeça, o reposicionamento correto das cadeias laterais e principal da proteína levam a formação de novas ligações de hidrogênio que aumentam a estabilidade das alfa-hélices da proteína.
Folhas juntas (<i>Sheets together</i>)	Neste quebra-cabeça, o reposicionamento correto de uma fita beta de uma proteína leva à formação de novas ligações de hidrogênio e a formação de uma folha beta formada pela união de duas fitas beta.
Folhas e escadas (<i>Sheets and ladders</i>)	Neste quebra-cabeça, o jogador aprende a utilizar a ferramenta elástico (<i>Rubber band</i>), auxiliando na formação de novas ligações de hidrogênio e uma nova folha beta.
Trancar e abaixar (<i>Lock and lower</i>)	Neste quebra-cabeça, o jogador aprende a utilizar a ferramenta congelar/descongelar (<i>Freeze/Unfreeze</i>), auxiliando na formação de novas ligações de hidrogênio e uma nova folha beta.
Preferência da sequência (<i>Sequence preference</i>)	Neste quebra-cabeça, o jogador aprende que alguns resíduos de aminoácidos não são adequados para formação de alfa-hélices. O desafio é o jogador editar a proteína, substituindo as cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos com o objetivo de formar novas ligações de hidrogênio.
Caminho enovelável II (<i>Folding pathway II</i>)	Neste quebra-cabeça, o jogador deve resolver a estrutura terciária de uma proteína. O reposicionamento correto da proteína fará com que a proteína tenha formato globular, estabilizado pela formação de novas ligações de hidrogênio.

Fonte: Autores, 2022.

Por meio de uma breve análise do Quadro 3, é possível afirmar que alguns quebra-cabeças do modo Foldit® podem ser utilizados para discutir com alunos outras funções das ligações de hidrogênio, como: a importância da estrutura primária da proteína na formação de ligações de hidrogênio; e a importância dessas ligações na estabilidade das estruturas secundárias e terciárias das proteínas.

Sobre os complexos proteína-DNA, vale a pena mencionar a dificuldade de determinar experimentalmente suas estruturas bioquímicas (XIE et al., 2021), por métodos tradicionais como, por exemplo, pelo processo de purificação e cristalização do complexo (HOLLIS, 2007), levou ao desenvolvimento de várias pesquisas utilizando recursos de Bioinformática. Programas computacionais, como o ICM Molsoft, são capazes de revelar a estrutura do complexo proteína-DNA ou refinar a posição dos seus átomos (JAMES et al., 2015).

Ainda assim, a previsão da conformação tridimensional deste complexo é difícil de ser realizada visto que as interações entre os resíduos de aminoácidos e os nucleotídeos do DNA não ocorrerem apenas por meio da interação entre pares de átomos (SATHYAPRIYA; VIJAYABASKAR; VISHVESHWARA, 2008). A formação do complexo proteína-DNA, também, promove outras modificações estruturais mais amplas que ocorrem tanto na proteína, quanto no DNA (SATHYAPRIYA; VIJAYABASKAR; VISHVESHWARA, 2008; XIE et al., 2021). Por este motivo, programas computacionais como o Foldit® podem auxiliar na compreensão de como estas ligações entre estas biomoléculas ocorrem.

4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos foi possível desenvolver uma proposta didática que pode auxiliar professores e alunos no desenvolvimento de atividades práticas em sala de aula para aplicar especialmente o quebra-cabeça *DNA and protein* em sala de aula para apresentação dos complexos proteína-DNA. Este foi o desafio que melhor representou a interação entre uma proteína de ligação ao DNA. Por meio deste quebra-cabeça é possível discutir o conceito de ligação de hidrogênio, para demonstrar, em termos práticos, que as ligações de hidrogênio no complexo proteína-DNA dependem da natureza das cadeias laterais da proteína e que são estabelecidas por meio de interações com as bases nitrogenadas do DNA.

Vale a pena ressaltar que o modo educacional do Foldit® apresenta vários outros quebra-cabeças que podem ser utilizados para abordar outros assuntos relacionados à Bioquímica em sala de aula. Assim, a atividade proposta pode ser uma forma de oportunizar a divulgação do jogo para professores e alunos e para que outros conhecimentos possam ser adquiridos e novas aplicações do jogo possam ser desenvolvidas.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na presente pesquisa.

REFERÊNCIAS

ALEKSANDROV, R. et al. Protein dynamics in complex DNA lesions. **Mol. Cell.**, v. 69, n. 6, 15 Mar. P1046-61, 2018.

ARUNAN, E. et al. Definition of the hydrogen bond. **Pure Appl. Chem.**, v. 83, n. 8, 08 Jul. p. 1637-41, 2011.

AVRAMOVA, Z.; TSANEV, R. Stable DNA-protein complexes in eukaryotic chromatin. **J. M. B.**, v. 196,

n. 2, 20 Jul. p. 437-40, 1987.

COOPER, Seth. **A framework for scientific discovery through video games**. University of Washington. Washington, p. 144. 2011.

COULOCHERI, S. A. et al. Hydrogen bonds in protein–DNA complexes: where geometry meets plasticity. **Biochimie**, v. 89, n. 11, Nov. p. 1291-303, 2007.

DIXIT, Surjit B.; ARORA, Nidhi; JAYARAM, B. How do hydrogen bonds contribute to protein-DNA recognition? **J. Biomol. Struct. Dyn.**, v. 17, n. Suppl 1, p. 109-12, 2000

ETHEVE, L.; MARTIN, J.; LAVERY, R. Dynamics and recognition within a protein–DNA complex: a molecular dynamics study of the SKN-1/DNA interaction. **Nucleic Acids Res.**, v. 44, n. 3, 18 Feb. 2016. p. 1440-8, 2016.

FOLDIT TEAM. Foldit. **Foldit**, 2023. Disponível em: <<https://fold.it/>>. Acesso em: 24 fev. 2023.

HENDERSON, D.; HURLEY, L. H. Specific targeting of protein–DNA complexes by dna-reactive drugs (+)-CC-1065 and pluramycins, v. 9, n. 2, Mar./Apr. p. 75-87, 1996.

HOLLIS, T. Crystallization of protein-DNA complexes. **Methods Mol. Biol.**, v. 363, 2007. p. 225-37. Disponível em: <https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-59745-209-0_11>. Acesso em: 24 fev. 2023.

JAMES, T. et al. Determining the architecture of a protein–DNA complex by combining FeBABE cleavage analyses, 3-D printed structures, and the ICM Molsoft program. **Methods Mol. Biol.**, v. 1334, 2015. p. 29-40, 2015.

LUSCOMBE, N. M. et al. An overview of the structures of protein-DNA complexes. **Genome Biol.**, v. 1, n. 1, 9 Jun. 2000.

LYUBCHENKO, Y. L.; SHLYAKHTENKO, L. S. Imaging of DNA and Protein-DNA complexes with atomic force microscopy. **Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.**, v. 26, n. 1, p. 63-96, 2016.

MUKHERJEE, S.; MAJUMDAR, S.; BHATTACHARYYA, D. Role of hydrogen bonds in protein-DNA recognition: effect of nonplanar amino groups. **J. Phys. Chem. B.**, v. 109, n. 20, 03. p. 10484-92, 2005.

SANDIN, S.; RHODES, D. Telomerase structure. **Curr. Opin. Struct. Biol.**, v. 25, n. 100, Apr. 2014. p. 104-10, 2014.

SATHYAPRIYA, R; VIJAYABASKAR, M S.; VISHVESHWARA, S. Insights into protein-DNA interactions through structure network analysis. **PLoS Comput. Biol.**, v. 4, n. 9, 05 Sep. 2008.

XIE, J. et al. Protein-DNA complex structure modeling based on structural template. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 577, Nov. 2021. p. 152-7, 2021.