VERIFICAÇÃO DA HIPÓTESE AUTO-IMUNE DA ESQUIZOFRENIA COM TÉCNICAS DE APORTAMENTO MOLECULAR

Ricardo Pires Mesquita

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Sistemas e Computação, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia de Sistemas e Computação.

Orientador: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Rio de Janeiro
Setembro de 2017

VERIFICAÇÃO DA HIPÓTESE AUTO-IMUNE DA ESQUIZOFRENIA COM TÉCNICAS DE APORTAMENTO MOLECULAR

Ricardo Pires Mesquita

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE SISTEMAS E COMPUTAÇÃO.

Examinada por:

_____
Prof. Paulo Roberto Oliveira, Ph.D.

_____
Prof. Luis Alfredo Vidal de Carvalho, D.Sc.

_____
Prof. Ricardo Cordeiro de Farias, Ph.D.

_____
Prof. Fabricio Alves Barbosa da Silva, Ph.D.

_____
Prof.ª Rosa Maria Esteves Moreira da Costa, D.Sc.

_____
Prof.ª Celia Martins Cortez Silva, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL
SETEMBRO DE 2017

Mesquita, Ricardo Pires

Verificação da Hipótese Auto-imune da Esquizofrenia com Técnicas de Aportamento Molecular / Ricardo Pires Mesquita. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2017.

XVII, 138 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia de Sistemas e Computação, 2017.

Referências Bibliográficas: p. 90-102.

1. Neurociência Computacional. 2. Docking Molecular. 3. Esquizofrenia. I. Carvalho, Luis Alfredo Vidal de. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia de Sistemas e Computação. III. Título.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à CAPES pelo apoio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho.

Deixo um agradecimento especial para meu orientador, mentor e amigo, o Professor Luis Alfredo Vidal de Carvalho, por toda atenção e confiança dispensadas durante todo esse período.

Agradeço a todo o pessoal do PESC pela cordialidade e disposição em nos atender sempre prontamente.

Finalmente, agradeço aos amigos, e também aos nem tão amigos assim, por todas as contribuições, positivas e negativas, que fizeram durante todo o processo de desenvolvimento deste trabalho.

A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém pensou sobre aquilo que todo mundo vê.

Arthur Schopenhauer

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

VERIFICAÇÃO DA HIPÓTESE AUTO-IMUNE DA ESQUIZOFRENIA COM TÉCNICAS DE APORTAMENTO MOLECULAR

Ricardo Pires Mesquita

Setembro/2017

Orientador: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Programa: Engenharia de Sistemas e Computação

A esquizofrenia é uma doença mental grave caracterizada pela ocorrência de delírios, alucinações, transtornos de pensamento e déficits cognitivos. Sabe-se que alterações no processo de neurotransmissão constituem o mecanismo fisiopatológico fundamental subjacente à expressão dos sintomas desta doença. Como a etiologia da esquizofrenia ainda não foi elucidada, diversas hipóteses vem sendo apresentadas para direcionar as pesquisas neste sentido. Dentre estas hipóteses há a hipótese neuroimunológica, segundo a qual a esquizofrenia poderia decorrer de um processo inflamatório do sistema nervoso central. O objetivo deste trabalho é de, por meio de simulações computacionais, verificar a interação dos neurotransmissores que estão normalmente envolvidos em processos inflamatórios (Interleucina-6) e aqueles que são responsáveis por metabolizar a serotonina e a dopamina (Catecol-O-Metiltransferase e Monoaminoxidase-A), cujo excesso leva aos sintomas da esquizofrenia. Tais simulações se utilizam de estruturas *in silico* das macromoléculas envolvidas. A afinidade e previsibilidade das reações são avaliadas por meio de técnicas computacionais de *docking* molecular.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

VERIFICATION OF AUTO-IMUNE HYPOTHESIS OF SCHIZOPHRENIA WITH MOLECULAR DOKING METHODS

Ricardo Pires Mesquita

September/2017

Advisors: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Department: Systems and Computer Engineering

Schizophrenia is a serious mental illness characterized by the occurrence of delusions, hallucinations, thinking disorders and cognitive deficits. It is known that changes in the neurotransmission process constitute the fundamental pathophysiological mechanism underlying the expression of the symptoms of this disease. As the etiology of schizophrenia has not been elucidated yet, several hypothesis have been presented to guide the research in this direction. Among these hypothesis is the neuroimmunological hypothesis, according to which schizophrenia could be due to an inflammatory process of the central nervous system. The objective of this work is to verify the interaction of neurotransmitters that are normally involved in inflammatory processes (Interleukin-6) and those that are responsible for metabolizing serotonin and dopamine (Catechol-O-Methyltransferase and Monoaminoxidase-A), whose excess leads to the symptoms of schizophrenia. Such simulations are performed using in silico structures of the macromolecules involved. The affinity and predictability of the reactions are evaluated by means of molecular docking computational techniques.

Sumário

1. Introdução 1
1.1. O que Causa a Esquizofrenia?..... 1
1.2. Objetivo deste Trabalho..... 2
1.3. Materiais e Métodos..... 3
1.4. Estrutura do Trabalho..... 4
2. A Esquizofrenia..... 5
2.1. Características Clínicas..... 7
2.1.1. Sintomas..... 7
2.1.2. Fases da Esquizofrenia..... 7
2.1.3. Formas Clínicas..... 9
2.2. Fisiopatologia..... 10
2.2.1. Hipótese Dopaminérgica..... 11
2.2.2. Hipótese Serotoninérgica..... 13
2.2.3. Hipótese Autoimune da Esquizofrenia..... 14
2.3. Interferência da IL-6 na Biodisponibilidade da Dopamina e da Serotonina..... 15
3. Neurociência Computacional..... 16
3.1. Neurociência Computacional e Esquizofrenia..... 19
3.1.1. Uso de Computadores para Simular Pacientes com Esquizofrenia 20
3.1.2. Uma Abordagem Computacional para a Esquizofrenia..... 21
3.1.3. Modelo Cognitivo Computacional das Interações Pré-frontal-Estriato-Hipocampais na Esquizofrenia..... 22
3.1.4. Estudos Computacionais da Dopamina, do NMDA e da Banda Gama na Esquizofrenia..... 22
3.1.5. Abordagens Computacionais à Psiquiatria..... 24
3.1.6. Contribuições Dopaminérgicas à Patofisiologia do Hipocampo na Esquizofrenia..... 25
3.1.7. Efeitos do Aprendizado por Reforço na Esquizofrenia..... 26
3.1.8. A Multifatoriabilidade da Esquizofrenia..... 27
4. Docking Molecular..... 28
4.1. Métodos de Docking..... 28

4.1.1. Considerações sobre a Flexibilidade Molecular..... 29
4.1.2. Métodos de Busca dos Algoritmos de Docking..... 30
4.1.2.1. Métodos de Busca Incremental..... 30
4.1.2.2. Dinâmica Molecular e Minimização de Energia..... 31
4.1.2.3. Monte Carlo..... 32
4.1.2.4. Algoritmos Genéticos..... 33
4.2. Funções de Scoring..... 34
4.2.1. Funções Baseadas em Campos de Força..... 34
4.2.2. Funções Empíricas..... 35
4.2.3. Funções Baseadas em Conhecimento..... 36
4.2.4. Funções Consenso..... 37
4.2.5. A Qualidade das Predições dos Procedimentos de *Docking*..... 37
4.3. Métodos Computacionais para *Docking* Molecular..... 38
5. Verificação da Hipótese Autoimune da Esquizofrenia..... 42
5.1. Macromoléculas Envolvidas na Hipótese e Seus Sítios de Reação..... 43
5.1.1. A Interleucina-6..... 43
5.1.1.1. A 1ALU..... 43
5.1.1.2. A 1IL6..... 46
5.1.2. Catecol-O-Metiltransferase..... 47
5.1.2.1. 1H1D..... 47
5.1.2.2. 1VID..... 49
5.1.2.3. 4PYK..... 51
5.1.2.4. 3A7E..... 52
5.1.3. Monoaminoxidase..... 54
5.1.3.1. 2BXR..... 54
5.1.3.2. 2BXS..... 57
5.2. Métodos Adotados..... 59
6. Resultados..... 62
6.1. Experimento 1: 1ALU × 1H1D..... 63
6.2. Experimento 2: 1ALU × 1VID..... 64
6.3. Experimento 3: 1ALU × 4PYK..... 66
6.4. Experimento 4: 1ALU × 3A7E..... 67
6.5. Experimento 5: 1ALU × 2BXR..... 69

6.6. Experimento 6: 1ALU × 2BXS..... 70
6.7. Experimento 7: 1IL6 × 1H1D..... 71
6.8. Experimento 8: 1IL6 × 1VID..... 73
6.9. Experimento 9: 1IL6 × 4PYK..... 75
6.10. Experimento 10: 1IL6 × 3A7E..... 76
6.11. Experimento 11: 1IL6 × 2BXR..... 78
6.12. Experimento 12: 1IL6 × 2BXS..... 79
7. Discussão..... 81
8. Conclusão..... 86
8.1. Trabalhos Futuros..... 88
REFERÊNCIAS..... 90
Apêndice 1: Docking 1ALU × 1H1D..... 103
Apêndice 2: Docking 1ALU × 1VID..... 106
Apêndice 3: Docking 1ALU × 4PYK..... 109
Apêndice 4: Docking 1ALU × 3A7E..... 112
Apêndice 5: Docking 1ALU × 2BXR..... 115
Apêndice 6: Docking 1ALU × 2BXS..... 118
Apêndice 7: Docking 1IL6 × 1H1D..... 121
Apêndice 8: Docking 1IL6 × 1VID..... 124
Apêndice 9: Docking 1IL6 × 4PYK..... 127
Apêndice 10: Docking 1IL6 × 3A7E..... 130
Apêndice 11: Docking 1IL6 × 2BXR..... 133
Apêndice 12: Docking 1IL6 × 2BXS..... 136

Lista de Figuras

Figura 2.1: A esquizofrenia figura entre as principais causas de incapacitação e de mortalidade prematura. (*Fonte*: WHITEFORD *et al.*, 2013.)..... 6

Figura 2.2: Evolução da esquizofrenia. (*Fonte*: TANDON *et al.*, 2009)..... 8

Figura 2.3: Modelo proposto por Van OS e KAPUR (2009) para a esquizofrenia. (GxE = *gene–environment interaction*.) (*Fonte*: Van OS & KAPUR, 2009.)..... 11

Figura 5.1: 1ALU: Interleucina-6 humana obtida por difração de raios-X. (a) Imagem obtida com emprego do *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*..... 44

Figura 5.2: Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do TLA na 1ALU, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 45

Figura 5.3: Posicionamento do TLA na 1ALU. Visualização com *RCSB-Protein Workshop*..... 45

Figura 5.4: 1IL6: Interleucina-6 humana obtida por solução NMR. (a) Imagem obtida com emprego do *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*. 46

Figura 5.5: 1H1D: Catecol-O-Metiltransferase obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*..... 47

Figura 5.6: Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do SAM na 1H1D, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 48

Figura 5.7: Visualização da SAM em sua posição física na COMT (1H1D). Visualização obtiva com uso do *RCSB-Protein Workshop*..... 48

Figura 5.8: Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do BIA na 1H1D, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 49

Figura 5.9: 1VID: Catecol-O-Metiltransferase obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*..... 49

Figura 5.10: Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do SAM na 1VID, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 50

Figura 5.11: Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do DNC na 1VID, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 51

Figura 5.12: 4PYK: Catecol-O-Metiltransferase obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*..... 51

Figura 5.13: 3A7E: Catecol-O-Metiltransferase obtida por difração de raios-X. (a)

Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*..... 52
Figura 5.14: Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do SAM na 3A7E, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 53
Figura 5.15: Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do DNC na 3A7E, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 54
Figura 5.16: 2BXR: Monoaminoxidade humana obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*..... 54
Figura 5.17: Diagrama 2D da FAD na 2BXR (Imagem obtida com *BioSolveIT*)..... 55
Figura 5.18: Diagrama de interação da FAD na 2BXR, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 56
Figura 5.19: Diagrama 2D da MLG na 2BXR (Imagem obtida com *BioSolveIT*)..... 56
Figura 5.20: Visualização da MLG na Monoaminoxidase com *RCSB-Protein Workshop*..... 57
Figura 5.21: 2BXS: Monoaminoxidade humana obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*..... 57
Figura 5.22: Diagrama 2D da FAD na 2BXS (Imagem obtida com *BioSolveIT*)..... 58
Figura 5.23: Diagrama de interação da FAD na 2BXS, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*..... 59
Figura 5.24: Diagrama 2D da MLG (Imagem obtida com *BioSolveIT*)..... 59
Figura 5.25: *Pipeline* representando o procedimento experimental empregado..... 61
Figura 6.1: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 1H1D..... 63
Figura 6.2: 1ALU acoplada à 1H1D..... 64
Figura 6.3: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 1VID..... 65
Figura 6.4: 1ALU acoplada à 1VID..... 65
Figura 6.5: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 4PYK..... 66
Figura 6.6: 1ALU acoplada à 4PYK..... 67

Figura 6.7: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 3A7E..... 68
Figura 6.8: 1ALU acoplada à 3A7E..... 68
Figura 6.9: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 2BXR..... 69
Figura 6.10: 1ALU acoplada à 2BXR..... 70
Figura 6.11: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 2BXS..... 71
Figura 6.12: 1ALU acoplada à 2BXS. A Figura ilustra a docagem da 1ALU na cadeia A (a) e na cadeia B (b)..... 71
Figura 6.13: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 1H1D..... 72
Figura 6.14: 1IL6 acoplada à 1H1D..... 73
Figura 6.15: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 1VID..... 74
Figura 6.16: 1IL6 acoplada à 1VID..... 74
Figura 6.17: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 4PYK..... 75
Figura 6.18: 1IL6 acoplada à 4PYK..... 76
Figura 6.19: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 3A7E..... 77
Figura 6.20: 1IL6 acoplada à 3A7E..... 77
Figura 6.21: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 2BXR..... 78
Figura 6.22: 1IL6 acoplada à 2BXR..... 79
Figura 6.23: Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 2BXS..... 80
Figura 6.24: 1IL6 acoplada à 2BXS, na cadeia A (a) e na cadeia B (b)..... 80

Lista de Tabelas

Tabela 6.1: Escala de Experimentos..... 62
Tabela 6.2: Experimento 1: 1ALU × 1H1D..... 63
Tabela 6.3: Experimento 2: 1ALU × 1VID..... 64
Tabela 6.4: Experimento 3: 1ALU × 4PYK..... 66
Tabela 6.5: Experimento 4: 1ALU × 3A7E..... 67
Tabela 6.6: Experimento 5: 1ALU × 2BXR..... 68
Tabela 6.7: Experimento 6: 1ALU × 2BXS..... 70
Tabela 6.8: Experimento 7: 1IL6 × 1H1D..... 72
Tabela 6.9: Experimento 8: 1IL6 × 1VID..... 73
Tabela 6.10: Experimento 9: 1IL6 × 4PYK..... 75
Tabela 6.11: Experimento 10: 1IL6 × 3A7E..... 76
Tabela 6.12: Experimento 11: 1IL6 × 2BXR..... 78
Tabela 6.13: Experimento 12: 1IL6 × 2BXS..... 79
Tabela 7.1: Gráficos do *docking* COMT × Interleucina-6..... 82
Tabela 7.2: Gráficos do *docking* MAO-A × Interleucina-6..... 83
Tabela 7.3: Valores médios obtidos nos experimentos de *docking* COMT × Interleucina-6..... 84
Tabela 7.4: Valores médios obtidos nos experimentos de *docking* MAO-A × Interleucina-6..... 84
Tabela A.1: Experimento 1: 1ALU × 1H1D..... 103
Tabela A.2: Experimento 2: 1ALU × 1VID..... 106
Tabela A.3: Experimento 3: 1ALU × 4PYK..... 109
Tabela A.4: Experimento 4: 1ALU × 3A7E..... 112
Tabela A.5: Experimento 5: 1ALU × 2BXR..... 115
Tabela A.6: Experimento 6: 1ALU × 2BXS..... 118
Tabela A.7: Experimento 7: 1IL6 × 1H1D..... 121
Tabela A.8: Experimento 8: 1IL6 × 1VID..... 124
Tabela A.9: Experimento 9: 1IL6 × 4PYK..... 127
Tabela A.10: Experimento 10: 1IL6 × 3A7E..... 130

Tabela A.11: Experimento 11: 1IL6 × 2BXR..... 133
Tabela A.12: Experimento 12: 1IL6 × 2BXS..... 136

Lista de Siglas e Abreviações

ADT	*AutoDockTools*
AINE	Anti-Inflamatório Não-Esteróide
AMBER	*Assisted Model Building with Energy Refinement*
AMPA	α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico
ASD	Antagonista Serotoninérgico-Dopaminérgico
ASP	Solvatação Atômica
BIA	1-(3,4,diidroxi-5-nitrofenil)-3-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}propan-1-ona
CCDC	*Cambridge Crystallographic Data Centre*
COMT	Catecol-O-Metiltransferase
CSA	*Conformacional Space Annealing*
DA	Dopamina
DNC	3,5-Dinitrocatecol
DOG	*Difference-of-Gaussians*
FAD	Flavina-Adenina Dinucleotídeo
FCE	Fluido Cérebro-Espinhal
FSI	*Fast Spiking Interneuron*
FTDock	*Fourier Transform rigid-body Docking*
GABA	Ácido Gama-AminoButírico
GOLD	*Genetic Optimization for Ligand Docking*
5-HT	Serotonina
IL-6	Interleucina-6
3M	*Mechanism-Model-Mapping*
MAO	Monoaminoxidase
MLG	n-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]-n-metil-n-prop-2-inilamina ou n-metil-n-propargil-3-(2,4-diclorofenoxi)propilamina
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PDB	*Protein Data Bank*
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PMF	*Potential of Mean Force*
RMN	Ressonância Magnética

RMSD	*Root Mean Square Deviation*
SAM	S-Adenosilmetionina
SASBDB	*Small Angle Scattering Biological Data Bank*
TLA	Ácido L(+)-Tartárico
WCST	*Wisconsin Card Sort Test*

Capítulo 1
Introdução

1.1. O que Causa a Esquizofrenia?

A esquizofrenia é uma doença mental grave caracterizada pela ocorrência de delírios, alucinações, transtornos de pensamento e déficits cognitivos (MEYER & MacCABE, 2012), sendo uma das principais causas de incapacitação em no mundo (FRANGOU, 2008), sendo, dentre os distúrbios mentais, a quinta maior causa de incapacitação (WHITEFORD *et al.*, 2013).

Apesar de muito estudada, a etiologia da esquizofrenia ainda não foi totalmente esclarecida (KAPUR, 2003). Entende-se que o mecanismo fisiopatológico dos sintomas da esquizofrenia é constituído por alterações no processo de neurotransmissão. Dessa forma, as hipóteses etiológicas envolvem os sistemas glutamatérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e transmissor de opióides (Van OS & KAPUR, 2009)(FRANGOU, 2008).

A hipótese dopaminérgica, em suas três formulações, e a hipótese serotoninérgica apresentam-se como as principais hipóteses etiológicas da esquizofrenia devido ao fato de estarem fundamentadas em fatos clínicos bem experimentados e reconhecidos e, por isso, constituírem a base da atual terapêutica de alívio dos sintomas do transtorno esquizofrênico (KAPCZINSKI *et al.*, 2000).

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia postula que os sintomas psicóticos resultam de um aumento dos efeitos da neurotransmissão proporcionados pela dopamina (DA). Já pela hipótese serotoninérgica, a principal causa da doença é o estresse crônico generalizado induzido por sobrecarga de serotonina (5-HT) no córtex cerebral, especialmente no córtex cingulado anterior e no lobo frontal dorsolateral (EGGERS, 2013).

Foi observado por meio de achados imuno-histoquímicos e testes clínicos, que tanto o plasma sanguíneo quanto o fluido cérebro-espinhal (FCE) de pacientes esquizofrênicos apresentam altas concentrações da citocina Interceucina-6 (IL-6), uma proteína do sistema imunológico que é mediadora de estados inflamatórios, em comparação com indivíduos saudáveis. Isso sugeriu uma possível relação da citocina

IL-6 com a etiologia da esquizofrenia (MÜLLER *et al.*, 2004a, 2004b). A hipótese mais simples nesse sentido é de que a IL-6 esteja interferindo no metabolismo tanto da dopamina como da serotonina. Esta observação deu origem à chamada Hipótese Imuno-histoquímica da Esquizofrenia, ou Hipótese Auto-Imune da Esquizofrenia.

Entender os mecanismos que levam a esse importante distúrbio psiquiático tem sido um desafio para a ciência médica há décadas e a Neurociência Computacional tem, nos últimos anos, contribuído com vários modelos computacionais que procuram contribuir na elucidação de sua etiologia.

A Hipótese Auto-imune da Esquizofrenia, sugere, conforme mencionado, que a esquizofrenia ocorra em decorrência de um processo inflamatório. A observação, por meio de experimentos computacionais, dos mecanismos relacionados a tal processo inflamatório, pode vir a dar força à hipótese e fornecer elementos que podem dar direcionamento para pesquisas futuras que possam, talvez, vir a esclarecer os mecanismos que levam à doença.

1.2. Objetivo deste Trabalho

A hipótese auto-imune da esquizofrenia versa que a esquizofrenia possa ser consequência de um processo inflamatório. A hipótese foi formulada em função da observação de altas concentrações da citocina Interleucina-6 (IL-6), uma proteína que desempenha várias funções como mediadora de estados inflamatórios e faz parte do sistema imunológico, tanto no plasma sanguíneo quanto no fluido cérebro-espinhal de pacientes esquizofrênicos.

Presume-se que a Interleucina-6 estaria interferindo na biodisponibilidade tanto de serotonina quanto de dopamina, neurotransmissores relacionados com o surgimento dos sintomas da esquizofrenia.

Sabe-se que a Catecol-O-Metil-Transferase (COMT), da classe das tranferases, é uma enzima responsável pela degradação da dopamina, e que a Monoaminoxidase (MAO), da classe das oxiredutases, é, por sua vez, responsável pela degradação da serotonina.

A hipótese sugere que a IL-6 esteja, de alguma forma, ligando-se quimicamente tanto à COMT quanto à MAO, alterando a estrutura molecular destas enzimas e

tornando-as, portanto, incapazes de metabolizar a dopamina e a serotonina, gerando, por consequência, um *washout* dessas enzimas no organismo e, assim, provocando os sintomas da esquizofrenia.

O objetivo deste trabalho é, portanto, fazer testes *in silico* numa tentativa de se verificar computacionalmente a hipótese auto-imune da esquizofrenia. Para tal será realizada uma investigação, por meio de simulações computacionais, para se comprovar (ou rejeitar) a interferência da IL-6 no metabolismo tanto da dopamina quanto da serotonina. Objetivamente, será avaliada a possível ligação química da IL-6 tanto com a COMT quanto com a MAO, o que proporcionaria mudanças na estrutura molecular destas enzimas, impedindo-as de metabolizar a dopamina e a serotonina.

1.3. Materiais e Métodos

Para o estudo aqui proposto serão utilizados os homólogos *in silico* da IL-6, da COMT e da MAO-A. que serão submetidos ao processo de *docking* molecular, buscando-se testar o acoplamento molecular entre IL-6 e COMT e entre IL-6 e MAO.

Com este objetivo será construído um *pipeline* computacional no qual figurarão as diversas etapas necessárias para a investigação.

Por se tratarem de macromoléculas biológicas envolvidas no processo, será utilizada uma combinação de metodologias de *docking* rígido, na qual serão utilizados métodos de baixa resolução combinados com métodos de análise teórica dos campos de força (do tipo AMBER), que além de possibilitar um maior detalhamento das interações entre os átomos, apresentam resultados satisfatórios (MERTENS & SVERGUN, 2010; JACQUES & TREWHELLA, 2010).

Serão produzidas 10.000 conformações em cada bateria de testes, das quais serão selecionadas as 100 melhores para avaliação. Essa escolha se dará em dois passos. Primeiro, será feita a aplicação de funções de *scoring* que obtêm seus valores levando em consideração informações referentes às energias eletrostática, de dessolvatação e as contribuições de van der Waals que ocorrem nas poses geradas.

Depois, para efeito de ajuste, uma vez que se trata de um *docking* de baixa resolução envolvendo macromoléculas biológicas, será feito uma comparação entre as

curvas de energia geradas e uma curva de referência, dada pela formação da própria interleucina-6, por meio de um teste χ^2.

As saídas das funções dos passos anteriores serão então combinadas para então se gerar um *rank* que permitirá extrair as 100 melhores conformações.

A partir de então, será possível julgar uma eventual afinidade entre as moléculas envolvidas no processo de *docking* e, por consequência, uma verificação computacional daquilo que é enunciado na hipótese autoimune da esquizofrenia.

1.4. Estrutura do Trabalho

O presente trabalho encontra-se estruturado da seguinte forma. O Capítulo 2 apresenta uma discussão sobre a esquizofrenia, apresentando suas características clínicas e fisiopatologia, por meio de suas principais hipóteses etiológicas.

O Capítulo 3 discorre sobre Neurociência Computacional, apresentando conceitos fundamentais da neurociência e quais a contribuições da neurociência computacional neste contexto. Apresentam-se também algumas contribuições da neurociência computacional no esclarecimento da fisiopatologia da esquizofrenia.

O Capítulo 4 apresenta os conceitos por trás das principais metodologias de *docking* molecular computacional. São apresentadas também algumas implementações específicas que se constituem nas mais citadas na literatura da área.

O Capítulo 5 discorre sobre o experimento proposto neste trabalho, ou seja, apresenta os elementos envolvidos na verificação da hipótese autoimune da esquizofrenia. Neste capítulo são apresentados os homólogos da Interleucina-6, da Catecol-O-Metil-Transferase e da Monoaminoxidase, e suas fontes. Depois, é apresentado em detalhe o *pipeline* usado nos experimentos e, também, o resultado observado de cada bateria de testes. Ao final, há uma discussão sobre os resultados obtidos.

O Capítulo 6 apresenta a conclusão deste trabalho e uma lista de propostas interessantes de continuidade do mesmo.

A seguir, vem a lista das Referências utilizadas neste trabalho, seguidas de um conjunto de Anexos nos quais constam as tabelas nas quais figuram os valores encontrados para os 100 melhores resultados de experimento de *docking*.

Capítulo 2

A Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental grave caracterizada pela ocorrência de delírios, alucinações, transtornos de pensamento e déficits cognitivos. Frequentemente, segue um curso crônico com declínio das inter-relações sociais e ocupacionais (MEYER & MacCABE, 2012), o que provoca sérios efeitos não só sobre os indivíduos acometidos, como também sobre as famílias e a sociedade (OWEN *et al.*, 2016). Dados da Organização Mundial de Saúde apontam a esquizofrenia como a sétima maior causa de incapacitação em todo o mundo, sendo, dentre os distúrbios mentais, a quinta maior causa de incapacitação (WHITEFORD *et al.*, 2013)(vide Figura 2.1), afetando, atualmente, mais de 21 milhões de indivíduos em todo mundo, sendo em sua maioria, cerca de 12 milhões, do sexo masculino (WHO, 2016). Estima-se que a doença apresente uma prevalência de 0,03 a 1,7% na população mundial, com morbidade em torno de 1% (FRANGOU, 2008), e incidência de 10,2-22,0 por 100.000 pessoas-ano (McGRATH, 2008). Entretanto, tais taxas de prevalência e incidência da esquizofrenia podem variar amplamente, em função da região geográfica e da técnica de diagnóstico empregada (MEYER, 2012). Estudos mostram que pacientes com diagnóstico de esquizofrenia apresentam taxas de mortalidade mais altas do que a média da população, e que, nas últimas décadas, tem-se observado um aumento nesta diferença (SAHA *et al.*, 2007), tanto no que diz respeito a causas naturais, quanto a causas não-naturais, inclusive o suicídio (HOANG *et al.*, 2011). Estudos demonstraram que, dentre as desordens mentais, a esquizofrenia figura como terceira principal causa de mortalidade prematura, ficando atrás apenas de alcoolismo e consumo de drogas (Figura 2.1)(WHITEFORD *et al.*, 2013)

A etiologia da esquizofrenia, ainda não elucidada (KAPUR, 2003), inclui *fatores de risco biológico*, como suscetibilidade genética (HARRISON & WEINBERGER, 2005), complicações pré-natais e perinatais, e uso de drogas, e também *fatores ambientais*, como os relacionados à vida urbana (SPAWEN & Van OS, 2006), à imigração (CANTOR-GRAAE, 2007), à eventos da vida e à interações familiares (FRANGOU, 2008).

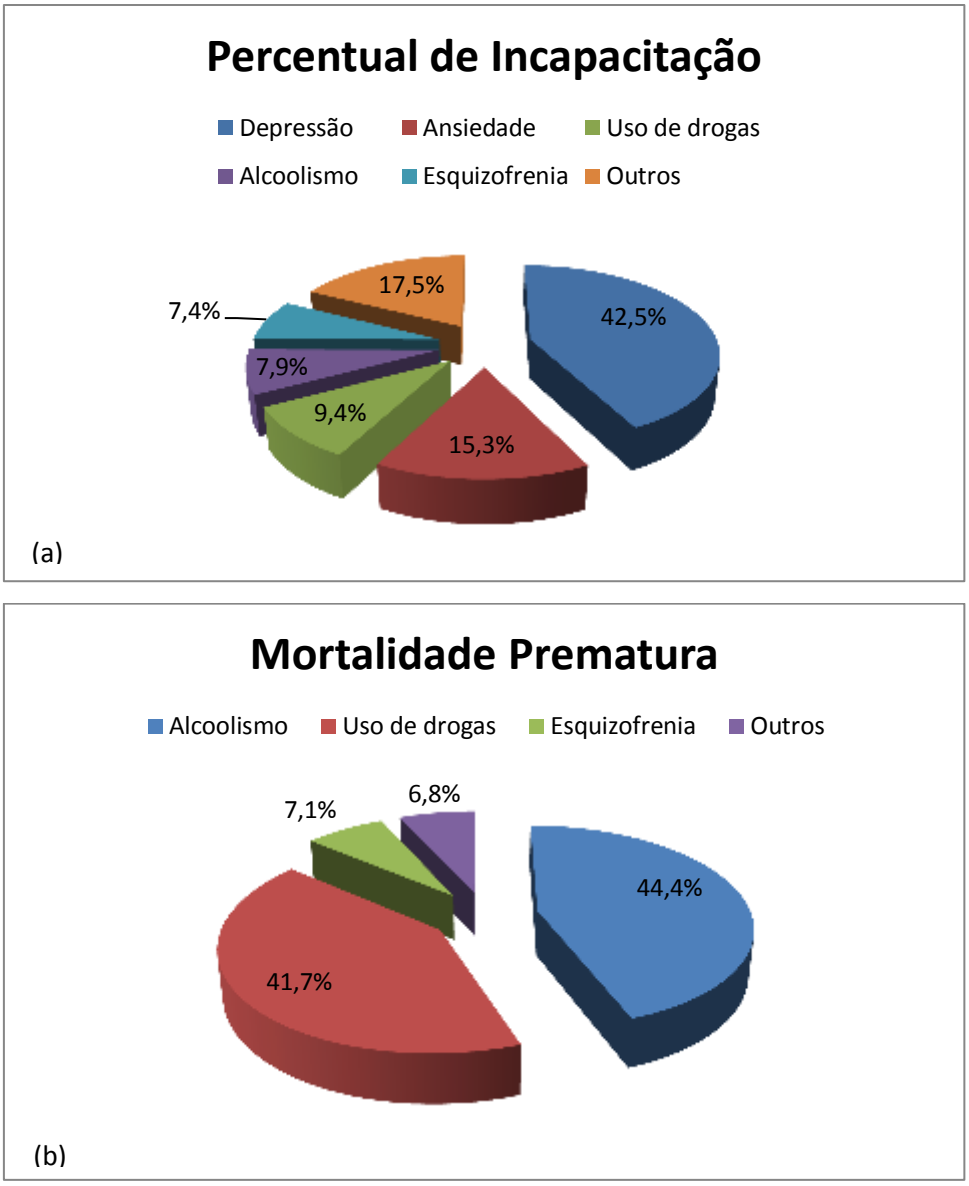


Figura 2.1 A esquizofrenia figura entre as principais causas de incapacitação (a) e de mortalidade prematura (b). (*Fonte*: WHITEFORD *et al.*, 2013.)

A esquizofrenia tem um curso variável de paciente para paciente. Muitos (cerca de 80%) recuperam-se de seu primeiro episódio, outros (10%), entretanto, jamais se recuperam (FRANGOU, 2008). Em um período de 5 anos, observa-se que 82% dos pacientes têm recaída, entretanto, o risco de recaída torna-se 5 vezes maior com a descontinuidade da medicação antipsicótica. Na maioria dos pacientes (>60%), a esquizofrenia tem um curso de remissões/recorrências prolongado, com a recuperação entre episódios variável; recaídas agudas podem ocorrer anos após a remissão (FRANGOU, 2008).

2.1. Características Clínicas

2.1.1. *Sintomas*

A esquizofrenia se apresenta com um grande conjunto de sintomas que afetam a maioria das funções cerebrais. Dividem-se em dois grandes grupos:

a. *Sintomas positivos*: são sintomas que refletem distorções ou exageros da função normal, como delírios, alucinações, distorções da linguagem, discurso e comportamento desorganizados, catatonia e agitação (MEYER, 2012).
b. *Sintomas negativos*: são aqueles que refletem a ausência de certos comportamentos normais e emoções. Incluem embotamento afetivo, retraimento social, apatia e discurso pobre. Além disso, os pacientes manifestam déficits em vários domínios cognitivos, mais comumente a atenção, a memória verbal e funções executivas que agora são consideradas parte de uma síndrome clínica estendida da esquizofrenia (MEYER, 2012)(FRANGOU, 2008).

2.1.2. *Fases da Esquizofrenia*

Em seu curso, a esquizofrenia apresenta quatro fases distintas, conforme descrito a seguir (vide Figura 2.2):

i. *Fase pré-mórbida*:

Nesta fase, observa-se súbita anormalidade nos domínios motor, cognitivo e social, que podem reportar à infância. Entretanto, nenhum desses problemas é específico o suficiente para auxiliar em diagnósticos precoces (FRANGOU, 2008) (TANDOM *et al.*, 2009).

ii. *Fase prodrômica*:

Em vários pacientes, o início da esquizofrenia é precedido por um período de alterações não específicas de comportamento. Geralmente, os primeiros sintomas

observados são perda do interesse em atividades vocacionais ou acadêmicas, retraimento social e mudanças de humor que vão desde ansiedade e depressão à irritabilidade e raiva. Embora um quadro completo da esquizofrenia não esteja presente, os pacientes apresentam sintomas positivos atenuados, que geralmente incluem desconfiança, um sentimento não específico de que o mundo está diferente e confuso, a preocupação com um conjunto estrito e, muitas vezes, bizarro de temas e desenvolvimento de ideias estranhas (FRANGOU, 2008) (TANDOM *et al*., 2009).

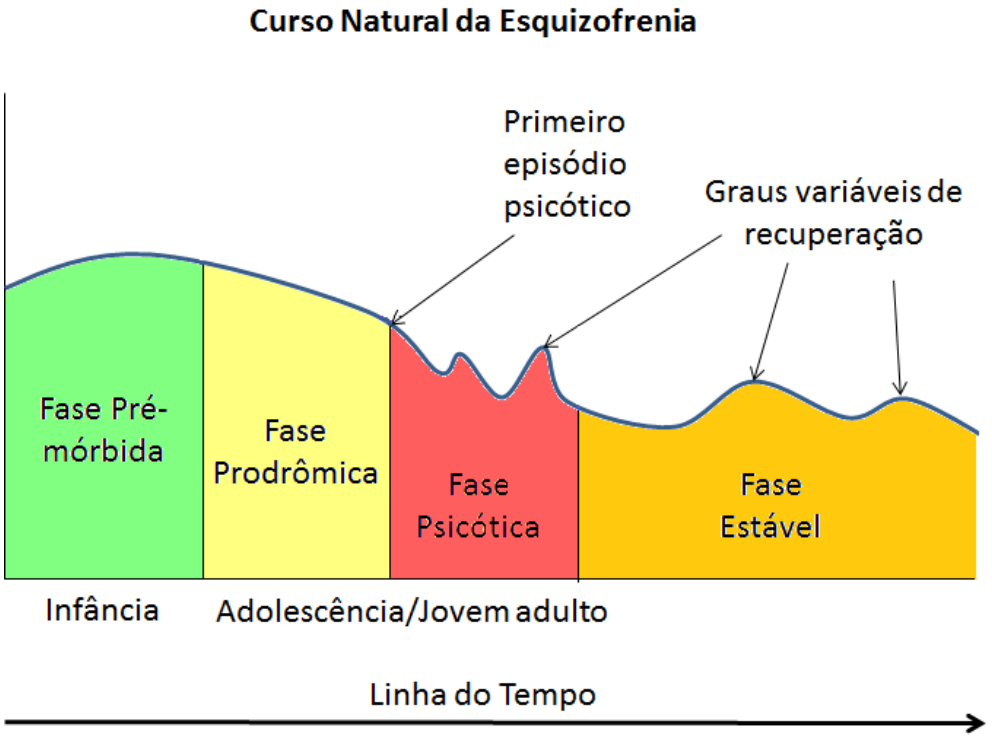


Figura 2.2 Evolução da esquizofrenia. (*Fonte*: TANDON *et al*., 2009)

iii. *Fase psicótica*:

Nesta fase, ocorrem alterações na forma e conteúdo do pensamento, além de distorções da percepção, prejuízo da volição, características de afeto inadequado, alteração do juízo, declínio cognitivo e comportamento social inadequado (TANDOM *et al*., 2009).

iv. *Fase estável/platô*:

Nesta fase os sintomas psicóticos são menos proeminentes, e os sintomas negativos e os déficits cognitivos são predominantes (TANDOM *et al*., 2009).

2.1.3. *Formas Clínicas*

i. *Esquizofrenia paranoide*:

Caracteriza-se essencialmente pela presença de ideias delirantes relativamente estáveis, frequentemente de perseguição, em geral acompanhadas de alucinações (particularmente auditivas) e de perturbações das percepções. As perturbações do afeto, da vontade, da linguagem e os sintomas catatônicos, estão ausentes, ou são relativamente discretos.

ii. *Esquizofrenia hebefrênica*:

Forma de esquizofrenia caracterizada pela presença proeminente de perturbação do afeto; as ideias delirantes e as alucinações são fugazes e fragmentárias, o comportamento é irresponsável e imprevisível; existem frequentemente maneirismos. O afeto é superficial e inapropriado. O pensamento é desorganizado e o discurso incoerente. Há uma tendência ao isolamento social. Geralmente o prognóstico é desfavorável devido ao rápido desenvolvimento de sintomas negativos, particularmente um embotamento do afeto e perda da volição.

iii. *Esquizofrenia catatônica*:

É dominada por distúrbios psicomotores proeminentes que podem alternar entre extremos, como hipercinesia e estupor, ou entre a obediência automática e o negativismo. Atitudes e posturas a que os pacientes foram compelidos a tomar podem ser mantidas por longos períodos. Um padrão marcante dessa forma clínica pode ser constituído por episódios de excitação violenta. O fenômeno catatônico pode estar combinado com um estado oniróide com alucinações cênicas vívidas.

iv. *Esquizofrenia simples*

É caracterizada pela ocorrência progressiva de excentricidade no comportamento, mudanças na personalidade, deterioração das relações afetivas e

consequente isolamento social. Os padrões negativos característicos da esquizofrenia residual (por exemplo, embotamento do afeto e perda da volição) se desenvolvem sem serem precedidos por sintomas psicóticos.

v. *Esquizofrenia indiferenciada*

Trata-se de uma forma clínica cujas afecções psicóticas preenchem os critérios diagnósticos gerais para a doença, mas sem corresponder aos padrões de nenhum tipo específico de esquizofrenia. Ao invés disso, podem ser observados sintomas característicos de diversas formas clínicas da doença simultaneamente, sem a predominância de nenhum em particular.

vi. *Esquizofrenia residual*

Estágio crônico da evolução da doença que se caracteriza pela presença de sintomas negativos embora não necessariamente reversíveis como lentidão psicomotora, hipoatividade, embotamento afetivo, passividade e falta de iniciativa, discurso pobre, pouca comunicação não-verbal, falta de cuidados pessoais e desempenho social medíocre.

2.2. Fisiopatologia

Alterações no processo de neurotransmissão constituem o mecanismo fisiopatológico fundamental subjacente à expressão dos sintomas da esquizofrenia. As hipóteses envolvem os sistemas glutamatérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e transmissor de opióides, com um aumento significativo do número de investigações nas últimas décadas (Van OS & KAPUR, 2009) (FRANGOU, 2008).

As principais hipóteses neuroquímicas para a esquizofrenia, as hipóteses dopaminérgica e serotoninérgica, constituem a base da atual terapêutica de alívio dos sintomas do transtorno esquizofrênico, sendo, pois, fundamentadas em fatos clínicos bem experimentados (KAPCZINSKI *et al.*, 2000). Essas hipóteses serão apresentadas a seguir.

2.2.1. *Hipótese Dopaminérgica*

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia postula que os sintomas psicóticos resultam de um aumento dos efeitos da neurotransmissão proporcionados pela dopamina (DA).

Esta hipótese foi primordialmente postulada em uma referência aos estudos que relataram a observação de que os antipsicóticos afetavam diretamente a afinidade dos receptores da dopamina e, portanto, estes estariam envolvidos no surgimento dos sintomas esquizofrênicos. O foco desta hipótese recai, portanto, sobre o excesso de receptores de dopamina, de forma que o tratamento clínico visa bloquear o subtipo D_2 da dopamina em tais receptores (DAUVERMANN *et al.*, 2014).

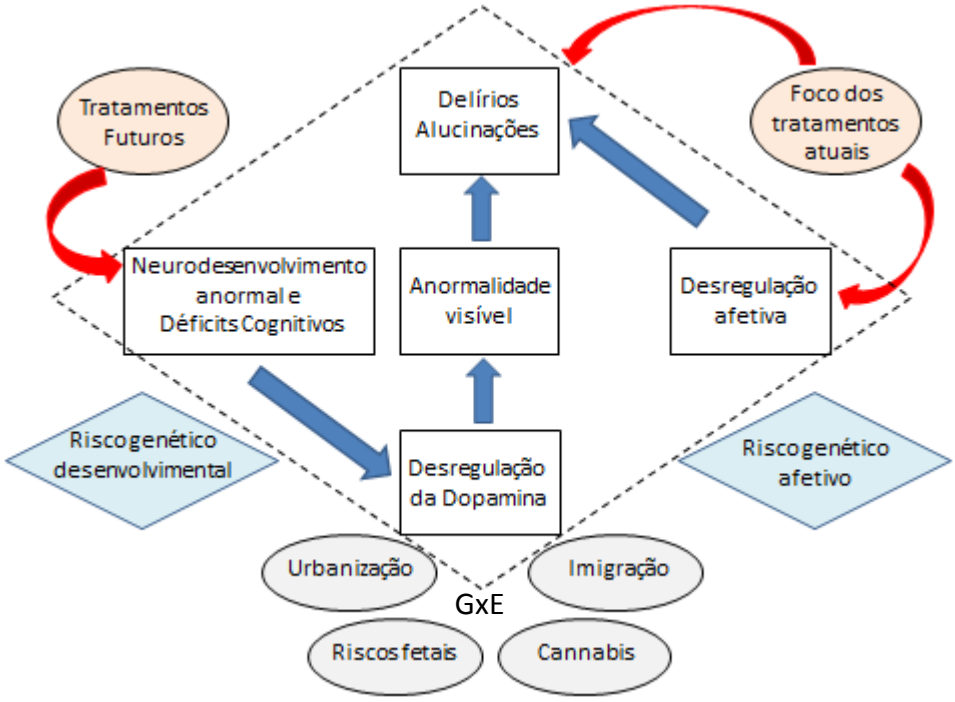


Figura 2.3 Modelo proposto por Van OS e KAPUR (2009) para a esquizofrenia. (GxE = *gene–environment interaction*.) (*Fonte*: Van OS & KAPUR, 2009.)

Estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET) realizados com ^{18}F-dopa e ^{11}C-racloprida evidenciaram um aumento na liberação de dopamina estriatal em pacientes durante episódios psicóticos agudos da esquizofrenia (MEYER, 2012) (GUILLIN *et al.*, 2007) (LARUELLE, 1998) (LARUELLE *et al.*, 1996). Estes resultados neuroquímicos proporcionam uma evidência coerente com o que é observado na terapêutica corrente da esquizofrenia realizada por meio de tratamentos farmacológicos baseados no emprego de potentes bloqueadores de receptores neuronais

da dopamina nas vias nigroestriatal, mesolímbica, mesocortical e tuberoinfundibular (Van OS & KAPUR, 2009).

Outra evidência observável é a psicomimética para os sintomas positivos, apresentada por drogas de abuso como as anfetaminas (que aumentam a taxa de liberação de dopamina) e a cocaína (que dificulta a recaptação da dopamina, aumentando, portanto, sua concentração no organismo) (MEYER, 2012). O déficit de neurotransmissão da dopamina cortical, por outro lado, pode contribuir para problemas cognitivos e sintomas negativos (ABI-DARGHAM *et al.*, 2002).

A hipótese dopaminérgica revista foi formulada para integrar descobertas relacionadas à maior compreensão das relações entre afinidade e ocupação dos receptores dos subtipos D_2 e D_1 da dopamina, além de questões relacionadas a especificidades regionais. Achados de alterações nas funções dos receptores dopaminérgicos em certas regiões do cérebro, obtidos a partir de estudos clínicos, pré-clínicos e indiretos, poderiam estar vinculados à sintomatologia clínica na esquizofrenia. Esta hipótese sugere que baixas concentrações de dopamina no córtex pré-frontal estaria levando a altas concentrações de dopamina no córtex estriatal. Além disso, presume-se que a baixa concentração de dopamina no córtex pré-frontal poderia causar sintomas negativos, e que a alta concentração de dopamina no córtex estriatal poderia levar a sintomas positivos (DAUVERMANN *et al*., 2014).

A hipótese dopaminérgica revista postula ainda que o estímulo dopaminérgico excessivo no córtex cingulado anterior (via mesolímbica) provoca sintomas positivos, enquanto, por outro lado, baixos níveis de estímulo de dopamina no lobo frontal dorsolateral (via mesocortical) provoca sintomas negativos e comprometimento cognitivo (SCHWARTZ *et al*., 2012).

Ainda há uma terceira versão da hipótese dopaminérgica que sintetiza os resultados de diversos estudos sobre a dopamina e seu papel na esquizofrenia (DAUVERMANN *et al*., 2014). Esta terceira formulação da hipótese visa fornecer uma estrutura que agregue achados oriundos de pesquisas clínicas sobre fatores de risco e estudos neuroquímicos e de neuroimagem sobre os efeitos da função dopaminérgica na esquizofrenia. A hipótese é formulada segundo quatro componentes (DAUVERMANN *et al*., 2014):

i. Disfunção fronto-temporal, fatores genéticos, estresse e uso de drogas, podem levar à desregulação da dopamina estriatal, aumentando, portanto, a capacidade de síntese pré-sináptica da dopamina, levando assim à psicose.
ii. A disfunção dopaminérgica primária está localizada no nível dopaminérgico pré-sináptico, em vez de no nível do receptor D_2.
iii. A desregulação da dopamina estaria combinada com fatores socioculturais e poderia, dessa forma, levar a um diagnóstico clínico de "psicose" em vez de esquizofrenia.
iv. A disfunção da dopamina poderia alterar a percepção e o julgamento dos estímulos, o que pode resultar nos déficits cognitivos observados na esquizofrenia.

2.2.2. *Hipótese Serotoninérgica*

Nesta hipótese, a principal causa da doença é o estresse crônico generalizado induzido por sobrecarga de serotonina (5-HT) no córtex cerebral, especialmente no córtex cingulado anterior e no lobo frontal dorsolateral (EGGERS, 2013).

O córtex cingulado anterior e o lobo frontal dorsolateral são duas das principais áreas afetadas pela esquizofrenia. Ambos recebem forte inervação serotoninérgica e são hipometabólicos (BERGER *et al.*, 1988; BUCHSBAUM *et al.*, 1982), além de serem, também, fortemente interconectados (PAUS, 2001). A falha crônica na comunicação recíproca leva à perda de volume sináptico mútuo. Observa-se que sintomas negativos e transtornos cognitivos decorrem disso (EGGERS, 2013).

A hipótese serotoninérgica da esquizofrenia procura dar uma explicação para a origem dos sintomas positivos e negativos desta doença. Procura mostrar também a relação da esquizofrenia com estresse, atrofia cortical, depleção periférica de fosfolipídios, além de atestar a eficácia do bloqueio da dopamina no tratamento dos sintomas positivos. É suportada por espectroscopia de RMN, de dados de PET com ligantes serotoninérgicos, além de dados clínicos que mostram que o bloqueio da serotonina retarda o curso da doença (EGGERS, 2013). Com a introdução das

substâncias antipsicóticas, ASD's (Antagonistas Serotoninérgico-Dopaminérgicos)[1], sobretudo as atípicas como a risperidona e a olanzapina, foi evidenciada a importância da ação bloqueadora simultânea dos receptores da serotonina e da dopamina no alívio de um largo espectro sintomatológico da síndrome esquizofrênica[2].

2.2.3. *Hipótese Autoimune da Esquizofrenia*

Foi observado por meio de achados imuno-histoquímicos e testes clínicos, que tanto o plasma sanguíneo quanto o fluido cérebro-espinhal (FCE) de pacientes esquizofrênicos apresentavam altas concentrações da citocina Interceucina-6 (IL-6) em comparação com indivíduos saudáveis.

A IL-6 é uma proteína que desempenha várias funções como mediadora de estados inflamatórios e faz parte do sistema imunológico.

Pacientes com esquizofrenia costumam apresentar muito baixa resistência a estressores ambientais e acredita-se que um dos fatores que contribuem para uma rápida deterioração mental é o fato de tais pacientes apresentarem falha no sistema antioxidante celular. Situações estressantes, por sua vez, aumentam o nível oxidativo nas células, o que acaba por configurar um processo inflamatório com um consequente aumento da IL-6 plasmática, como acontece em situações de exercícios intensos.

Testes clínicos realizados por Müller *et al.* com pacientes esquizofrênicos medicados com risperidona (um ASD) concomitantemente a uma droga anti-inflamatória não-esteróide (AINE), mostraram que tais pacientes apresentaram uma melhora significativa nos sintomas positivos e negativos em relação aos pacientes medicados com risperidona e placebo. Tal observação é razoável uma vez que o anti-inflamatório diminui a resposta oxidativa, prevenindo a ocorrência de vários processos intracelulares.

O estudo foi replicado mostrando resultados semelhantes. A dedução de Müller e seus colaboradores foi de que a concentração da citocina IL-6 no organismo estaria de alguma forma relacionada com a etiologia da esquizofrenia, o que constitui a hipótese autoimune da esquizofrenia (MÜLLER *et al.*, 2004a, 2004b, 2002, 1999).

[1] Os ASDs são classificados como *típicos* e *atípicos*, ambos com resultados semelhantes com relação aos sintomas psicóticos. No entanto, os atípicos mostram-se melhores no que diz respeito aos efeitos adversos colaterais e tardios.
[2] No entanto, às vezes podem deixar a desejar com relação à psicose.

2.3. Interferência da IL-6 na Biodisponibilidade da Dopamina e da Serotonina

A atual terapêutica para o alívio dos sintomas da esquizofrenia é realizada por meio de uma ação de *bloqueio* dos receptores de dopamina e serotonina promovido pelos ASD's nos respectivos tratos dopaminérgicos e serotoninérgicos, para compensar um possível excesso desses neurotransmissores em indivíduos esquizofrênicos. A partir do sucesso observado em tal conduta clínica, pode-se concluir que uma alta concentração e/ou um maior tempo de biodisponibilidade tanto da dopamina quanto da serotonina deverá promover o surgimento de sintomas da esquizofrenia.

A hipótese mais simples no que se refere a tal desequilíbrio nos pacientes esquizofrênicos é que tanto a dopamina quanto a serotonina podem não estar sendo devidamente metabolizadas, o que acabaria por promover uma concentração inadequada e/ou um maior tempo de biodisponibilidade desses neurotransmissores. Em indivíduos normais, o metabolismo, e, portanto, a degradação, das duas substâncias é realizado por meio da ação de duas enzimas: a Catecol-O-Metil-Transferase (COMT), da classe das tranferases, responsável pelo metabolismo da dopamina, e a Monoaminoxidase (MAO), da classe das oxiredutases, por sua vez responsável pelo metabolismo da serotonina. Se tais enzimas sofrerem qualquer tipo de alteração em sua estrutura molecular, elas se tornam quimicamente incapazes de cumprirem seu papel na regulação das suas substâncias-alvo.

Conforme observado na hipótese autoimune, citada anteriormente, indivíduos esquizofrênicos apresentam altas concentrações da citocina IL-6 tanto no plasma sanguíneo quanto no fluido cérebro-espinhal. O que se deduz é que o excesso desta citoquina deve estar interferindo no metabolismo da dopamina e da serotonina, propiciando, daí, o surgimento dos sintomas da esquizofrenia. A hipótese, que será testada neste trabalho, é a de que a IL-6 esteja ligando-se quimicamente tanto à COMT quanto à MAO, alterando a estrutura molecular destas enzimas e tornando-as, portanto, incapazes de metabolizar a dopamina e a serotonina, respectivamente.

Capítulo 3
Neurociência Computacional

Segundo LENT (2010), a Neurociência se divide em cinco áreas de estudos. São elas:

- *Neurociência molecular* (Neuroquímica, Neurobiologia molecular): onde se estudam as interações moleculares no sistema nervoso.
- *Neurociência celular* (Neurocitologia, Neurobiologia celular): onde se estudam as estruturas e as funções das células no sistema nervoso.
- *Neurociência sistêmica*: onde se estudam aspectos funcionais de componentes do sistema nervoso, como o sistema motor, por exemplo. Esta ainda se subdivide em duas subáreas:
    - Neuroanatomia: na qual é feita uma abordagem morfológica dos sistemas funcionais.
    - Neurofisiologia: na qual os estudos focam os aspectos funcionais dos sistemas.
- *Neurociência comportamental* (Psicofisiologia, Psicobiologia): onde se estudam as estruturas neurais a partir das quais se tem origem os fenômenos comportamentais e psicológicos.
- *Neurociência cognitiva* (Neuropsicologia): onde se estudam as atividades mentais complexas, como a linguagem, a memória, dentre outras.

A Neurociência Computacional tem por objetivo, através de recursos matemáticos e computacionais, permitir que se façam simulações *in silico* dos objetos de estudo das diversas áreas da neurociência, simulações estas que, em diversos casos, seriam impossíveis de serem realizadas *in vivo*.

A Neurociência Computacional, portanto, é uma ciência onde se procura, a partir de modelos biológicos, desenvolver e implementar modelos computacionais que sejam capazes de emular com o máximo possível de fidelidade o funcionamento dos processos neurais envolvidos no fenômeno biológico, seja ele molecular, celular, funcional, comportamental ou cognitivo. Em um outro viés, num sentido inverso, estudos em

Neurociência Computacional procuram, por meio dos mesmos modelos computacionais, entender de que forma o sistema nervoso funciona, ou seja, inferir de que forma ele processa e analisa as informações recebidas para, a partir de então gerar as reações físicas e cognitivas que são observadas na natureza. Para atingir tal objetivo, estudam-se formas de se simular computacionalmente desde as reações eletroquímicas mais elementares até o funcionamento de estruturas de grande complexidade que podem ser observadas no sistema nervoso, tais como o próprio cérebro. Em uma outra abordagem (fenomenológica) procura-se simular, por meio de uma visão descritiva do fenômeno, algum comportamento ou função cognitiva (KAPLAN, 2011).

Um ponto de partida é que se concorda, em certo grau, que o sistema nervoso de fato executa processamento de informações – algo que, no entendimento comum, significa que este efetua cálculos para fazer análises complexas sobre os dados (sinais, estímulos) que recebe do ambiente. Deve-se acrescentar que a palavra "cálculo" aqui foi usada livremente, no sentido de que tal processamento realizado pelo sistema nervoso pode não ser exatamente a simples aplicação de valores a uma função, como ocorre na matemática. No entanto, observa-se, em geral, uma boa correlação entre os modelos biológicos e aqueles matemáticos e computacionais. Apesar desses sucessos, ainda não foi possível determinar onde, como e nem mesmo *se* o sistema nervoso, de fato, executa tais cálculos (PICCININI & SHAGRIR, 2014).

O que ocorre é que embora pareça, à primeira vista, razoável se fazer uma analogia entre computadores e o cérebro, uma vez que este último, de alguma forma, processa informações, oriundas das mais variadas fontes e estímulos, para comandar comportamentos e reações funcionais, percebe-se que a analogia com os computadores para por aí. Por exemplo, observa-se que, no cérebro, os sinais eletroquímicos percorrem as vias neurais de uma forma muitas vezes imprevisível (LINDLEY, 2010), o que, por si só, já se distancia significativamente do comportamento determinístico dos computadores atuais.

Apesar disso, a partir do conhecimento adquirido ao longo de anos de observações e estudos, desenvolvem-se modelos teóricos matemáticos através dos quais chegam-se a modelos computacionais, que, dada a disponibilidade da tecnologia necessária (sobretudo hardwares), podem ser capazes de representar e simular algumas funções cerebrais com proximidade razoável da realidade.

Inicialmente, a pesquisa girava em torno do uso dos recursos computacionais disponíveis para a simulação e representação de aspectos cognitivos e comportamentais.

Isso se deveu ao fato de então se acreditar que "a mente poderia ser estudada de forma independente do cérebro" (KAPLAN, 2011, *apud* JOHNSON-LAIRD, 1883). Ou seja, os modelos computacionais poderiam ser construídos de forma independente da análise física da estrutura subjacente ao fenômeno biológico que estaria sendo simulado/reproduzido, pois acreditava-se que tais fenômenos poderiam ser independentes desta estrutura e, portanto, passíveis de serem reproduzidos fielmente em outras estruturas fisicamente muito diversas.

Esta visão incorpora, de certa forma, o conceito filosófico que faz distinção entre "mente" (alma, o *software*) e "cérebro" (corpo, o *hardware*). Sob este aspecto, entendia-se que os fenômenos cognitivos poderiam ser reproduzidos e, a partir daí, poder-se-ia inferir sobre as estruturas biológicas que estariam lhe dando suporte. Isso se deu, pois imaginava-se que os modelos computacionais oriundos de pesquisas baseadas no funcionalismo poderiam proporcionar explicações (algo emergente, talvez) sobre a estrutura física, neurológica, em função da suposta analogia entre processos psicológicos e os softwares em execução.

Muitas tentativas foram feitas neste sentido. No entanto, falharam por duas razões básicas: por um lado, alguns processos psicológicos simplesmente não puderam ser reproduzidos acuradamente, pois faltavam-lhes aspectos biológicos característicos; por outro lado, apesar de eventualmente se conseguir simular computacionalmente algum aspecto funcional (cognitivo ou comportamental), não foi possível, a partir destas simulações, se apresentar conclusões convincentes sobre o que deveria estar ocorrendo no cérebro nestas situações, pois, justamente, como no primeiro caso, o processo funcional era reproduzido sem se levar em conta uma análise primordial da estrutura física que dá suporte ao processo. Desta forma, tais estudos mostraram-se impotentes na construção ou indicação de uma explicação neuronal dos fenômenos analisados devido a diversas imprecisões no próprio modelo (KAPLAN, 2011).

Em função dos fracassos mencionados anteriormente, os estudos atuais em Neurociência Computacional baseiam-se em uma estratégia *mecanicista*. Segundo BECHTEL & ABRAHAMSEN (2005), a ideia por trás dessa abordagem parte do conceito de *mecanismo*, que definiram como "uma estrutura que realiza determinada tarefa em função da organização e das operações de seus componentes, sendo este funcionamento responsável por um ou mais fenômenos observados". Sob esta corrente de pensamento, existem duas abordagens básicas: uma visa explicar como um determinado evento ocorre (*how-actually*) e a outra, procura explicar como um

determinado evento poderia possivelmente ocorrer (*how-possibly*) (CRAVER, 2006, 2007).

A estratégia mecanicista (ou neurofisiológica) da Neurociência Computacional se serve da utilização da metodologia 3M (*mechanism-model-mapping*) para construir sua estruturação e fundamentação. Ou seja, os estudos partem da análise do mecanismo subjacente ao fenômeno em si e de suas partes estruturais, incluindo suas características e organização funcional. Tal conhecimento desses aspectos estruturais permite que, posteriormente, se possa avaliar a força tanto dos modelos aplicados quanto das conclusões obtidas por meio da comparação destes com o que é biologicamente observado (KAPLAN, 2011).

Vários modelos que submetem à abordagem mecanicista foram incorporados aos estudos em Neurociência Computacional, como o modelo de Hodgkin-Huxley que versa sobre o mecanismo responsável pela condução de íons sódio (Na^+) e potássio (K^+) através da membrana neuronal; o modelo das diferenças de Gaussianas (*difference-of-Gaussians* – DOG), que descreve a organização espacial do campo receptivo das células ganglionares da retina; e o modelo de ganho de campo de Zipser-Andersen, que consiste em um modelo computacional para transformações sensório-motoras orientadas por movimentos guiados pela sistema visual (KAPLAN, 2011).

Nos últimos anos, tem-se observado uma tendência pela formação de grupos inter- e transdisciplinares para a pesquisa em neurociência computacional. Tais grupos englobam profissionais e pesquisadores das mais diversas áreas do conhecimento com o objetivo cooperarem entre si na modelagem, em larga escala, de estruturas complexas e fazer simulações em computadores de grande porte, como *clusters* e supercomputadores (DAVISON, 2012). Tais esquemas cooperativos podem incluir redes de laboratórios, centros de pesquisa e corporações interessadas no desenvolvimento da neurociência (FAIRHALL & SOMPOLINSKY, 2014).

3.1. Neurociência Computacional e Esquizofrenia

Ao longo dos últimos anos, dada a crescente disponibilidade de capacidade e recursos computacionais, diversos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de entender os

mecanismos subjacentes de diversos distúrbios psiquiátricos, dentre os quais, e com algum destaque, a esquizofrenia.

Dada a natureza misteriosa de sua etiologia, muitos esforços têm sido envidados no sentido de buscar um esclarecimento definitivo que possa permitir o surgimento métodos diagnósticos e preventivos mais efetivos, além de direcionar as pesquisas para a busca de tratamentos mais eficazes e, talvez, definitivos.

A seguir, serão citados alguns estudos em neurociência computacional sobre a esquizofrenia.

3.1.1. *Uso de Computadores para Simular Pacientes com Esquizofrenia*

HOFFMAN *et al.* (2011) desenvolveram um trabalho no qual procuraram simular computacionalmente o comportamento de pacientes esquizofrênicos, com o intuito de procurar entender melhor os mecanismos que levam a tais comportamentos.

O estudo baseou-se na premissa de que existem comportamentos linguísticos, como a narrativa desorganizada, que são característicos de pacientes esquizofrênicos. Com este ponto de partida, procurou-se representar toda a estrutura subjacente à formação de sentenças da linguagem, incluindo associação com informações armazenadas numa representação computacional da memória episódica.

O sistema computacional implementado teve seus procedimentos calibrados pela comparação com pacientes-controle tanto saudáveis como diagnosticados com esquizofrenia.

Foram feitas alterações em parâmetros dos mecanismos geradores de sentença do sistema computacional com o intuito de observar qual dessas variações geraria uma narrativa mais próxima daquela que é característica de pacientes esquizofrênicos. Segundo os autores, a alteração mais significativa em termos de proximidade na produção da narrativa desorganizada foi uma sinalização exagerada de erros de predição (diferenças entre a linguagem prevista, ou formulada, e aquela que é observada, ou seja, efetivamente proferida) pode se misturar com as memórias episódicas e corrompe-las, produzindo narrativas delirantes.

3.1.2. *Uma Abordagem Computacional para a Esquizofrenia*

ROLLS e DECO (2011) desenvolveram um trabalho no qual foi feita uma abordagem computacional da esquizofrenia adotando-se uma estratégia *top-down*, ou seja, os autores consideraram simular computacionalmente alterações aleatórias tanto na operação como na estabilidade dos circuitos corticais. Essa proposição foi feita, pois entende-se que tais alterações ocorrendo em diferentes áreas corticais podem levar a diferentes sintomas de esquizofrenia.

Na abordagem *top-down*, baseada em neurodinâmica estocástica, proposta pelos autores, procurou-se destacar como o sistema executa, numa visão de alto nível, funções específicas. Depois disso, desenvolveram considerações sobre como certas alterações neurais poderiam influenciar nas operações do sistema e que fatores neuronais poderiam ser capazes de restaurar as funções computacionais do sistema. Todas essas considerações foram feitas com contraste com modelos fenomenológicos que, portanto, capturam o comportamento do sistema como um todo, não considerando a estrutura física neuronal, ou seja, os mecanismos de baixo nível que deveriam operacionalizar tais fenômenos.

Dessa forma, realizaram experimentos promovendo alterações no sistema que produziam leituras que correspondiam aos sintomas da esquizofrenia. Em particular, as simulações envolveram a redução gradativa da condutância do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), responsável pela intercomunicação neural figurando como componente basal da memória, o que promoveu leituras semelhantes a alguns sintomas cognitivos da esquizofrenia como déficits de atenção, e também alterações do receptor GABA (ácido gama-aminobutírico), um importante receptor inibitório, cujo mau funcionamento promove o surgimento de sintomas positivos, como alucinações e paranoia.

Os autores sugerem que o modelo computacional proposto, e a metodologia envolvida, poderia ajudar a identificar efeitos desconhecidos relacionados aos fatores neuronais implementados.

3.1.3. *Modelo Cognitivo Computacional das Interações Pré-frontal-Estriato-Hipocampais na Esquizofrenia*

O córtex pré-frontal, os gânglios basais e o hipocampo interagem dinamicamente durante a realização de atividades motoras e cognitivas, estando envolvidos em diversos distúrbios neurológicos e psiquiátricos, dentre os quais a esquizofrenia.

MOUSTAFA e GLUCK (2011) apresentaram um trabalho no qual desenvolveram modelos computacionais que permitem simular as interações pré-frontal-estriatal e estriato-hipocampais, e a partir destes executar simulações que demonstram os efeitos dos déficits cognitivos observados na esquizofrenia.

De acordo com os autores, os modelos computacionais propostos simulam o desempenho em diversas tarefas cognitivas, incluindo formas de aprendizado.

Os resultados encontrados nos experimentos apresentados pelos autores corroboram com o que os estudos clínicos têm mostrado sobre a esquizofrenia deficitária, que estaria relacionada com disfunções hipocampais e estriatais, e sobre a esquizofrenia não deficitária, que, por sua vez, estaria associada apenas a disfunções hipocampais.

3.1.4. *Estudos Computacionais da Dopamina, do NMDA e da Banda Gama na Esquizofrenia*

KOMEK *et al*. (2012) realizaram uma investigação sobre os efeitos da dopamina na sincronização de um rede neural artificial, composta de neurônios definidos de acordo com o modelo de Wang-Buzsaki (WANG & BUZSAKI, 1996).

Os efeitos da dopamina foram implementados através da variação do parâmetro que representa a condutância do K^+, o que promove alterações nas interações inter-neurônios. Com essas alterações, os autores analisaram a sincronização da rede na banda gama (aproximadamente 40 Hz).

As variações na condutância do K^+ demonstraram uma relação na qual a baixa potência da banda gama em níveis baixos e altos de condutância do K^+ e uma sincronização adequada da rede nos níveis intermediários de condutância.

KOMEK *et al*. (2012) também avaliaram os efeitos da modulação da excitabilidade dos neurônios inibitórios de forma mais genérica usando, para isso, um modelo idealizado com base em neurônios theta. De acordo com os autores, os achados obtidos foram semelhantes.

KOMEK *et al*. (2012) afirmam que os resultados computacionais por eles obtidos refletem o que os estudos empíricos sobre a modulação da dopamina tanto em pacientes esquizofrênicos como em controles saudáveis indicavam, no que diz respeito ao aumento da condutância do K^+. Segundo eles, a administração de anfetaminas aumentou o potencial da banda gama em pacientes esquizofrênicos, mas diminuiu nos controles, resultado equivalente ao observado no modelo computacional.

KOMEK *et al*. (2012) concluem que suas investigações computacionais e empíricas dão indícios de que a dopamina poderia modular a sincronização cortical da banda gama e que os efeitos fisiológicos da dopamina nos *spikes* rápidos interneuronais poderiam dar origem a tais efeitos não-monotônicos no nível da rede neural.

É reconhecido que a fisiopatologia da esquizofrenia está associada ao hipofuncionamento do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), além distúrbios na oscilação da banda gama. KIRLI *et al*. (2014) desenvolveram um estudo computacional para investigar como a hipofunção sináptica do NMDA pode dar origem a tais déficits oscilatórios no nível de rede de neurônios. Para isso, os autores desenvolveram um modelo computacional de um circuito cortical com células piramidais e interneurônios de rápido *spike* (FSI), no qual foram incorporados o NMDA, o α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionic (AMPA) e o ácido γ-aminobutírico (GABA).

Neste estudo, foi observado que ao variar a condutância de NMDA nas células FSI obteve-se uma relação do tipo U invertido com as medições da banda gama, enquanto tal variação nas células piramidais mostrou um relacionamento monotônico. Ao variar-se a condutância do NMDA em relação ao AMPA nos FSIs, foi demonstrado o papel do AMPA na geração de gama, com os receptores NMDA apresentando aí um papel modulador (KIRLI *et al.*, 2014).

A redução da condutância do NMDA nos FSIs e a variação da frequência de entrada da rede reproduziram as reduções específicas na banda gama (~40 Hz) observadas em estudos sobre esquizofrenia. Tais investigações forneceram uma visão mecanicista de como distúrbios específicos do nível celular poderiam dar origem aos distúrbios fisiopatológicos na esquizofrenia (KIRLI *et al.*, 2014).

3.1.5. *Abordagens Computacionais à Psiquiatria*

A neuropsiquiatria computacional é um campo emergente dentro da neurociência computacional que visa fornecer uma ponte entre a função cognitiva alterada e os mecanismos neurobiológicos associados ao desenvolvimento da doença mental (DAUVERMANN *et al.*, 2014).

Abordagens computacionais à psiquiatria têm ganhado cada vez mais atenção da comunidade científica. Embora as tentativas de se entender a fisiopatologia cerebral através de modelos matemáticos existam há muitas décadas, o interesse pela modelagem matemática de processos fisiológicos relevantes para doenças psiquiátricas tem crescido consideravelmente nos últimos anos (STEPHAN & MATHYS, 2014).

É amplamente reconhecido que a atual metodologia de diagnóstico, assim como os próprios tratamentos para transtornos psiquiátricos não possuem um sólido embasamento biológico. Isso ocorre em função da grande complexidade do cérebro, que acaba por apresentar enormes desafios para o desenvolvimento de hipóteses mecanicistas que possam, por sua vez, dar suporte às pesquisas em psiquiatria. Por outro lado, os avanços na genética e na neurociência fornecem boas pistas sobre a etiologia dos problemas cognitivos, emocionais e comportamentais humanos (WANG & KRISTAL, 2014).

O uso de sistemas computacionais, por meio da modelagem matemática e computacional de processos neuronais e cognitivos, oferece uma abordagem viável para a investigação das propriedades de sistemas complexos, pois o uso de tais modelos pode permitir o desenvolvimento de hipóteses mais específicas relacionadas aos distúrbios psiquiátricos, uma vez que permitem análises e testes do circuito neural em sistemas modelo (WANG & KRISTAL, 2014).

Em geral, os sistemas computacionais desenvolvidos com este fim envolvem uma de duas perspectivas básicas. Ou procura-se modelar os mecanismos envolvidos no processamento da informação pelas redes de neurônios através de uma minuciosa descrição biofísica dos microcircuitos envolvidos neste processo, ou procura-se inferir os processos fisiológicos a partir de medidas da atividade cerebral.

Segundo STEPHAN & MATHYS (2014), o maior desafio envolvido é o diagnóstico diferencial, ou seja, a partir do comportamento observado em um paciente e da fisiologia de seu cérebro, ser capaz de inferir sobre qual distúrbio estaria ocorrendo.

Dessa forma, modelos capazes de descrever como dados observados foram gerados através de seus mecanismos subjacentes são de suma importância para a psiquiatria computacional.

DAUVERMANN *et al.* (2014) afirmam que o uso de neuropsiquiatria computacional nas pesquisas sobre a esquizofrenia, tida como um distúrbio cognitivo da rede neural cerebral, está em promissores estágios iniciais e, ainda segundo os autores, essa abordagem poderá propiciar uma visão holística da esquizofrenia, o que poderá permitir métodos diagnósticos e tratamentos mais eficientes.

3.1.6. *Contribuições Dopaminérgicas à Patofisiologia do Hipocampo na Esquizofrenia*

Embora seja consenso que a dopamina esteja relacionada à gênese dos sintomas da esquizofrenia, ou pelo menos da exacerbação de um subconjunto destes, pouco ainda se sabe sobre o mecanismo exato envolvido no processo. Dessa forma, as pesquisas têm se voltado não só para estudar as anormalidades específicas relacionadas à dopamina observadas na esquizofrenia, como também para compreender como tais anormalidades podem levar a manifestações clínicas particulares desta doença (SIEKMEIER & vanMAANEN, 2014).

Com a intenção de se fazer um estudo mais abrangente, SIEKMEIER e vanMAANEN (2014) desenvolveram um sistema baseado em um modelo computacional neuroquimicamente detalhado e biofisicamente realista do hipocampo, observando tanto as condições de controle (não afetadas) como as condições da esquizofrenia. Dado o nível de detalhe utilizado, o sistema foi implementado e testado em um supercomputador. Com este sistema computacional tentaram avaliar como os efeitos neurofisiológicos e neurocognitivos da dopamina poderiam variar, dependendo do substrato neural no qual ela estivesse agindo. Segundo os autores, foi observado que o excesso de dopamina em uma região com disfunção no NMDA parece interferir no assincronismo da banda gama observado na esquizofrenia. Além disso, os autores também puderam constatar em seus resultados natureza episódica da esquizofrenia.

Em seu modelo computacional, SIEKMEIER e vanMAANEN (2014) também observaram que elevados índices de transmissão sináptica de dopamina na via

mesolímbica, principalmente nos ramos que se projetam para a região do hipocampo, o que dá indícios de uma relação do excesso de dopamina com uma neuropatologia do hipocampo na produção dos sintomas da esquizofrenia. O estudo demonstrou também que níveis adequados de dopamina são essenciais para a estabilização das representações da memória de trabalho no córtex pré-frontal.

3.1.7. *Efeitos do Aprendizado por Reforço na Esquizofrenia*

Pesquisas sugerem que indivíduos com esquizofrenia apresentam comprometimento acentuado na capacidade de aprendizagem por reforço, particularmente em tarefas que requerem flexibilidade e adaptação, sendo este problema associado a falhas nos sistemas de recompensa da dopamina.

Por meio de uma modelagem computacional, CELLA *et al.* (2014) desenvolveram um estudo no qual estimaram três parâmetros de aprendizado por reforço com base no desempenho indicado pelo WCST (*Wisconsin Card Sort Test*), dados por R (sensibilidade de recompensa), P (sensibilidade à punição) e D (consistência de escolha).

O estudo de CELLA *et al.* (2014) demonstrou que alcançar, complementar ou reforçar a sensibilidade ao aprendizado por reforço através de intervenções não farmacológicas pode ser benéfico para os pacientes e pode levar a melhorias no relacionamento social de tais pacientes ou na execução de tarefas relacionadas à aprendizagem, como o trabalho.

Entretanto, associação entre aprendizagem por reforço e mudanças nos níveis de dopamina continua a ser especulação, necessitando de estudos mais específicos e aprofundados.

Além disso, um outro aspecto a ser considerado aqui está relacionado com a própria dificuldade de avaliação dos casos de esquizofrenia. Há uma grande gama de sintomas variando muito caso a caso em função de possíveis comorbidades, como a epilepsia e o déficit de atenção, que podem figurar nos quadros clínicos. É, portanto, muito difícil constituir uma simulação suficientemente abrangente da esquizofrenia para se fazer afirmações confiáveis sobre as questões relacionadas ao aprendizado. Há, portanto, necessidade de maiores estudos acerca do tema.

3.1.8. *A Multifatoriabilidade da Esquizofrenia*

Segundo PAVÃO *et al.* (2015), o processo envolvido na pesquisa de distúrbios psiquiátricos por meio de recursos computacionais geralmente é realizado, em um primeiro momento, pela modelagem e consequente geração de um modelo computacional que represente especificamente o distúrbio e, em um segundo momento, pela avaliação sobre se alguma alteração específica observada na estrutura computacional modelada poderia explicar tal distúrbio. Os autores observam que raramente tais estudos investigam se outras combinações de fatores poderiam causar os mesmo efeitos.

Com a intenção de fazer tal comparação, PAVÃO *et al.* (2015) realizaram um estudo no qual fizeram uma exploração paramétrica sobre dois modelos computacionais distintos da esquizofrenia, que representam, cada um, diferentes aspectos desta doença. Na subsequente investigação, observaram que diferentes combinações de parâmetros distintos poderiam levar a resultados computacionais equivalentes, ou seja, um indicador de que as causa de um certo fenômeno observado e justificado por um modelo pode ser também observado e justificado por um outro modelo, apontando razões distintas para tal efeito. Os autores sugerem que a razão para isso é, possivelmente, que os paradigmas normalmente adotados nas tentativas de representar os processos cerebrais são excessivamente reducionistas e subestimam a complexidade do sistema nervoso no nível molecular. Dessa forma, observa-se a necessidade de um melhor entendimento da composição de tais mecanismos no nível molecular, para que se possam gerar modelos mais fiéis à complexidade da dinâmica biológica do sistema nervoso.

Capítulo 4

Docking Molecular

A pesquisa sobre *docking* molecular integra estudos em química medicinal e teórica, com motivação, principalmente, na possibilidade de se otimizar, por meio de metodologias computacionais, o processo de desenvolvimento de novos medicamentos.

O processo de *docking* molecular consiste em uma tentativa de se *prever* a forma como uma determinada molécula ligante irá se acoplar na região de ligação de uma determinada molécula receptora, e o quão boa é esta ligação, avaliada por meio da quantificação da afinidade de ligação entre o receptor e o ligante (MAGALHÃES, 2007).

Para isso, o problema de *docking* é resolvido em duas etapas:

i. Primeiro, aplica-se um algoritmo para investigar a hiper-superfície de energia com o intuito de se encontrar a *conformação* e a *orientação* da molécula ligante em relação ao sítio receptor.
ii. Depois, procura-se prever o grau de *afinidade de ligação* do complexo receptor-ligante, através da aplicação de uma função de *scoring*.

4.1. Métodos de *Docking*

O problema de *docking* é de grande complexidade, pois é preciso avaliar um grande número de possíveis soluções para que então uma solução ótima possa ser encontrada. Para isso, vários métodos computacionais, que variam em relação ao *grau de flexibilidade* das moléculas e ao *método de otimização* empregado na investigação da hiper-superfície de energia, têm sido implementados na tentativa de se buscar tais soluções (KITCHEN *et al.*, 2004).

4.1.1. *Considerações sobre a Flexibilidade Molecular*

Em uma situação real de acoplamento receptor-ligante, as moléculas podem sofrer mudanças conformacionais para que possam se ajustar umas às outras. Sendo assim, a consideração da flexibilidade molecular é importante para uma representação mais realística do acoplamento (VERLI & BARREIRO, 2005). As técnicas de *docking* atuais, chamadas de *docking flexível*, levam em consideração os graus de liberdade translacional, rotacional e conformacional da molécula *ligante*. A molécula receptora, entretanto, é determinada experimentalmente e, portanto, a princípio *fixa*.

Diversas técnicas podem ser utilizadas na consideração da flexibilidade total ou parcial da molécula receptora. Deve-se observar, entretanto, as limitações referentes ao alto custo computacional em função da explosão combinatorial inerente à combinação dos muitos graus de liberdade das estruturas consideradas, além da possibilidade de paralisação em mínimos locais. Por essa razão, os algoritmos que incluem a flexibilidade da molécula receptora, o fazem, a princípio, de forma parcial, considerando apenas algumas cadeias laterais no entorno do sítio ativo do alvo molecular. Para atingir este objetivo, tais procedimentos utilizam algoritmos de dinâmica molecular (NAKAJIMA *et al.*, 1997, e PAK & WANG, 2000), o método de Monte Carlo (ProDock, MCM, ICM) e também algoritmos evolucionários (por exemplo, GOLD).

LEACH (1994) e JACKSON *et al.* (1998) propuseram uma técnica para a consideração da flexibilidade parcial na molécula receptora pelo uso das chamadas *Bibliotecas de Rotâmeros* (DUNBRACK, 2002), que fornecem as conformações preferenciais dos resíduos de aminoácidos. O algoritmo proposto faz uma busca sistemática nestas bibliotecas sobre todos os possíveis rotâmeros para se localizar a estrutura do receptor que é mais favorável para cada configuração do ligante.

Em outra técnica, geram-se previamente estruturas tanto da molécula ligante quanto da receptora e, então, testa-se sistematicamente o acoplamento dessas estruturas pré-geradas até se encontrar a melhor conformação (WONG & McCAMMON, 2003).

Os métodos de *grid* de energia consistem na construção de um *grid* tridimensional envolvendo o sítio ativo da proteína rígida e são usados na avaliação das interações associadas ao potencial de Lennard-Jones[3] e eletrostáticas entre os átomos do

[3] Forças de van der Waals e repulsivas.

complexo receptor-ligante. Neste método, tais interações são pré-calculadas e armazenadas, para posterior interpolação entre as células do *grid*. A inclusão de flexibilidade é feita por meio da combinação de diversas conformações rígidas de uma mesma proteína em um único grid de energia (chamado *grid de energia combinada*). Em geral, essa combinação é feita por meio do cálculo de uma média, ou média ponderada, das energias entre esses grids. Estudos mostraram que a utilização de médias ponderadas produz melhores resultados (ÖSTERBERG *et al.*, 2002).

4.1.2. *Métodos de Busca dos Algoritmos de Docking*

4.1.2.1. Métodos de Busca Incremental

Algoritmos de busca incremental primeiro dividem a molécula ligante em fragmentos. Então, é selecionado um fragmento-base que e é ancorado no receptor e, a partir daí, os outros fragmentos são acrescentados incrementalmente no sítio ativo. As abordagens para a adição dos fragmentos são variáveis.

Uma estratégia é selecionar o fragmento-base por complementaridade estérica[4]. Os demais fragmentos, então, são adicionados um a um e, a cada passo, é feita uma exploração dos ângulos diedrais para a seleção da melhor conformação. Após todos os fragmentos terem sido adicionados, a molécula é otimizada novamente (EWING *et al.*, 2001).

Em outra abordagem, o fragmento-base é selecionado de acordo com as geometrias de interação (pontes de hidrogênio e hidrofóbicas) entre cada fragmento e os grupos receptores. Os outros fragmentos são acrescentados um a um, em todas as posições e conformações possíveis, fazendo-se o descarte daquelas não favoráveis (KRAMER *et al.*, 1999).

Outra estratégia é, antes da ancoragem, fazer-se uma busca conformacional sobre cada fragmento, gerando um conjunto de conformações possíveis. Então, testa-se a docagem de cada um desses conjuntos de conformações selecionando-se os melhores fragmentos de cada grupo. A partir daí, para cada um desses fragmentos pré-selecionados são acrescentados os demais fragmentos (selecionados dos outros grupos)

[4] *Complementaridade estérica* ocorre quando os átomos possuem tamanho e forma complementar.

e determina-se a melhor solução parcial. O fragmento que constituiu a melhor solução parcial é ancorado e repete-se o processo para a adição do próximo fragmento (WELCH *et al.*, 1996).

4.1.2.2. Dinâmica Molecular e Minimização de Energia

A dinâmica molecular simula os movimentos de um sistema de partículas ao longo do tempo, por meio da resolução das equações de movimento para cada átomo do sistema. Dinamicamente, essas equações são integradas, obtendo-se as energias e as trajetórias de todas as partículas componentes do sistema e, assim, de todo o sistema.

As forças que atuam sobre os átomos, por sua vez, são obtidas por meio do cálculo do gradiente da energia potencial em relação à posição de cada átomo no sistema. O controle das velocidades das partículas permite obter controle da energia total do sistema, uma vez que a variação das posições dessas partículas interfere na variação da energia potencial.

Os métodos de dinâmica molecular permitem, assim, a exploração de todos os graus de liberdade do complexo receptor-ligante. Entretanto, há risco de convergência para mínimos locais. Este problema é tratado por meio do uso de diferentes estratégias. Por exemplo, BROOINJMANS e KUNTZ (2003), propõem aumentar a temperatura da simulação, o que aumenta a agitação das partículas do sistema, permitindo-as sair de certos mínimos locais. Outra abordagem propõe a simulação de diferentes partes do complexo receptor-ligante, cada uma com uma temperatura diferente, o que induz diferentes níveis de agitação no sistema (MANGONI *et al.*, 1999). Pode-se ainda fazer-se a suavização da hiper-superfície de energia, numa tentativa de se prevenir esse aprisionamento em tais mínimos locais (PAK & WANG, 2000).

Os métodos de minimização de energia constituem-se em um método de otimização local, pois são fundamentados em uma busca sobre a superfície de energia potencial para se localizar um mínimo local próximo ao ponto de investigação. Em função disso, são utilizados em conjunto com outros métodos de busca (TROSSET & SCHERAGA, 1998).

4.1.2.3. Monte Carlo

A ideia por trás do método de Monte Carlo padrão é gerar aleatoriamente uma conformação inicial ligante e, em seguida, tomando esta primeira configuração como referência, gerar uma nova conformação. Se a nova conformação possuir energia menor que a anterior, ela é imediatamente aceita e tomada como referência para a próxima iteração. Caso contrário, gera-se um número randômico entre 0 e 1 e faz-se a comparação deste número com o fator de Boltzmann.[5] Se o fator de Boltzmann for maior que o número randômico gerado, então, a nova conformação é aceita, caso contrário, é rejeitada.[6] Variações do método padrão são o *Simulated Annealing*, a *busca Tabu* e o *algoritmo CSA*.

"*Annealing"* é como é conhecido o processo de usinagem onde se funde um metal, fazendo com que o mesmo seja submetido a uma alta temperatura – acima de seu ponto de fusão – e, posteriormente, este seja lentamente resfriado com o intuito de se obter uma boa qualidade conformacional na peça que está sendo produzida. No algoritmo *Simulated Annealing*, faz-se, como o nome sugere, uma simulação deste processo. No procedimento, o primeiro ciclo da simulação é realizada em "alta temperatura", ou seja, considera-se um alto grau de *vibração* na estrutura que está analisada. A cada novo ciclo, ou iteração, a temperatura vai diminuindo gradualmente. Antes que o critério de Metropólis seja aplicado, cada conformação gerada é otimizada por um método baseado em gradiente de energia (TROSSET & SCHERAGA, 1999; HAESER & GOMES-RUGGIERO, 2008).

A *busca Tabu* faz uma exploração do espaço de busca baseando-se em movimentos aleatórios. Neste procedimento, mantém-se durante toda a busca, uma "melhor" conformação, que é inicializada por uma conformação aleatória. A partir daí, são geradas aleatoriamente novas conformações que, então são analisadas por meio de uma função de energia. Se alguma das novas conformações geradas for melhor – com menor energia - que a selecionada, esta passa a ser a conformação selecionada. É criada uma lista Tabu onde as conformações que não possuem energia menor que a anterior e que estejam a menos de 0,75 Å de qualquer solução anterior (já na lista) são armazenadas. Esta lista é feita para evitar que se explore conformações mais de uma vez

[5] Fator de Boltzmann refere-se à proporção de partículas que possuem certa quantidade constante de energia ε e é dado por $e^{\frac{-\varepsilon}{kT}}$, onde ε é a energia, T a temperatura em kelvin e *k* é a constante de Boltzmann ($1{,}38 \times 10^{-23}$ JK^{-1}).

[6] Este procedimento é chamado *Critério de Metrópolis* (METROPOLIS *et al.*, 1953).

e serve como uma diretriz para a geração aleatória de novas conformações (MURRAY *et al.*, 1999).

O *algoritmo CSA* (*Conformacional Space Annealing*) (LEE *et al.*, 2005), gera um conjunto de conformações que, de forma semelhante ao método de Monte Carlo padrão, são modificadas a partir de uma conformação inicial, chamada *seed* (semente). As conformações então são agrupadas, com base na *distância* (D_c) entre as elas, ou seja, o quão semelhantes umas são das outras. Um esquema de *annealing* é utilizado sobre esta distância de forma que, no início do procedimento, D_c seja grande o suficiente para cobrir uma grande parte do espaço conformacional, e, a partir de então vá diminindo gradualmente para permitir o refinamento da busca pelos mínimos da superfície de energia.

4.1.2.4. Algoritmos Genéticos

Algoritmos genéticos funcionam da seguinte forma. Primeiro, é gerada uma população de indivíduos (conformações) onde cada indivíduo representa uma possível solução para o problema a ser resolvido. Até que um critério de parada seja satisfeito, novos indivíduos são gerados por meio de recombinação, onde ocorre uma "troca de genes" entre dois indivíduos pais selecionados do grupo, e de mutação, onde ocorrem mudanças aleatórias nos valores dos genes desses novos indivíduos. Repete-se esse processo de maneira que a população evolua para melhores soluções.

O Algoritmo Genético Lamarckiano é uma variação utiliza uma combinação de Algoritmo Genético com um procedimento de busca local. Neste algoritmo, a cada nova geração, uma porcentagem predefinida da população é aleatoriamente escolhida para aplicação de uma busca local, com o objetivo de se selecionar deste grupo um indivíduo com características mais promissoras. Este indivíduo torna-se referência para as gerações seguintes. Para essa busca local, podem-se definir diferentes conjuntos de parâmetros a serem investigados, assim como os operadores e a própria estratégia de aplicação da busca local (THOMSEN, 2003).

4.2. Funções de *Scoring*

O objetivo da função de *scoring* é o de obter uma estimativa da energia livre de ligação de um complexo receptor-ligante. Tal estimativa é utilizada na avaliação da afinidade de ligação entre os componentes. Sendo assim, funções de *scoring* mais precisas proporcionam a obtenção de previsões mais acuradas das conformações resultantes.

As funções utilizadas pelos algoritmos de *docking* podem ser divididas em três classes principais: *funções baseadas em campos de força*, *funções empíricas* e *funções baseadas em conhecimento*. Existem ainda combinações destas, as chamadas *funções consenso* (MAGALHÃES, 2007).

4.2.1. *Funções Baseadas em Campos de Força*

Um campo de força é uma representação de um sistema de partículas, usado em simulações computacionais. Os campos de força CHARMM (GROSDIDIER *et al.*, 2011) e AMBER (PAKPAHAN *et al.*, 2013), são exemplos de campos de força bem conhecidos utilizados computacionalmente (MAGALHÃES, 2007).

Esses campos de força são construídos com base em uma função de energia potencial, definida em termos das contribuições de cada átomo do sistema, ou seja, tanto os quimicamente ligados quanto os não-ligados. As expressões gerais mais usadas para representar estes termos são dadas por:

$$V_{ligados}(r_1 \cdots r_N) = \sum_{i=1}^{N_b} \frac{1}{2} K_{bi}(b_n - b_{0i})^2 + \sum_{i=1}^{N_\theta} \frac{1}{2} K_{\theta i}(\theta_n - \theta_{0i})^2 + \sum_{i=1}^{N_\xi} \frac{1}{2} K_{\xi i}(\xi_n - \xi_{0i})^2 + \sum_{i=1}^{N_\varphi} K_{\varphi i}\,[1 + \cos(n_i \varphi_i - \delta_i)] \quad \textbf{(1)}$$

Onde

- K_b é a constante harmônica de energia associada à *ligação química* entre dois átomos;

- b_0 é a distância de equilíbrio da ligação;
- K_θ é a constante harmônica de energia associada ao *ângulo* entre duas ligações químicas;
- θ_0 é o ângulo de equilíbrio;
- K_ξ é a constante harmônica de energia associada ao ângulo formado entre dois planos, que, por sua vez, são definidos por quatro átomos;
- ξ_0 é o ângulo de equilíbrio entre os dois planos;
- K_φ é uma constante de energia associada ao termo torcional, ou seja, a rotação da ligação química entre dois planos definidos por quatro átomos;
- φ é o ângulo de torção entre esses dois planos;
- n é a multiplicidade e
- δ é o ângulo de fase.

Para os átomos não-ligados, os termos de interação são expressos da seguinte forma:

$$V_{não-ligados} = \sum_{i<j}^{N} 4\varepsilon_{ij}\left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}}\right)^{6}\right] + \sum_{i<j}^{N} \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \qquad \textbf{(2)}$$

Onde

- r_{ij} é a distância entre os átomos *i* e *j*;
- ε_{ij} e σ_{ij} são os parâmetros de Lennard-Jones[7];
- q_i e q_j são cargas parciais localizadas nos átomos
- D é a constante dielétrica do meio.

4.2.2. *Funções Empíricas*

As funções empíricas são definidas com base em resultados experimentais de estruturas receptor-ligante e suas respectivas constantes de inibição. Tais funções procuram reproduzir dados experimentais associados à energia livre de ligação por meio do

[7] Os valores dependem dos tipos de átomos envolvidos.

somatório de diversas funções básicas que dependem das coordenadas do ligante e do receptor (Equação 3) (MAGALHÃES, 2007).

$$\Delta G_{lig} = \sum c_i \, \Delta G_i(r_L, r_P) \quad \textbf{(3)}$$

onde

- ΔG_i são funções calculadas à partir das coordenadas do ligante (r_L) e do receptor (r_P) em uma determinada configuração; e
- c_i são coeficientes que ajustados empiricamente através de um método de regressão múltipla, com o objetivo de se obter uma correlação ótima entre as energias livres de ligação calculadas e os valores obtidos experimentalmente,

Apesar de as funções empíricas terem a vantagem de possuir termos relativamente fáceis de calcular, os resultados mostram-se dependentes do conjunto de estruturas utilizado durante a fase de ajuste dos coeficientes e das propriedades físico-químicas do sítio ativo. Dessa forma, uma abordagem mais efetiva envolve a construção de funções empíricas específicas a classe de proteínas explorada ou para uma molécula receptora específica.

4.2.3. *Funções Baseadas em Conhecimento*

As funções baseadas em conhecimento tiram proveito de informações obtidas de estruturas determinadas experimentalmente. A partir dessas estruturas, faz-se uma análise estatística das geometrias de interação, com o objetivo de se determinar as geometrias preferenciais da interação receptor-ligante (MAGALHÃES, 2007).

Essas funções avaliam a mudança de energia livre em função de uma coordenada interatômica (r) utilizando a lei de Boltzmann e as frequências observadas experimentalmente:

$$E_{ij}(r) = -k_B T ln\left(f_{ij}(r)\right) + k_B T ln(Z) \quad \textbf{(4)}$$

Onde

- E_{ij} é o PMF (*Potential of Mean Force*) ao longo da coordenada *r*;
- $f_{ij}(r)$ é a função densidade de probabilidade associada aos pares de átomos *i* e *j* a uma distância *r*;
- *Z* é uma função de partição.
- *T* é a temperatura (em kelvin).
- k_B é a constante de Boltzmann.

4.2.4. *Funções Consenso*

Funções consenso são combinações de diferentes estratégias de avaliação construídas com o intuito de se reduzir erros e imperfeições das funções de avaliação comuns (MAGALHÃES, 2007). Resultados da literatura apontam que a taxa de sucesso na identificação da conformação do ligante observada experimentalmente pode aumentar significativamente com o uso dessas funções. Entretanto, a utilização de tais funções deve ser feita com cautela no sentido de que seja feito um balanceamento dos erros associados às diferentes funções de avaliação e não uma amplificação dos mesmos (DU *et al*., 2014).

4.2.5. *A Qualidade das Predições dos Procedimentos de Docking*

A análise da qualidade das predições geradas por um algoritmo de *docking* é feita em termos do RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Este desvio é calculado em função das posições dos átomos da estrutura do ligante encontrada pelo programa em relação àquela obtida experimentalmente. O valor padrão de RMSD para considerar que as estruturas foram corretamente preditas é de 2.0 Å. Entretanto, para ligantes com muitos ângulos diedrais, um valor de RMSD de até 2,5 Å pode ser considerado um bom resultado (MAGALHÃES, 2007).

Em geral, a eficácia de metodologias de *docking* é avaliada, principalmente, pela quantidade de complexos preditos corretamente, porém, a determinação precisa da afinidade de ligação do complexo receptor-ligante e o custo computacional do método

empregado também constituem parâmetros importantes nesta avaliação (WARREN, 2006).

4.3. Métodos Computacionais para *Docking* Molecular

A seguir serão brevemente descritos alguns métodos computacionais para *docking* molecular, conforme a literatura. Existe ampla pesquisa nessa área, cada qual buscando aumentar a eficiência, a aplicabilidade e a previsão dos métodos de *docking*. Dessa forma, existe nos dias de hoje um grande número de propostas para tais métodos. Assim, serão mencionados aqueles relativamente mais citados, como o AutoDock, o DOCK, o FlexX, o FTDock, o GOLD e o pyDOCK.

AutoDock

O AutoDock é um dos programas de *docking* mais usados em pesquisas computacionais, pois permite que se realize estudos para a previsão de conformações receptor-ligante com precisão e velocidade aceitáveis (ALI *et al.*, 2010).

O AutoDock utiliza uma função de *scoring* empírica baseada no campo de força molecular AMBER. Esta função possui termos para a inclusão efeitos de solvatação além de estimar a perda dos graus de liberdade conformacionais do ligante em sua ligação com o receptor. Além disso, há a inclusão de um termo de entropia torcional do ligante também de termos relacionados com as ligações de hidrogênio (MAGALHÃES, 2007).

Para a consideração de ligantes flexíveis no AutoDock, é feita a geração prévia de várias conformações da proteína (ou várias conformações são obtidas de estruturas experimentais), combinadas com a técnica de grids de energia. Um algoritmo genético Lamarkiano faz o *docking* dos fragmentos simultaneamente com a minimização da função de *scoring*, que busca aproximar a estabilidade termodinâmica da ligante acoplado à molécula alvo (MOHD *et al.*, 2013) (MORRIS *et al.*, 2009).

O algoritmo genético Lamarkiano é um híbrido de algoritmo genético com um procedimento de busca local, onde, a cada nova geração produzida pelo algoritmo genético, uma porcentagem predefinida da população é aleatoriamente escolhida para

aplicação da busca local, com o intuito de se determinar a melhor conformação. A conformação resultante dessa busca local substitui a original e passa a ser a conformação de referência para a próxima geração (MAGALHÃES, 2007).

DOCK

O DOCK foi o primeiro programa de *docking* a ser amplamente utilizado e reconhecido como ferramenta de apoio para pesquisas de novos fármacos (BROZELL *et al*., 2012).

O DOCK utiliza o método de construção incremental, na qual a molécula ligante é dividida em fragmentos que são então acoplados um a um no sítio receptor, de forma incremental. Neste procedimento, um fragmento núcleo é selecionado do conjunto de fragmentos e então acoplado ao receptor por complementaridade estérica. Os demais são então acoplados um a um, reconstruindo a molécula ligante. A cada passo deste processo, os ângulos diedrais são explorados e otimizados. Ao final, após todos os fragmentos terem sido adicionados, toda molécula é otimizada novamente. Para a consideração de flexibilidade na molécula receptora, são utilizados conjuntos de grids de energia (MAGALHÃES *et al.*, 2007).

A qualidade das conformações encontradas, tipicamente, é determinada pelo uso de uma função de *scoring* que avalia a energia baseada na disposição física dos fragmentos com o uso do campo de forças molecular AMBER. Entretanto, versões mais recentes permitem o uso de várias funções de *scoring* que incluem efeitos de solvatação, cálculos da energia intermolecular e pontes de hidrogênio (BROZELL *et al*., 2012).

FlexX

O FlexX utiliza a técnica de construção incremental para adicionar fragmentos do ligante no sítio ativo da molécula alvo. A partir de um fragmento de referência, cada novo fragmento é adicionado em todas as posições e conformações possíveis e são docados de acordo com as geometrias de interação entre os fragmentos e os grupos de receptores. Dessa forma, os ângulos que se sobrepõem ao receptor, ou que possuem conflitos internos, são excluídos do processo. As melhores soluções são então

agrupadas, e a melhor solução de cada grupo é utilizada na próxima interação (MAGALHÃES *et al*., 2007).

O FlexX permite uma total especificação do sítio ativo, incluindo estados de oxidação, íons metálicos e estados de protonação de cadeias laterais (MENG *et al.*, 2008). A função de *scoring* implementada é a G-Score, uma função empírica baseada no campo de força Tripos (MAGALHÃES *et al*., 2007).

FTDock

O FTdock (*Fourier Transform rigid-body Docking*) trata-se de um procedimento de *docking* rígido desenvolvido tendo como base o algoritmo proposto por KATCHALSKI-KATZIR *et al*. (1992) (GABB *et al.,* 1997). O funcionamento do procedimento segue os seguintes passos.

Primeiro, é feita uma discretização das duas moléculas envolvidas em estruturas chamadas grids ortogonais. Depois, é feita, sistematicamente, uma varredura global nos espaços translacional e rotacional.

A exploração do espaço rotacional é feita com o uso da Transformada de Fourier (daí o nome do procedimento). As convoluções assim geradas são então rediscretizadas e faz-se uma varredura do espaço translacional em busca de possíveis regiões de acoplamento. Uma vez localizada tal região, é chamada uma função de *scoring*, que usa, primordialmente, um cálculo da complementaridade superficial dos grids, ou seja, a função verifica a qualidade dos "encaixes" dos elementos de um grid e do outro.

GOLD

O programa GOLD (*Genetic Optimization for Ligand Docking*) é distribuído pelo CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*). O GOLD usa um algoritmo genético para explorar a flexibilidade total do ligante e a flexibilidade parcial da proteína (resíduos selecionados próximos do sítio ativo) (SHAH *et al.*, 2009).

O mecanismo para o acoplamento do ligante é baseado em pontos de fixação hidrofóbicos que são gerados na cavidade do sítio de ligação da proteína. Esses pontos de fixação são então mapeados sobre os grupos de pontes de hidrogênio do ligante e

vice-versa (LI *et al.*, 2009). Tal procedimento é realizado por meio de um algoritmo genético que faz a evolução das múltiplas subpopulações de ligantes, permitindo a avaliação da flexibilidade da molécula receptora nas vizinhanças do sítio ativo (MAGALHÃES *et al.*, 2007).

O GOLD utiliza uma função de *scoring* empírica, que inclui um termo de entropia torcional do ligante termos para as pontes de hidrogênio baseados em valores empíricos e para as interações 4-8 e 6-12 de van der Waals, para avaliar a energia interna do ligante e determinar o grau de afinidade das poses encontradas (JOY *et al.*, 2006).

pyDOCK

O pyDOCK é um algoritmo de ancoragem proteína-proteína, de corpo rígido, que utiliza cálculos da energia eletrostática, da energia de dessolvatação e das contribuições referentes às forças de interação de van der Waals para analisar a qualidade das poses geradas pelo algoritmo (CHENG *et al.*, 2007).

A energia eletrostática é calculada levando-se em conta as cargas de acordo com o campo de forças AMBER. A energia de dessolvatação é obtida por dos parâmetros de solvatação atômica (ASP), realizada de forma otimizada para o *docking* rígido. As forças de interação interatômica de van der Waals são calculadas com base no potencial de Lennard-Jones 6-12, cujos parâmetros atômicos são obtidos através do campo de forças AMBER.

Capítulo 5

Verificação da Hipótese Autoimune da Esquizofrenia

Como já foi discutido no Capítulo 2, foi observado por meio de achados imuno-histoquímicos e testes clínicos que tanto o plasma sanguíneo quanto o fluido cérebro-espinhal de pacientes esquizofrênicos apresentavam grandes concentrações da Interleucina-6 (IL-6) quando comparado a indivíduos saudáveis (MÜLLER *et al.*, 1999, 2000, 2004). E ainda, testes clínicos demonstraram que pacientes com tratamento concomitante com um AINE apresentaram melhora significativa tanto dos sintomas positivos quanto dos sintomas negativos da esquizofrenia. Tais achados sugerem uma relação entre a concentração da IL-6 e a etiologia da esquizofrenia.

Segundo esta hipótese, tal relação se daria por meio de uma interferência desta citocina – a IL-6 – no metabolismo tanto da dopamina, quanto da serotonina. Como já apresentado, a Catecol-O-Metil-Transferase (COMT), da classe das tranferases[8], é responsável pelo metabolismo da dopamina, e a Monoaminoxidase (MAO), da classe das óxido-redutases[9], é responsável pelo metabolismo não só da dopamina como também da serotonina (VALLADA, 1999). Uma vez que, no nível biomolecular, quaisquer alterações físico-químicas em uma dada enzima, por mais ínfima que possam a princípio parecer, podem promover efeitos macroscópicos importantes em processos que envolvam tal enzima, a hipótese a ser testada é se a IL-6, em altas concentrações, esteja ligando-se quimicamente a estas enzimas, tornando-as, portanto, quimicamente incapazes de realizar suas tarefas de metabolização da dopamina e da serotonina, o que, por consequência, acarreta num aumento da biodisponibilidade desses dois neurotransmissores, levando, por consequência, ao surgimento dos sintomas esquizofrênicos.

[8] São enzimas que catalisam a transferência de grupos entre duas moléculas. Aqui, essa metiltransferase transfere um grupo metil em uma catecolamina, no caso, a dopamina. (NC-IUBMB, 1999; VALLADA, 1999).
[9] São enzimas que catalisam reações de *oxidação-redução*. (NC-IUBMB, 1999; VALLADA, 1999).

5.1. Macromoléculas Envolvidas na Hipótese e seus Sítios de Reação

A hipótese autoimune da esquizofrenia versa sobre a possibilidade de a Interleucina-6 estar interferindo no processo de metabolização da serotonina, ou da dopamina, ou de ambas, por meio de uma possível reação desta citocina com a COMT e a MAO.

Para que os experimentos possam ser conduzidos por simulação computacional, serão utilizados os homólogos *in silico* destas enzimas. Como ponto de partida, serão utilizadas as informações constantes no PDB (*Protein Data Bank*) sobre tais enzimas.

Para este experimento, serão utilizadas as seguintes estruturas depositadas no PDB:

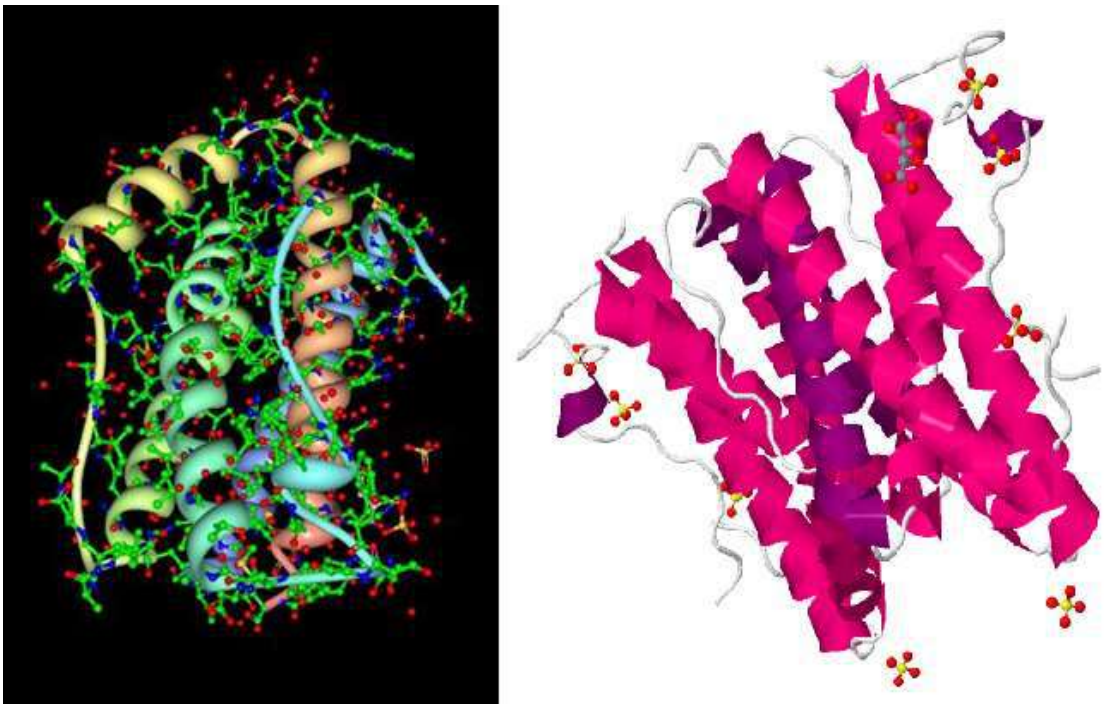
- *Interleucina-6*
    - 1ALU (SOMMERS *et al.*, 1997)
    - 1IL6 (XU *et al.*, 1997)
- *Catecol-O-metiltransferase*
    - 1H1D (BONIFACIO *et al.*, 2002)
    - 1VID (VIDGREN *et al.*, 1994)
    - 4PYK (EHLER *et al.*, 2014)
    - 3A7E (NONAKA *et al.*, 2017)
- *Monoaminoidase*
    - 2BXR (De COLIBUS *et al.*, 2005)
    - 2BXS (De COLIBUS *et al.*, 2005)

A seguir, serão descritas as estruturas originais.

5.1.1. *A Interleucina-6*

5.1.1.1. 1ALU

Interleucina-6 humana, tem homólogo *in silico* dado pelo 1ALU (Figura 5.1), cujos dados foram obtidos por difração de raios-X, a uma resolução de 1,9 Å (SOMERS *et al.*, 1997).



(a) **(b)**

Figura 5.1. 1ALU: Interleucina-6 humana obtida por difração de raios-X. (a) Imagem obtida com emprego do *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*.

Trata-se de uma macromolécula de cadeia única (cadeia A), composta por 186 aminoácidos (resíduos) polipeptídicos e peso molecular 21.671,49 u.m.a., sem átomos de água.

***Ligantes*:**

A interleucina-6 conta com dois ligantes: o ácido L(+)-Tartárico (TLA) e o íon sulfato.

i) TLA - Ácido L(+)-Tartárico ($C_4H_6O_6$) (Figuras 5.2 e 5.3)**:**

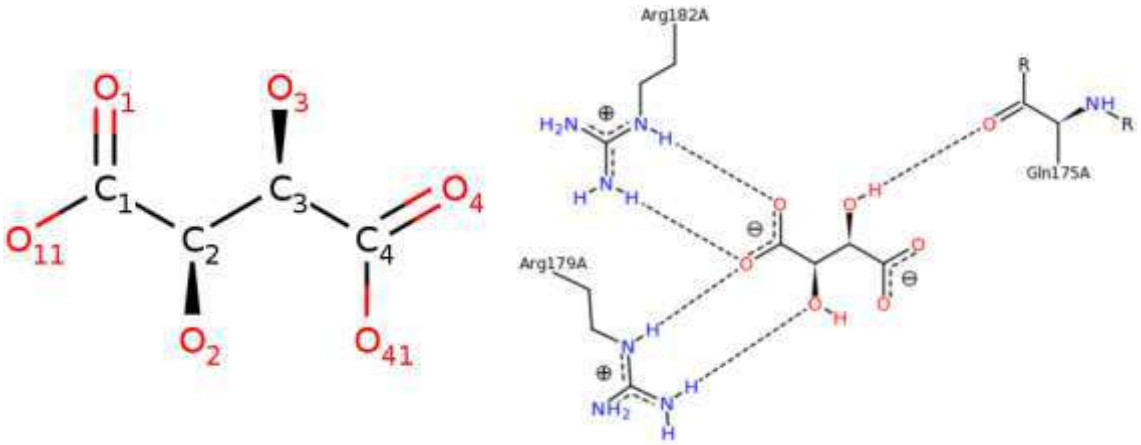


Figura 5.2. Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do TLA na 1ALU, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

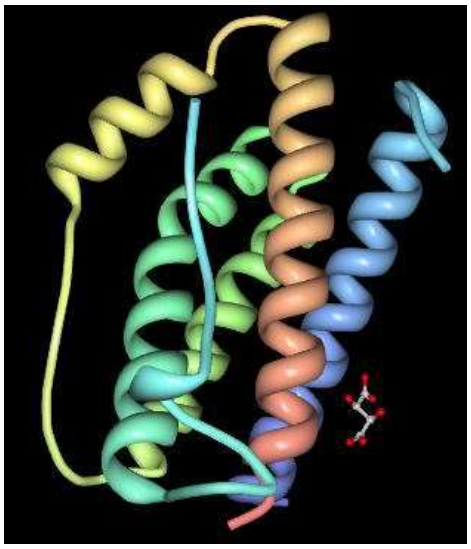


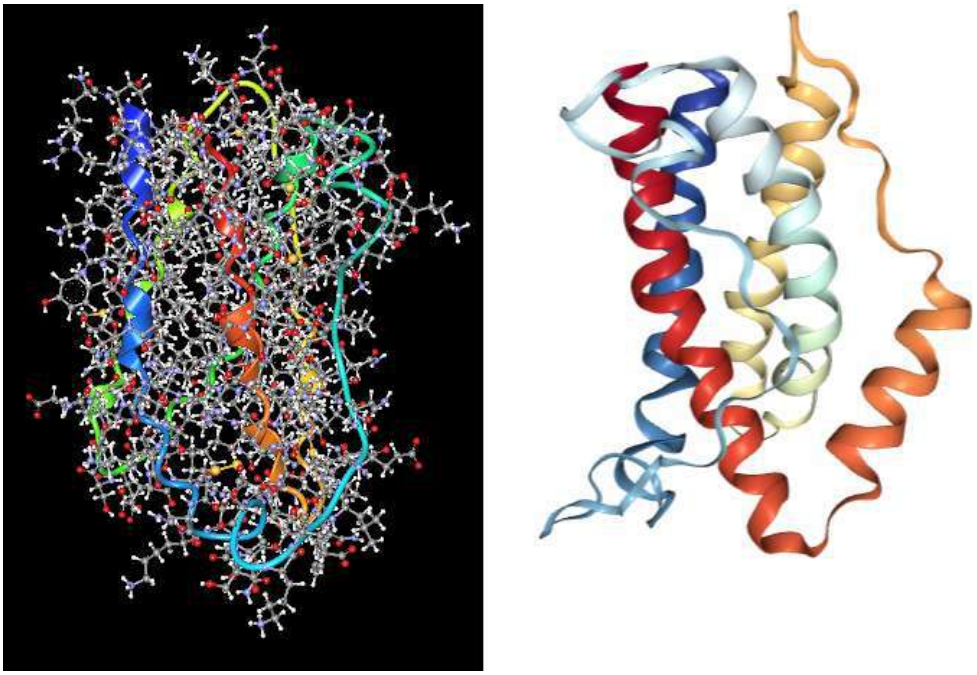
Figura 5.3. Posicionamento do TLA na 1ALU. Visualização com *RCSB-Protein Workshop.*

ii) SO4 - Íon Sulfato (SO_4), definido conforme esquema químico a seguir:

Íon Sulfato

5.1.1.2. 1IL6

Uma outra conformação para a Interleucina-6 é dada por seu homólogo *in silico* definido como 1IL6 (Figura 5.4). Os dados desta configuração foram obtidos por solução NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) (XU *et al.*, 1997).



(a) **(b)**

Figura 5.4 1IL6: Interleucina-6 humana obtida por solução NMR. (a) Imagem obtida com emprego do *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*.

Trata-se de uma macromolécula de cadeia única (cadeia A), composta por 185 aminoácidos (resíduos) polipeptídicos e peso molecular 21.005,96 u.m.a., sem átomos de água.

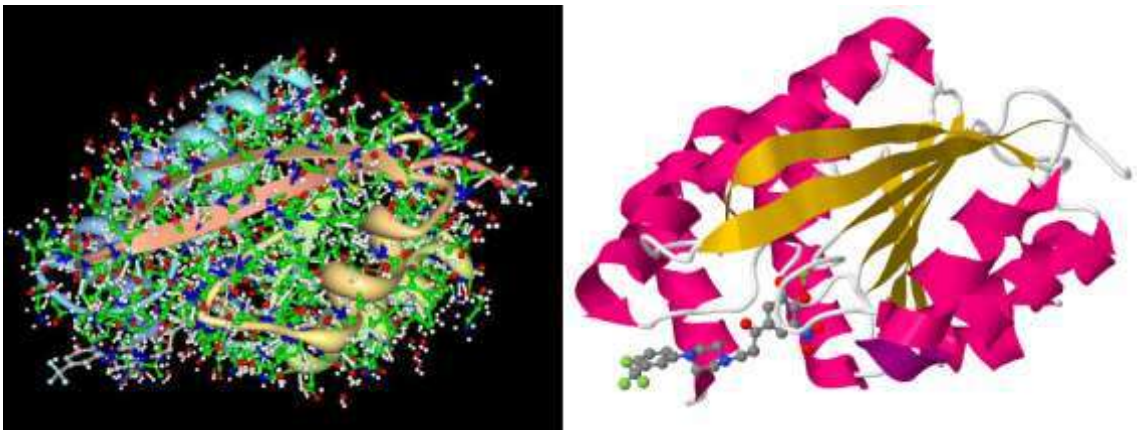
Esta interleucina-6 também conta com os ligantes apresentados para 1ALU.

5.1.2. *Catecol-O-Metiltransferase*

A Catecol-O-Metiltransferase possui homólogos *in silico* dados pelo 1H1D, pelo 1VID, pelo 4PYK e pelo 3A7E.

5.1.2.1. 1H1D

O homólogo *in silico* da Catecol-O-Metiltransferase dado pelo 1H1D pode ser visto na Figura 5.5. Os dados para esta configuração foram obtidos por difração de raios-X a uma resolução de 2.0 Å (BONIFÁCIO *et al.*, 2002).



(a) **(b)**

Figura 5.5. 1H1D: Catecol-O-Metiltransferase obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*.

Esta é uma macromolécula de cadeia única (cadeia A), com 221 resíduos e peso molecular de 25.634,53 u.m.a.

***Ligantes*:**

Apresenta 3 ligantes: a S-Adenosilmetionina (SAM), o 1-(3,4,diidroxi-5-nitrofenil)-3-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}propan-1-ona (BIA) e o íon Magnésio.

i) SAM – S-Adenosilmetionina ($C_{15}H_{22}N_6O_5S$) (Figuras 5.6 e 5.7)**:**

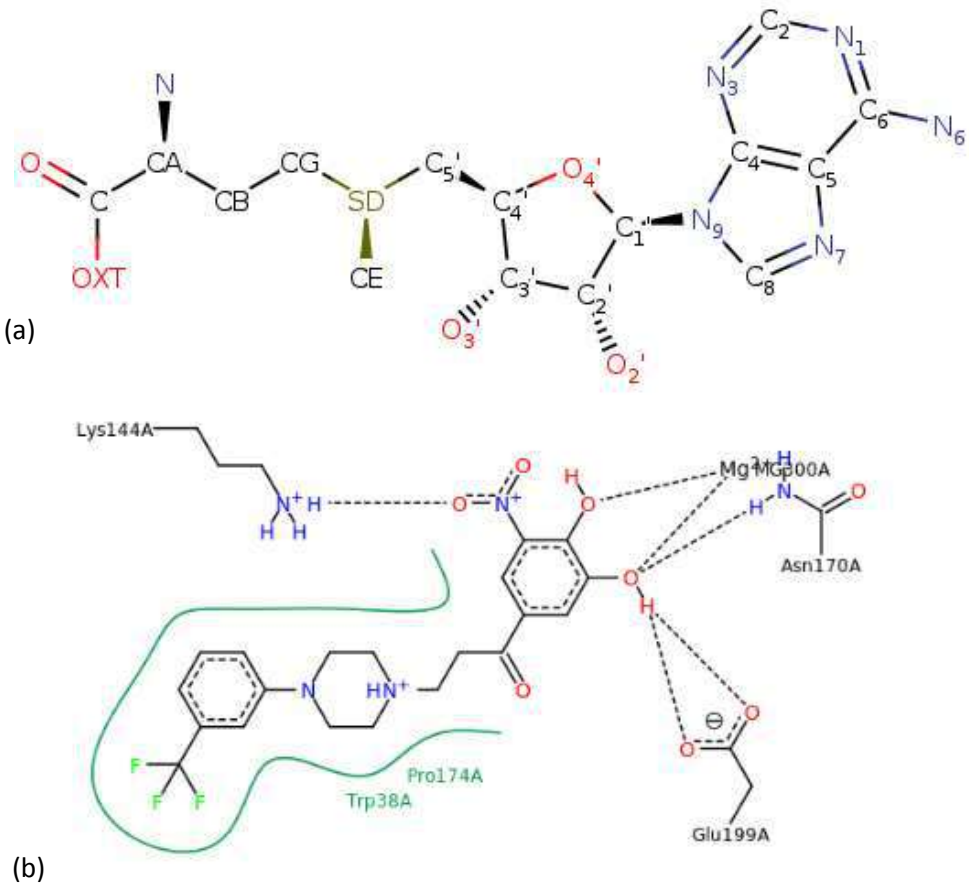


Figura 5.6. Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do SAM na 1H1D, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

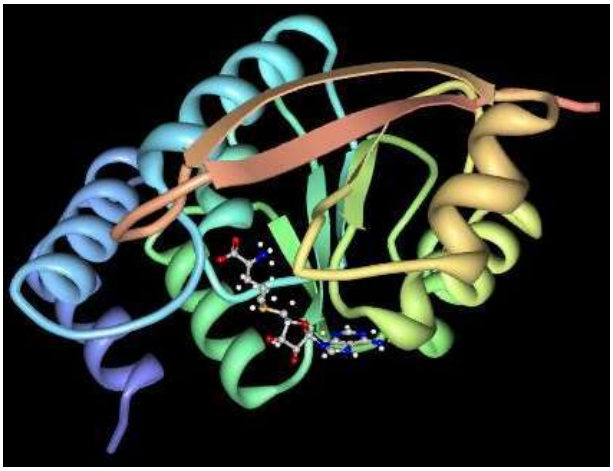


Figura 5.7. Visualização da SAM em sua posição física na COMT (1H1D). Visualização obtiva com uso do *RCSB-Protein Workshop*.

ii) BIA – 1-(3,4,diidroxi-5-nitrofenil)-3-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}propan-1-ona ($C_{20}H_{20}F_3N_3O_5$) (Figura 5.8)**:**

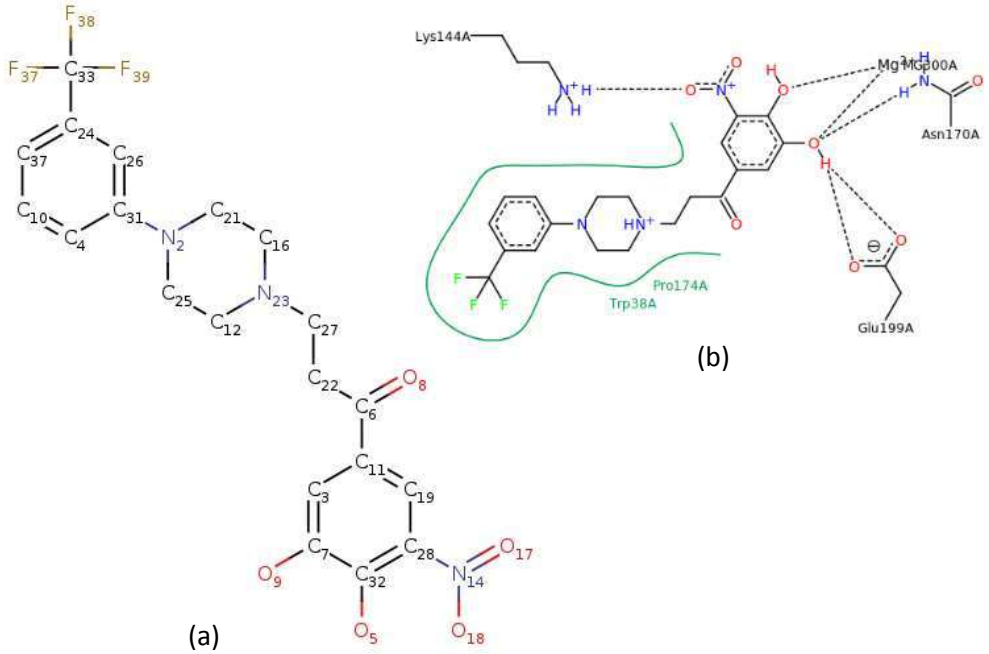
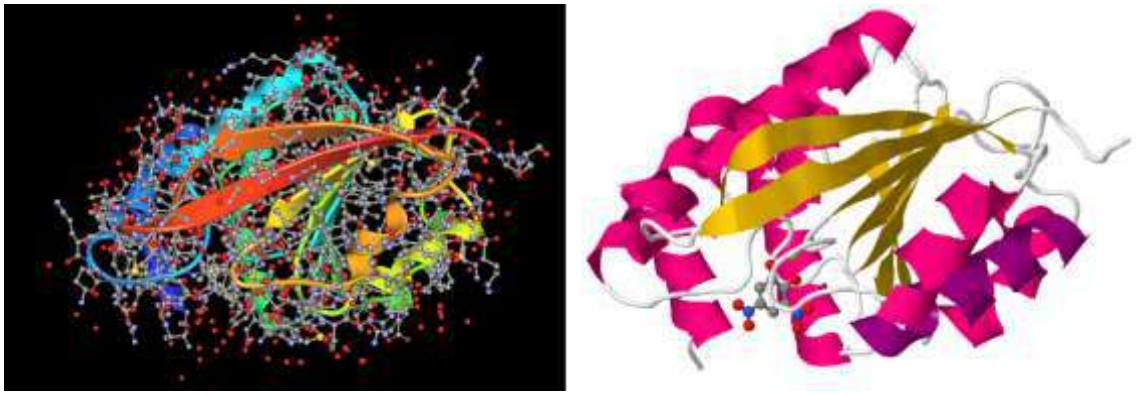


Figura 5.8. Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do BIA na 1H1D, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

iii) Íon Magnésio: Mg^{2+}

5.1.2.2. 1VID

O homólogo *in silico* da Catecol-O-Metiltransferase dado pelo 1VID pode ser visto na Figura 5.9. Os dados para esta configuração foram obtidos por difração de raios-X a uma resolução de 2.0 Å (VIDGREN *et al.*, 1994).



(a) **(b)**

Figura 5.9. 1VID: Catecol-O-Metiltransferase obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*.

Esta é uma macromolécula de cadeia única (cadeia A), com 221 resíduos e peso molecular de 25.395,25 u.m.a.

***Ligantes*:**

Apresenta 3 ligantes: a S-Adenosilmetionina (SAM), o 3,5-Dinitrocatecol (DNC) e o íon Magnésio.

i) SAM – S-Adenosilmetionina ($C_{15}H_{22}N_6O_5S$) (Figura 5.10)**:**

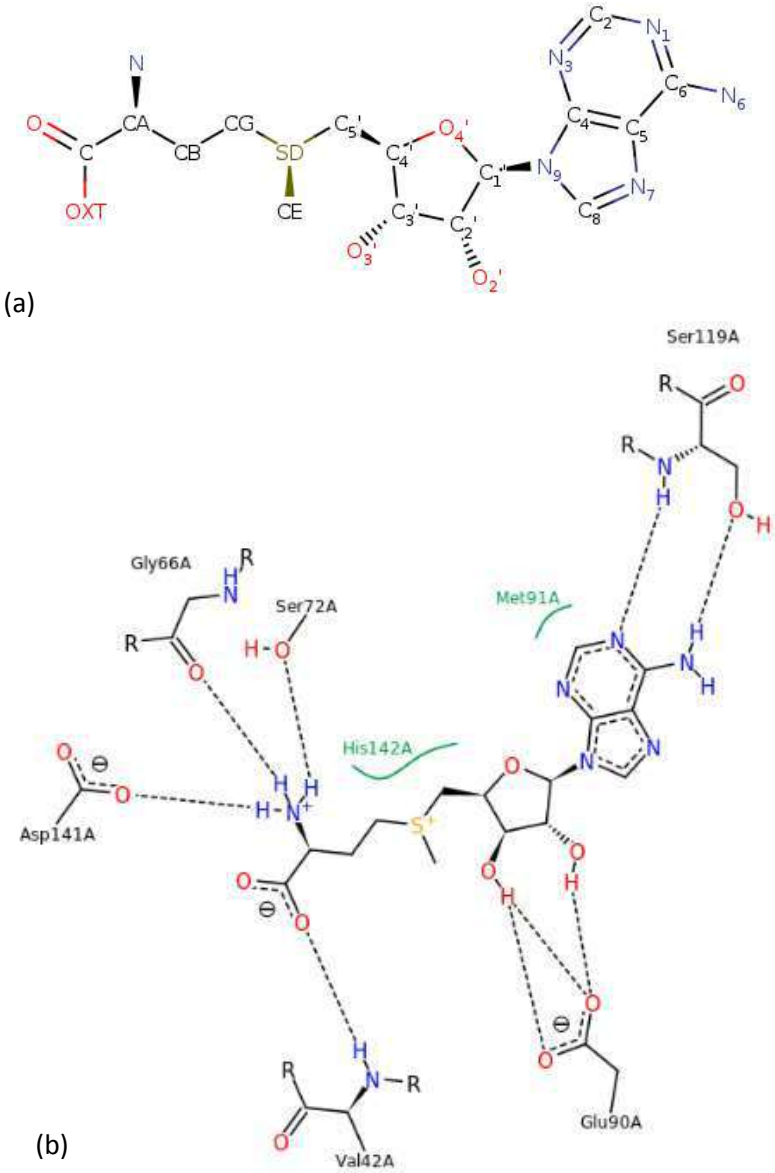


Figura 5.10. Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do SAM na 1VID, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

ii) DNC – 3,5-Dinitrocatecol ($C_6H_4N_2O_6$) (Figura 5.11)**:**

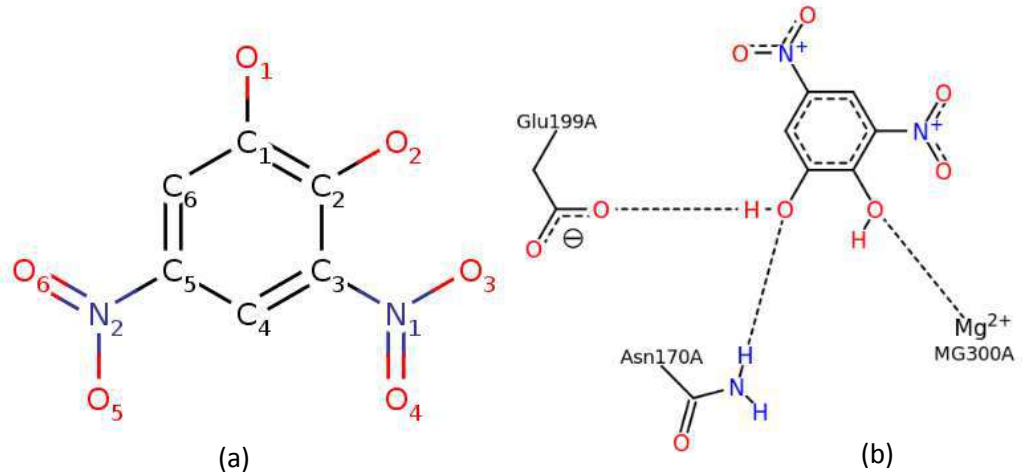
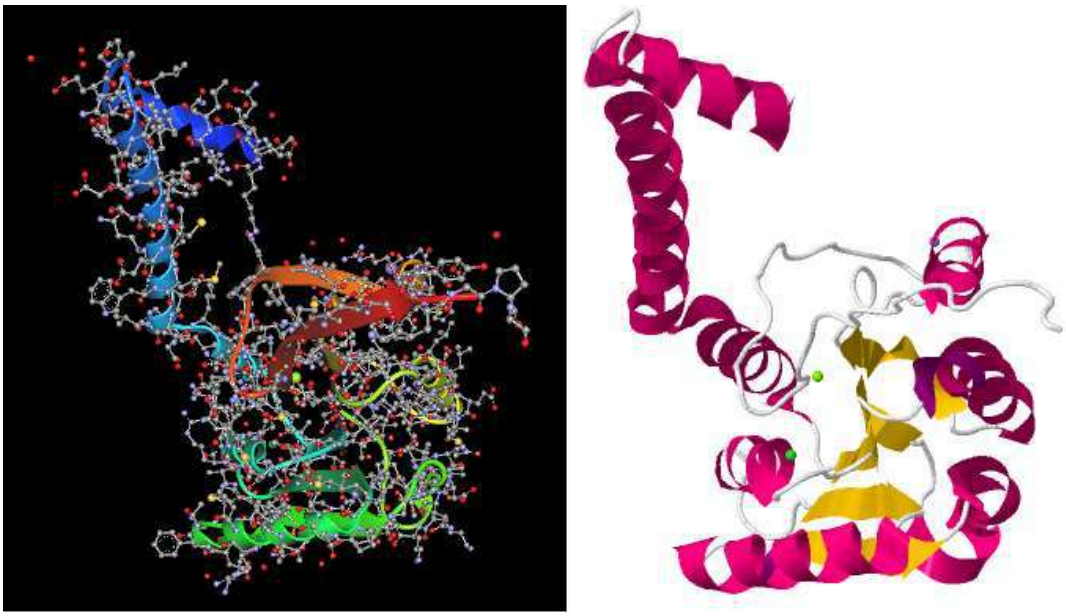


Figura 5.11. Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do DNC na 1VID, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

iii) Íon Magnésio: Mg^{2+}.

5.1.2.3. 4PYK

O homólogo *in silico* da Catecol-O-Metiltransferase dado pelo 4PYK pode ser visto na Figura 5.12. Os dados para esta configuração foram obtidos por difração de raios-X a uma resolução de 2.22 Å (EHLER *et al.*, 2014).



(a) **(b)**

Figura 5.12. 4PYK: Catecol-O-Metiltransferase obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*.

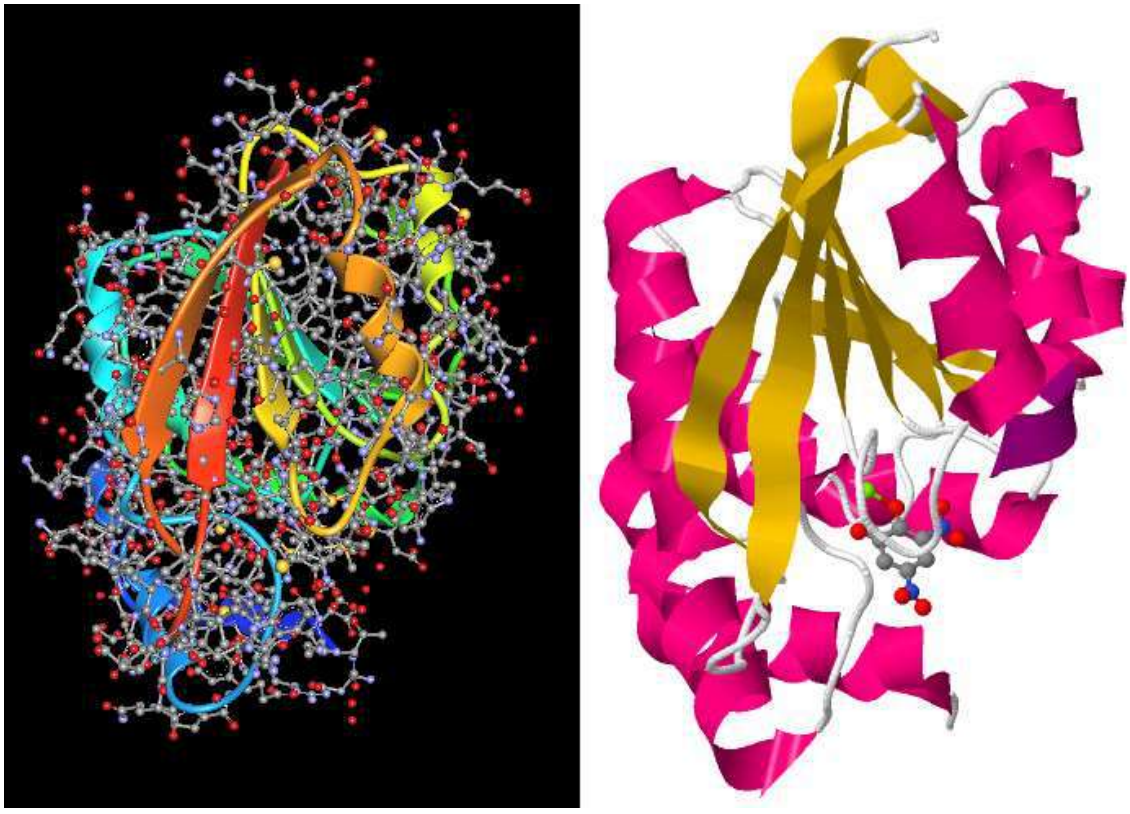
Esta é uma macromolécula de cadeia única (cadeia A), com 221 resíduos e peso molecular de 24.560,82 u.m.a.

***Ligantes*:**

i) Íon Cloreto: Cl^-.
ii) Íon Magnésio: Mg^{2+}.
iii) Íon Sódio: Na^+.

5.1.2.4. 3A7E

O homólogo *in silico* da Catecol-O-Metiltransferase dado pelo 3A7E pode ser visto na Figura 5.13. Os dados para esta configuração foram obtidos por difração de raios-X a uma resolução de 2.8 Å (NONAKA *et al.*, 2017).



(a) **(b)**

Figura 5.13. 3A7E: Catecol-O-Metiltransferase obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*.

Esta é uma macromolécula de cadeia única (cadeia A), com 216 resíduos e peso molecular de 24.649,45 u.m.a.

***Ligantes*:**

Apresenta 3 ligantes: a S-Adenosilmetionina (SAM), o 3,5-Dinitrocatecol (DNC) e o íon Magnésio.

i) SAM – S-Adenosilmetionina ($C_{15}H_{22}N_6O_5S$) (Figura 5.14)**:**

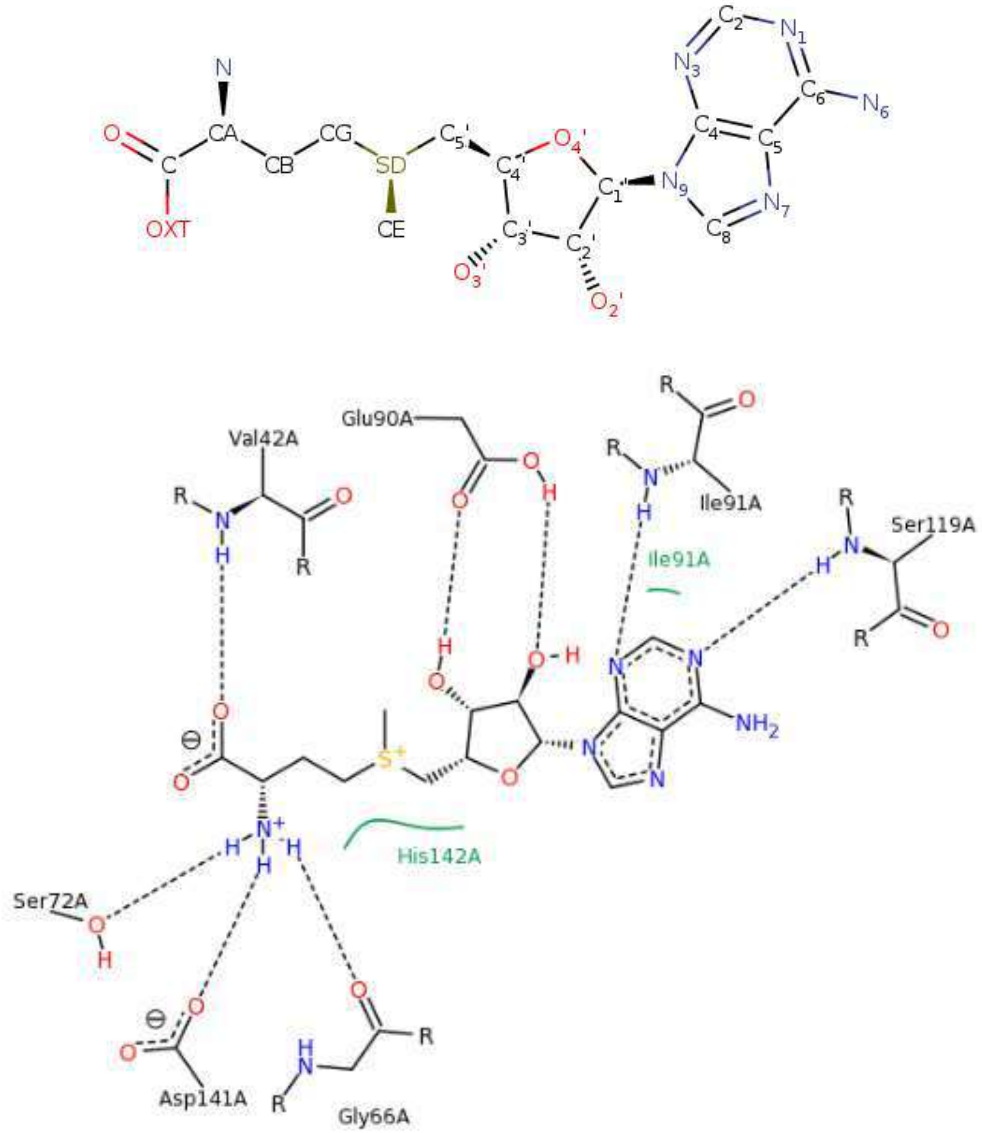


Figura 5.14. Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do SAM na 3A7E, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

ii) DNC – 3,5-Dinitrocatecol ($C_6H_4N_2O_6$) (Figura 5.15)**:**

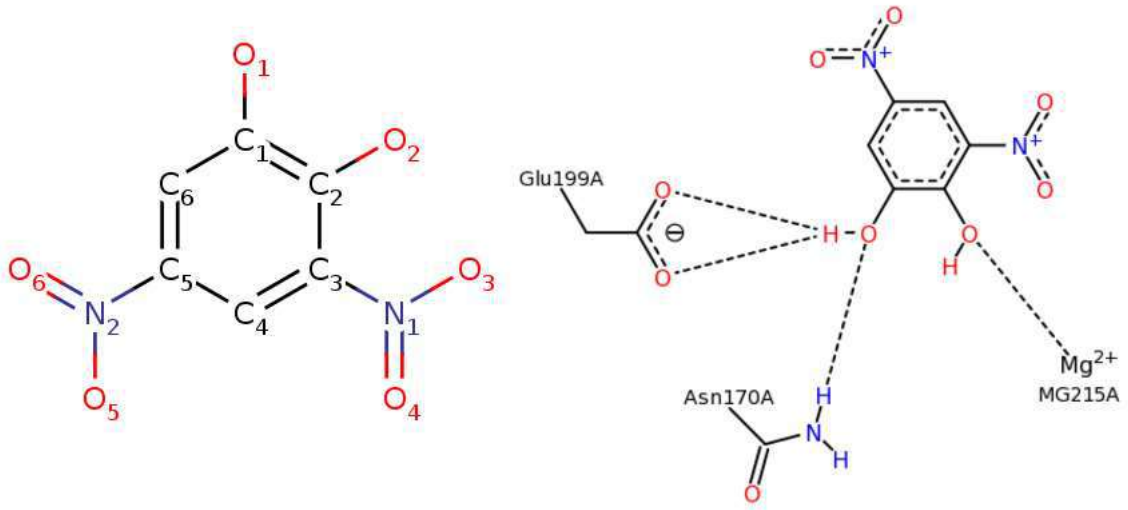


Figura 5.15. Diagramas 2D (a) e de Interação (b) do DNC na 3A7E, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

iii) Íon Magnésio: Mg^{2+}.

5.1.3. *Monoaminoxidase*

A Monoaminoxidase possui homólogos *in silico* dados pela 2BXR e pela 2BXS.

5.1.3.1. 2BXR

A Monoaminoxidade humana, subtipo A (MAO-A), com homólogo *in silico* dado pela 2BXR, com dados obtidos por difração de raios-X a resolução de 3 Å (De COLIBUS *et al.*, 2005) pode ser visualizada na Figura 5.16.

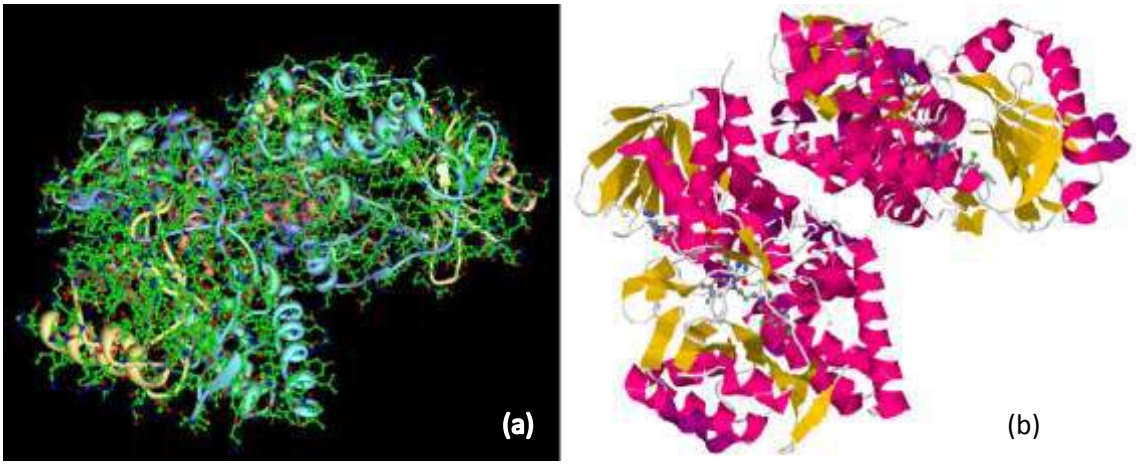


Figura 5.16. 2BXR: Monoaminoxidade humana obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*.

Esta é uma aminoxidase de cadeia dupla (cadeias A e B), com 527 resíduos, com peso molecular de 121.634,45. Apresenta dois ligantes: a Flavina-Adenina Dinucleotídeo (FAD) e a n-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]-n-metil-n-prop-2-inilamina ou n-metil-n-propargil-3-(2,4-diclorofenoxi)propilamina (MLG).

***Ligantes*:**

i) FAD – Flavina-Adenina Dinucleotídeo ($C_{27}H_{33}N_9O_{15}P_2$) (Figuras 5.17 e 5.18)**:**

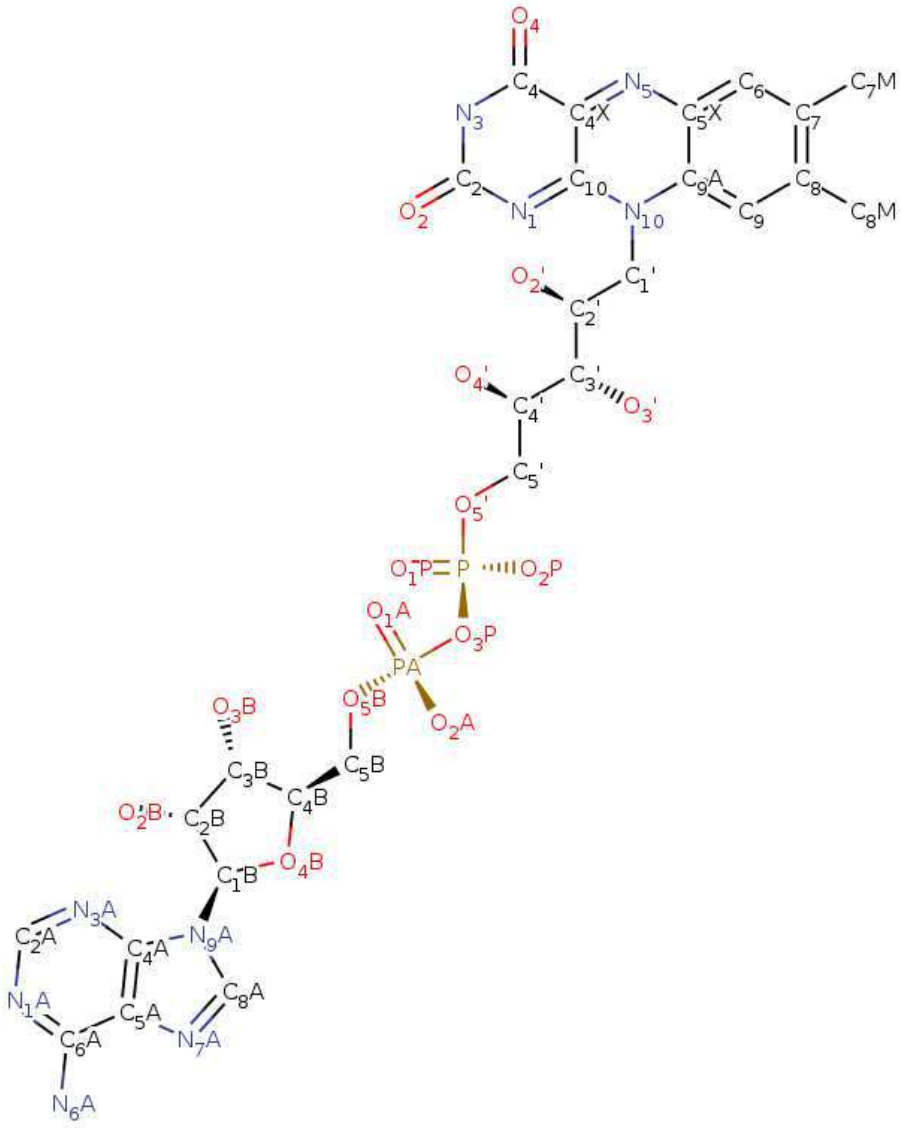


Figura 5.17. Diagrama 2D da FAD na 2BXR (Imagem obtida com *BioSolveIT*).

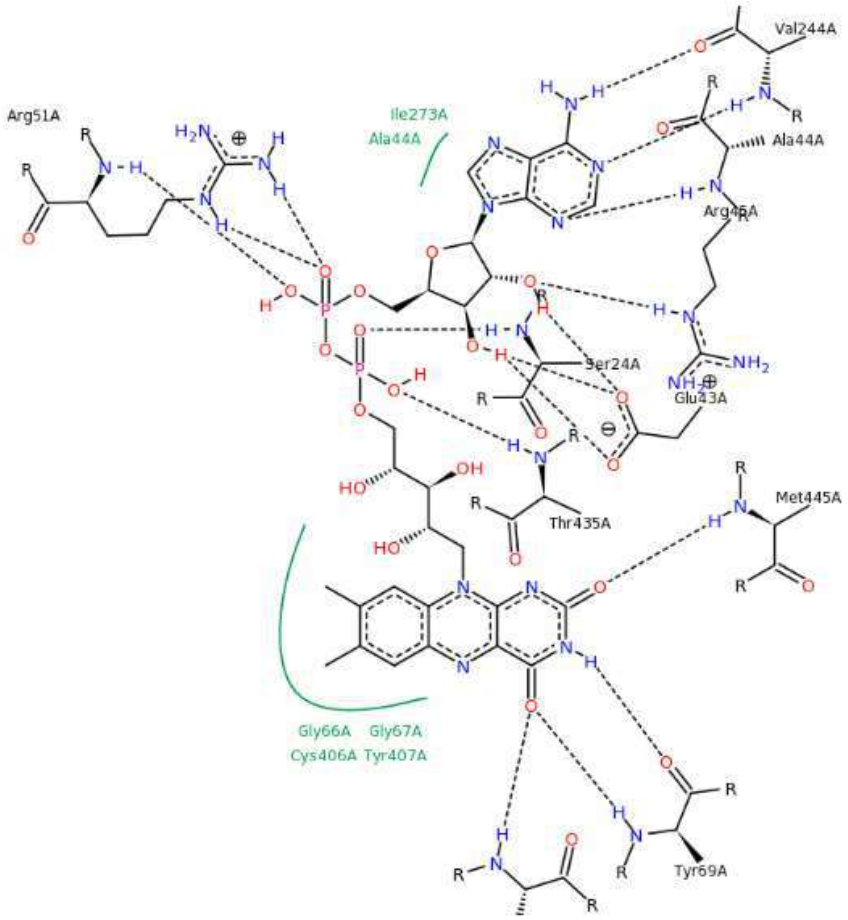


Figura 5.18. Diagrama de interação da FAD na 2BXR, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

ii) MLG – n-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]-n-metil-n-prop-2-inilamina ou n-metil-n-propargil-3-(2,4-diclorofenoxi)propilamina ($C_{13}H_{15}Cl_{12}NO$) (Figuras 5.19 e 5.20)**:**

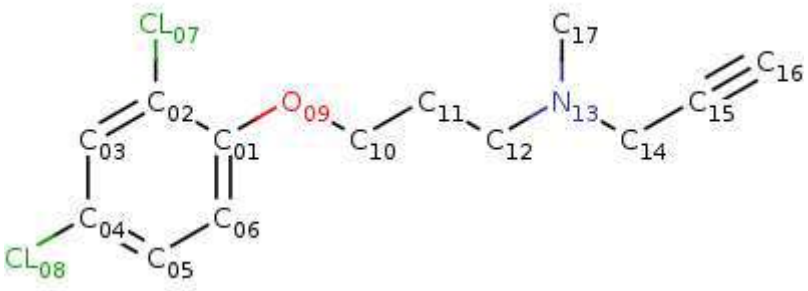


Figura 5.19. Diagrama 2D da MLG na 2BXR (Imagem obtida com *BioSolveIT*).

Figura 5.20. Visualização da MLG na Monoaminoxidase com *RCSB-Protein Workshop*.

5.1.3.2. 2BXS

A Monoaminoxidade humana, subtipo A (MAO-A), com homólogo *in silico* dado pelo 2BXS, com dados obtidos por difração de raios-X a resolução de 3 Å (De COLIBUS *et al.*, 2005) pode ser visualizada na Figura 5.21.

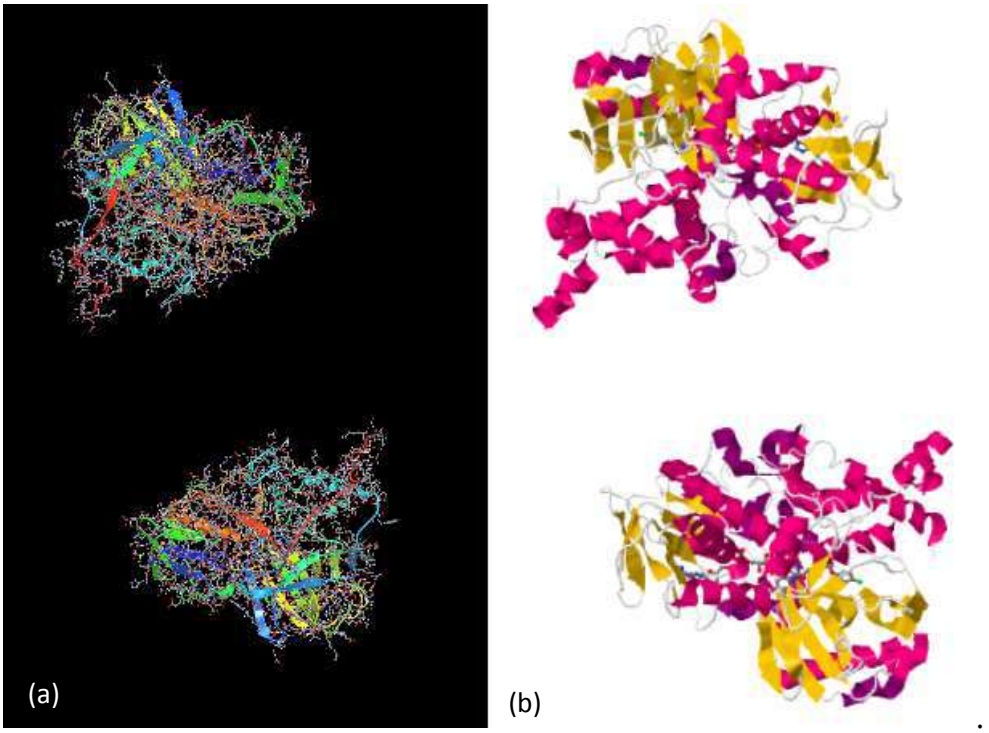


Figura 5.21. 2BXS: Monoaminoxidade humana obtida por difração de raios-X. (a) Visualização com *RCSB-Protein Workshop*. (b) Imagem obtida com o *JSmol*.

Esta é uma aminoxidase de cadeia dupla (cadeias A e B), com 527 resíduos, com peso molecular de 121.634,45. Apresenta dois ligantes: a Flavina-Adenina Dinucleotídeo (FAD) e a n-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]-n-metil-n-prop-2-inilamina ou n-metil-n-propargil-3-(2,4-diclorofenoxi)propilamina (MLG).

***Ligantes*:**

i) FAD – Flavina-Adenina Dinucleotídeo ($C_{27}H_{33}N_9O_{15}P_2$) (Figuras 5.22 e 5.23)**:**

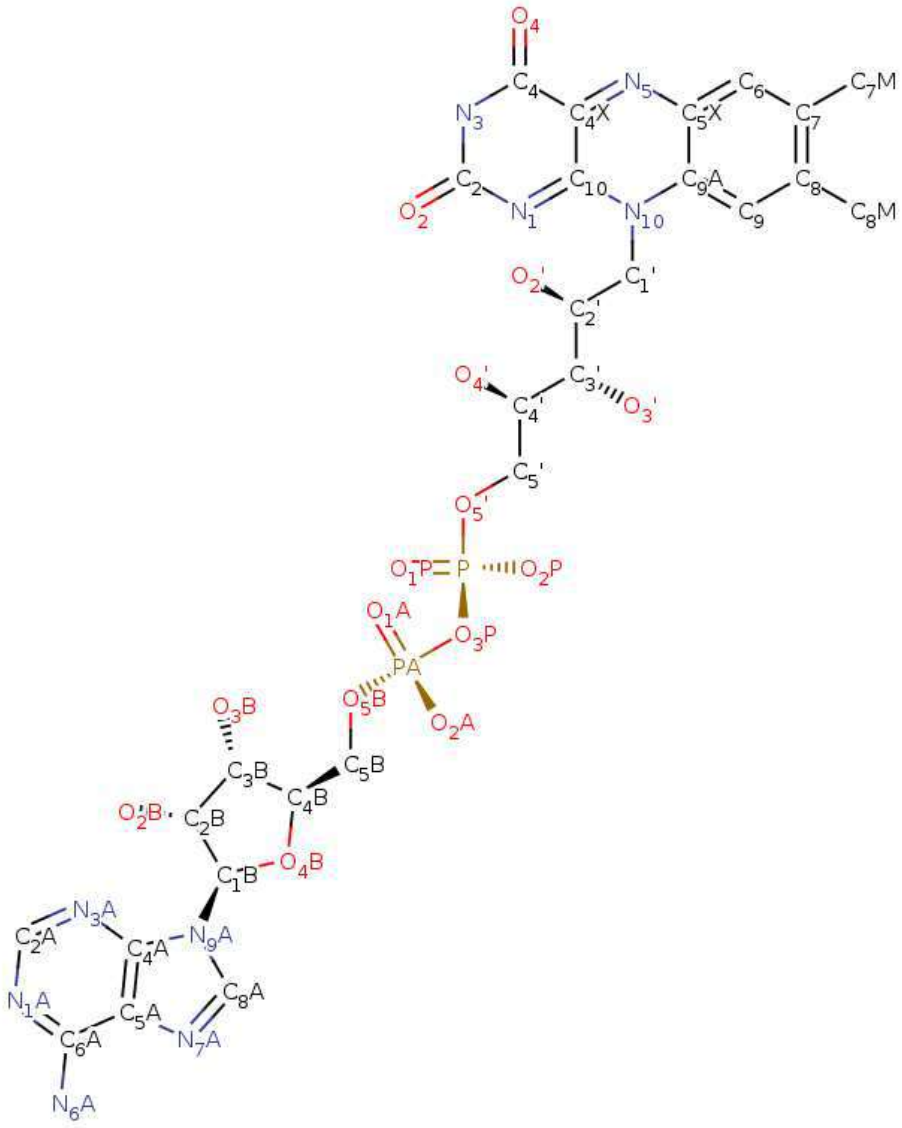


Figura 5.22. Diagrama 2D da FAD na 2BXS (Imagem obtida com *BioSolveIT*).

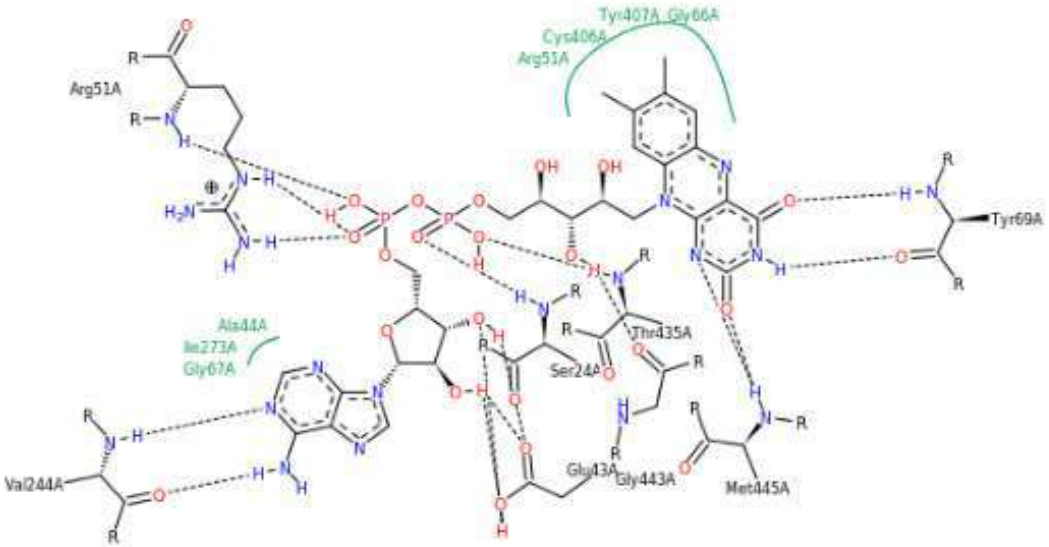


Figura 5.23. Diagrama de interação da FAD na 2BXS, segundo STIERAND e RAREY (2010). Esquema desenhado com *BioSolveIT*.

ii) MLG – n-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]-n-metil-n-prop-2-inilamina ou n-metil-n-propargil-3-(2,4-diclorofenoxi)propilamina ($C_{13}H_{15}Cl_{12}NO$) (Figura 5.24)**:**

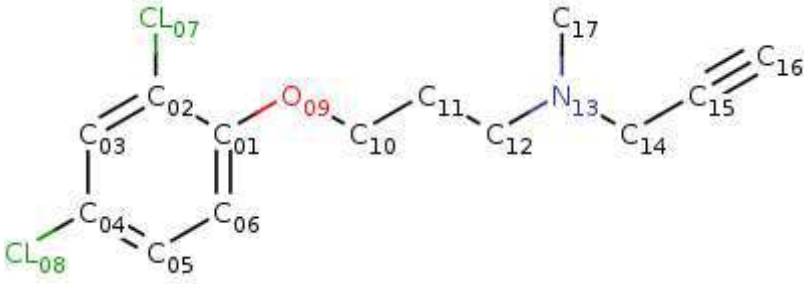


Figura 5.24. Diagrama 2D da MLG (Imagem obtida com *BioSolveIT*).

5.2. Métodos Adotados

O estudo desenvolvido no presente trabalho envolve a aplicação de recursos de Neurociência Computacional à pesquisa em Neurociência Molecular. O objetivo aqui é o de buscar subsídios, baseados em experimentos computacionais, que corroborem ou que refutem a hipótese neuroimunológica da esquizofrenia, conforme descrita no Capítulo 2.

Para realizar tal experimento, os homólogos *in silico* da IL-6, da COMT e da MAO-A, nas diferentes configurações apresentadas na seção anterior, serão submetidos a processos computacionais de *docking* molecular. A partir de então, os resultados serão analisados com o intuito de se procurar inferir a possível afinidade entre as moléculas envolvidas no processo em estudo, o que seria um indicador de que tais moléculas poderiam, de fato, estar se acoplando e, interferindo, portanto na metabolização da dopamina e da seroronina.

Procedimentos de *docking* computacional de alta resolução se mostram de grande custo quando aplicados a macromoléculas, uma vez que apresentam foco em detalhes moleculares estruturais. A complexidade computacional envolvida para essas proteínas torna-se proibitivo. Entretanto, métodos de baixa resolução combinados com métodos de análise teórica dos campos de força, além de detalhes das interações entre os átomos, apresentam resultados satisfatórios (MERTENS & SVERGUN, 2010; JACQUES & TREWHELLA, 2010).

Dessa forma, cada experimento seguirá a estratégia SAXS (*Small-Angle X-ray Scattering*) na qual é utilizado o FTDock e o pyDock simultaneamente em um pipeline, denominada pyDockSAXS por JIMÉNEZ-GARCÍA *et al.* (2015). O método é descrito a seguir.

Primeiramente, realiza-se uma etapa de preparação das macromoléculas, na qual acrescentam-se as moléculas de água, avalia-se a conformação das amidas, e verifica-se o estado de protonação dos resíduos. Tal procedimento é realizado com uso do ADT (*AutoDockTools*) (MORRIS *et al*., 2009).

Então, os resíduos são inspecionados para verificar se estão completos. Para isso, um *script* faz uma comparação dos resíduos com as informações contidas na SCWRL (*Side Chain With Rotamer Library*) (WANG *et al.*, 2008).

A partir daí, usa-se a metodologia FTDock (*Fourier Transform rigid-body Docking*) (GABB *et al.*, 1997; BARRADAS-BAUTISTA *et al.*, 2017) para gerar variações translacionais e rotacionais a partir da molécula original. Cada molécula é energeticamente estabilizada utilizando-se o algoritmo *Simulated Annealing*. Neste passo, são geradas 10.000 conformações.

Cada uma das conformações é, então, avaliada pelo algoritmo pyDock, que usa os dados referentes às energias eletrostática, de dessolvatação e as contribuições de van der Waals como parâmetros para avaliar a qualidade das poses geradas no passo anterior (CHENG *et al*., 2007; PALLARA *et al.*, 2017).

Após esse passo, é executado um passo adicional no qual é feita uma comparação entre as curvas de energia geradas e uma curva de referência, por meio de um teste χ^2, usando-se o CRYSOL (SVERGUN *et al*., 1995; TRIA *et al*., 2015). A curva de referência escolhida foi a curva correspondente à própria Interleucina-6, depositada no SASBDB (*Small Angle Scattering Biological Data Bank*) (SZAMEIT *et al*., 2016). Com base nos valores obtidos, é estabelecido um *rank* entre as conformações geradas.

Este último passo funciona bem para avaliar a qualidade das previsões. A curva de energia da Interleucina-6 foi escolhida como referência, pois, uma vez que a Interleucina figura como molécula de menor dimensão e menor número de resíduos nos acoplamentos, a ela foi atribuído o papel de ligante em todos os experimentos.

A Figura 5.25 apresenta um esquema do procedimento utilizado nos experimentos.

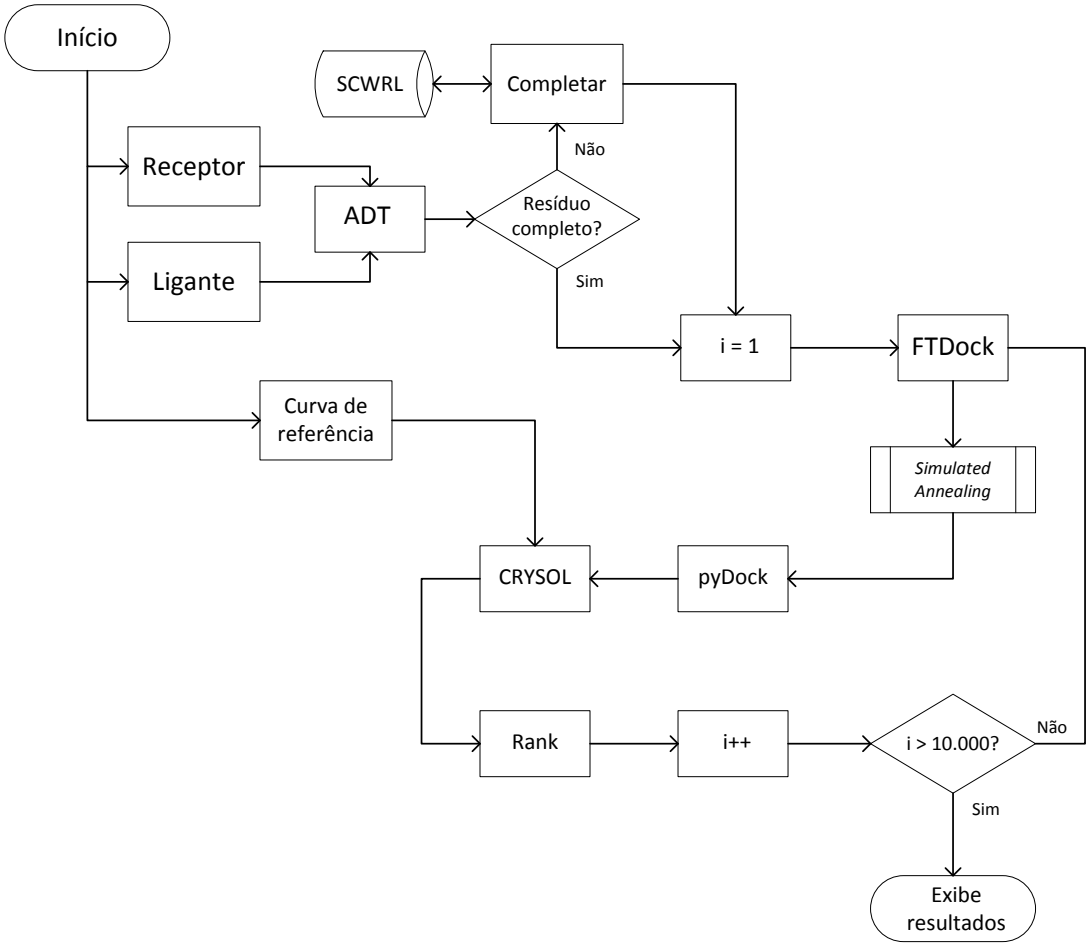


Figura 5.25. *Pipeline* representando o procedimento experimental empregado.

Capítulo 6

Resultados

Neste capítulo serão exibidos os *melhores* resultados obtidos em cada um dos experimentos, exibidos um a um, de acordo com a seguinte tabela:

Tabela 6.1. Escala de Experimentos

Bateria	Ligante	Receptor
1	1ALU	1H1D
2	1ALU	1VID
3	1ALU	4PYK
4	1ALU	3A7E
5	1ALU	2BXR
6	1ALU	2BXS
7	1IL6	1H1D
8	1IL6	1VID
9	1IL6	4PYK
10	1IL6	3A7E
11	1IL6	2BXR
12	1IL6	2BXS

Para cada um dos experimentos serão exibidos:

i. Uma tabela com os 15 melhores resultados encontrados (dentre os 10.000 gerados para cada investigação).
ii. Um gráfico de energia referente aos 10 melhores resultados obtidos.
iii. Uma figura na qual se pode visualizar o ligante acoplado ao receptor.

Posteriormente será feita uma discussão sobre os resultados gerais encontrados. No Anexo 1 encontram-se tabelas com os 100 melhores resultados de cada experimento.

6.1. *Experimento 1*: *1ALU × 1H1D*

Tabela 6.2 Experimento 1: 1ALU × 1H1D

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-7.783	-15.234	57.44	-17.272	24.988	157.686
-8.294	-10.424	21.105	-16.607	24.880	157.972
-6.272	-16.684	50.704	-17.886	25.331	158.269
-25.842	-5.326	29.016	-28.266	28.512	158.622
-10.297	-8.38	33.693	-15.308	24.745	158.797
-10.58	-15.222	66.428	-19.160	26.003	159.316
-5.484	-17.6	55.814	-17.502	25.867	160.507
-2.286	-14.395	34.356	-13.245	24.664	160.575
-15.189	-9.505	85.372	-16.156	25.539	160.72
-7.572	-13.892	39.749	-17.489	25.989	160.939
-6.208	-12.749	52.168	-13.740	25.043	161.41
-6.603	-10.39	47.419	-12.251	24.660	161.555
-6.651	-11.126	64.242	-11.353	24.450	161.711
-9.907	-4.824	37.497	-10.981	24.495	162.242
-11.667	-6.997	51.719	-13.492	25.286	162.506

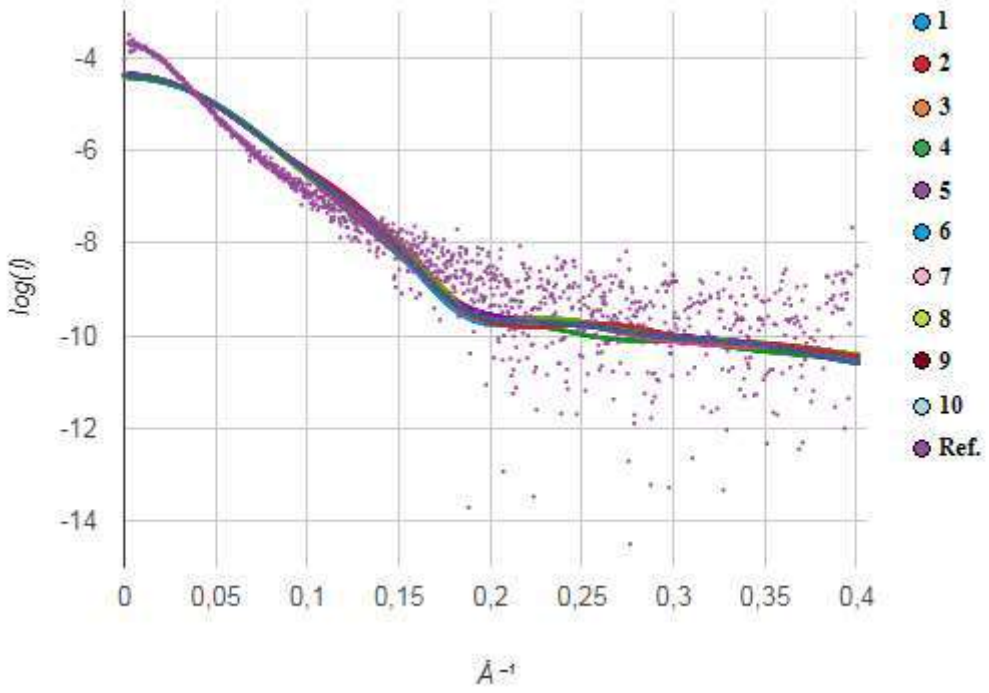


Figura 6.1. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 1H1D.

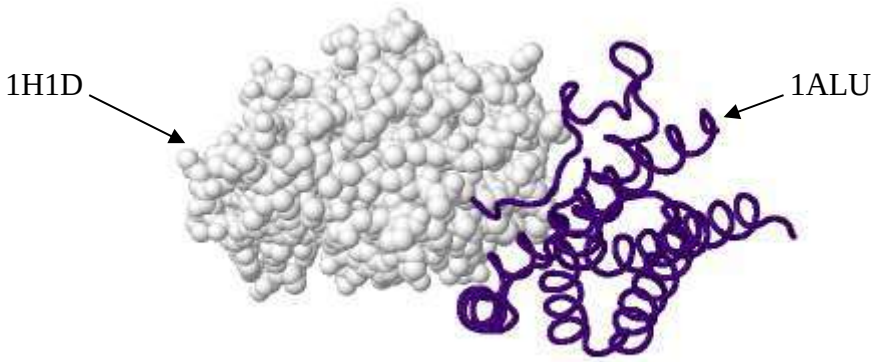


Figura 6.2. 1ALU acoplada à 1H1D.

6.2. *Experimento 2*: *1ALU × 1VID*

Tabela 6.3. Experimento 2: 1ALU × 1VID

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-10.952	-12.823	24.129	-21.363	26.324	158.211
-7.609	-25.615	78.726	-25.351	27.754	159.036
-9.772	-11.599	44.502	-16.921	25.435	159.595
-8.999	-12.882	51.997	-16.682	25.396	159.699
-9.03	-12.708	47.624	-16.975	25.573	160.019
-12.969	-8.871	48.028	-17.037	25.636	160.175
-9.774	-6.966	32.444	-13.496	24.803	160.813
-6.745	-11.028	25.049	-15.268	25.364	161.001
-8.594	-13.673	73.848	-14.883	25.272	161.066
-5.769	-13.99	39.597	-15.8	25.54	161.08
-13.036	-10.773	54.661	-18.344	26.292	161.121
-13.973	-7.686	7.503	-20.909	27.088	161.252
-14.31	-7.262	53.012	-16.271	25.885	161.8
-4.04	-24.753	54.347	-23.358	27.996	161.831
-13.438	4.593	37.764	-5.068	22.741	161.838

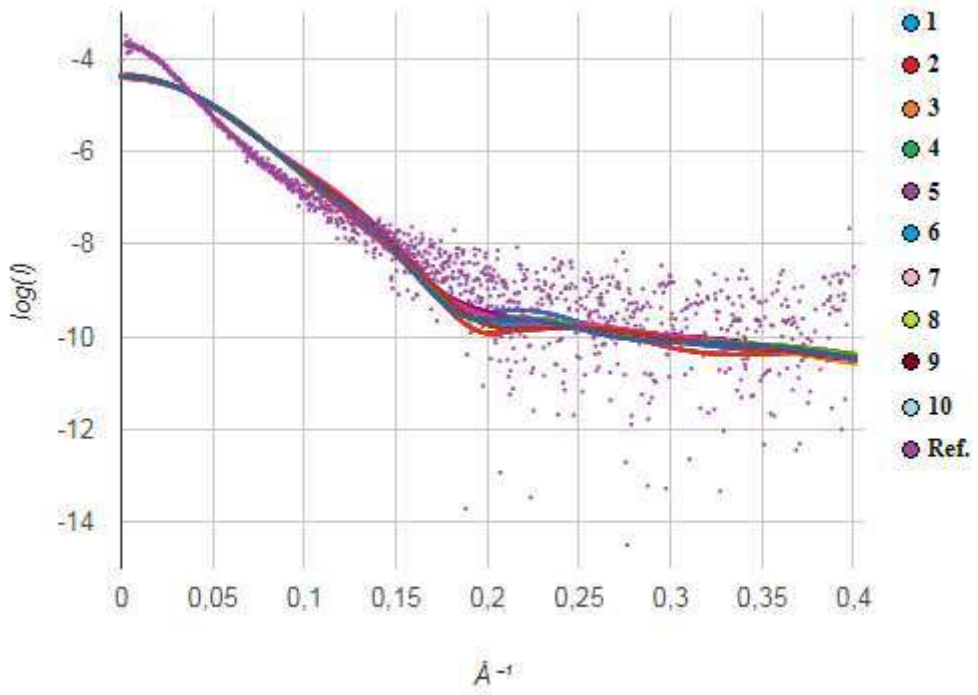


Figura 6.3. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 1VID.

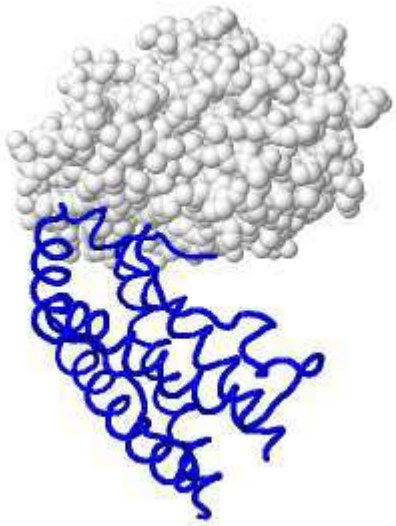


Figura 6.4. 1ALU acoplada à 1VID.

6.3. *Experimento 3*: *1ALU × 4PYK*

Tabela 6.4. Experimento 3: 1ALU × 4PYK

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-20.067	-18.305	45.079	-33.864	17.259	111.54
-4.407	-16.351	61.973	-14.56	13.472	113.905
-11.004	-21.69	51.589	-27.534	17.331	118.173
-9.996	-17.746	66.531	-21.089	16.878	122.701
-26.913	-0.47	47.654	-22.618	17.28	122.874
-19.946	-20.155	50.19	-35.082	20.596	123.758
-30.443	-9.071	89.737	-30.541	19.51	124.054
-40.261	4.313	65.324	-29.416	19.325	124.445
-1.729	-8.313	54.33	-4.609	13.606	124.493
-6.687	-2.566	53.563	-3.897	13.529	124.839
-11.44	-14.069	31.741	-22.336	17.807	125.358
-27.72	8.042	50.115	-14.667	16.053	125.565
-0.071	-8.372	43.403	-4.103	13.736	125.614
3.294	-13.529	68.992	-3.336	13.691	126.169
-27.162	1.098	28.617	-23.203	18.233	126.247

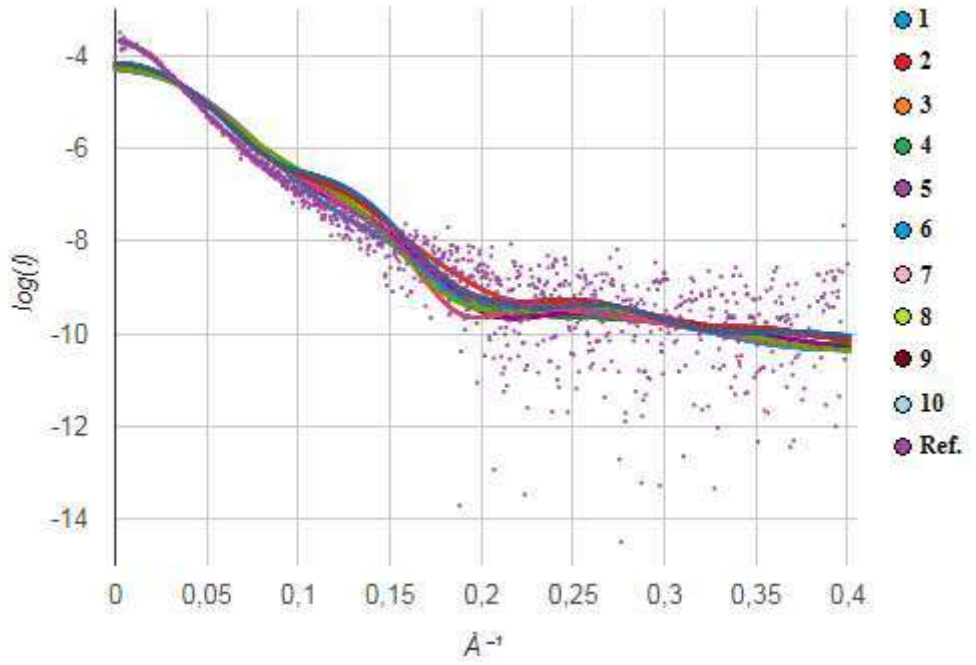


Figura 6.5. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 4PYK.

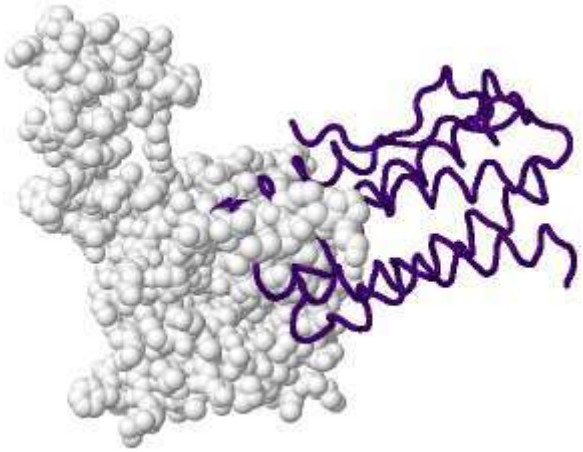


Figura 6.6. 1ALU acoplada à 4PYK.

6.4. *Experimento 4*: *1ALU × 3A7E*

Tabela 6.5. Experimento 4: 1ALU × 3A7E

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-11.672	-16.837	42.261	-24.282	26.774	156.821
-8.332	-15.449	47.673	-19.013	25.3	157.034
-4.577	-18.741	102.326	-13.085	24.052	158.565
-12.113	-13.246	41.242	-21.235	26.437	158.724
-6.703	-14.045	56.388	-15.109	24.752	159.021
-3.916	-15.008	41.725	-14.752	24.691	159.163
-6.812	-10.755	48.819	-12.685	24.137	159.268
-5.39	-15.601	52.575	-15.733	25.009	159.298
-10.441	0.919	33.596	-6.163	22.352	159.31
-12.712	-17.75	64.281	-24.034	27.522	159.581
-9.061	-12.939	70.76	-14.924	24.876	159.641
-22.118	1.92	20.089	-18.189	25.848	159.754
-11.487	-2.633	39.919	-10.128	23.601	159.905
-9.633	-12.079	53.12	-16.4	25.439	160.13
-19.872	-8.82	46.833	-24.009	27.685	160.149

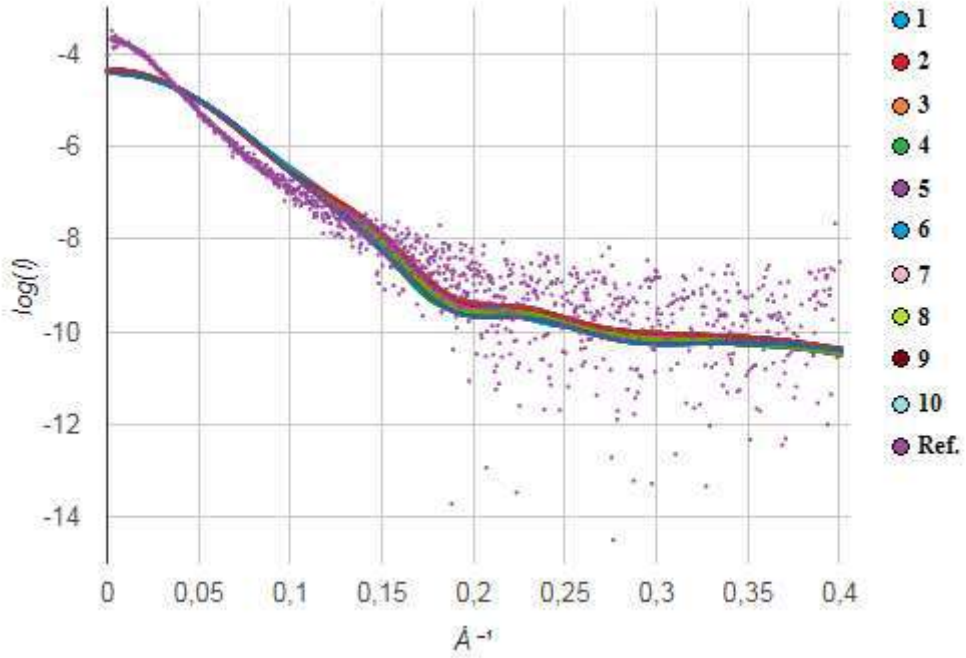


Figura 6.7. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 3A7E.

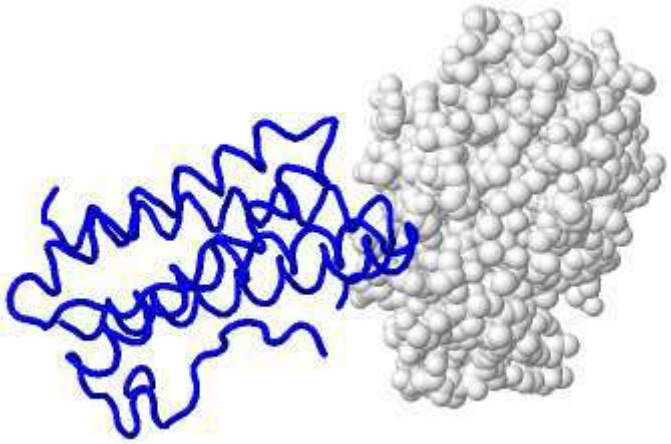


Figura 6.8. 1ALU acoplada à 3A7E.

6.5. *Experimento 5*: *1ALU × 2BXR*

Tabela 6.6. Experimento 5: 1ALU × 2BXR

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-22.647	-4.071	46.208	-22.097	6.784	69.064
-16.177	-9.578	53.739	-20.381	6.533	69.078
-22.26	-4.768	55.37	-21.492	6.756	69.481
-30.574	10.862	37.887	-15.923	5.958	69.509
-8.053	-12.979	70.021	-14.03	5.72	69.678
-7.456	-16.719	47.637	-19.412	6.508	69.876
-18.276	-7.982	54.227	-20.835	6.726	69.936
-15.563	-10.406	55.017	-20.467	6.681	70.0
-17.565	-0.882	37.459	-14.701	5.881	70.177
-8.689	-11.161	61.804	-13.67	5.757	70.308
-4.791	-22.027	76.414	-19.176	6.565	70.502
-32.96	5.362	53.076	-22.29	7.14	71.233
-8.617	-12.431	53.368	-15.711	6.202	71.452
-9.48	-16.62	59.75	-20.125	6.917	71.926
-12.169	-8.14	48.732	-15.436	6.29	72.344

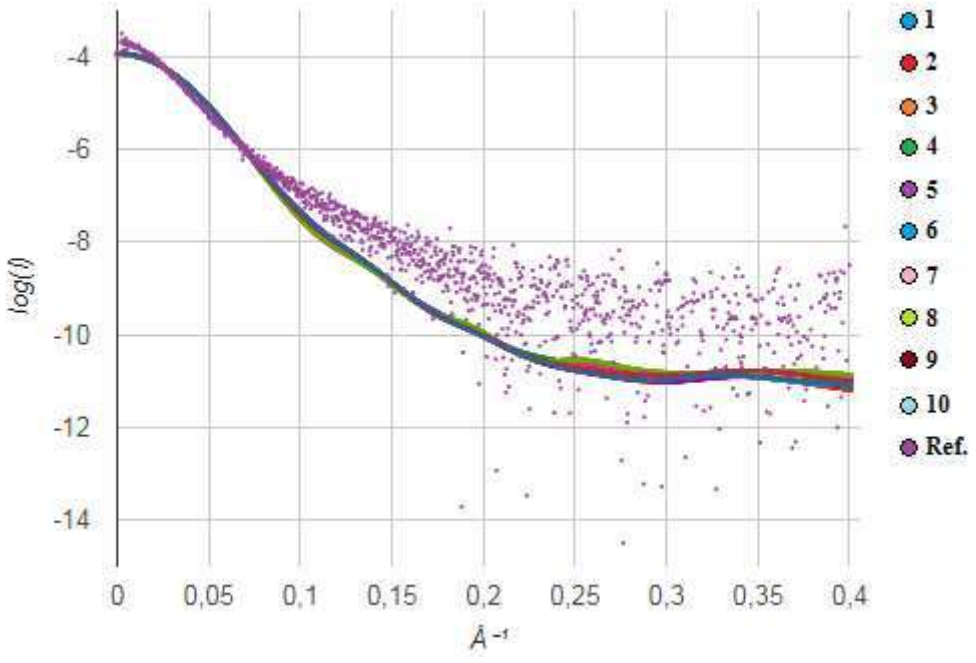


Figura 6.9. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 2BXR.

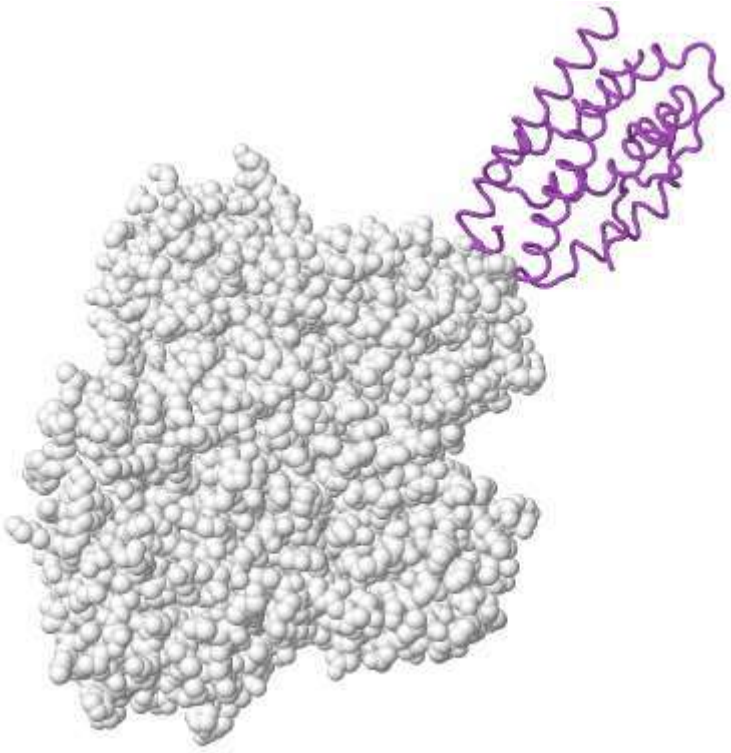


Figura 6.10. 1ALU acoplada à 2BXR.

6.6. *Experimento 6*: *1ALU × 2BXS*

Tabela 6.7. Experimento 6: 1ALU × 2BXS

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-19.868	-37.268	78.92	-49.244	17.576	97.489
-13.782	-35.745	15.492	-47.978	17.465	98.291
-22.592	-30.629	96.789	-43.542	17.822	104.214
-16.261	-29.66	42.298	-41.691	17.686	105.501
-27.144	3.812	39.799	-19.352	12.852	106.122
-11.433	-28.65	21.424	-37.941	16.963	106.211
-13.135	-39.009	114.586	-40.685	17.62	106.232
-9.528	-36.561	63.696	-39.719	17.4	106.278
-9.788	-35.965	55.153	-40.237	17.766	107.287
-17.399	-33.133	92.888	-41.243	18.073	107.55
-15.72	-32.762	78.029	-40.679	18.064	108.077
-7.065	-36.299	52.907	-38.073	17.527	108.455
-7.506	-38.874	63.001	-40.08	18.038	108.569
-11.385	-1.303	52.3	-7.459	11.004	108.644
-2.554	-30.844	56.874	-27.711	15.219	108.829

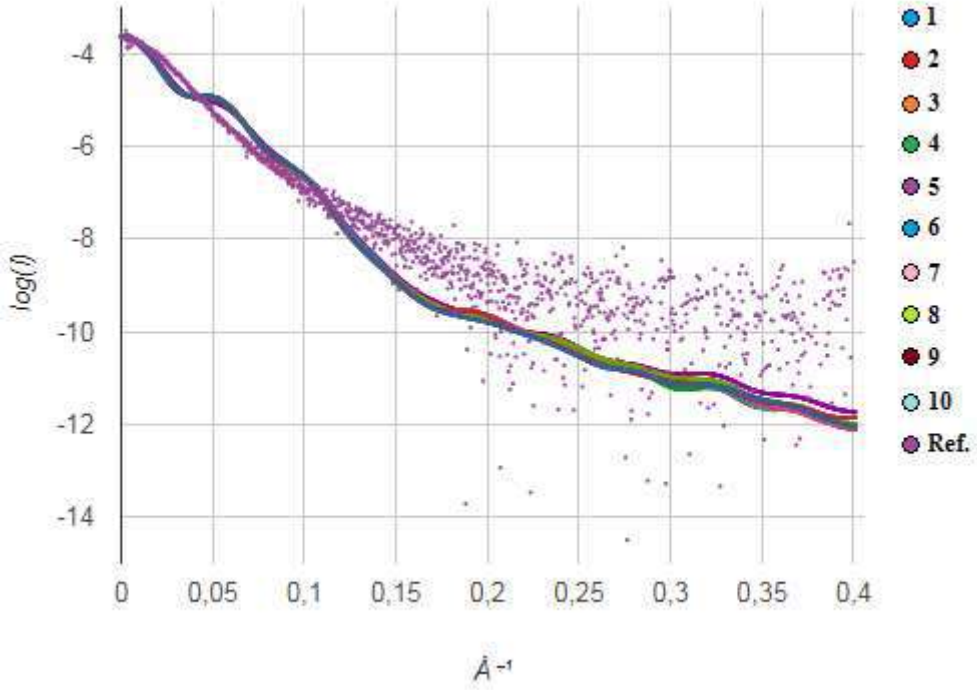
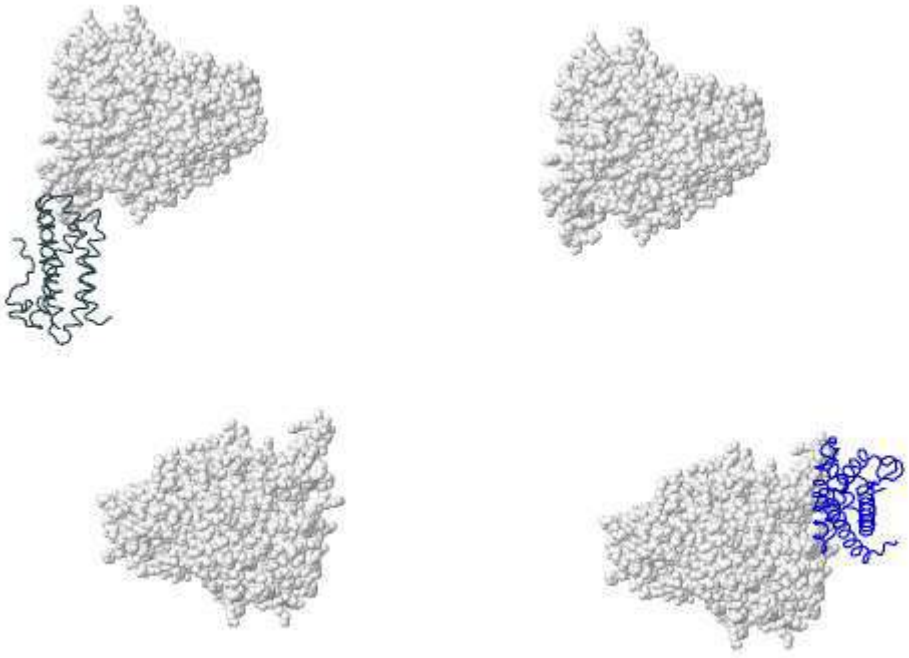


Figura 6.11. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1ALU e o receptor 2BXS.



(a) **(b)**

Figura 6.12. 1ALU acoplada à 2BXS. A Figura ilustra a docagem da 1ALU na cadeia A (a) e na cadeia B (b).

6.7. *Experimento 7*: *1IL6 × 1H1D*

Tabela 6.8. Experimento 7: 1IL6 × 1H1D

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-12.27	-13.753	19.604	-24.063	23.473	145.508
-9.27	-5.637	2.823	-14.625	22.039	149.685
-6.348	-7.062	-12.961	-14.707	22.073	149.73
-9.612	-14.524	-11.608	-25.297	25.069	149.944
-4.199	-13.882	-15.017	-19.582	23.525	150.177
-5.265	-14.285	1.387	-19.412	23.83	151.444
-5.891	-11.834	3.252	-17.4	23.305	151.563
-15.969	-3.878	33.77	-16.47	23.137	151.883
-10.113	-15.459	-18.347	-27.407	26.284	152.031
-3.447	-15.09	-17.447	-20.282	24.358	152.456
-9.213	-6.98	-21.47	-18.34	23.836	152.537
-2.404	-15.044	21.026	-15.345	23.057	152.717
-7.328	-12.608	14.164	-18.52	23.968	152.83
-9.563	-5.409	7.094	-14.263	22.797	152.849
-5.181	-10.864	-3.615	-16.406	23.601	153.627

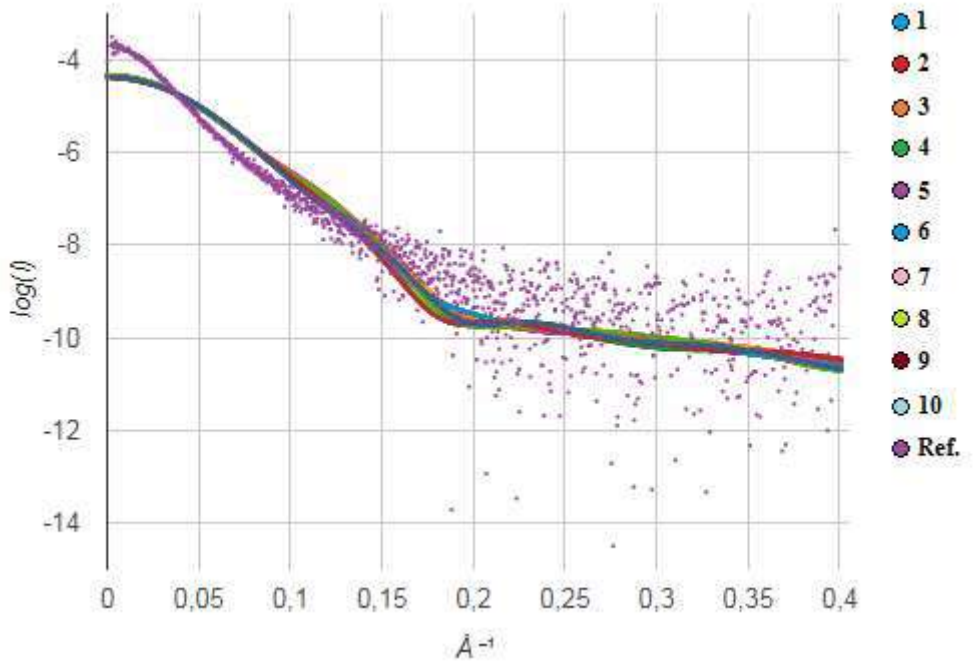


Figura 6.13. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 1H1D.

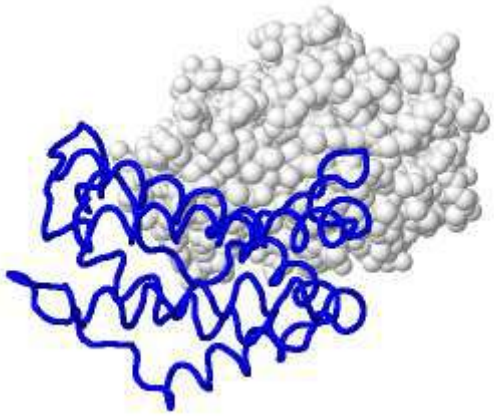


Figura 6.14. 1IL6 acoplada à 1H1D.

6.8. *Experimento 8*: *1IL6 × 1VID*

Tabela 6.9. Experimento 8: 1IL6 × 1VID

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-12.958	-17.335	-17.76	-32.068	25.888	146.013
-5.306	-11.156	29.927	-13.469	21.392	148.411
-5.893	-11.832	-13.728	-19.098	23.106	149.142
-9.126	-17.831	-13.916	-28.349	25.847	149.591
-8.728	-13.756	-15.508	-24.035	24.711	149.951
-2.625	-16.98	8.765	-18.728	23.358	150.427
-9.815	-10.395	-4.892	-20.699	24.202	151.485
-11.451	-5.949	-18.316	-19.231	23.844	151.675
-8.753	-9.106	-21.546	-20.014	24.088	151.764
-13.58	2.057	-28.663	-14.389	22.546	151.8
-4.801	-21.571	-8.802	-27.252	26.231	152.005
-6.908	-6.105	-31.864	-16.199	23.219	152.452
-9.084	-7.376	-18.819	-18.342	23.94	152.908
-5.747	-11.527	2.936	-16.981	23.569	152.937
-14.57	-13.135	-13.9	-29.095	27.057	152.962

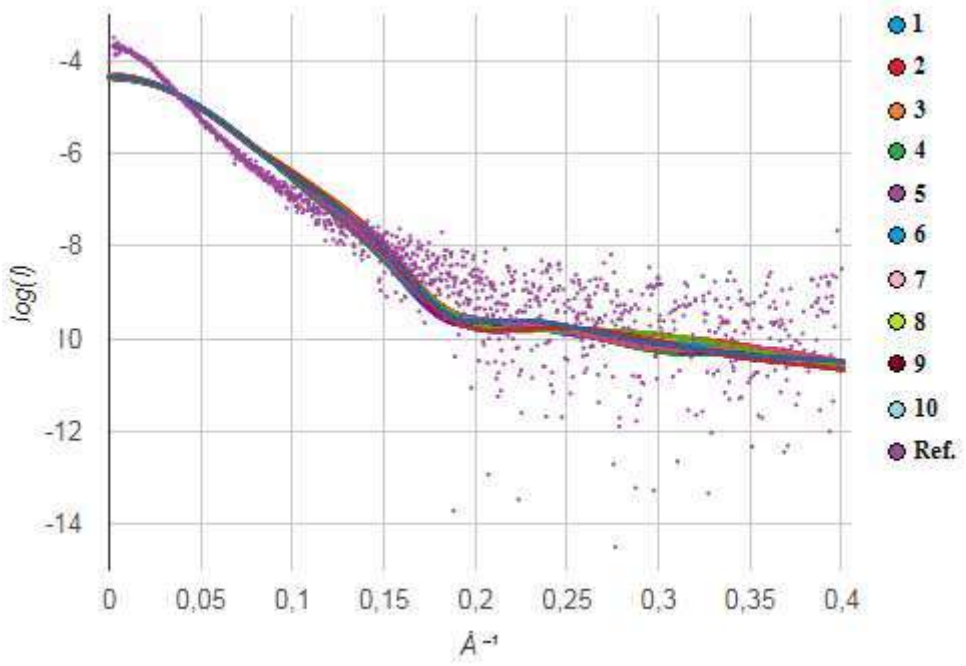


Figura 6.15. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 1VID.

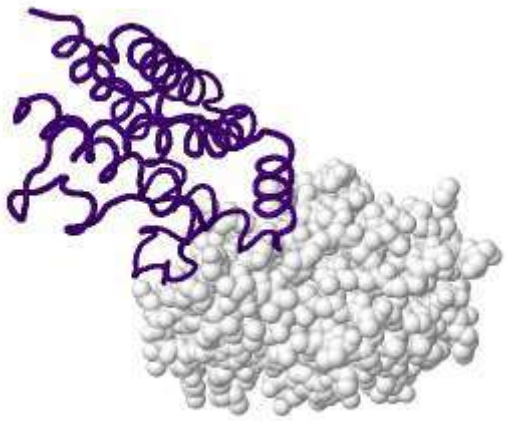


Figura 6.16. 1IL6 acoplada à 1VID.

6.9. *Experimento 9*: *1IL6 × 4PYK*

Tabela 6.10. Experimento 9: 1IL6 × 4PYK

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-26.117	1.153	1.198	-24.845	15.677	113.735
-9.922	-7.98	-20.842	-19.986	14.832	114.807
-5.613	-4.821	1.58	-10.276	12.84	115.139
-3.822	-4.757	6.08	-7.972	13.009	118.266
-11.237	-9.407	-16.574	-22.301	16.176	118.467
-23.409	5.501	-10.797	-18.987	15.736	119.853
-2.327	-1.113	-20.128	-5.453	12.871	120.114
-4.902	-15.572	11.496	-19.325	15.892	120.202
-3.262	-9.612	0.841	-12.789	14.516	120.561
-31.908	14.504	0.247	-17.38	15.599	120.854
-3.858	-4.275	3.307	-7.803	13.521	120.895
-6.294	-15.374	4.838	-21.184	16.518	121.064
-23.053	2.8	-4.771	-20.729	16.447	121.213
-2.27	-32.125	-2.187	-34.614	19.834	121.26
-10.608	3.632	-4.597	-7.436	13.533	121.319

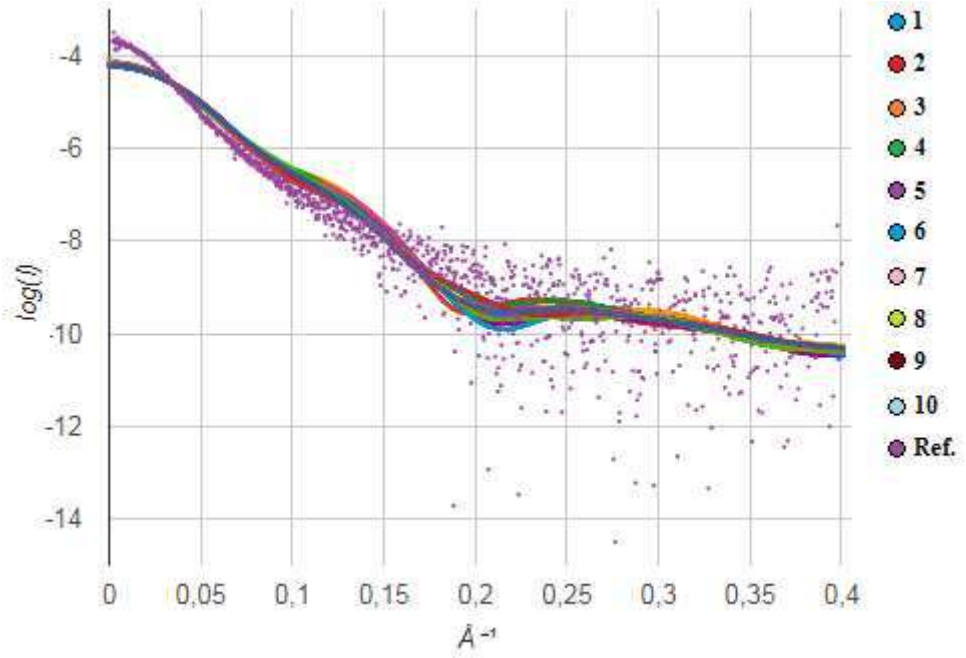


Figura 6.17. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 4PYK.

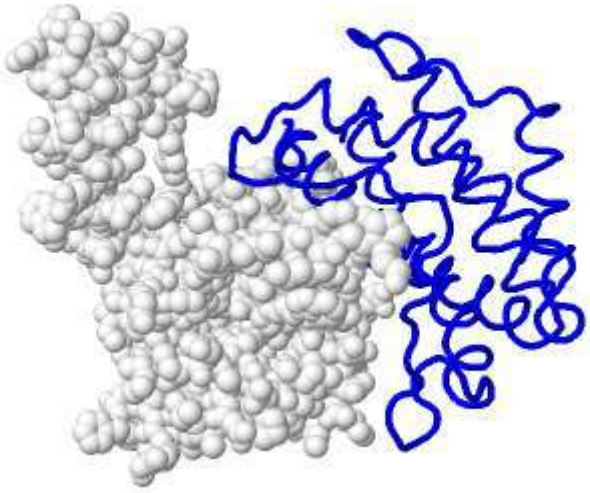


Figura 6.18. 1IL6 acoplada à 4PYK.

6.10. *Experimento 10*: *1IL6 × 3A7E*

Tabela 6.11. Experimento 10: 1IL6 × 3A7E

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-9.875	-11.495	23.959	-18.975	22.709	147.814
-8.985	-9.551	-11.958	-19.731	22.939	147.9
-11.066	-5.964	-0.055	-17.036	22.358	148.459
-6.472	-12.84	3.852	-18.927	22.919	148.631
-7.293	-9.645	5.92	-16.345	22.357	149.146
-8.818	-5.93	-7.27	-15.474	22.218	149.502
-11.902	-8.14	-14.963	-21.539	23.913	149.614
-5.711	-12.338	18.432	-16.206	22.577	150.097
-5.015	-11.678	2.367	-16.456	22.665	150.171
-14.505	-5.779	-1.448	-20.429	23.775	150.23
-4.347	-12.732	4.407	-16.638	22.735	150.246
-16.504	-6.613	-11.443	-24.262	24.977	150.657
-7.577	-7.941	-9.031	-16.421	22.819	150.771
-9.426	-10.895	-21.756	-22.497	24.509	150.776
-14.56	-13.576	-8.902	-29.026	26.468	151.039

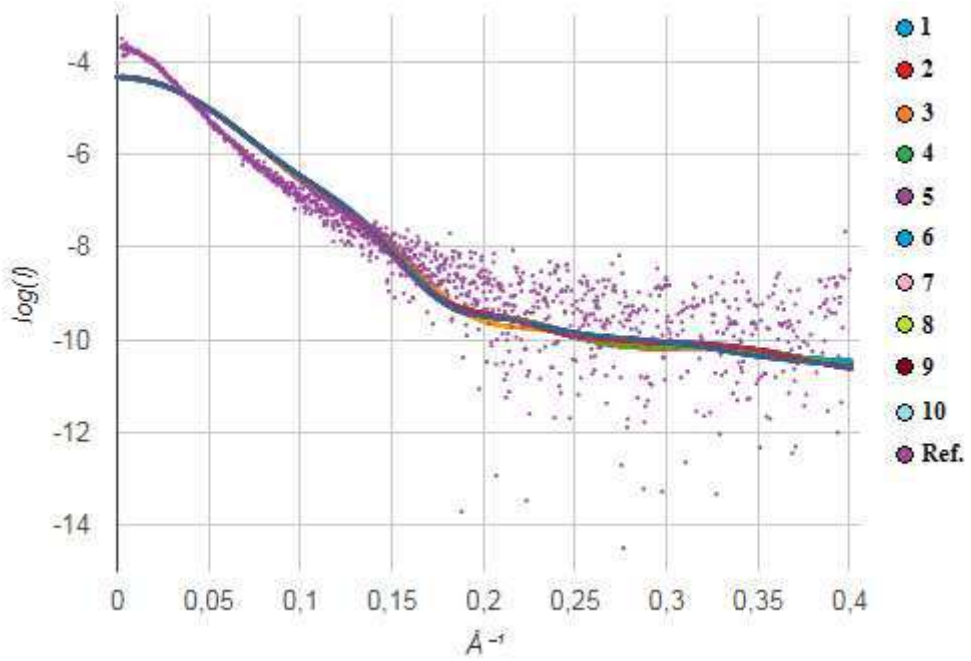


Figura 6.19. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 3A7E.

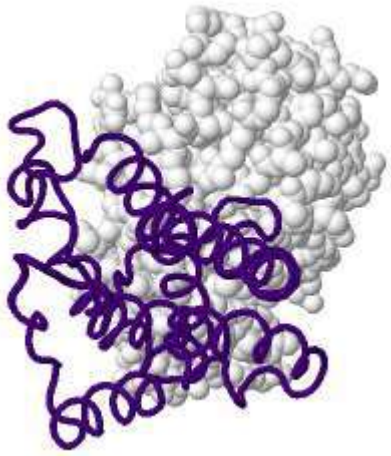


Figura 6.20. 1IL6 acoplada à 3A7E.

6.11. *Experimento 11*: *1IL6 × 2BXR*

Tabela 6.12. Experimento 11: 1IL6 × 2BXR

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-19.273	0.91	-16.475	-20.011	5.538	62.354
-9.882	-5.175	-11.052	-16.162	5.067	62.623
-10.442	-13.696	8.043	-23.334	6.043	62.705
-7.12	-6.326	-33.095	-16.755	5.381	64.434
-6.439	-10.948	-0.509	-17.438	5.539	64.935
-7.949	-15.549	-7.033	-24.201	6.599	65.709
-32.41	2.311	23.921	-27.707	7.251	66.54
-6.687	-7.691	-23.886	-16.767	5.68	66.648
-9.979	-6.013	-9.422	-16.934	5.735	66.884
-9.539	-5.511	-9.363	-15.986	5.728	67.78
-20.606	2.873	-19.318	-19.665	6.257	67.884
-8.695	-5.905	-10.761	-15.677	5.7	67.884
-10.144	-2.972	-14.658	-14.581	5.605	68.281
-8.38	-1.935	-24.918	-12.806	5.385	68.414
-8.889	-4.39	-23.871	-15.666	5.793	68.574

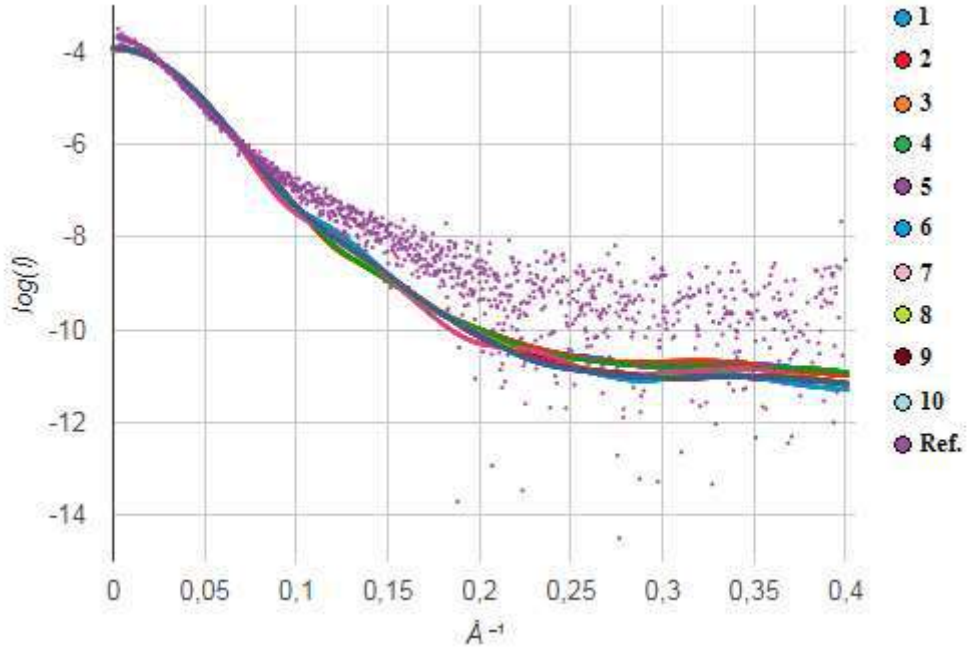


Figura 6.21. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 2BXR.

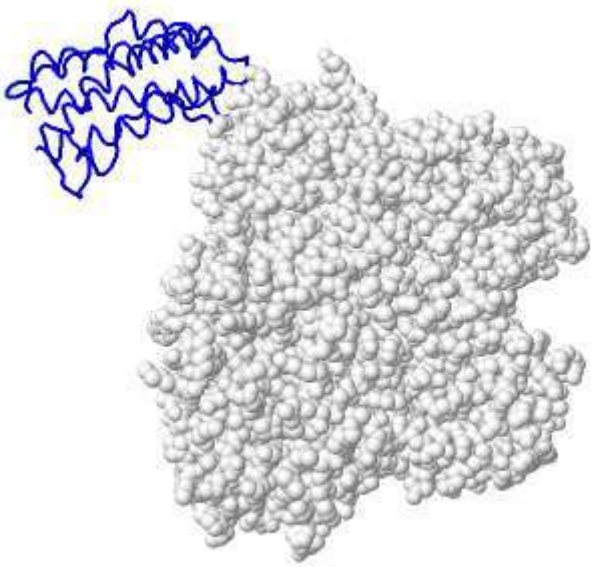


Figura 6.22. 1IL6 acoplada à 2BXR.

6.12. *Experimento 12*: *1IL6 × 2BXS*

Tabela 6.13. Experimento 12: 1IL6 × 2BXS

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-11.65	-6.175	-9.538	-18.779	10.29	93.494
-13.568	-5.738	8.098	-18.496	10.413	94.446
-5.324	-12.25	-11.712	-18.745	10.751	96.016
-4.798	-41.035	-9.595	-46.793	16.746	96.434
-7.236	-38.651	7.37	-45.15	17.056	99.396
-9.281	-0.758	-12.918	-11.332	10.509	102.13
-9.609	-34.169	14.807	-42.297	17.108	102.469
-7.391	-36.258	23.181	-41.33	17.015	103.042
-22.09	-0.433	-27.456	-25.269	13.498	103.32
-16.634	-22.731	-21.815	-41.547	17.239	103.773
-1.599	-37.126	5.111	-38.213	16.574	104.276
-5.769	-9.376	-1.048	-15.25	11.855	105.259
-6.861	-0.261	-27.908	-9.913	10.873	105.497
-14.254	1.812	-21.131	-14.555	11.861	105.984
-16.423	-4.901	5.704	-20.754	13.204	106.427

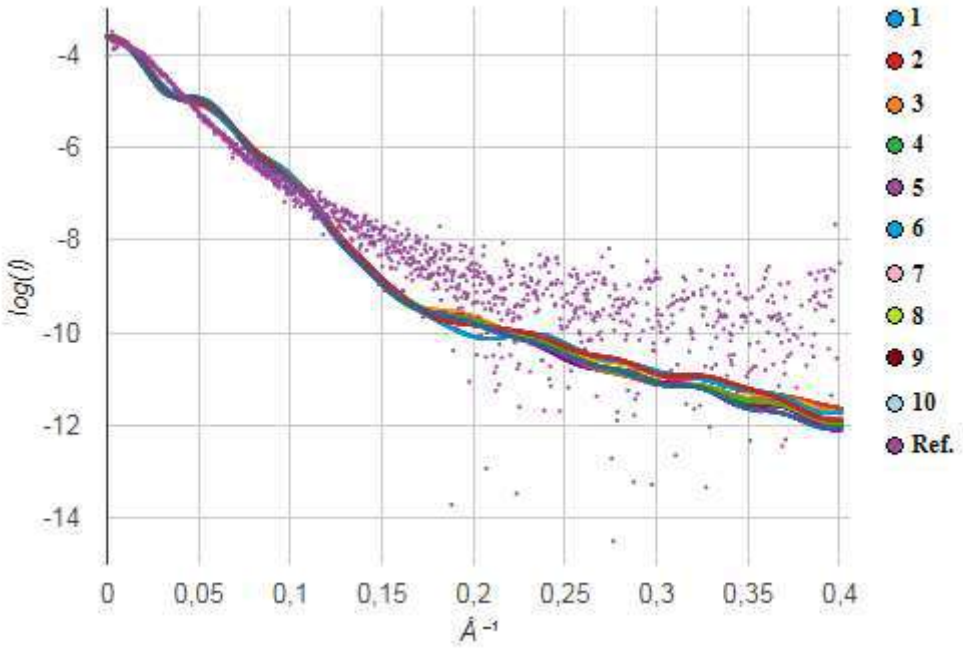
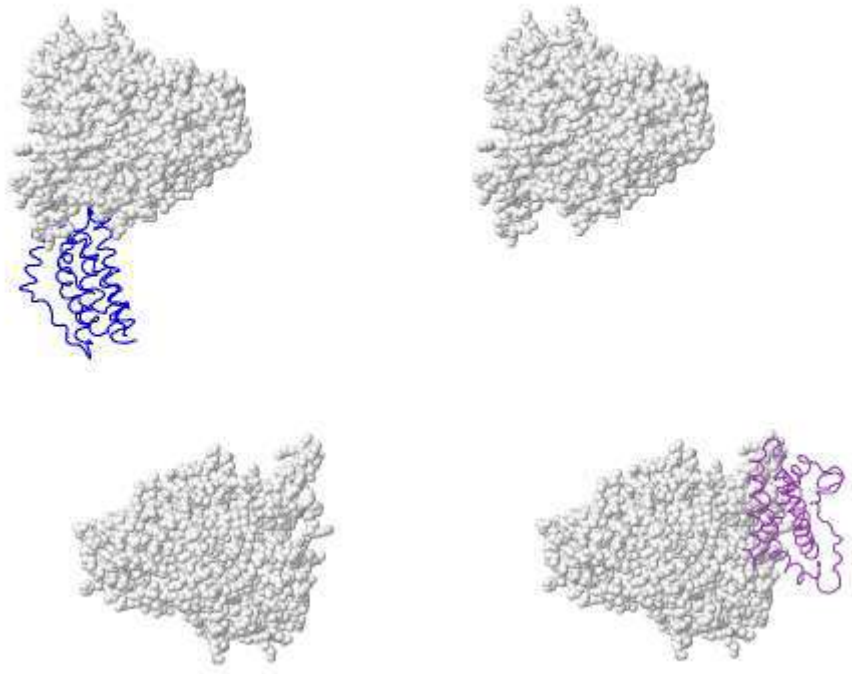


Figura 6.23. Gráfico de energia para os 10 melhores resultados do *docking* entre o ligante 1IL6 e o receptor 2BXS.



(a) **(b)**

Figura 6.24. 1IL6 acoplada à 2BXS, na cadeia A (a) e na cadeia B (b).

Capítulo 7

Discussão

Os doze experimentos mencionados anteriormente geraram, juntos, 120.000 diferentes conformações, e todas foram analisadas segundo suas energias eletrostáticas e de dessolvatação, além das forças de interação interatômica de van der Waals. A função de *score* do pyDock foi então usada, admitindo como parâmetros de entrada essas três medidas, para chegar a um valor que pudesse corresponder a uma visão do campo de forças de cada conformação.

Para os métodos de *docking* de alta resolução, esta única função bastaria para uma classificação adequada, uma vez que em tais métodos levam-se em conta detalhes estruturais moleculares e, em geral, envolvem moléculas pequenas. Entretanto, a estratégia aqui adotada envolve o *docking* a baixa resolução, pois neste estudo se fez uma análise da previsibilidade do *docking* de macromoléculas biológicas com centenas de resíduos e milhares de átomos, de forma que uma análise de alta resolução poderia ser extremamente ineficiente.

Em função disso, fez-se necessário o emprego de uma outra função – na verdade, uma operação de correção – para promover um ajuste nos valores resultantes da função de *score* do pyDock, para que, só então, as conformações pudessem ser classificadas.

Com este objetivo, usou-se uma curva de referência – no caso, a curva correspondente à energia da própria interleucina-6 – cujos dados são passados, juntamente com aqueles das conformações produzidas para o CRYSOL que executa um teste χ^2 com tais parâmetros.

O teste χ^2 visa medir a relação entre o resultado encontrado no experimento e aquilo que seria esperado para o fenômeno analisado. Obviamente, no processo de *docking* aqui estudado não havia apenas os homólogos da interleucina-6 envolvidos, o que certamente acarreta desvios maiores nessa medida, pois a curva de referência contém apenas informações referentes ao espectro de energia da interleucina. Ademais, o objeto de estudo deste trabalho envolve a especulação de uma possível reação e não a construção de uma substância ou enzima conhecida. Desta forma, usou-se tal curva de referência entendendo-se que, caso a afinidade entre as moléculas fosse muito *baixa* a

energia necessária para o *docking* seria por demais alta, o que deveria gerar curvas muito fora da região na qual está compreendida a curva de referência, ou seja, curvas evidentemente distantes da referência, possivelmente com traçado (comportamento) bastante diverso desta última.

Após obtidos os valores do teste χ^2 com o CRYSOL, obtém se uma medida (estimativa) da qualidade das conformações dada pela soma do valor da função de *score* do pyDock mais uma constante *z* multiplicada pelo valor encontrado pelo CRYSOL. Essa constante *z* foi parametrizada e gerada a partir do *benchmark* apresentado no trabalho de HWANG *et al*. 2010.

Com este último valor obtido, as conformações foram classificadas. Tal ordenação foi feita partindo-se da conformação cuja aplicação dos métodos de valoração supracitados retornaram menor valor, ou seja, uma ordenação crescente, na qual entende-se que menores valores – menores energias, campos de forças menos reagentes – correspondem a estruturas mais estáveis e, dessa forma, mais viáveis. Os resultados estão resumidos na Tabelas 7.1 e 7.2 a seguir.

Tabela 7.1 Gráficos do *docking* COMT × Interleucina-6

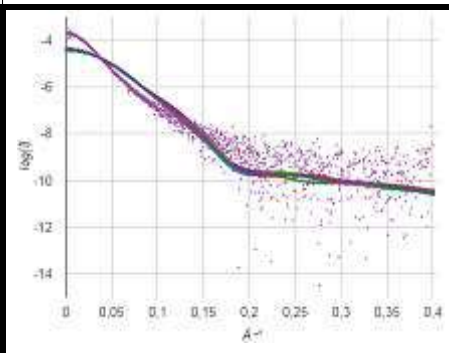
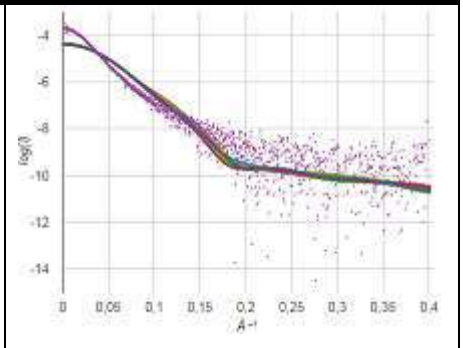
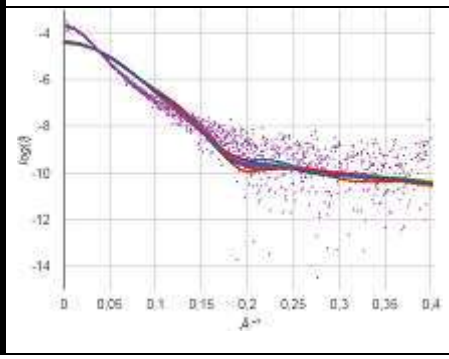
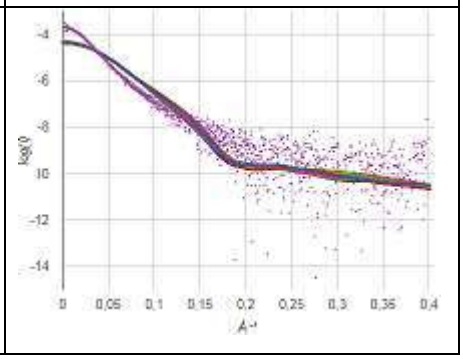
	1ALU	**1IL6**
1H1D		
1VID		

Tabela 7.1 Gráficos de *docking* COMT × Interleucina-6 (*Continuação*)

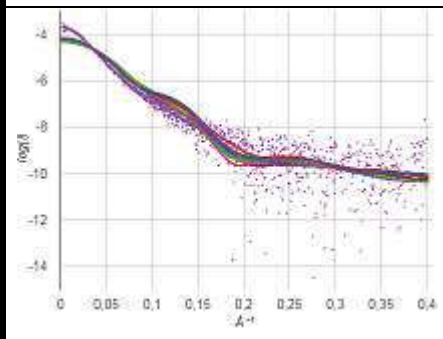
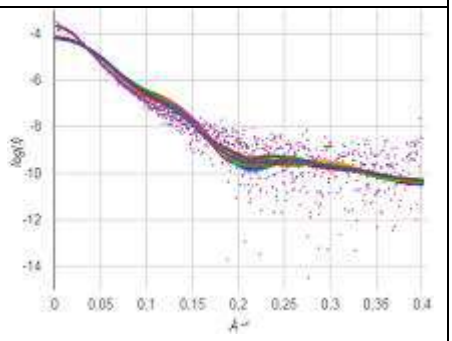
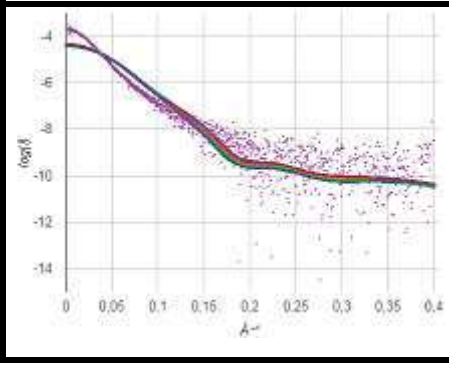
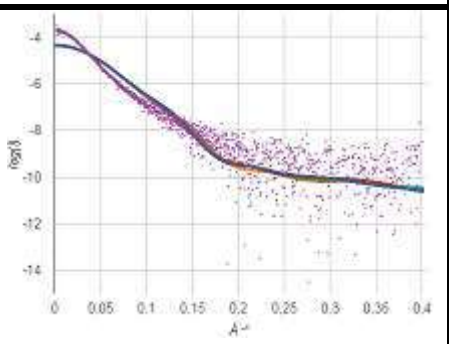
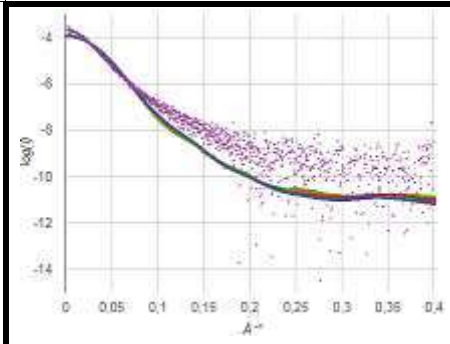
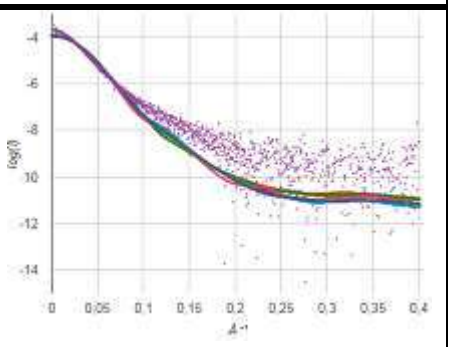
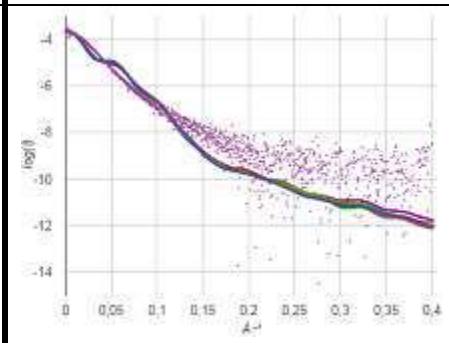
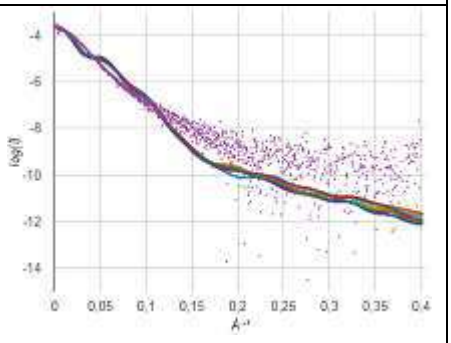
	1ALU	1IL6
4PYK		
3A76		

Tabela 7.2 Gráficos do *docking* MAO-A × Interleucina-6

	1ALU	1IL6
2BXR		
2BXS		

As Tabelas 7.3 e 7.4 a seguir apresentam, respectivamente, os quinze melhores valores *médios* calculados para os *dockings* COMT × IL-6 e MAO-A × IL-6.

Tabela 7.3. Valores médios obtidos nos experimentos de *docking* COMT × Interleucina-6

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-13,962	-13,079	24,489	-24,592	22,887	142,166
-7,766	-12,770	26,178	-17,918	21,576	143,594
-7,568	-12,299	27,995	-17,068	21,566	144,634
-7,841	-12,394	21,649	-20,977	23,008	145,772
-10,550	-10,287	18,023	-19,034	22,390	146,057
-10,941	-11,369	24,807	-19,829	22,759	146,705
-10,306	-9,484	23,760	-17,414	22,326	147,177
-11,589	-9,306	27,836	-18,112	22,477	147,397
-7,887	-9,553	26,308	-14,810	21,790	147,515
-12,023	-6,563	18,735	-16,713	22,357	147,722
-7,746	-12,011	23,347	-17,422	22,543	147,902
-12,816	-6,406	13,460	-17,876	22,678	148,127
-9,945	-6,815	22,765	-14,483	21,856	148,344
-5,912	-14,393	25,005	-17,804	22,791	148,524
-14,632	-5,509	16,740	-18,467	23,076	148,711

Tabela 7.4. Valores médios obtidos nos experimentos de *docking* MAO-A × Interleucina-6

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-18,360	-11,651	24,779	-27,533	10,047	80,600
-13,352	-14,059	16,569	-25,754	9,870	81,110
-15,155	-15,336	37,123	-26,778	10,343	83,104
-14,688	-16,540	9,374	-30,291	11,443	83,970
-12,218	-14,692	29,170	-23,993	10,292	85,033
-9,030	-15,419	12,278	-23,222	10,145	85,982
-18,358	-19,712	51,885	-32,881	12,176	86,294
-9,792	-22,729	29,502	-29,571	11,694	86,492
-14,856	-10,823	13,934	-24,285	10,720	86,917
-13,065	-18,134	30,879	-28,112	11,699	87,353
-10,679	-22,261	35,059	-29,433	11,865	87,685
-13,622	-11,555	23,544	-22,823	10,556	88,208
-8,282	-13,635	18,451	-20,071	10,180	88,450
-10,875	-4,512	16,500	-13,736	8,792	88,742
-10,009	-12,069	21,860	-19,892	10,127	89,044

Observando-se as tabelas nas quais constam os valores calculados em cada experimento, pode-se observar valores negativos nas saídas do pyDock, o que é um indicador de espontaneidade das reações, ou seja, que não é necessária uma fonte de energia externa para que as reações que foram observadas naquela conformação ocorressem. Além disso, os gráficos que plotam os valores comparados das energias das conformações demonstram que todas seguem, aproximadamente, a mancha da curva de referência.

Naturalmente, há um desvio em relação à curva de referência, pois existem outros resíduos nas moléculas receptoras contribuindo para a variação da energia. Entretanto, tal contribuição não faz com que as curvas se afastem ou divirjam significativamente – observa-se, ao contrário, uma pequena perturbação, mas que acompanha o comportamento geral da curva de referência. Tal aspecto sugere que as moléculas acopladas mantêm níveis aproximados de energia, o que pode ser também interpretado como mais um indicador de possível afinidade.

Assim, pode-se concluir que todos os homólogos apresentados para o *docking* demonstraram afinidade para o acoplamento, o que, por sua vez, sugere a plausibilidade da hipótese testada. Ou seja, os resultados dos testes computacionais aqui realizados *corroboram* com o que foi sugerido, baseado em observações clínicas e laboratoriais, com relação à interferência da interleucina-6 no metabolismo da dopamina e da serotonina. Ou seja, os resultados dos experimentos demonstram que é possível haver acoplamento da IL-6 com a COMT e a MAO-A, o que pode interferir na capacidade destas de metabolizar tais enzimas. Portanto, os resultados aqui encontrados são favoráveis à Hipótese Autoimune da Esquizofrenia.

Capítulo 8

Conclusão

Entende-se que o mecanismo fisiopatológico dos sintomas da esquizofrenia é constituído por alterações no processo de neurotransmissão. Dessa forma, as hipóteses etiológicas envolvem os sistemas glutamatérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e transmissor de opióides (Van OS & KAPUR, 2009)(FRANGOU, 2008).

As hipóteses dopaminérgica e serotoninérgica são as principais hipóteses devido ao fato de estarem fundamentadas em fatos clínicos bem experimentados e, por isso, constituem a base da atual terapêutica de alívio dos sintomas do transtorno esquizofrênico (KAPCZINSKI *et al.*, 2000).

A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia postula que os sintomas psicóticos resultam de um aumento dos efeitos da neurotransmissão proporcionados pela dopamina (DA). Já pela hipótese serotoninérgica, a principal causa da doença seria o estresse crônico generalizado induzido por sobrecarga de serotonina (5-HT) no córtex cerebral, especialmente no córtex cingulado anterior e no lobo frontal dorsolateral (EGGERS, 2013).

Foi observado por meio de achados imuno-histoquímicos e testes clínicos, que tanto o plasma sanguíneo quanto o fluido cérebro-espinhal (FCE) de pacientes esquizofrênicos apresentam altas concentrações da citocina Interceucina-6 (IL-6), uma proteína do sistema imunológico que tem por função mediar estados inflamatórios, em comparação com indivíduos saudáveis. Isso sugeriu uma possível relação da citocina IL-6 com a etiologia da esquizofrenia (MÜLLER *et al.*, 2004a, 2004b). A hipótese mais simples nesse sentido é de que a IL-6 estaria interferindo na degradação tanto da dopamina como da serotonina. Tal relação se daria por meio de uma interferência desta citocina – a IL-6 – no metabolismo tanto da dopamina, quanto da serotonina.

A Catecol-O-Metil-Transferase (COMT), da classe das tranferases, é responsável pelo metabolismo da dopamina, e a Monoaminoxidase (MAO), da classe das óxido-redutases, é responsável pelo metabolismo não só da dopamina como também da serotonina (VALLADA, 1999). Uma vez que, no nível biomolecular, quaisquer alterações físico-químicas em uma dada enzima, por mais ínfima que possam

a princípio parecer, podem promover efeitos macroscópicos importantes em processos que envolvam tal enzima, a hipótese testada é que a IL-6, em altas concentrações, esteja ligando-se quimicamente a estas enzimas, tornando-as, portanto, quimicamente incapazes de realizar suas tarefas de metabolização da dopamina e da serotonina, o que, por consequência, acarreta num aumento da biodisponibilidade desses dois neurotransmissores, levando, por consequência, ao surgimento dos sintomas esquizofrênicos.

A plausibilidade da hipótese foi, então verificada por meio de recursos matemáticos e computacionais da Neurociência Computacional.

A simulação computacional das interações entre as proteínas foi feita com uso de um método *docking* molecular, que consiste em uma tentativa de se *prever* a forma como uma determinada molécula ligante irá se acoplar na região de ligação de uma determinada molécula receptora, e se avaliar o quão boa é esta ligação por meio da quantificação da afinidade de ligação entre o receptor e o ligante (MAGALHÃES, 2007).

Para que tais experimentos pudessem ser conduzidos, foram utilizados os homólogos *in silico* das proteídas, obtidas inicialmente dos modelos constantes no PDB (*Protein Data Bank*).

Os experimentos foram realizados segundo um pipeline definido pelo método pyDockSAXS (JIMÉNEZ-GARCÍA *et al.*, 2015).

Observando-se as tabelas nas quais constam os valores calculados nos experimentos, pode-se observar valores *negativos* calculados para as saídas do pyDock, o que é um indicador de espontaneidade das reações, ou seja, que não é necessária uma fonte de energia externa para que as reações que foram observadas naquela conformação ocorressem. Além disso, os gráficos que plotam os valores comparados das energias das conformações demonstram que todas seguem, aproximadamente, a mancha da curva de referência.

Naturalmente, há um desvio em relação à curva de referência (vide Tabelas 7.1 e 7.2), pois existem outros resíduos nas moléculas receptoras contribuindo para a variação da energia. Entretanto, tal contribuição não faz com que as curvas se afastem ou divirjam significativamente – observa-se, ao contrário, uma pequena perturbação, mas que acompanha o comportamento geral da curva de referência. Tal aspecto sugere que as moléculas acopladas mantêm níveis aproximados de energia, o que pode ser também interpretado como mais um indicador de possível afinidade.

Assim, pode-se concluir que todos os homólogos apresentados para o *docking* demonstraram afinidade para o acoplamento, o que, por sua vez, sugere a plausibilidade da hipótese testada, isto é, os resultados dos testes computacionais aqui realizados *corroboram* com o que foi clinicamente observado com relação à suspeita de interferência da Interleucina-6 no metabolismo da dopamina e da serotonina.

Em outras palavras, os resultados observados apontam que a Interleucina-6 pode, de fato, estar se acoplando com a COMT e a MAO-A interferindo na capacidade destas de metabolizar suas enzimas alvo (dopamina e serotonina). Portanto, os resultados aqui encontrados reforçam a Hipótese Autoimune da Esquizofrenia.

8.1. Trabalhos Futuros

Para continuidade da presente pesquisa, podem ser sugeridos os seguintes trabalhos futuros:

i. Aprofundar os estudos sobre outros estados que poderiam estar interferindo tanto na disponibilidade da interleucina quanto no *washout* da dopamina e da serotinina, incluindo aí maiores detalhes de suas respectivas cadeias metabólicas e detalhes de suas atuações intra- e extracelulares.

ii. Desenvolver um modelo computacional neuroquimicamente detalhado e biofisicamente realista em que se possa simular a aquisição de um estado inflamatório de forma a permitir testar quais mecanismos poderiam estar contribuindo para a reação da Interleucina-6 observada neste trabalho. A ideia é entender como estaria se dando a elevação dos níveis de Interleucina-6 por meio da modelagem dos mecanismos subjacentes ao estado inflamatório.

iii. Desenvolver um modelo computacional que possa, então, simular os efeitos do acoplamento da Interleucina-6 na COMT e na MAO-A e, a partir daí, testar se os resultados encontrados reproduzem o que é clinicamente observado. A ideia seria investigar se mais algum fator estaria interferindo, ou não, no quadro clínico.

iv. Fazer uma comparação entre outros modelos computacionais da esquizofrenia e aqueles supracitados para se verificar se é possível, a partir de um dado modelo, se obter um quadro específico observado em outro modelo. A ideia aqui é procurar entender como e em que aspectos os diferentes modelos da esquizofrenia poderiam estar se relacionando entre si.

Referências

ALI, H. I.; FUJITA, T.; AKAHO, E. “A comparative study of autodock and pmf scoring performances, and sar of 2-substituted pyrazolotriazolopyramidines and 4-substituted pyrazolopyrimidines as potent xanthine oxidase inhibitors”. *J. Comp. Aided Mol. Des*., 2010. 24: 57-75.

BARRADAS-BAUTISTA, D., MOAL, I. H., FERNÁNDEZ-RECIO, J., 2017, "A systematic analysis of scoring functions in rigid-body protein docking: the delicate balance between the predictive rate improvement and the risk of overtraining". *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.* 85(7), PP.1287-1297.

BECHTEL, W., & ABRAHAMSEN, A., 2005, “Explanation: A Mechanistic Alternative”. *Studies in History and Philosophy of the Biological and Biomedical Sciences*, 36, 421–441.

BERGER, B., TROTTIER, S., VERNEY, C., GASPAR, P., ALVAREZ, C. “Regional and laminar distribution of the dopamine and serotonin innervation in the macaque cerebral cortex: a radioautographic study”. *J Comp Neurol* 1988; 273:99–119.

BONIFÁCIO, M.J., ARCHER, M., RODRIGUES, M.L., MATIAS, P.M., LEARMONTH, D.A., CARRONDO, M.A., SOARES-DA-SILVA, P. “Kinetics and crystal structure of catechol-o-methyltransferase complex with co-substrate and a novel inhibitor with potential therapeutic application”. *Mol Pharmacol*. 2002; Oct; 62(4):795-805.

BRITO, G.S.L., 2007. *Corroboração Computacional por Docking Molecular da Hipótese Autoimune da Esquizofrenia*. Tese de D.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

BROOIJMANS, N. & KUNTZ, I. D., 2003, “Molecular recognition and docking algorithms”. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 32: 335-373.

BROZELL, S. R.; MUKHERJEE, S.; BALIUS, T. E.; ROE, D. R.; CASE, D. A.; RIZZO, R. C., 2012, “Evaluation of DOCK 6 as a pose generation and database enrichment tool”. *J. Comp. Aided Mol. Des.*, 26: 749-773.

BUCHSBAUM, M.S., INGVAR, D.H., KESSLER, R., WATERS, R.N., CAPPLLETTI, J., *et al*., 1982, “Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia”. *Arch Gen Psychiatry* 39:251–9.

CANTOR-GRAAE E., 2007, “The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings”. *Can J Psychiatry*, 52: 277–86.

CELLA, M., BISHARA, A.J., MEDIN, E., SWAN, S., REEDER, C., WYKES, T., 2014, "Identifying Cognitive Remediation Change Through Computational Modelling—Effects on Reinforcement Learning in Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin*. Vol. 40 no. 6 pp. 1422–1432.

CHENG T.M., BLUNDELL T.L., FERNANDEZ-RECIO J., 2007, "pyDock: electrostatics and desolvation for effective scoring of rigid-body protein-protein docking". *Proteins.* 1;68(2):503-15.

DAUVERMANN, M.R., WHALLEY, H.C., SCHMIDT, A., LEE, G.L., ROMANIU, L., ROBERTS, N., JOHNSTONE, E.C., LAWRIE, S.M., MOORHEAD, T.W.J., 2014, "Computational neuropsychiatry – schizophrenia as a cognitive brain network disorder." Frontiers in Psychiatry, March, vol. 5, article 30.

DAVISON, A.P., 2012, "Collaborative modelling: The future of computational neuroscience?" *Network: Computation in Neural Systems*. December 23(4): 157–166.

DE COLIBUS, L., LI, M., BINDA, C., LUSTIG, A., EDMONDSON, D.E., MATTEVI, A., 2005, “Three-dimensional structure of human monoamine oxidase A (MAO A): relation to the structures of rat MAO A and human MAO B”. *Proc Natl Acad Sci USA*. Sep 6; 102(36):12684-9.

DU, J.; BLEYLEVENS, I. W. M.; BITORINA, A. V.; WICHAPONG, K.; NICOLAES, G. A. F., 2014, “Optimization of compound ranking for structure-based virtual ligand screening using an established FRED-Surflex consensus approach”. *Chem. Biol. & Drug Design*., 83: 37-51.

DUNBRACK Jr. R. L., 2002, “Rotamer Libraries in the 21th century”. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 12: 431-440.

EGGERS, A.E., 2013, “A serotonin hypothesis of schizophrenia”. *Medical Hypotheses* 80: 791-794.

EHLER A., BENZ, J., SCHLATTER, D., RUDOLPH, M.G., 2014, "Mapping the conformational space accessible to catechol-O-methyltransferase". *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 70, 8:2163-74.

EWING, T. J. A.; MAKINO S.; SKILLMAN, A.G.; KUNTZ, I. D., 2001, “DOCK 4.0: Search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases”. *J. Comp. Aided Mol. Design*, 15: 411-428.

FAIRHALL, A. & SOMPOLINSKY, H., 2014, "Editorial overview: Theoretical and computational neuroscience". Current Opinion in Neurobiology, 25:v–viii.

FRANGOU, S., 2008, “Schizophrenia. Psychiatric Disorders”. *Medicine* 36, 8: 405:409. Elsevier.

GROSDIDIER, A.; ZOETE, V.; MICHIELIN, O., 2011, “Fast docking using the CHARMM force field with EADock DSS”. *J. Comp. Chem*., 32(10): 2149-2159.

GUILLIN, O., ABI-DARGHAM, A., LARUELLE M., 2007, “Neurobiology of dopamine in schizophrenia”. *Int Rev Neurobiol*; 78: 1–39.

HAESER, G., GOMES–RUGGIERO, M., 2008, “Aspectos Teóricos de Simulated Annealing e um Algoritmo duas Fases em Otimização Global". *Tend. Mat. Apl. Comput.*, 9, No. 3, 395-404.

HARRISON, P.J., WEINBERGER D.R., 2005, “Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence”. *Molecular Psychiatry*; 10: 40–68.

HOANG, U., STEWART, R., GOLDACRE, M.J., 2011, “Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics”, 1999-2006. *BMJ*; 343:d5422.

HOFFMAN, R.E., GRASEMANN, U., GUEORGUIEVA, R., QUINLAN, D., LANE, D., MIIKKULAINEN, R., 2011, "Using Computational Patients to Evaluate Illness Mechanisms in Schizophrenia". *Biol Psychiatry* 69:997–1005.

HWANG, H., VREVEN, T., JANIN, J., WENG, Z., 2010, "Protein-protein docking benchmark version 4.0". *Proteins*, 78, 3111–3114.

JACKSON, R. M.; GABB, H. A.; STERNBERG, M. J. E., 1998, “Rapid refinement of protein interfaces incorporating solvation: application to the docking problem”. *J. Mol. Biol.*, 276: 265-285.

JACQUES, D.A. & TREWHELLA, J., 2010, “Small-angle scattering for structural biology—expanding the frontier while avoiding the pitfalls”. *Protein Sci.*, 19, 642–657.

JIMÉNEZ-GARCÍA1, B., PONS, C., SVERGUN, D.I., PAU BERNADÓ, P., FERNÁNDEZ-RECIO, J. 2015, "pyDockSAXS: protein–protein complex structure by SAXS and computational docking". *Nucleic Acids Research*, 43:356-361.

JOHNSON-LAIRD, P. N., 1983. *Mental models: Towards a cognitive science of language, inference and consciousness*. New York: Cambridge University Press.

JOY, S.; NAIR, P. S.; HARIHARAN, R.; PILLAI, M. R., 2006, "Detailed comparison of the protein-ligand docking efficiencies of GOLD, a commercial package and ArgusLab, a licensable freeware". *In Silico Biology*, 6: 601–605.

KAPLAN, D.M., 2011, "Explanation and description in computational neuroscience". *Synthese*, 183:339–373.

KAPUR, S., 2003, "Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology in schizophrenia." *Am J Psyquiatry*, v.160, p.13-23.

KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J., IZQUIERDO, I., 2000, *Bases biológicas dos transtornos psiquiátrico.* Ed. *Artmed-Sul*: Porto Alegre.

KATCHALSKI-KATZIR, E., SHARIV, I., EISENSTEIN, M., FRIESEM, A.A., AFLALO, C., WODAK, S.J., 1992 "Molecular surface recognition: Determination of geometric fit between proteins and their ligands by correlation techniques". *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 89:2195–2199, 1992.

KIRLI, K.K., ERMENTROUT, G.B., CHO, R.Y., 2014, "Computational study of NMDA conductance and cortical oscillations in schizophrenia". *Frontiers in Computational Neuroscience.* October, Vol. 8, Article 133.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R.; BAJORATH, J., 2004, "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications". *Nature Reviews: Drug Discovery*, 3: 935-949.

KOMEK, K., ERMENTROUT, G.B., WALKER, C.P., CHO, R.Y., 2012, "Dopamine and gamma band synchrony in schizophrenia – insights from computational and empirical studies". *European Journal of Neuroscience*, Vol. 36, pp. 2146–2155.

KRAMER, B; RAREY, M.; LENGAUER, T., 1999, "Evaluation of the FLEXX Incremental Construction Algorithm for Protein–Ligand Docking". *Proteins*, 37: 228-241.

LARUELLE, M., 1998, "Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis". *Q J Nucl Med,* 42: 211–21.

LEACH, A. R., 1994, "Ligand docking to proteins with discrete side-chain flexibility". *J. Mol. Biol.*, 235: 345-356.

LEE, K.; CZAPLEWSKI, C.; KIM, S. Y.; LEE, J., 2005, "An efficient molecular docking using conformational space annealing". *J. Comp. Chem.*, 26: 78-87.

LENT, R., 2010, *Cem Bilhões de Neurônios? Conceitos Fundamentais de Neurociência.* 2 ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Ed. Atheneu.

LI, G.; HANEY, K. M.; KELLOGG, G. E.; ZHANG, Y., 2009, "Comparative docking study of anibamine as the first natural Product CCR5 antagonist in CCR5 homology models". *J. Chem. Inf. Model.*, 49: 120-132.

LINDLEY, D., 2010, "Brains and Bytes". *Science*, september, vol. 53, 9:13-15.

MAGALHÃES, C. S., BARBOSA, H. J. C., DARDENNE, L. E., 2007. "Métodos de *docking* receptor-ligante para o desenho racional de compostos bioativos". In: *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*. Morgon, N. H., Coutinho, K. (Eds.), 14: 489-527.

MANGONI, M.; ROCCATANO, D.; di NOLA, A., 1999, "Docking of flexible ligands to flexible receptors in solution by molecular dynamic simulation". *Proteins*, 35: 153-162.

McGRATH, J., SAHA, S., CHANT, D., WELHAM, J., 2008, "Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality". *Epidemiol Rev* 30: 67–76.

MENG, F.; XU, W.; ZHAO, X., 2008, “Computer-aided drug design of peptide deformylase (PDF) inhibitors: a docking molecular modeling study”. *J. of Mol. Des.*, 2008. 7: 1-11.

MERTENS, H.D. & SVERGUN, D.I., 2010, “Structural characterization of proteins and complexes using small-angle X-ray solution scattering”. *J. Struct. Biol.*, 172, 128–141.

METROPOLIS, N.; ROSENBLUTH, A. W.; ROSENBLUTH, M. N.; TELLER, A. H., 1953, “Equation of state calculations by fast computing machines”. *The Journal of Chemical Physics*, 21: 1087-1092.

MEYER, N.; MACCABE, J. H., 2012, “Schizophrenia. Psychiatric Disorders”. *Medicine* 40; 11: 586-590.

MOHD, S.; RIZVI, D.; SHAKIL, S.; HANEEF, M., 2013, “A simple click by click protocol to perform docking: autodock 4.2 made easy for non-bioinformaticians”. *EXCLI Journal*, 12: 831-857.

MORRIS, G. M.;HUEY, R.; LINDSTROM, W.; SANNER, M. F.; BELEW, R. K.; GOODSELL, D. S.; OLSON, A. J., 2009, “AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility”. *J. Comp. Chem.*, 30: 2785-2791.

MOUSTAFA, A.A., GLUCK, M.A., 2011, "Computational cognitive models of prefrontal-striatal-hippocampal interactions in Parkinson’s disease and schizophrenia". *Neural Networks* 24; 575–591.

MÜLLER, N.; ULMSCHNEIDER, M.; SCHEPPACH, C.; SCHWARZ, M.J.; ACKENHEIL, M. ; MÖLLER, H.J. ; GRUBER, R. ; RIEDEL, M., 2004, “COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy”, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v. 254 (1), p.14 - 22.

MÜLLER, N.; STRASSNIG, M. ; SCHWARZ, M.J. ; ULMSCHNEIDER, M. ; RIEDEL, M., 2004b, "COX-2 inhibitors as adjunctive therapy in schizophrenia", *Expert Opin Investig Drugs*, v.13 (8), p. 1033 – 1034.

MÜLLER, N; RIEDEL, M.; SCHEPPACH, C. ; BRANDSTÄTTER, B. ; SOKULLU, S. ; KRAMPE, K. ; ULMSCHNEIDER, M. ; ENGEL, R. R. ; MÖLLER, H.J. ; SCHWARZ, M.J., 2002, "Beneficial Antipsychotic Effects of Celecoxib Add-On Therapy Compared to Risperidone Alone in Schizophrenia", *Am J Psyquiatry*, v.159, p.1209.

MÜLLER, N.; GRUBER, R.; ACKENHEIL, M.; SCHWARZ, M.J., 2000, "The Immune System and Schizophrenia: an Integrative view", *Annals of the New York Academy of Sciences*, v.917, p.456 – 467.

MÜLLER, N.; RIEDEL, M.; ACKENHEIL, M.; SCHWARZ, M.J., 1999, "The role of immune function in schizophrenia: an overview." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v.249, (4 supl), p.62-68.

MURRAY, C. W.; BAXTER, C. A.; FRENKEL, A. D., 1999, "The sensitivity of the results of molecular docking to induced fit effects: application to thrombin, thermolysin and neuraminidase". *J. Comp.-Aided Mol. Design.*, 13: 547-562.

NAKAJIMA, N.; NAKAMURA, H.; KIDERA, A., 1997, "Multicanonical ensemble generated by molecular dynamics simulation for enhanced conformational sampling of peptides". *J. Phys. Chem. B*, 1997, 101: 817-824.

NC-IUBMB (Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology), 1999, *Enzyme Nomenclature: Recommendations of the Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology on the Nomenclature and Classification of Enzymes by the Reactions they Catalyse.*
Disponível em: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/> Acesso em: 29 de agosto de 2017, 10:43:00.

NONAKA, Y., MOMOSE, T., OZAWA, T., OZAWA, M., NAKATSU, M., TSUJI, E., OKAZAKI, K., TAKASE, Y., KIYOTANI, T., 2017, "Hit to Lead: Comprehensive Strategy of de novo Scaffold Generation by FBDD. Part 1: In silico Fragments Linking and Verification of Spatial Proximity using Inter Ligand NOE Approachs". *To Be Published*.

ÖSTERBERG, F.; MORRIS, G. M.; SANNER, M. F.; OLSON, A. J.; GOODSELL, D. A., 2002, "Automated docking to multiple target structures: Incorporation of protein mobility and structural water heterogeneity in AutoDock". *Proteins*, 46: 34-40.

OWEN, M.J., SAWA, A., MORTENSEN, P.B., 2016, "Schizophrenia". *Lancet* 388: 86-97.

PAK, Y.; WANG, S., 2000, "Application of a molecular dynamics simulation method with a generalized effective potential to the flexible molecular docking problems". *J. Phys. Chem. B,* 104: 354-359.

PAKPAHAN, M. T.; RUSMERRYANI, M.; KAWAGUCHI, K.; SAITO, H.; NAGAO, H., 2013, "Evaluation os scoring functions for protein-ligand docking". *4th International Symposium on Slow Dynamics in Complex Systems. AIP Conf. Proc*. 1518: 645-648.

PALLARA, C., JIMÉNEZ-GARCÍA, B., ROMERO, M., MOAL, I.H., FERNÁNDEZ-RECIO, J., 2017, "pyDock scoring for the new modeling challenges in docking: Protein–peptide, homo-multimers, and domain–domain interactions". *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. Vol. 85(3), pp.487-496.

PAUS, T., 2001, "Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface". *Nature Rev Neurosci*, 2:417–24.

PAVÃO, R., TORT, A.B.L., AMARAL, O.B., 2015, "Multifactoriality in Psychiatric Disorders: A Computational Study of Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin.* Vol. 41 no. 4 pp. 980–988.

PICCININI, G., SHAGRIR, O., 2014, "Foundations of computational neuroscience". Current Opinion in Neurobiology, 25:25–30.

ROLLS, E.T., DECO, G., 2011, "A computational neuroscience approach to schizophrenia and its onset". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 35; 1644–1653.

SAHA, S., CHANT, D., MCGRATH, J., 2007, "A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?" *Arch Gen Psychiatry,* 64: 1123–1131.

SCHWARTZ, T.L., SACHDEVA, S., STAHL, S.M., 2012, "Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia". *Front Pharmacol,* 3:195–205.

SHAH, J. R.; MOSIER, P. D.; ROTH, B. L; KELLOGG, G. E.; WESTKAEMPER, R. B., 2009, "Synthesis, structure–affinity relationships, and modeling of AMDA analogs at 5-HT_{2A} and H_1 receptors: Structural factors contributing to selectivity". *Bio. & Med. Chem.,* 17: 6496-6504.

SIEKMEIER, P.J., vanMAANEN, D.P., 2014, "Dopaminergic Contributions to Hippocampal Pathophysiology in Schizophrenia: A Computational Study". *Neuropsychopharmacology*. 39, 1713–1721.

SOMERS, W., STAHL, M., SEEHRA, J.S., 1997, "1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling". *EMBO J.* Mar 3; 16(5):989-97.

SPAUWEN, J., Van OS J., 2006, "The psychosis proneness: psychosis persistence model as an explanation for the association between urbanicity and psychosis". *Epidemiol Psichiatr Soc*, 15: 252–257.

STEPHAN, K.E. & MATHYS, C., 2014, "Computational approaches to psychiatry". Current Opinion in Neurobiology 25:85–92.

STIERAND, K. & RAREY, M., 2010, "Drawing the PDB: Protein−Ligand Complexes in Two Dimensions". *ACS Med. Chem. Lett*., 1 (9), pp 540–545.

SVERGUN, D.I., BARBERATO, C., KOCH, M.H.J., 1995, "CRYSOL - a Program to Evaluate X-ray Solution Scattering of Biological Macromolecules from Atomic Coordinates". *J. Appl. Cryst.*, 28, 768-773.

SZAMEIT, K., BERG, K., KRUSPE, S., VALENTINI, E., MAGBANUA, E., KWIATKOWSKI, M., DE BEAUCHÊNE, I.C., KRICHEL, B., SCHAMONI, K., UETRECHT, C., SVERGUN, D.I., SCHLÜTER, H., ZACHARIAS, M., HAHN, U., 2016, "Structure and target interaction of a G-quadruplex RNA-aptamer". *RNA Biol* 29:1-15.

TANDON, R. NASRALLAH, H.A., KESHAVAN, M.S., 2009, "Schizophrenia, 'just facts' 4. Clinical features and conceptualization". *Schizophrenia research* 2009; 110: 1-23.

THOMSEN, R., 2003, "Flexible ligand docking using evolutionary algorithms: investigating the effects of variation operators and local search hybrids". *BioSystems*, 72: 57-73.

TRIA, G., MERTENS, H.D.T., KACHALA, M., SVERGUN, D.I., 2015, "Advanced ensemble modelling of flexible macromolecules using X-ray solution scattering". *International Union of Crystallography Journal*, Vol.2(2), p.207-211.

TROSSET, J.-Y. & SCHERAGA, H. A., 1998, "Reaching the global minimum in docking simulations: a Monte Carlo energy minimization approach using Bezier splines". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95: 8011-8015.

TROSSET, J.-Y. & SCHERAGA, H. A., 1999, “PRODOCK: Software package for protein modeling and docking”. *J. Comp. Chem.*, 20: 412-427.

VALLADA, H.P. “Psicofarmacogenética: uma nova abordagem terapêutica”, Oct. 1999, *Rev. Bras. Psiquiatr*. vol.21 s.2 São Paulo.

Van OS, J., KAPUR, S., 2009, “Schizophrenia”. *Lancet,* 374: 635-645.

VERLI, H.; BARREIRO, E. J., 2005, Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. *Quim. Nova* vol.28, 1: 95-102.

VIDGREN, J., SVENSSON, L.A., LILJAS, A., 1994, “Crystal structure of catechol O-methyltransferase”. *Nature*. Mar 24; 368(6469):354-8.

WANG, Q., CANUTESCU, A.A., DUNBRACK Jr., R.L., 2008, "SCWRL and MolIDE: Computer programs for side-chain conformation prediction and homology modeling". *Nat Protoc.* 3(12): 1832–1847.

WANG, X.J., BUZSAKI, G., 1996, "Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model". *J Neurosci* 16:6402-13.

WANG, X.J., & KRYSTAL, J.H., 2014m "Computational Psychiatry". *Neuron* 84:638-654.

WARREN, G. L. *et al.*, 2006, “A critical assessment of docking programs and scoring functions”. *J. Med. Chem.*, 49: 5912-5931.

WELCH, W.; RUPPERT, J.; JAIN, A. N., 1996, “Hammerhead: fast, fully automated docking of flexible ligands to protein binding sites”. *Chem. Biol.*, 3: 449-462.

WHITEFORD,H.A., DEGENHARDT, L., REHM, J., BAXTER, A.J., FERRARI, A.J., ERSKINE, H.E., CHARLSON, F.J., NORMAN, R.E., FLAXMAN, A.D., JOHNS, N., BURSTEIN, R., MURRAY, C.J.L., VOS, T., 2013, “Global burden

of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010". *Lancet*, 382: 1575–86.

WONG, C. F.; McCAMMON, A., 2003, "Protein flexibility and computer-aided drug design". *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 43: 31-45.

Apêndice 1

Docking 1ALU × 1H1D

Tabela A.1. Experimento 1: 1ALU x 1H1D

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-7.783	-15.234	57.44	-17.272	24.988	157.686
-8.294	-10.424	21.105	-16.607	24.88	157.972
-6.272	-16.684	50.704	-17.886	25.331	158.269
-25.842	-5.326	29.016	-28.266	28.512	158.622
-10.297	-8.38	33.693	-15.308	24.745	158.797
-10.58	-15.222	66.428	-19.16	26.003	159.316
-5.484	-17.6	55.814	-17.502	25.867	160.507
-2.286	-14.395	34.356	-13.245	24.664	160.575
-15.189	-9.505	85.372	-16.156	25.539	160.72
-7.572	-13.892	39.749	-17.489	25.989	160.939
-6.208	-12.749	52.168	-13.74	25.043	161.41
-6.603	-10.39	47.419	-12.251	24.66	161.555
-6.651	-11.126	64.242	-11.353	24.45	161.711
-9.907	-4.824	37.497	-10.981	24.495	162.242
-11.667	-6.997	51.719	-13.492	25.286	162.506
-4.576	-16.666	69.159	-14.327	25.541	162.556
-10.086	-10.233	68.776	-13.441	25.305	162.623
-15.567	-4.738	13.25	-18.981	26.936	162.669
-4.485	-16.097	63.183	-14.264	25.577	162.744
-3.674	-14.465	47.309	-13.407	25.382	162.925
-7.436	-13.847	40.231	-17.259	26.549	163.081
-13.694	-9.218	31.526	-19.759	27.342	163.255
-7.594	-12.115	45.495	-15.159	25.989	163.269
-5.041	-21.194	60.695	-20.165	27.478	163.303
-7.582	-12.337	36.88	-16.231	26.313	163.306
-17.99	-4.49	54.547	-17.026	26.564	163.365
-9.456	-10.343	37.165	-16.082	26.331	163.516
-10.441	-6.793	5.067	-16.727	26.551	163.62
-7.367	-6.274	22.759	-11.365	25.027	163.729
-25.893	10.862	9.655	-14.065	25.807	163.737
-4.128	-12.67	55.672	-11.231	24.999	163.765
-9.851	-3.495	42.14	-9.132	24.419	163.823
-12.99	-7.649	41.401	-16.499	26.552	163.851
-15.474	5.818	14.303	-8.226	24.211	163.99
-8.28	1.119	17.523	-5.409	23.457	164.104
-11.433	-7.045	63.442	-12.135	25.376	164.176
-0.215	-7.973	53.239	-2.864	22.792	164.229
-25.003	4.322	2.615	-20.42	27.842	164.259

Tabela A.1. Experimento 1: 1ALU x 1H1D (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-6.04	-14.422	69.286	-13.533	25.811	164.283
-7.835	-11.095	28.63	-16.067	26.563	164.321
-8.999	-10.905	27.848	-17.119	26.898	164.402
-2.439	-17.992	75.382	-12.893	25.663	164.412
-5.81	-1.134	33.727	-3.571	23.054	164.48
-8.778	-11.104	66.015	-13.28	25.801	164.501
-14.217	-7.609	35.83	-18.244	27.272	164.535
-10.484	-8.355	16.137	-17.225	26.984	164.586
-12.664	-7.331	82.372	-11.758	25.414	164.685
-0.289	-26.048	70.069	-19.33	27.654	164.725
-11.199	-10.208	23.163	-19.091	27.585	164.734
0.694	-25.199	62.87	-18.219	27.328	164.748
-17.226	-4.33	42.463	-17.31	27.058	164.751
-17.632	-7.156	78.411	-16.947	26.96	164.784
-20.971	5.33	19.195	-13.722	26.038	164.874
-13.058	-10.295	34.076	-19.946	27.907	164.949
-13.091	-10.946	86.589	-15.378	26.577	165.057
-7.713	-15.142	39.578	-18.897	27.648	165.138
-5.474	-10.935	56.753	-10.734	25.321	165.386
-13.637	0.518	41.359	-8.983	24.829	165.417
-10.761	-1.763	9.265	-11.598	25.583	165.431
-6.331	-9.981	70.318	-9.28	24.93	165.475
-11.01	-7.869	63.528	-12.526	25.875	165.51
-10.096	-9.153	33.333	-15.916	26.874	165.524
-9.287	-2.493	36.207	-8.159	24.634	165.555
-6.49	-7.178	43.552	-9.313	24.988	165.645
-10.668	-8.133	69.631	-11.839	25.717	165.653
-12.147	-2.567	32.279	-11.487	25.627	165.694
-8.029	-7.943	40.445	-11.928	25.767	165.736
0.39	-14.385	50.05	-8.99	24.924	165.744
-11.869	-0.391	41.948	-8.065	24.683	165.822
-8.686	-9.857	66.681	-11.875	25.792	165.875
-14.2	-7.433	15.943	-20.038	28.237	165.947
-10.284	-7.174	60.523	-11.406	25.687	165.982
-22.224	-5.788	47.108	-23.301	29.258	166.016
-9.124	-10.164	37.201	-15.568	26.918	166.021
-34.03	14.049	33.205	-16.66	27.28	166.146
-3.4	-17.097	69.998	-13.498	26.353	166.175
-10.395	-12.546	54.681	-17.473	27.555	166.252
-19.395	-2.059	9.869	-20.467	28.479	166.313
-3.447	-12.208	17.051	-13.95	26.537	166.349
-12.152	-1.829	21.518	-11.829	25.922	166.369
-11.89	-14.193	52.596	-20.823	28.607	166.376

Tabela A.1. Experimento 1: 1ALU x 1H1D (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-13.968	-4.839	25.793	-16.227	27.223	166.388
-11.216	-7.289	46.501	-13.855	26.53	166.42
-15.939	-7.223	32.994	-19.863	28.345	166.477
-8.097	-8.322	58.844	-10.534	25.598	166.547
-8.614	-0.339	26.133	-6.34	24.404	166.561
-8.954	-5.519	47.197	-9.753	25.389	166.603
-9.453	3.089	26.155	-3.749	23.69	166.604
-13.618	-4.084	40.183	-13.684	26.539	166.622
-14.33	0.494	49.176	-8.918	25.168	166.669
-6.796	-3.517	47.217	-5.592	24.229	166.688
-13.45	-12.206	63.816	-19.275	28.242	166.726
-9.675	-5.255	22.2	-12.71	26.29	166.748
-7.552	2.615	18.015	-3.136	23.565	166.767
-7.786	-6.971	46.546	-10.102	25.537	166.768
-21.495	3.92	47.526	-12.822	26.341	166.81
-11.664	-6.297	55.505	-12.411	26.249	166.907
-9.036	-6.41	37.727	-11.673	26.052	166.971
-7.321	-7.131	54.361	-9.016	25.302	167.038
-2.035	-21.938	26.304	-21.343	28.971	167.044

Apêndice 2

Docking 1ALU × 1VID

Tabela A.2. Experimento 2: 1ALU × 1VID

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-10.952	-12.823	24.129	-21.363	26.324	158.211
-7.609	-25.615	78.726	-25.351	27.754	159.036
-9.772	-11.599	44.502	-16.921	25.435	159.595
-8.999	-12.882	51.997	-16.682	25.396	159.699
-9.03	-12.708	47.624	-16.975	25.573	160.019
-12.969	-8.871	48.028	-17.037	25.636	160.175
-9.774	-6.966	32.444	-13.496	24.803	160.813
-6.745	-11.028	25.049	-15.268	25.364	161.001
-8.594	-13.673	73.848	-14.883	25.272	161.066
-5.769	-13.99	39.597	-15.8	25.54	161.08
-13.036	-10.773	54.661	-18.344	26.292	161.121
-13.973	-7.686	7.503	-20.909	27.088	161.252
-14.31	-7.262	53.012	-16.271	25.885	161.8
-4.04	-24.753	54.347	-23.358	27.996	161.831
-13.438	4.593	37.764	-5.068	22.741	161.838
-16.15	-0.264	0.666	-16.347	25.939	161.909
-4.47	-13.369	77.537	-10.085	24.15	161.914
-10.287	-5.193	-13.457	-16.825	26.165	162.206
-13.688	7.999	16.846	-4.004	22.593	162.358
-41.842	16.007	27.385	-23.096	28.103	162.447
-14.273	-10.93	69.125	-18.29	26.728	162.657
-10.206	-5.915	32.402	-12.881	25.173	162.723
-15.268	-3.102	55.383	-12.832	25.165	162.745
-12.131	-7.588	54.556	-14.263	25.581	162.759
-8.547	-12.616	48.096	-16.353	26.214	162.846
-6.77	-7.395	52.788	-8.886	24.082	162.871
-11.125	-8.214	38.612	-15.477	25.982	162.927
-12.403	-8.852	56.491	-15.606	26.023	162.939
-16.821	-6.883	-3.6	-24.064	28.568	163.008
-9.899	-3.032	54.901	-7.441	23.742	163.099
-21.341	7.766	4.863	-13.088	25.36	163.167
-17.276	-0.016	51.629	-12.129	25.152	163.402
-7.831	-17.113	53.718	-19.573	27.342	163.441
-5.431	-6.962	18.745	-10.519	24.74	163.569
-9.534	-18.545	35.266	-24.553	28.893	163.58
-24.513	3.991	71.119	-13.41	25.595	163.66
-9.03	-12.049	52.884	-15.791	26.295	163.684
-8.266	-9.3	78.924	-9.674	24.534	163.687

Tabela A.2. Experimento 2: 1ALU × 1VID (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-8.473	-17.457	58.871	-20.043	27.575	163.749
-7.817	-10.304	65.765	-11.544	25.099	163.802
-10.966	-11.017	76.671	-14.316	25.915	163.858
-9.362	-13.136	20.681	-20.43	27.738	163.904
-4.472	-12.181	70.328	-9.62	24.582	163.911
-7.737	-7.353	19.397	-13.15	25.601	163.941
-9.592	-10.035	47.941	-14.834	26.095	163.957
-19.109	-5.224	33.448	-20.988	27.973	164.125
-15.427	5.21	45.564	-5.661	23.548	164.181
-3.724	-5.785	46.166	-4.893	23.366	164.291
-11.153	-6.194	29.807	-14.366	26.092	164.415
-6.183	-5.794	65.106	-5.466	23.561	164.423
-30.096	15.674	55.655	-8.856	24.516	164.442
-9.78	-5.778	23.619	-13.196	25.764	164.458
-9.442	-7.329	48.077	-11.963	25.411	164.47
-10.501	-7.16	46.984	-12.963	25.7	164.47
-20.794	10.585	34.552	-6.754	23.95	164.532
-4.858	-8.338	27.977	-10.398	24.984	164.546
-13.665	-2.28	62.774	-9.668	24.787	164.585
-32.939	14.772	-17.497	-19.916	27.802	164.631
-7.015	-8.977	38.739	-12.118	25.511	164.661
-16.361	2.181	8.869	-13.293	25.9	164.829
-9.053	-1.14	14.537	-8.74	24.595	164.837
-15.481	6.858	24.681	-6.155	23.885	164.898
-8.533	-10.343	49.092	-13.967	26.162	165.054
-7.345	-6.923	9.981	-13.27	25.972	165.1
-13.274	0.467	34.616	-9.345	24.845	165.112
-10.426	-7.674	63.041	-11.796	25.585	165.24
-14.146	7.599	37.898	-2.757	23.054	165.294
-4.579	-19.181	71.166	-16.643	27.057	165.414
-5.478	-11.856	86.292	-8.705	24.75	165.418
-9.615	-8.313	63.314	-11.597	25.582	165.428
-7.211	-7.64	12.001	-13.65	26.199	165.497
-12.544	-2.819	45.141	-10.849	25.406	165.566
-6.935	-9.546	48.458	-11.635	25.651	165.629
-5.158	-13.138	58.983	-12.397	25.878	165.649
-31.408	12.316	22.644	-16.828	27.215	165.76
-18.218	5.093	46.569	-8.468	24.78	165.76
-9.937	5.759	13.401	-2.838	23.232	165.861
-9.56	-6.622	53.17	-10.865	25.503	165.887
-13.678	-12.98	100.529	-16.606	27.195	165.915
-8.99	-7.279	51.206	-11.148	25.593	165.915
-9.22	-11.022	80.877	-12.155	25.89	165.933

Tabela A.2. Experimento 2: 1ALU × 1VID (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-11.483	-1.177	13.428	-11.318	25.648	165.935
-6.828	-9.573	39.237	-12.478	25.999	165.984
-10.731	-8.074	75.229	-11.282	25.663	166.023
-9.329	-11.424	81.487	-12.604	26.05	166.033
-1.755	-9.196	30.409	-7.91	24.704	166.051
-12.498	-5.67	5.825	-17.585	27.531	166.06
-10.294	-6.418	30.691	-13.643	26.366	166.074
-12.442	-7.412	49.194	-14.935	26.761	166.124
-30.007	9.703	51.457	-15.158	26.856	166.222
-3.67	-10.832	50.846	-9.417	25.205	166.299
-5.654	-13.053	56.888	-13.018	26.266	166.358
-7.842	-9.674	50.525	-12.463	26.117	166.404
-13.094	-10.275	35.349	-19.834	28.348	166.516
-8.67	-7.552	40.995	-12.123	26.051	166.518
-21.512	-0.923	66.044	-15.83	27.146	166.526
-7.688	-11.953	37.533	-15.888	27.177	166.572
-5.782	-8.386	45.038	-9.664	25.375	166.644
-12.238	3.986	17.07	-6.545	24.493	166.671
-17.308	9.364	48.526	-3.092	23.527	166.674

Apêndice 3

Docking 1ALU × 4PYK

Tabela A.3. Experimento 3: 1ALU × 4PYK

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-20.067	-18.305	45.079	-33.864	17.259	111.54
-4.407	-16.351	61.973	-14.56	13.472	113.905
-11.004	-21.69	51.589	-27.534	17.331	118.173
-9.996	-17.746	66.531	-21.089	16.878	122.701
-26.913	-0.47	47.654	-22.618	17.28	122.874
-19.946	-20.155	50.19	-35.082	20.596	123.758
-30.443	-9.071	89.737	-30.541	19.51	124.054
-40.261	4.313	65.324	-29.416	19.325	124.445
-1.729	-8.313	54.33	-4.609	13.606	124.493
-6.687	-2.566	53.563	-3.897	13.529	124.839
-11.44	-14.069	31.741	-22.336	17.807	125.358
-27.72	8.042	50.115	-14.667	16.053	125.565
-0.071	-8.372	43.403	-4.103	13.736	125.614
3.294	-13.529	68.992	-3.336	13.691	126.169
-27.162	1.098	28.617	-23.203	18.233	126.247
-5.935	-2.99	51.392	-3.786	13.81	126.28
-8.386	-4.061	44.264	-8.02	14.752	126.409
-1.173	-4.844	21.465	-3.87	13.864	126.45
-7.265	-7.658	59.082	-9.015	15.015	126.607
-8.215	-30.195	32.202	-35.191	21.406	126.742
-0.775	-10.395	63.736	-4.797	14.134	126.786
-9.399	4.095	20.977	-3.206	13.895	127.26
0.212	-12.198	61.351	-5.851	14.484	127.351
-3.463	-6.992	59.929	-4.463	14.191	127.385
-32.078	3.524	32.498	-25.304	19.094	127.634
-28.512	6.947	18.379	-19.728	17.741	127.692
-6.522	-2.556	44.561	-4.622	14.311	127.783
-13.157	-8.655	17.851	-20.027	17.839	127.8
-41.926	5.675	95.447	-26.706	19.516	127.913
-3.345	-13.377	60.351	-10.687	15.689	127.946
-23.15	3.0	12.144	-18.935	17.625	128.002
-3.679	-4.681	53.75	-2.984	14.017	128.053
-18.176	-6.053	27.709	-21.458	18.267	128.132
0.22	-23.103	88.77	-14.006	16.494	128.139
-24.467	3.929	18.436	-18.694	17.656	128.373
1.154	-9.002	72.568	-0.591	13.58	128.388
-2.734	-19.753	68.351	-15.652	16.943	128.415
-21.437	0.426	34.407	-17.57	17.451	128.64

Tabela A.3. Experimento 3: 1ALU × 4PYK (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-12.44	-17.843	13.068	-28.976	20.287	128.668
-18.805	-0.242	46.059	-14.441	16.734	128.734
-13.93	-5.384	49.946	-14.32	16.717	128.782
-33.009	11.71	46.875	-16.612	17.3	128.964
0.782	-6.564	71.123	1.33	13.303	128.986
-7.765	-13.667	54.373	-15.995	17.275	129.476
-26.524	12.361	55.609	-8.602	15.619	129.721
-10.037	6.627	27.5	-0.659	13.91	129.877
-13.259	0.554	22.315	-10.473	16.098	129.955
-13.556	-5.112	33.592	-15.309	17.271	130.145
-10.652	-12.911	98.938	-13.67	16.913	130.269
-16.333	2.496	24.78	-11.359	16.404	130.397
-17.103	-17.098	36.134	-30.588	21.175	130.469
-5.475	-10.459	57.459	-10.188	16.175	130.576
-23.26	2.409	77.819	-13.069	16.85	130.602
-13.079	-13.108	52.49	-20.938	18.751	130.62
-1.854	-0.943	53.689	2.572	13.385	130.621
-26.17	-1.244	17.891	-25.625	19.965	130.763
-4.803	-1.519	76.0	1.279	13.691	130.784
-16.503	-13.989	12.407	-29.251	20.91	130.795
-18.339	-15.75	-3.782	-34.468	22.315	130.868
-5.201	-16.304	77.99	-13.706	17.076	130.925
-3.354	-6.472	51.727	-4.654	15.023	131.004
-3.337	-31.118	27.283	-31.727	21.648	131.119
-7.631	-2.199	48.135	-5.016	15.135	131.147
-19.35	9.212	20.9	-8.048	15.824	131.18
-0.503	-12.207	76.012	-5.108	15.165	131.19
-21.531	-0.661	72.288	-14.963	17.455	131.264
-28.747	-13.635	5.084	-41.873	24.493	131.343
-30.161	12.064	34.127	-14.684	17.418	131.388
-14.167	2.498	30.22	-8.647	16.019	131.436
-11.529	-10.445	151.368	-6.837	15.619	131.486
-31.784	9.334	35.526	-18.897	18.467	131.509
-2.611	-15.7	77.698	-10.541	16.476	131.526
-17.69	-2.967	47.503	-15.907	17.754	131.567
-16.714	-17.073	23.6	-31.427	21.704	131.629
-16.342	-3.115	43.436	-15.113	17.581	131.641
-16.54	10.081	12.479	-5.212	15.289	131.642
-11.314	-16.915	176.961	-10.533	16.521	131.728
-22.902	0.508	98.223	-12.572	17.002	131.745
-22.016	2.15	33.213	-16.545	17.965	131.803
-5.861	-25.202	30.255	-28.037	20.858	131.81
-9.907	-13.991	81.409	-15.758	17.827	132.019

Tabela A.3. Experimento 3: 1ALU × 4PYK (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-15.616	2.759	34.327	-9.425	16.336	132.037
-21.311	6.831	3.221	-14.158	17.479	132.17
-8.8	1.452	34.707	-3.877	15.138	132.3
-8.419	-14.682	87.878	-14.313	17.6	132.52
-35.422	16.023	49.333	-14.466	17.643	132.546
-5.497	-33.878	100.216	-29.353	21.398	132.55
-4.554	-17.551	61.57	-15.948	18.018	132.619
-8.262	-15.186	97.638	-13.684	17.504	132.748
-9.259	-8.745	13.745	-16.63	18.232	132.816
-25.379	1.239	92.904	-14.85	17.804	132.832
-10.782	-6.229	23.782	-14.632	17.769	132.905
-15.364	4.745	12.294	-9.39	16.54	132.953
-11.334	-7.368	41.281	-14.574	17.772	132.975
-3.043	-4.843	77.656	-0.121	14.464	132.989
-9.83	-9.065	39.918	-14.904	17.867	133.039
-10.572	-6.37	48.444	-12.097	17.198	133.05
0.302	-19.916	92.824	-10.332	16.784	133.057
-31.039	5.507	57.856	-19.747	19.07	133.095
-2.931	-1.013	72.663	3.322	13.748	133.096

Apêndice 4

Docking 1ALU × 3A7E

Tabela A.4. Experimento 4: 1ALU × 3A7E

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-11.672	-16.837	42.261	-24.282	26.774	156.821
-8.332	-15.449	47.673	-19.013	25.3	157.034
-4.577	-18.741	102.326	-13.085	24.052	158.565
-12.113	-13.246	41.242	-21.235	26.437	158.724
-6.703	-14.045	56.388	-15.109	24.752	159.021
-3.916	-15.008	41.725	-14.752	24.691	159.163
-6.812	-10.755	48.819	-12.685	24.137	159.268
-5.39	-15.601	52.575	-15.733	25.009	159.298
-10.441	0.919	33.596	-6.163	22.352	159.31
-12.712	-17.75	64.281	-24.034	27.522	159.581
-9.061	-12.939	70.76	-14.924	24.876	159.641
-22.118	1.92	20.089	-18.189	25.848	159.754
-11.487	-2.633	39.919	-10.128	23.601	159.905
-9.633	-12.079	53.12	-16.4	25.439	160.13
-19.872	-8.82	46.833	-24.009	27.685	160.149
-9.565	-15.486	55.028	-19.548	26.369	160.18
-19.621	-4.439	19.597	-22.1	27.126	160.189
-9.274	-7.591	30.491	-13.816	24.761	160.345
-9.387	-10.764	25.282	-17.622	25.878	160.424
-9.028	-5.417	49.212	-9.524	23.585	160.451
-21.01	-0.968	34.619	-18.516	26.178	160.56
-11.134	-8.013	46.22	-14.525	25.025	160.562
-29.683	8.131	56.719	-15.881	25.425	160.6
-22.346	-0.57	71.232	-15.793	25.403	160.612
-13.878	-10.507	32.273	-21.158	26.987	160.664
-8.023	-7.738	49.648	-10.796	24.002	160.675
-21.305	3.849	16.581	-15.797	25.447	160.761
-15.818	-11.308	61.25	-21.0	26.978	160.791
-19.759	-0.967	58.833	-14.843	25.188	160.814
-18.85	-2.954	38.908	-17.913	26.087	160.851
-9.051	-6.803	24.035	-13.451	24.887	161.153
-19.731	2.762	41.787	-12.79	24.7	161.157
-15.791	-4.481	45.577	-15.714	25.554	161.214
-20.44	3.521	22.723	-14.647	25.303	161.41
-12.453	-2.214	5.973	-14.07	25.143	161.43
-6.444	-14.794	79.162	-13.322	24.941	161.471
-6.59	-7.79	56.001	-8.78	23.673	161.512
-9.918	-0.973	39.907	-6.9	23.161	161.541

Tabela A.4. Experimento 4: 1ALU × 3A7E (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-7.41	-13.207	42.042	-16.412	25.852	161.545
-13.743	5.186	10.061	-7.551	23.379	161.68
-21.192	-1.177	73.443	-15.025	25.498	161.709
-7.905	-16.608	28.444	-21.668	27.483	161.817
-18.377	3.41	9.893	-13.978	25.244	161.874
-11.626	-7.765	25.87	-16.804	26.086	161.957
-13.564	-8.497	46.215	-17.439	26.285	162.002
-15.038	-3.678	54.652	-13.251	25.092	162.071
-10.76	-9.078	34.803	-16.358	26.041	162.248
-8.471	-2.58	49.639	-6.087	23.175	162.404
-11.448	-13.048	55.161	-18.98	26.903	162.558
-14.848	-5.458	67.522	-13.554	25.358	162.695
-5.706	-5.433	59.636	-5.176	23.017	162.74
-6.95	-8.173	28.225	-12.3	25.052	162.882
-15.872	-12.52	89.963	-19.396	27.128	162.9
-8.178	0.025	28.356	-5.317	23.119	162.971
-13.662	-7.01	48.828	-15.79	26.092	162.991
-11.912	-5.525	23.231	-15.114	25.975	163.266
-6.359	-15.551	80.229	-13.887	25.627	163.294
-21.839	1.907	47.053	-15.226	26.033	163.353
-9.294	-4.567	35.648	-10.297	24.618	163.361
-3.08	-16.82	71.992	-12.7	25.314	163.396
-22.384	9.401	9.421	-12.041	25.129	163.41
-9.383	-6.662	72.691	-8.776	24.208	163.43
-10.125	-4.701	82.025	-6.623	23.62	163.478
-11.356	-5.811	26.74	-14.493	25.882	163.567
-20.806	-1.073	12.225	-20.656	27.718	163.612
-15.987	-0.567	18.086	-14.746	25.974	163.63
-14.073	-5.655	56.439	-14.085	25.782	163.631
-2.52	-24.31	33.189	-23.511	28.607	163.688
-6.09	-3.294	39.848	-5.398	23.35	163.728
-7.848	-8.725	62.876	-10.285	24.728	163.76
-15.826	-1.673	68.895	-10.61	24.846	163.85
-12.649	3.939	31.445	-5.566	23.46	163.958
-5.044	-10.902	38.8	-12.066	25.303	163.991
-8.766	-4.542	48.224	-8.486	24.285	163.993
-3.998	-8.177	29.178	-9.258	24.51	164.019
-17.192	-15.751	59.475	-26.996	29.802	164.073
-20.936	2.989	13.983	-16.549	26.633	164.076
-9.159	-7.957	15.424	-15.573	26.348	164.083
-7.505	-10.313	78.189	-9.999	24.74	164.089
-5.886	-8.846	51.444	-9.588	24.625	164.095
-7.839	-4.163	42.05	-7.797	24.13	164.131

Tabela A.4. Experimento 4: 1ALU × 3A7E (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-7.356	-6.876	40.197	-10.213	24.853	164.272
-18.787	1.378	30.255	-14.384	26.059	164.284
-9.015	-13.001	91.078	-12.909	25.633	164.293
-4.712	-21.544	29.248	-23.332	28.753	164.344
-18.315	8.055	13.186	-8.941	24.526	164.392
-3.978	-8.218	32.224	-8.974	24.551	164.447
-11.746	-6.761	57.018	-12.805	25.653	164.466
-12.045	-8.166	37.2	-16.491	26.758	164.557
-10.709	1.356	47.378	-4.615	23.384	164.635
-8.228	-6.732	69.513	-8.009	24.333	164.641
-3.441	-9.388	35.374	-9.291	24.705	164.673
-10.989	1.283	33.898	-6.317	23.876	164.704
-15.488	2.164	29.612	-10.362	25.031	164.746
-2.623	-16.593	86.801	-10.536	25.107	164.838
-4.155	-3.753	38.8	-4.029	23.29	164.88
-28.463	2.995	94.039	-16.064	26.736	164.91
-7.649	-5.325	58.756	-7.098	24.17	164.972
-20.812	5.472	19.855	-13.354	25.965	164.992
-20.361	-0.077	-2.885	-20.726	28.192	165.11

Apêndice 5

Docking 1ALU × 2BXR

Tabela A.5. Experimento 5: 1ALU × 2BXR

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-22.647	-4.071	46.208	-22.097	6.784	69.064
-16.177	-9.578	53.739	-20.381	6.533	69.078
-22.26	-4.768	55.37	-21.492	6.756	69.481
-30.574	10.862	37.887	-15.923	5.958	69.509
-8.053	-12.979	70.021	-14.03	5.72	69.678
-7.456	-16.719	47.637	-19.412	6.508	69.876
-18.276	-7.982	54.227	-20.835	6.726	69.936
-15.563	-10.406	55.017	-20.467	6.681	70.0
-17.565	-0.882	37.459	-14.701	5.881	70.177
-8.689	-11.161	61.804	-13.67	5.757	70.308
-4.791	-22.027	76.414	-19.176	6.565	70.502
-32.96	5.362	53.076	-22.29	7.14	71.233
-8.617	-12.431	53.368	-15.711	6.202	71.452
-9.48	-16.62	59.75	-20.125	6.917	71.926
-12.169	-8.14	48.732	-15.436	6.29	72.344
-14.432	-6.572	76.237	-13.38	6.008	72.409
-29.408	4.185	20.754	-23.148	7.486	72.614
-13.013	-9.186	67.911	-15.408	6.335	72.685
-21.731	3.164	-5.687	-19.136	6.887	72.715
-12.552	-7.128	31.736	-16.506	6.531	72.939
-16.727	0.465	41.95	-12.067	5.908	73.005
-10.841	-10.36	70.655	-14.136	6.252	73.378
-31.18	6.498	46.456	-20.036	7.141	73.493
-19.199	-8.166	24.274	-24.938	7.91	73.499
-28.994	10.621	56.994	-12.673	6.097	73.749
-13.969	-6.874	42.867	-16.556	6.665	73.802
-29.389	7.726	48.455	-16.817	6.724	73.94
-24.072	2.248	69.439	-14.881	6.477	74.194
-14.465	0.424	36.683	-10.372	5.846	74.253
-18.21	-10.062	57.477	-22.525	7.649	74.274
-22.873	-11.686	117.118	-22.847	7.701	74.28
-12.453	-7.712	65.999	-13.565	6.316	74.396
-19.738	1.113	15.894	-17.036	6.828	74.421
-4.001	-14.877	64.269	-12.452	6.187	74.606
-10.72	-8.492	61.336	-13.078	6.279	74.625
-13.85	-4.053	43.838	-13.519	6.361	74.755
-31.093	14.766	41.424	-12.185	6.171	74.76
-16.986	-3.386	51.149	-15.257	6.622	74.809

Tabela A.5. Experimento 5: 1ALU × 2BXR (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-16.536	-4.117	69.561	-13.697	6.41	74.916
-13.656	2.027	15.107	-10.118	5.905	74.933
-20.652	2.052	-5.302	-19.13	7.227	74.961
-28.166	9.541	6.035	-18.022	7.092	75.186
-22.787	3.781	68.644	-12.142	6.227	75.197
-5.408	-9.829	78.232	-7.414	5.584	75.293
-8.54	-9.389	36.836	-14.245	6.558	75.385
-5.166	-13.543	70.081	-11.701	6.193	75.399
-14.694	2.269	21.82	-10.243	6.025	75.668
-27.944	11.398	54.128	-11.133	6.156	75.707
-12.829	-17.903	108.491	-19.883	7.462	75.725
-13.301	-13.182	81.725	-18.311	7.25	75.929
-13.147	-4.823	24.756	-15.494	6.835	76.009
-17.876	2.078	29.862	-12.812	6.445	76.043
-21.92	6.576	68.503	-8.493	5.835	76.052
-11.025	-4.468	64.164	-9.076	5.928	76.14
-14.785	-1.603	38.464	-12.542	6.433	76.23
-18.568	-0.271	34.16	-15.423	6.896	76.488
-24.758	0.363	18.848	-22.51	8.005	76.516
-21.553	4.832	54.39	-11.282	6.298	76.553
-18.033	-4.567	9.756	-21.625	7.875	76.594
-8.728	-6.889	48.803	-10.737	6.232	76.637
-12.245	-26.996	68.644	-32.377	9.708	76.675
-29.978	9.9	23.853	-17.693	7.274	76.703
-22.846	-1.896	31.246	-21.618	7.914	76.843
-9.557	-5.672	66.858	-8.543	5.952	76.846
-6.054	-9.628	32.273	-12.455	6.511	76.853
-8.029	-2.912	55.08	-5.433	5.533	76.895
-5.197	-33.821	170.747	-21.943	7.993	77.009
-12.836	-7.992	81.451	-12.683	6.576	77.07
-19.981	7.796	23.768	-9.808	6.162	77.074
-12.861	-6.185	91.008	-9.945	6.191	77.141
-7.185	-18.765	84.709	-17.479	7.309	77.144
-14.138	-2.448	50.725	-11.514	6.429	77.23
-3.121	-15.018	58.246	-12.315	6.546	77.233
-26.888	6.561	35.387	-16.788	7.221	77.264
-22.425	-2.976	101.782	-15.223	6.991	77.319
-10.052	-2.695	49.636	-7.783	5.939	77.512
-16.207	-4.683	95.548	-11.335	6.454	77.582
-10.741	-2.298	33.283	-9.711	6.231	77.656
-8.321	-10.603	60.955	-12.828	6.697	77.747
-19.064	8.496	30.283	-7.54	5.941	77.77
-13.686	-5.222	8.277	-18.081	7.5	77.77

Tabela A.5. Experimento 5: 1ALU × 2BXR (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-22.146	1.813	44.595	-15.873	7.162	77.794
-16.565	-16.888	114.859	-21.967	8.129	77.823
-15.489	4.695	42.598	-6.535	5.818	77.887
-7.544	1.598	27.181	-3.227	5.382	77.97
-5.917	-19.883	101.028	-15.697	7.176	78.061
-11.957	4.334	3.409	-7.283	5.954	78.12
-28.465	10.523	-1.192	-18.061	7.575	78.269
-15.298	2.609	52.344	-7.454	6.001	78.285
-7.623	-9.613	65.552	-10.68	6.478	78.402
-7.299	-10.265	65.448	-11.02	6.533	78.439
-17.526	-1.541	17.078	-17.359	7.512	78.569
-12.93	-27.042	97.104	-30.262	9.676	78.61
-14.027	4.11	29.982	-6.919	5.974	78.627
-29.319	11.167	3.719	-17.78	7.589	78.638
-16.076	-2.307	83.342	-10.049	6.424	78.661
-11.612	-12.119	101.141	-13.617	6.954	78.68
-10.736	-3.07	49.327	-8.874	6.268	78.752
-9.918	-0.358	18.268	-8.449	6.217	78.82
-19.442	5.709	68.456	-6.887	6.0	78.845

Apêndice 6

Docking 1ALU × 2BXS

Tabela A.6. Experimento 6: 1ALU × 2BXS

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-19.868	-37.268	78.92	-49.244	17.576	97.489
-13.782	-35.745	15.492	-47.978	17.465	98.291
-22.592	-30.629	96.789	-43.542	17.822	104.214
-16.261	-29.66	42.298	-41.691	17.686	105.501
-27.144	3.812	39.799	-19.352	12.852	106.122
-11.433	-28.65	21.424	-37.941	16.963	106.211
-13.135	-39.009	114.586	-40.685	17.62	106.232
-9.528	-36.561	63.696	-39.719	17.4	106.278
-9.788	-35.965	55.153	-40.237	17.766	107.287
-17.399	-33.133	92.888	-41.243	18.073	107.55
-15.72	-32.762	78.029	-40.679	18.064	108.077
-7.065	-36.299	52.907	-38.073	17.527	108.455
-7.506	-38.874	63.001	-40.08	18.038	108.569
-11.385	-1.303	52.3	-7.459	11.004	108.644
-2.554	-30.844	56.874	-27.711	15.219	108.829
-4.633	-35.041	45.324	-35.142	16.95	108.954
4.669	-49.984	84.94	-36.82	17.483	109.524
-15.459	-25.668	85.283	-32.598	16.578	109.908
-10.313	2.846	42.841	-3.183	10.484	110.144
-15.845	-35.433	118.785	-39.399	18.292	110.293
-8.997	-33.657	101.386	-32.516	16.721	110.604
-13.681	-32.406	83.888	-37.698	18.024	110.893
-9.115	-0.193	51.101	-4.197	10.946	111.6
-8.353	-27.523	56.073	-30.269	16.473	111.785
-15.796	-29.197	77.492	-37.243	18.141	111.83
-6.555	-28.304	20.755	-32.783	17.146	112.144
-18.363	0.355	7.62	-17.247	13.721	112.4
-22.636	-2.586	57.024	-19.52	14.286	112.769
-9.371	-1.417	79.011	-2.887	10.947	112.915
-8.554	-2.283	37.733	-7.064	11.818	113.257
-7.687	-29.201	106.601	-26.228	15.912	113.386
-9.166	-22.108	101.863	-21.087	14.763	113.392
-1.299	-29.314	21.014	-28.511	16.469	113.526
1.257	-43.069	120.882	-29.724	16.807	113.763
-19.6	-3.855	57.094	-17.746	14.145	113.888
-8.458	-31.808	85.533	-31.713	17.322	113.956
-14.729	5.617	45.347	-4.578	11.549	114.365
-18.127	-1.193	92.919	-10.028	12.665	114.53

Tabela A.6. Experimento 6: 1ALU × 2BXS (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-5.84	-40.032	115.126	-34.359	18.11	114.586
0.317	-44.954	120.622	-32.574	17.704	114.692
-8.045	-32.478	65.635	-33.96	18.119	115.022
-7.642	-6.348	57.959	-8.194	12.413	115.118
-1.493	-1.465	39.653	1.007	10.635	115.147
-8.956	-33.523	130.738	-29.406	17.059	115.153
-0.441	-37.689	36.207	-34.51	18.3	115.215
-10.609	-3.173	19.369	-11.845	13.219	115.408
-9.661	-0.45	86.756	-1.436	11.151	115.44
-3.102	-29.434	101.754	-22.361	15.505	115.456
-7.564	-19.883	57.301	-21.717	15.441	115.816
-14.22	-20.185	37.847	-30.62	17.553	116.017
-6.746	-2.735	63.053	-3.176	11.612	116.091
-0.197	-2.697	54.492	2.555	10.591	116.458
-5.935	-34.007	98.369	-30.105	17.574	116.62
-18.641	10.062	14.763	-7.103	12.498	116.631
-10.935	-27.45	45.774	-33.807	18.483	116.665
-16.102	-6.39	71.028	-15.389	14.268	116.817
-8.47	-27.671	88.104	-27.331	16.979	116.889
-7.936	5.665	48.62	2.591	10.684	116.993
-5.889	-31.126	46.488	-32.366	18.224	117.048
-4.483	-35.758	105.281	-29.713	17.624	117.22
-0.299	-33.308	53.998	-28.207	17.277	117.273
-6.944	-23.051	86.787	-21.317	15.702	117.373
-28.359	9.885	2.632	-18.21	15.017	117.421
-7.28	-4.28	72.417	-4.318	12.116	117.51
-19.232	4.317	60.168	-8.898	13.049	117.534
-13.732	2.766	105.052	-0.46	11.367	117.542
-2.6	-38.318	115.82	-29.336	17.627	117.61
-13.205	9.282	-5.224	-4.445	12.219	117.9
-14.144	-13.34	80.636	-19.42	15.45	118.153
-5.943	0.885	31.713	-1.887	11.794	118.311
-0.994	-4.25	51.227	-0.121	11.455	118.337
-9.038	6.01	63.302	3.302	10.803	118.34
-11.967	-6.36	94.955	-8.832	13.206	118.358
-12.738	3.914	52.778	-3.545	12.152	118.464
-31.262	1.868	6.255	-28.769	17.729	118.601
-10.876	-23.567	93.0	-25.143	16.871	118.617
-3.266	-11.272	53.017	-9.236	13.353	118.66
-1.758	-25.809	76.067	-19.961	15.691	118.681
-11.066	-29.329	104.129	-29.982	18.044	118.692
-12.888	1.939	48.717	-6.077	12.739	118.844
-2.665	-30.94	62.103	-27.395	17.505	119.041

Tabela A.6. Experimento 6: 1ALU × 2BXS (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-7.207	-31.802	86.4	-30.368	18.223	119.041
-3.792	-35.604	102.736	-29.123	17.93	119.08
-0.21	-36.773	112.997	-25.684	17.109	119.087
-23.581	20.208	45.131	1.14	11.381	119.215
-16.63	8.688	39.87	-3.954	12.393	119.259
-7.835	-9.154	99.976	-6.992	13.012	119.261
-8.303	-18.953	46.592	-22.597	16.433	119.285
-28.352	-0.771	-3.133	-29.436	18.068	119.337
-1.352	-30.36	36.016	-28.11	17.766	119.414
-5.428	6.551	18.697	2.993	11.072	119.454
-9.165	-21.608	78.521	-22.92	16.552	119.475
-25.442	24.376	22.123	1.146	11.438	119.516
-4.084	-35.849	149.401	-24.992	17.075	119.635
-10.925	-15.61	81.086	-18.426	15.561	119.64
-14.227	-6.766	76.83	-13.31	14.437	119.676
1.511	-36.725	114.41	-23.773	16.799	119.68
-3.464	-20.089	82.261	-15.326	14.89	119.73
-7.437	-6.71	55.627	-8.584	13.441	119.733
-8.827	-20.047	32.596	-25.614	17.247	119.739

Apêndice 7

Docking 1IL6 × 1H1D

Tabela A.7. Experimento 7: 1IL6 × 1H1D

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-12.27	-13.753	19.604	-24.063	23.473	145.508
-9.27	-5.637	2.823	-14.625	22.039	149.685
-6.348	-7.062	-12.961	-14.707	22.073	149.73
-9.612	-14.524	-11.608	-25.297	25.069	149.944
-4.199	-13.882	-15.017	-19.582	23.525	150.177
-5.265	-14.285	1.387	-19.412	23.83	151.444
-5.891	-11.834	3.252	-17.4	23.305	151.563
-15.969	-3.878	33.77	-16.47	23.137	151.883
-10.113	-15.459	-18.347	-27.407	26.284	152.031
-3.447	-15.09	-17.447	-20.282	24.358	152.456
-9.213	-6.98	-21.47	-18.34	23.836	152.537
-2.404	-15.044	21.026	-15.345	23.057	152.717
-7.328	-12.608	14.164	-18.52	23.968	152.83
-9.563	-5.409	7.094	-14.263	22.797	152.849
-5.181	-10.864	-3.615	-16.406	23.601	153.627
-4.03	-13.64	7.968	-16.874	23.745	153.677
-25.166	10.373	-22.313	-17.024	23.84	153.868
-16.582	-1.349	-9.505	-18.882	24.437	154.136
-7.803	-8.215	-13.195	-17.338	24.056	154.326
-7.541	-7.541	-15.305	-16.613	23.89	154.458
-11.492	-3.656	-12.993	-16.447	23.854	154.495
-5.052	-7.509	-16.153	-14.176	23.253	154.599
-0.691	-13.182	3.899	-13.483	23.065	154.608
-9.549	-3.389	-22.224	-15.16	23.54	154.653
-4.157	-9.753	-14.106	-15.32	23.587	154.663
-9.514	-4.833	-3.434	-14.691	23.424	154.703
-10.094	-3.345	-23.809	-15.82	23.746	154.735
-9.245	-4.14	-12.299	-14.615	23.454	154.888
-16.07	-8.777	-1.102	-24.957	26.435	154.995
-7.413	-7.853	-7.848	-16.05	23.902	155.064
-7.561	-8.254	-0.469	-15.862	23.973	155.506
-28.472	13.895	-24.175	-16.994	24.312	155.581
-13.098	-7.555	-17.218	-22.375	25.853	155.585
-4.242	-16.517	-1.671	-20.926	25.491	155.784
-11.223	-6.486	-17.754	-19.485	25.097	155.854
-3.255	-9.371	5.054	-12.121	23.041	155.883
-6.772	-7.489	-9.179	-15.178	23.889	155.889
-6.962	-5.73	-13.638	-14.056	23.649	156.15

Tabela A.7. Experimento 7: 1IL6 × 1H1D (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-11.405	-0.358	-15.475	-13.31	23.459	156.211
-2.211	-8.613	-5.265	-11.351	22.92	156.211
-6.145	-9.686	5.273	-15.303	24.016	156.218
-3.045	-10.143	6.314	-12.556	23.286	156.338
-9.906	0.638	-22.282	-11.496	22.996	156.344
-4.206	-9.732	12.87	-12.651	23.373	156.559
-12.585	-0.731	5.293	-12.787	23.42	156.593
-7.633	-2.831	-24.627	-12.926	23.499	156.739
-9.855	2.041	-18.33	-9.647	22.602	156.748
-3.715	-2.886	-19.26	-8.527	22.346	156.923
-14.261	1.414	-30.354	-15.883	24.408	157.033
-4.538	-2.575	-3.927	-7.505	22.164	157.27
-14.433	-12.167	2.057	-26.394	27.583	157.424
-1.276	-9.358	-4.381	-11.072	23.192	157.481
-8.973	-5.825	-18.118	-16.609	24.786	157.64
-17.546	2.956	4.277	-14.162	24.109	157.691
-6.11	-5.118	-7.341	-11.963	23.518	157.771
-4.335	-2.551	12.89	-5.597	21.794	157.797
-7.41	4.675	-9.042	-3.639	21.286	157.84
-6.134	-10.195	-17.518	-18.081	25.264	157.841
-11.134	-2.128	-28.755	-16.138	24.719	157.876
-10.415	5.119	18.578	-3.438	21.265	157.961
0.316	-11.659	1.752	-11.168	23.352	157.966
-4.459	-8.25	1.14	-12.595	23.767	158.035
-5.891	-0.272	3.444	-5.819	21.948	158.151
-5.61	-9.269	15.28	-13.351	24.029	158.217
-10.054	0.64	27.467	-6.668	22.194	158.219
-6.951	-5.57	-24.613	-14.982	24.513	158.305
-7.35	2.28	-3.166	-5.386	21.879	158.326
-6.446	-5.654	-4.961	-12.596	23.855	158.35
-9.695	-1.832	-0.882	-11.615	23.595	158.396
-8.607	-6.316	-11.993	-16.123	24.864	158.4
-17.834	5.577	-11.874	-13.444	24.141	158.523
-6.476	0.133	11.225	-5.221	21.902	158.578
-12.946	-0.327	-26.321	-15.905	24.865	158.622
-0.84	-11.586	2.826	-12.143	23.817	158.666
-2.933	-6.144	-18.628	-10.939	23.485	158.676
-2.73	-9.8	4.978	-12.031	23.789	158.678
-13.294	-3.079	-14.177	-17.791	25.456	158.798
-5.454	-4.749	6.585	-9.544	23.139	158.817
-6.709	-1.343	-3.947	-8.447	22.86	158.895
-21.922	7.852	-13.228	-15.392	24.809	158.938
-9.307	-6.266	-23.494	-17.923	25.544	158.971

Tabela A.7. Experimento 7: 1IL6 × 1H1D (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-10.986	-7.231	-3.557	-18.572	25.732	158.972
-14.048	7.861	-12.224	-7.409	22.604	158.994
-7.568	-1.36	1.736	-8.755	22.972	158.997
-11.977	-0.463	-18.53	-14.294	24.515	159.0
-5.625	-7.331	-18.33	-14.789	24.658	159.01
-2.792	-14.286	-0.45	-17.123	25.355	159.115
-15.064	10.63	-28.652	-7.299	22.611	159.13
-7.841	-6.282	6.307	-13.492	24.346	159.204
-8.678	-3.228	-15.169	-13.422	24.341	159.256
-7.411	-0.948	-7.652	-9.125	23.146	159.261
-8.46	-5.958	11.144	-13.304	24.311	159.268
-9.668	-2.559	-16.607	-13.888	24.477	159.272
-6.581	-5.074	31.439	-8.511	22.994	159.321
-5.069	-3.444	-12.185	-9.731	23.334	159.337
-11.995	-2.685	4.277	-14.253	24.605	159.359
-4.056	-6.207	-15.809	-11.843	23.937	159.396
-5.167	-5.412	1.219	-10.457	23.555	159.41
-4.373	-8.123	-5.91	-13.088	24.296	159.43
-4.59	-5.234	-11.043	-10.929	23.703	159.471

Apêndice 8

Docking 1IL6 × 1VID

Tabela A.8. Experimento 8: 1IL6 × 1VID

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-12.958	-17.335	-17.76	-32.068	25.888	146.013
-5.306	-11.156	29.927	-13.469	21.392	148.411
-5.893	-11.832	-13.728	-19.098	23.106	149.142
-9.126	-17.831	-13.916	-28.349	25.847	149.591
-8.728	-13.756	-15.508	-24.035	24.711	149.951
-2.625	-16.98	8.765	-18.728	23.358	150.427
-9.815	-10.395	-4.892	-20.699	24.202	151.485
-11.451	-5.949	-18.316	-19.231	23.844	151.675
-8.753	-9.106	-21.546	-20.014	24.088	151.764
-13.58	2.057	-28.663	-14.389	22.546	151.8
-4.801	-21.571	-8.802	-27.252	26.231	152.005
-6.908	-6.105	-31.864	-16.199	23.219	152.452
-9.084	-7.376	-18.819	-18.342	23.94	152.908
-5.747	-11.527	2.936	-16.981	23.569	152.937
-14.57	-13.135	-13.9	-29.095	27.057	152.962
-1.769	-10.72	-14.0	-13.89	22.747	153.038
-5.911	-9.145	-0.468	-15.103	23.097	153.105
-10.949	-5.506	-18.746	-18.33	23.998	153.127
-10.976	-4.379	-23.766	-17.731	23.834	153.139
-12.642	-5.086	-34.325	-21.161	24.848	153.306
-6.868	-10.085	-19.756	-18.929	24.26	153.462
-13.315	-4.104	-25.074	-19.926	24.546	153.478
-3.973	-11.365	13.8	-13.959	22.907	153.555
-7.502	-3.12	-14.24	-12.046	22.404	153.619
-5.687	-7.353	-26.907	-15.73	23.507	153.964
-8.742	-5.798	-17.863	-16.326	23.682	153.999
-12.989	-3.909	-21.946	-19.092	24.536	154.276
-7.861	-7.693	-14.998	-17.054	23.967	154.292
-9.221	0.077	-27.004	-11.844	22.576	154.456
-9.099	-6.595	-11.636	-16.857	24.008	154.636
-13.893	4.424	-3.992	-9.869	22.107	154.694
-10.651	-2.175	-26.655	-15.492	23.648	154.71
-4.944	-14.55	-14.304	-20.925	25.245	154.93
-5.732	-8.509	-8.083	-15.049	23.595	154.962
-9.787	-7.341	6.518	-16.477	24.012	155.03
-8.61	-4.813	3.034	-13.12	23.092	155.069
-7.318	-4.983	-21.269	-14.428	23.471	155.136
-4.88	-6.369	-34.018	-14.651	23.537	155.151

Tabela A.8. Experimento 8: 1IL6 × 1VID (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-12.336	-7.127	-4.001	-19.863	25.005	155.154
-8.43	-3.53	13.58	-10.602	22.493	155.392
-14.232	0.277	-21.101	-16.065	24.06	155.613
-7.647	-3.493	-28.933	-14.034	23.495	155.617
-9.766	-4.497	-8.892	-15.152	23.846	155.761
-4.577	-4.83	0.698	-9.337	22.258	155.787
-1.515	-8.763	0.086	-10.27	22.521	155.827
-8.317	-1.784	9.253	-9.176	22.25	155.919
-0.369	-11.904	2.19	-12.054	23.033	155.92
-3.431	-8.13	2.369	-11.323	22.87	156.056
-14.698	-3.626	-6.006	-18.925	25.0	156.075
-6.031	-13.857	-19.203	-21.808	25.834	156.087
-5.195	-15.765	-19.548	-22.915	26.16	156.099
-22.938	11.191	-6.017	-12.349	23.175	156.142
-16.743	5.87	-8.498	-11.723	23.011	156.171
-9.49	-2.862	-12.353	-13.587	23.528	156.183
-4.681	-8.888	-13.95	-14.964	23.925	156.232
-11.289	-2.824	21.438	-11.969	23.118	156.315
-2.183	-8.874	-18.484	-12.906	23.414	156.452
-3.019	-7.769	-34.327	-14.221	23.797	156.517
-11.362	-13.515	-21.998	-27.077	27.529	156.561
-6.04	-2.348	-21.349	-10.523	22.806	156.622
-1.845	-6.977	-2.217	-9.044	22.408	156.636
-11.79	-4.637	-11.511	-17.578	24.792	156.692
-15.332	1.349	-15.524	-15.536	24.227	156.737
-10.419	0.197	-4.238	-10.646	22.883	156.781
-5.082	-7.052	-26.98	-14.832	24.045	156.793
-13.474	1.291	-2.504	-12.433	23.383	156.813
-6.519	-6.266	-4.718	-13.257	23.612	156.816
-9.522	-2.9	-7.275	-13.149	23.587	156.834
-6.088	-12.866	0.285	-18.926	25.22	156.842
-1.744	-7.427	-36.787	-12.849	23.515	156.874
-3.414	-9.191	-9.531	-13.558	23.724	156.918
-7.606	-2.481	-13.303	-11.417	23.146	156.969
-9.328	1.992	-0.647	-7.4	22.064	157.003
-6.406	-8.625	-15.867	-16.618	24.621	157.05
-10.82	-8.874	-6.742	-20.368	25.696	157.051
-5.633	-4.956	-3.621	-10.951	23.055	157.104
-5.334	-4.417	0.61	-9.691	22.726	157.16
-17.801	4.72	-13.391	-14.421	24.076	157.315
-5.553	-10.565	6.346	-15.483	24.386	157.355
-10.08	-5.035	3.728	-14.742	24.184	157.378
-2.955	-9.008	-15.832	-13.546	23.875	157.471

Tabela A.8. Experimento 8: 1IL6 × 1VID (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-1.784	-6.797	-36.889	-12.27	23.524	157.485
-8.04	-5.751	4.654	-13.325	23.851	157.606
-2.348	-9.396	-6.626	-12.407	23.613	157.669
-4.945	-13.981	11.695	-17.757	25.128	157.69
-6.839	-0.816	-21.978	-9.852	22.915	157.692
-14.192	1.387	-20.652	-14.871	24.337	157.793
-6.564	-1.641	-7.537	-8.958	22.7	157.798
-13.612	-1.314	11.396	-13.787	24.04	157.82
-11.959	1.485	1.292	-10.345	23.096	157.859
-15.268	7.388	-19.564	-9.836	22.959	157.868
-9.349	1.903	-14.731	-8.919	22.721	157.914
-10.354	-11.313	-25.444	-24.211	27.097	157.981
-14.155	-0.105	-16.946	-15.955	24.71	158.027
-14.624	3.33	30.059	-8.288	22.584	158.041
-7.697	-1.436	-1.034	-9.236	22.856	158.092
-21.978	9.456	-5.108	-13.033	23.931	158.185
-3.394	-12.212	-8.946	-16.501	24.918	158.212
-19.361	8.502	-17.394	-12.598	23.829	158.254
-1.769	-5.699	-28.03	-10.271	23.189	158.271

Apêndice 9

Docking 1IL6 × 4PYK

Tabela A.9. Experimento 9: 1IL6 × 4PYK

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-26.117	1.153	1.198	-24.845	15.677	113.735
-9.922	-7.98	-20.842	-19.986	14.832	114.807
-5.613	-4.821	1.58	-10.276	12.84	115.139
-3.822	-4.757	6.08	-7.972	13.009	118.266
-11.237	-9.407	-16.574	-22.301	16.176	118.467
-23.409	5.501	-10.797	-18.987	15.736	119.853
-2.327	-1.113	-20.128	-5.453	12.871	120.114
-4.902	-15.572	11.496	-19.325	15.892	120.202
-3.262	-9.612	0.841	-12.789	14.516	120.561
-31.908	14.504	0.247	-17.38	15.599	120.854
-3.858	-4.275	3.307	-7.803	13.521	120.895
-6.294	-15.374	4.838	-21.184	16.518	121.064
-23.053	2.8	-4.771	-20.729	16.447	121.213
-2.27	-32.125	-2.187	-34.614	19.834	121.26
-10.608	3.632	-4.597	-7.436	13.533	121.319
-8.41	-10.311	-6.715	-19.392	16.194	121.454
-8.893	-21.27	-17.907	-31.953	19.243	121.581
-10.719	4.211	-5.52	-7.059	13.512	121.596
-5.532	-3.621	13.929	-7.761	13.693	121.753
-24.452	12.578	-20.337	-13.908	15.062	121.926
-20.673	-4.714	-6.369	-26.023	17.916	122.123
1.13	-8.27	1.641	-6.976	13.644	122.306
-24.161	4.366	-1.601	-19.955	16.537	122.375
-11.148	-7.025	-12.849	-19.458	16.46	122.54
-7.022	-9.768	2.176	-16.572	15.872	122.867
-4.705	-9.839	9.041	-13.64	15.261	123.089
-6.602	-7.313	11.383	-12.777	15.072	123.102
3.854	-4.639	2.78	-0.507	12.478	123.128
-1.348	-5.863	1.151	-7.096	13.846	123.14
-2.575	-8.28	0.255	-10.83	14.653	123.147
-6.49	-6.62	14.453	-11.665	14.842	123.174
-8.57	-6.485	-24.62	-17.516	16.16	123.182
-10.579	-15.925	-15.848	-28.088	18.733	123.398
-4.751	-5.337	7.246	-9.363	14.4	123.453
-7.439	-16.247	-25.559	-26.241	18.313	123.537
-18.507	-4.623	-11.011	-24.231	17.834	123.575
-15.911	-6.231	-18.54	-23.996	17.786	123.611
1.479	-17.045	2.172	-15.349	15.772	123.65

Tabela A.9. Experimento 9: 1IL6 × 4PYK (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-19.772	1.109	-12.567	-19.919	16.856	123.777
-0.629	-26.01	-3.699	-27.009	18.596	123.922
-9.997	-5.949	-4.083	-16.354	16.068	123.943
-7.069	-6.87	5.433	-13.395	15.402	123.964
-8.824	-4.383	0.577	-13.149	15.354	123.996
-14.324	-17.344	-26.336	-34.301	20.477	124.079
-5.608	-6.876	-2.227	-12.707	15.286	124.134
-9.796	-4.556	-8.029	-15.155	15.845	124.165
-9.189	-10.751	-8.004	-20.74	17.192	124.381
-3.309	-4.276	19.846	-5.6	13.797	124.405
-29.092	13.816	-18.322	-17.108	16.375	124.523
-8.81	-5.952	-5.094	-15.271	15.976	124.624
-8.168	-8.737	9.747	-15.93	16.13	124.638
-9.122	-6.305	-5.246	-15.952	16.136	124.642
-10.616	-9.033	-4.433	-20.092	17.102	124.649
-11.25	-4.97	0.891	-16.13	16.186	124.681
-2.753	-10.892	-11.636	-14.808	15.893	124.723
-5.273	-5.908	6.92	-10.489	14.946	124.821
-16.608	-5.845	-20.917	-24.545	18.265	125.036
-18.642	-8.35	-10.715	-28.063	19.141	125.063
-19.37	-4.254	-4.464	-24.07	18.165	125.101
-12.239	-3.218	-4.318	-15.889	16.236	125.14
-7.295	-4.961	2.017	-12.055	15.418	125.375
-25.13	13.877	15.907	-9.662	14.912	125.494
-6.741	-19.9	-23.181	-28.959	19.481	125.522
-2.613	1.429	-7.13	-1.897	13.26	125.553
-2.002	1.024	-2.526	-1.23	13.161	125.743
-0.721	-7.678	-10.037	-9.403	14.911	125.749
0.533	-7.634	-12.665	-8.367	14.686	125.761
-6.169	-13.295	15.389	-17.925	16.859	125.784
-4.906	-1.913	-15.686	-8.387	14.71	125.851
-11.619	-5.2	-25.227	-19.341	17.211	125.86
-13.683	-5.247	14.918	-17.437	16.777	125.922
-9.754	-8.784	-12.339	-19.772	17.338	125.964
0.156	-17.801	27.436	-14.902	16.2	125.97
-23.268	14.032	-4.092	-9.644	15.019	125.996
-6.269	-5.712	-26.703	-14.651	16.171	126.095
-5.679	-3.611	-4.329	-9.723	15.063	126.116
-11.739	-4.193	-16.838	-17.616	16.883	126.195
-5.316	-6.011	-28.479	-14.175	16.102	126.271
-1.982	-9.087	-15.737	-12.643	15.759	126.299
-4.725	-0.842	8.658	-4.701	14.027	126.383
-22.795	12.936	6.899	-9.168	15.001	126.391

Tabela A.9. Experimento 9: 1IL6 × 4PYK (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-0.77	-8.599	-1.5	-9.519	15.098	126.478
-12.337	-2.956	-3.253	-15.618	16.485	126.488
-7.148	-9.328	4.976	-15.978	16.569	126.49
-24.322	8.987	-0.699	-15.405	16.436	126.49
-7.593	-6.64	7.506	-13.483	15.994	126.491
-5.834	-22.062	-42.745	-32.17	20.565	126.55
-15.142	0.495	-36.95	-18.342	17.143	126.572
-12.394	2.028	-7.153	-11.081	15.473	126.594
-19.235	6.58	-13.796	-14.035	16.168	126.698
-6.862	-4.891	-28.512	-14.604	16.301	126.707
-0.008	0.437	-6.225	-0.194	13.146	126.707
-9.968	-1.77	-1.75	-11.914	15.703	126.781
-8.208	-9.956	-13.329	-19.498	17.478	126.825
-7.274	-6.616	-5.256	-14.416	16.301	126.895
-10.333	-1.622	-15.833	-13.539	16.114	126.959
0.654	-0.021	2.027	0.835	12.988	126.971
-8.582	5.921	1.319	-2.529	13.725	127.136
-14.548	-1.733	-16.783	-17.959	17.187	127.141
-5.861	-7.433	-13.34	-14.627	16.416	127.181

Apêndice 10

Docking 1IL6 × 3A7E

Tabela A.10. Experimento 10: 1IL6 × 3A7E

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-9.875	-11.495	23.959	-18.975	22.709	147.814
-8.985	-9.551	-11.958	-19.731	22.939	147.9
-11.066	-5.964	-0.055	-17.036	22.358	148.459
-6.472	-12.84	3.852	-18.927	22.919	148.631
-7.293	-9.645	5.92	-16.345	22.357	149.146
-8.818	-5.93	-7.27	-15.474	22.218	149.502
-11.902	-8.14	-14.963	-21.539	23.913	149.614
-5.711	-12.338	18.432	-16.206	22.577	150.097
-5.015	-11.678	2.367	-16.456	22.665	150.171
-14.505	-5.779	-1.448	-20.429	23.775	150.23
-4.347	-12.732	4.407	-16.638	22.735	150.246
-16.504	-6.613	-11.443	-24.262	24.977	150.657
-7.577	-7.941	-9.031	-16.421	22.819	150.771
-9.426	-10.895	-21.756	-22.497	24.509	150.776
-14.56	-13.576	-8.902	-29.026	26.468	151.039
-17.134	-1.695	-21.057	-20.934	24.165	151.119
-5.627	-13.103	-7.182	-19.448	23.818	151.365
-7.973	-11.856	-17.617	-21.59	24.507	151.676
-11.15	-8.331	-22.027	-21.684	24.625	151.999
-5.026	-11.573	-17.088	-18.308	23.791	152.408
-13.068	-3.585	-20.536	-18.706	23.956	152.601
-2.244	-11.351	8.196	-12.776	22.333	152.626
-8.35	-10.728	5.282	-18.55	23.938	152.693
-0.885	-13.256	-9.706	-15.112	22.999	152.738
-10.919	-8.205	8.764	-18.247	23.875	152.77
-4.797	-10.647	-7.213	-16.166	23.312	152.823
-8.299	-4.006	-27.195	-15.025	23.0	152.829
-13.112	3.25	2.106	-9.651	21.563	152.875
-13.205	-0.025	34.945	-9.735	21.589	152.889
-4.713	-2.307	-1.399	-7.16	20.911	152.89
-4.333	-2.887	16.075	-5.612	20.58	153.166
-8.332	-7.964	-8.089	-17.105	23.68	153.212
-11.314	-6.582	14.984	-16.397	23.504	153.286
-16.678	-1.222	-19.363	-19.837	24.478	153.326
-11.646	-5.188	4.306	-16.403	23.548	153.439
-11.08	5.558	0.304	-5.492	20.644	153.533
-14.945	1.174	-10.735	-14.844	23.15	153.557
-5.474	-9.262	-33.249	-18.061	24.062	153.625

Tabela A.10. Experimento 10: 1IL6 × 3A7E (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-9.78	-15.266	-11.702	-26.216	26.441	153.757
-7.436	-5.849	26.159	-10.669	22.084	153.809
-3.227	-9.673	-3.214	-13.222	22.848	154.077
-10.906	-4.17	-9.001	-15.977	23.664	154.283
-11.893	-3.771	-28.155	-18.479	24.378	154.33
-12.089	-4.673	-5.937	-17.356	24.065	154.34
-8.44	-4.142	2.231	-12.359	22.701	154.4
-9.365	-4.817	-9.362	-15.118	23.464	154.421
-5.322	-9.789	-11.342	-16.244	23.789	154.465
-2.199	-9.02	-10.286	-12.248	22.69	154.471
-11.2	-2.537	-29.247	-16.661	23.909	154.478
-10.876	3.295	5.023	-7.079	21.323	154.54
-4.451	-9.339	0.66	-13.723	23.114	154.547
-15.117	0.915	-1.393	-14.341	23.295	154.586
-10.131	-7.785	-12.487	-19.165	24.679	154.708
-10.44	-4.68	-16.668	-16.787	24.028	154.777
-8.54	-6.318	4.073	-14.451	23.381	154.788
-13.48	-5.044	18.955	-16.629	24.003	154.846
-8.442	5.756	-1.72	-2.857	20.309	154.872
-15.955	-1.559	0.593	-17.454	24.251	154.905
-7.623	-4.145	18.745	-9.894	22.199	155.011
-10.978	-6.591	21.716	-15.398	23.718	155.056
-10.211	-4.082	-25.415	-16.834	24.121	155.062
-14.105	1.286	8.049	-12.013	22.79	155.073
-1.314	-9.255	8.207	-9.748	22.198	155.154
-6.748	-12.603	5.329	-18.817	24.714	155.179
-7.962	-6.258	-18.066	-16.027	23.941	155.226
-15.119	3.382	-1.5	-11.887	22.807	155.261
-2.032	-12.47	-6.687	-15.17	23.718	155.284
-12.075	-3.077	-15.426	-16.695	24.146	155.29
-6.034	-8.956	-23.175	-17.307	24.322	155.304
-6.373	-8.761	5.426	-14.592	23.565	155.311
-1.344	-8.41	-22.216	-11.975	22.856	155.353
-9.574	-6.74	-7.048	-17.019	24.274	155.421
-10.744	2.231	0.127	-8.501	21.956	155.499
-6.538	-8.677	17.17	-13.497	23.32	155.521
-10.623	-8.215	-4.491	-19.287	24.971	155.611
-17.601	6.828	6.767	-10.096	22.416	155.613
-11.353	-6.14	-17.074	-19.2	24.951	155.628
-4.86	-13.418	12.133	-17.064	24.371	155.72
-2.67	-14.321	0.169	-16.974	24.356	155.757
-2.556	-8.615	-12.084	-12.38	23.089	155.799
-1.258	-11.197	-0.126	-12.467	23.118	155.817

Tabela A.10. Experimento 10: 1IL6 × 3A7E (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-4.355	-13.052	-39.283	-21.336	25.622	155.828
-14.906	-2.118	-28.608	-19.885	25.208	155.841
-6.741	-8.695	-12.108	-16.647	24.291	155.854
-4.837	-7.78	-12.986	-13.915	23.535	155.88
-10.165	-4.667	3.258	-14.506	23.711	155.923
-5.607	-6.95	4.073	-12.15	23.06	155.923
-4.245	-12.455	6.453	-16.054	24.17	156.016
-23.073	10.005	-11.685	-14.237	23.673	156.055
-14.478	1.55	-14.547	-14.383	23.719	156.075
-11.882	-2.951	-1.372	-14.97	23.885	156.083
-9.982	2.135	-33.566	-11.204	22.871	156.179
-8.461	-8.5	-2.847	-17.246	24.587	156.302
-6.009	-4.858	-27.525	-13.62	23.586	156.359
-8.204	-4.919	1.801	-12.943	23.399	156.361
-9.086	-5.789	-6.221	-15.497	24.126	156.417
-12.159	-0.391	-32.244	-15.775	24.222	156.48
-5.527	-6.683	-12.336	-13.443	23.572	156.486
-7.303	-8.387	5.554	-15.134	24.065	156.562
-6.086	-0.684	-1.925	-6.962	21.837	156.593

Apêndice 11

Docking 1IL6 × 2BXR

Tabela A.11. Experimento 11: 1IL6 × 2BXR

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-19.273	0.91	-16.475	-20.011	5.538	62.354
-9.882	-5.175	-11.052	-16.162	5.067	62.623
-10.442	-13.696	8.043	-23.334	6.043	62.705
-7.12	-6.326	-33.095	-16.755	5.381	64.434
-6.439	-10.948	-0.509	-17.438	5.539	64.935
-7.949	-15.549	-7.033	-24.201	6.599	65.709
-32.41	2.311	23.921	-27.707	7.251	66.54
-6.687	-7.691	-23.886	-16.767	5.68	66.648
-9.979	-6.013	-9.422	-16.934	5.735	66.884
-9.539	-5.511	-9.363	-15.986	5.728	67.78
-20.606	2.873	-19.318	-19.665	6.257	67.884
-8.695	-5.905	-10.761	-15.677	5.7	67.884
-10.144	-2.972	-14.658	-14.581	5.605	68.281
-8.38	-1.935	-24.918	-12.806	5.385	68.414
-8.889	-4.39	-23.871	-15.666	5.793	68.574
-19.509	3.292	17.634	-14.454	5.738	69.385
-11.015	-10.422	-17.848	-23.222	7.025	69.545
-18.937	0.434	-4.088	-18.913	6.39	69.562
-2.929	-11.023	5.448	-13.408	5.628	69.624
-11.317	-6.872	-16.09	-19.798	6.541	69.716
-6.776	-5.224	10.882	-10.912	5.332	69.907
-4.393	-9.134	-6.012	-14.128	5.769	69.938
-10.629	1.161	-20.666	-11.535	5.424	69.978
-8.645	-5.638	5.055	-13.777	5.733	70.026
-26.75	1.859	5.491	-24.342	7.291	70.164
-6.09	-3.447	-16.034	-11.14	5.441	70.501
-20.825	-0.736	28.225	-18.738	6.544	70.796
-4.761	-5.792	-22.093	-12.762	5.725	70.982
-7.806	-9.271	-28.136	-19.89	6.802	71.392
0.334	-18.724	15.067	-16.883	6.372	71.467
-1.204	-18.231	11.875	-18.247	6.597	71.649
-8.556	0.127	-2.024	-8.631	5.266	71.686
-9.802	-22.073	-28.707	-34.746	9.252	71.714
2.595	-17.872	1.209	-15.156	6.175	71.817
-19.422	6.127	-12.377	-14.533	6.087	71.818
-1.698	-16.693	0.731	-18.317	6.67	72.075
-6.529	-1.051	-12.901	-8.87	5.383	72.335
-18.804	8.981	-1.744	-9.998	5.534	72.338

Tabela A.11. Experimento 11: 1IL6 × 2BXR (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-10.329	-4.274	-29.318	-17.535	6.595	72.348
-1.688	-14.633	28.021	-13.519	6.029	72.42
-7.656	2.568	-4.101	-5.498	4.969	72.521
-7.084	-2.348	3.018	-9.13	5.451	72.586
-2.666	-5.153	-12.588	-9.077	5.444	72.586
-10.082	-15.78	-2.47	-26.11	7.973	72.718
-8.598	-5.419	6.636	-13.354	6.059	72.799
-8.745	-4.327	-22.579	-15.33	6.355	72.902
-7.985	-0.531	-12.163	-9.733	5.603	73.114
-30.419	11.898	-15.03	-20.024	7.098	73.223
-0.414	-7.508	-7.076	-8.629	5.47	73.229
-9.432	1.519	-14.553	-9.368	5.573	73.257
-2.78	-33.474	69.104	-29.344	8.595	73.266
-12.749	-4.591	4.878	-16.852	6.632	73.282
-5.66	-0.325	-31.485	-9.133	5.546	73.292
-11.96	-3.74	17.084	-13.992	6.231	73.375
-20.578	4.967	-20.179	-17.629	6.77	73.438
-8.852	-3.199	42.109	-7.84	5.398	73.478
-6.01	-0.027	-22.016	-8.239	5.48	73.694
-14.275	-4.061	22.978	-16.039	6.576	73.714
-9.398	-14.41	-16.415	-25.449	8.062	73.929
-21.869	5.628	-7.076	-16.948	6.75	73.985
-9.338	-0.037	-1.109	-9.487	5.688	73.986
-9.139	0.048	5.815	-8.509	5.578	74.153
-4.828	-9.096	26.511	-11.273	5.959	74.166
-0.497	-8.745	-7.706	-10.012	5.786	74.177
-8.607	-7.313	-18.424	-17.762	6.91	74.242
2.556	-16.882	18.73	-12.453	6.172	74.499
-8.556	1.298	-3.675	-7.626	5.511	74.538
-10.802	4.136	-11.011	-7.767	5.536	74.583
-7.401	-1.637	-3.963	-9.435	5.777	74.689
-16.579	5.171	-18.868	-13.295	6.324	74.721
-3.676	-5.335	-2.655	-9.277	5.768	74.781
-8.15	-4.903	-27.544	-15.807	6.708	74.842
-3.396	-15.46	25.861	-16.27	6.778	74.851
-12.132	-2.045	0.627	-14.114	6.462	74.858
-13.394	5.764	-8.18	-8.448	5.668	74.878
-7.571	0.463	-7.946	-7.903	5.595	74.885
-9.185	-5.669	-22.183	-17.072	6.905	74.899
-18.169	7.468	-6.641	-11.365	6.078	74.923
-3.857	-14.295	22.299	-15.922	6.738	74.93
-4.677	-2.302	-15.451	-8.525	5.689	74.956
-17.188	-0.432	-7.658	-18.385	7.114	74.967

Tabela A.11. Experimento 11: 1IL6 × 2BXR (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-8.143	1.504	-5.573	-7.197	5.527	75.087
-4.617	-4.257	-6.4	-9.514	5.845	75.104
-18.269	7.627	23.06	-8.336	5.686	75.123
-18.841	10.217	-4.06	-9.029	5.781	75.124
-22.248	5.924	5.144	-15.809	6.753	75.144
-3.577	-1.092	-15.316	-6.2	5.41	75.208
-16.594	5.562	-18.571	-12.889	6.347	75.287
-14.376	7.613	-13.678	-8.131	5.693	75.379
-3.996	-15.456	-3.974	-19.849	7.412	75.438
-9.712	3.899	2.944	-5.519	5.352	75.451
-21.686	5.501	-11.75	-17.36	7.037	75.486
-22.068	13.282	-44.016	-13.187	6.434	75.592
-13.383	4.554	-10.644	-9.893	5.968	75.61
-12.167	4.267	-26.376	-10.537	6.063	75.644
-16.881	5.311	-29.613	-14.531	6.64	75.658
-10.745	-3.646	-14.117	-15.803	6.829	75.66
-3.116	-0.906	-10.584	-5.08	5.332	75.739
-12.316	-8.206	8.437	-19.679	7.439	75.782
-4.765	-1.706	-15.081	-7.979	5.73	75.802

Apêndice 12

Docking 1IL6 × 2BXS

Tabela A.12. Experimento 12: 1IL6 × 2BXS

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-11.65	-6.175	-9.538	-18.779	10.29	93.494
-13.568	-5.738	8.098	-18.496	10.413	94.446
-5.324	-12.25	-11.712	-18.745	10.751	96.016
-4.798	-41.035	-9.595	-46.793	16.746	96.434
-7.236	-38.651	7.37	-45.15	17.056	99.396
-9.281	-0.758	-12.918	-11.332	10.509	102.13
-9.609	-34.169	14.807	-42.297	17.108	102.469
-7.391	-36.258	23.181	-41.33	17.015	103.042
-22.09	-0.433	-27.456	-25.269	13.498	103.32
-16.634	-22.731	-21.815	-41.547	17.239	103.773
-1.599	-37.126	5.111	-38.213	16.574	104.276
-5.769	-9.376	-1.048	-15.25	11.855	105.259
-6.861	-0.261	-27.908	-9.913	10.873	105.497
-14.254	1.812	-21.131	-14.555	11.861	105.984
-16.423	-4.901	5.704	-20.754	13.204	106.427
-13.392	-2.282	0.5	-15.624	12.238	106.816
-4.3	-34.335	-3.647	-39.0	17.375	106.892
-6.87	-29.847	9.43	-35.774	16.719	107.337
-12.117	16.464	-6.033	3.744	8.787	107.494
-13.055	5.076	-5.193	-8.498	11.032	107.753
-12.569	-24.289	-8.462	-37.704	17.297	107.86
-11.895	-3.425	-19.334	-17.254	12.779	107.863
2.065	-1.14	-9.295	-0.004	9.518	107.975
-3.738	-34.102	12.32	-36.608	17.069	107.993
-1.363	-34.457	2.292	-35.591	16.833	108.007
-9.381	2.9	-12.23	-7.704	10.939	108.056
-12.855	2.74	-26.571	-12.772	11.919	108.062
-16.513	-25.635	52.773	-36.871	17.152	108.081
-6.821	7.056	-14.584	-1.224	9.763	108.136
-4.332	-4.083	-9.949	-9.41	11.295	108.218
-2.331	-2.494	-12.068	-6.031	10.702	108.468
-4.087	-3.67	-11.631	-8.92	11.251	108.479
-3.571	-33.201	-16.941	-38.466	17.63	108.492
-7.948	-21.643	34.387	-26.152	14.812	108.55
-16.563	-2.511	4.476	-18.626	13.227	108.665
-5.548	-11.549	10.564	-16.04	12.72	108.788
-13.506	-22.795	-24.677	-38.769	17.783	108.826
-7.655	7.961	-30.235	-2.718	10.185	108.981

Tabela A.12. Experimento 12: 1IL6 × 2BXS (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-9.447	-0.788	-0.516	-10.287	11.638	109.114
-8.629	-23.736	-28.228	-35.188	17.089	109.498
-11.617	12.199	-2.375	0.345	9.758	109.677
-16.341	10.404	2.899	-5.647	10.872	109.758
-9.666	-23.128	-23.703	-35.164	17.178	109.898
-13.996	-7.771	-24.577	-24.225	14.69	109.921
-7.037	7.098	-16.361	-1.575	10.151	109.937
-12.361	10.253	-9.977	-3.106	10.458	110.08
-7.945	-16.105	-8.481	-24.898	14.884	110.131
-7.793	-4.711	17.624	-10.742	11.937	110.183
-11.337	-1.311	-14.464	-14.094	12.628	110.282
-7.538	2.477	-8.384	-5.899	11.043	110.41
-10.935	-21.921	34.481	-29.408	15.975	110.483
-9.928	-1.802	20.747	-9.656	11.801	110.578
0.36	-8.19	-7.038	-8.534	11.588	110.61
-5.024	-24.413	-17.174	-31.155	16.429	110.709
-3.354	7.62	-5.405	3.725	9.347	110.73
-2.445	-29.886	1.977	-32.134	16.669	110.763
-10.288	-2.437	-8.029	-13.528	12.611	110.764
-8.806	-0.101	-20.61	-10.967	12.133	110.947
-2.056	-33.68	36.242	-32.112	16.76	111.174
-2.228	-29.077	-38.842	-35.189	17.496	111.21
-12.623	12.869	-15.047	-1.258	10.327	111.217
-7.516	-22.081	-6.021	-30.199	16.335	111.259
-18.051	-17.203	-1.666	-35.421	17.567	111.275
-11.367	5.875	-15.019	-6.994	11.422	111.294
-14.472	-1.875	-48.121	-21.159	14.369	111.514
-6.971	9.302	8.623	3.193	9.599	111.631
-8.575	-23.553	15.878	-30.54	16.519	111.713
-18.999	6.335	-1.148	-12.779	12.659	111.749
-5.975	-0.327	-2.945	-6.597	11.455	111.861
-9.671	3.922	-9.641	-6.712	11.487	111.912
-5.875	-25.627	-23.066	-33.809	17.341	111.94
-4.675	-0.727	25.176	-2.884	10.789	112.079
-7.817	-23.748	13.025	-30.263	16.552	112.132
-19.277	12.629	-11.319	-7.78	11.76	112.245
-12.78	5.972	-19.533	-8.761	11.967	112.316
-8.894	-8.083	-2.446	-17.221	13.699	112.322
-5.005	4.191	7.185	-0.096	10.376	112.645
-1.985	-0.733	-4.818	-3.199	10.966	112.703
-12.499	-4.648	15.583	-15.588	13.451	112.777
-8.86	0.267	-14.676	-10.061	12.328	112.828
-11.167	12.957	-20.997	-0.309	10.456	112.866

Tabela A.12. Experimento 12: 1IL6 × 2BXS (*Continuação*)

Energia					
Eletrostática	Dessolvatação	van der Waals	pyDock	CRYSOL	Resultado
-13.644	7.631	-8.017	-6.815	11.702	112.914
-17.589	8.386	-11.491	-10.352	12.404	112.916
-4.522	-25.243	5.049	-29.26	16.523	113.01
-5.584	-21.943	-14.003	-28.927	16.452	113.037
-11.466	-0.519	38.873	-8.097	11.989	113.091
-12.878	-1.979	28.198	-12.037	12.797	113.168
-9.125	-22.306	17.258	-29.705	16.686	113.265
-18.656	-8.592	24.854	-24.762	15.561	113.304
-6.729	-16.088	-9.456	-23.762	15.357	113.396
-7.132	0.407	32.411	-3.483	11.205	113.676
-9.19	-15.408	8.548	-23.743	15.422	113.705
-3.072	-26.912	-6.751	-30.658	17.027	113.765
-3.416	-9.089	1.771	-12.327	12.98	113.77
-8.346	-5.775	4.19	-13.702	13.303	113.954
-3.208	-22.421	2.05	-25.423	15.86	113.963
-17.546	7.14	5.682	-9.838	12.542	114.113
-7.182	3.443	2.936	-3.445	11.294	114.178
-10.007	-1.631	-10.938	-12.732	13.156	114.217
-16.338	-0.494	13.477	-15.484	13.733	114.219