



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIA
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
CURSO DE GRADUAÇÃO BACHARELADO EM FÍSICA

FRANCISCO RUBENS XAVIER VIEIRA

**INTERAÇÃO PD-1::PD-L1: DINÂMICA MOLECULAR E BIOQUÍMICA
QUÂNTICA DO ANTICORPO ATEZOLIZUMABEE ALIADO AO DESENHO
RACIONAL DE PEPTÍDEOS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO
DE CÂNCER**

FORTALEZA

2023

FRANCISCO RUBENS XAVIER VIEIRA

**INTERAÇÃO PD-1::PD-L1: DINÂMICA MOLECULAR E BIOQUÍMICA
QUÂNTICA DO ANTICORPO ATEZOLIZUMABE ALIADO AO DESENHO
RACIONAL DE PEPTÍDEOS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO
DE CÂNCER**

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao Curso de Bacharelado em Física da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Física. Área de concentração: Ciências Exatas e da Terra.

Orientador: Prof. Dr. Valder Nogueira Freire.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V715i Vieira, Francisco Rubens Xavier.
Interação PD-1::PD-L1 : dinâmica molecular bioquímica quântica do anticorpo atezolizumabe aliado ao desenho racional de peptídeos com potencial aplicação no tratamento de câncer / Francisco Rubens Xavier Vieira. – 2023.
67 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Física, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Valder Nogueira Freire.

1. Dinâmica molecular. 2. PD-L1. 3. DFT. 4. Atezolizumabe. 5. Eptídeos. I. Título.

CDD 530

FRANCISCO RUBENS XAVIER VIEIRA

INTERAÇÃO PD-1::PD-L1: DINÂMICA MOLECULAR E BIOQUÍMICA QUÂNTICA DO
ANTICORPO ATEZOLIZUMABE ALIADO AO DESENHO RACIONAL DE PEPTÍDEOS
COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER

Monografia final de curso apresentada ao Curso de Física Bacharelado da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Física. Área de concentração: Bioquímica Quântica

Aprovada em: 10/07/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Valder Nogueira Freire (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr. Cláudia Ó Pessoa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jackson Lima Amaral
Secretaria de Educação Paraipaba (SME)

A Deus. Aos meus pais, Raquel, Guilherme e Sofia

AGRADECIMENTOS

À Univerdade Federal do Ceará que foi fundamental na minha para minha formação Profissional.

Ao Professor e amigo Me. João Batista do Amaral por todo apoio, conselhos, motivação e ensinamentos que me fizeram a concluir o curso de Física.

À Instituição CNQP, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

A PRAE por todo apoio financeiro durante minha graduação, sem esta jamais teria chegado a concluir minha graduação.

A Sr Neirmar Nunes pela oportunidade na sua escola e todos os colaborades da mesma.

Ao Victor Bernardes França por toda ajuda e paciência durante realização deste trabalho.

A minha amiga Vitória Vasconcelos, uma pessoa incrível, inteligente e prestativa que muito admiro e me inspiro.

Ao Prof. Dr. Valder Nogueira Freire, pela excelente orientação.

Aos professores participantes da banca examinadora pela prontidão e disponibilidade apresentada em resposta aos convites.

Aos meus colegas do curso de de Física, em especial Geovane, Diego, Mateus e Deleon, por toda força, ajuda e conhecimentos compartilhados durante minha graduação.

Ao meu amigo Ronaldo Alves pela ajuda e parceria durante algumas disciplinas, em especial pela troca de conhecimentos nas disciplinas de Mecânica Quântica I e II.

Aos professores do curso de graduação em Física, em especial o Professor Dr. Valder Nogueira Freire por suas ideias visionária para o campo da Física e para o Departamento de Física da UFC. Ao Professor Dr. José Ramos Gonçalves e Professor Dr. Carlos William Araújo Paschoal pelos conselhos, paciência e motivação, que serão minhas inspirações como profissional.

A todos os servidores da UFC e funcionários terceirizados que permitiram, à medida do possível, o funcionamento da universidade.

A Deus, por todo seu amor, por todo dom perfeito, por toda boa dádiva, por ter falado comigo através de sua palavra, por cada momento que pude desfrutar ao lado das pessoas mencionadas acima (e muitas outras) durante esses anos, por ter iluminado minha mente nos períodos mais difíceis (e nos mais alegres também). Além disso, também agradeço por ter

fornecido todos os meios necessários (como a vida, o tempo, o senso de responsabilidade e a capacidade de me empolgar com a ciência) para a realização desse trabalho.

RESUMO

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo, respondendo por cerca de 9,6 milhões de mortes, ou uma em cada seis mortes, em 2018. A doença é caracterizada pelo crescimento descontrolado de células anormais no corpo. Estas, conhecidas como células cancerígenas, têm a capacidade de invadir tecidos saudáveis e se espalhar para outras partes do corpo, em um processo conhecido por metástase. Desta forma, dentre os tratamentos de câncer disponíveis atualmente, a imunoterapia tem se destacado e se mostrado eficaz no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão, câncer de rim, câncer de bexiga, entre outros. A imunoterapia tem demonstrado benefícios duradouros e respostas significativa, mesmo em casos avançados e sua especificidade se baseia no uso de anticorpos com alvos específicos. Já existem no mercado anticorpos que atuam na via PD-1::PD-L1 como por exemplo; Pembrolizumabe, Nivoluzumab, Atezolizumabe e dentre outros. Neste estudo, foram aplicadas as simulações clássicas de dinâmica molecular e a quântica com o uso do DFT (Density Functional Theory), para detalhar as interações entre as cadeias do anticorpo Atezolizumabe que é inibidor com a PD-L1 ao entrar em contato com a PD-1 que é está presente nas células T estimula a proteína que está superexpressa nas células cancerígenas e as torna menos susceptíveis à apoptose medida pelas células. Os resultados obtidos indicaram que as principais regiões que são responsáveis pelas afinidades de ligação nas interfaces do sistema complexo PD-L1::Atezolizumabee com as cadeias: Pesada (HC do inglês - Heavy Chain) e com a LC (LC – do inglês Light Chain) cadeia leve. Os resíduos com contribuições mais energéticas foram os seguintes: TYR54, GLY55, GLY56, SER57, THR58, TYR59 E TYR60 na cadeia pesada (HC) e TYR91, LEU92, TYR93, HIS94 E PRO95 na cadeia leve (LC). Portanto, a descrição do DFT foi capaz de detalhar e aprofundar o entendimento dos mecanismos de ligação pelo efeito de inibição do anticorpo, permitindo o desenho de peptídeos que podem ser potencialmente utilizados para tratar pacientes com diferentes tipos de câncer.

Palavras-chave: Dinâmica molecular, PD-L1, DFT, Atezolizumabe, Peptídeos.

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death worldwide, accounting for approximately 9.6 million deaths or one in every six deaths in 2018. The disease is characterized by the uncontrolled growth of abnormal cells in the body. These cells, known as cancer cells, have the ability to invade healthy tissues and spread to other parts of the body through a process called metastasis. Among the currently available cancer treatments, immunotherapy has emerged as a prominent and effective approach for treating various types of cancer, including melanoma, lung cancer, kidney cancer, bladder cancer, and others. Immunotherapy has shown long-lasting benefits and significant responses, even in advanced cases, and its specificity is based on the use of antibodies with specific targets. Antibodies targeting the PD-1::PD-L1 pathway, such as Pembrolizumab, Nivolumab, and Atezolizumab, are already available on the market. In this study, classical molecular dynamics simulations and quantum simulations using Density Functional Theory (DFT) were employed to elucidate the interactions between the chains of the Atezolizumab antibody, which acts as an inhibitor, and PD-L1 upon contact with PD-1, which is present on T cells. PD-1 stimulates the protein that is overexpressed in cancer cells and makes them less susceptible to apoptosis, as measured by the cells. The results obtained indicated that the main regions responsible for binding affinities at the interfaces of the PD-L1::Atezolizumab complex system were the Heavy Chain (HC) and the Light Chain (LC). The residues with the most energetic contributions were as follows: TYR54, GLY55, GLY56, SER57, THR58, TYR59, and TYR60 in the Heavy Chain (HC), and TYR91, LEU92, TYR93, HIS94, and PRO95 in the Light Chain (LC). Therefore, the DFT description was able to provide detailed insights into the binding mechanisms through the inhibitory effect of the antibody, enabling the design of peptides that could potentially be used to treat patients with different types of cancer.

Keywords: PD-L1; DFT; molecular dynamics; Atezolizumab; peptides.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	METODOLOGIA	18
2.1	Preparação das estruturas	18
2.2	Dinâmica Molecular (DM)	18
2.3	Detecção de interações covalentes	19
2.4	Bioquímica Quântica	19
2.5	Desenho dos peptídeos	20
2.6	Cálculo das predições e características dos peptídeos planejados	20
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
3.1	Simulações de dinâmica molecular	22
3.1.1	<i>RMSD</i>	22
3.1.2	<i>RMSF</i>	23
3.2	Bioquímica Quântica	26
3.3	Interações na interface do complexo PD-L1/Atezolizumabee	30
3.4	Peptídeos baseados em anticorpos	39
3.5	Análise de resistência, estabilidade e antigenicidade	42
4	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	44
	APÊNDICE A DETALHAMENTO ESTRUTURAL DO LC::PD-L1	46
	APÊNDICE B DETALHAMENTO ESTRUTURAL DO HC::PD-L1	52

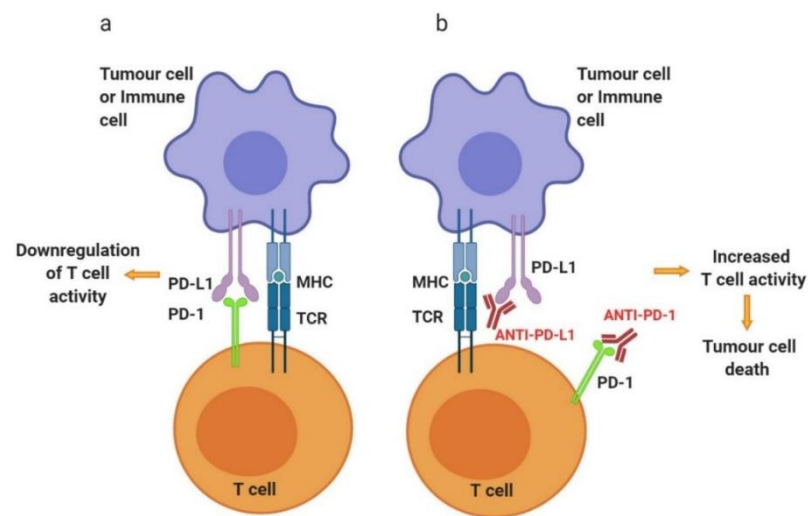
1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que se caracteriza pelo crescimento descontrolado de células anormais no corpo (World Health Organization (WHO, 2018). Essa doença é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o planeta. Existem variados tipos de câncer, dentre eles estão o câncer de mama, câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer de estômago e muitos outros. (AMARAL et al., 2020). Cada tipo de câncer tem características específicas e pode afetar diferentes órgãos e tecidos do corpo. Com o aumento da mortalidade, o câncer é responsável por cerca de 1 em cada 6 mortes no mundo. Em 2018, foram registradas aproximadamente 9,6 milhões de mortes por câncer em todo o mundo. (World Health Organization (WHO, 2018).

Os tipos de câncer mais comuns que são letais incluem pulmão, fígado, estômago, cólon e mama. A prevalência varia em diferentes regiões do mundo. (World Health Organization (WHO, 2018), nesse contexto, o tratamento de pacientes depende dos subtipos e do estágio da doença, e pode incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e terapias-alvo. (AMERICAN CANCER SOCIETY - GLOBAL CANCER FACTS & FIGURES 4TH EDITION). Nos últimos anos, avanços significativos em diversas formas de tratamento foram alcançados. A imunoterapia mostra-se uma forma promissora de tratamento. Esta se baseia na estimulação ou fortalecimento do sistema imunológico ou na inibição das proteínas contidas nas células cancerígenas. (SHARMA, P., & ALLISON, J. P., 2019).

A imunoterapia se baseia basicamente em inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 (do inglês – “programmed cell death protein 1”), anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) e anti-PD-L1 (do inglês – “programmed death-ligand 1”). Eles funcionam bloqueando as proteínas que regulam negativamente o sistema imunológico, permitindo que as células T do sistema imunológico ataquem as células cancerígenas com maior eficácia (Figura 1). (RIBAS, A., & WOLCHOK, J. D., 2019). Apesar da PD-L1 ser uma proteína de membrana que está comumente expressa em células saudáveis e superexpressa nas células cancerígenas, estas interagem com o receptor PD-1 nas células T, o que ocasiona a ausência de detecção e destruição das células cancerígenas pelo sistema imunológico. (SOBRAL ET AL., 2023) Dessa forma, a interação leva à supressão da atividade das células T, do sistema imunológico. (BAGCHI; YUAN; ENGLEMAN, 2021). Um anticorpo anti-PD-L1 bloqueia a interação PD-L1::PD-1, evitando a resposta imunológica contra as células cancerígenas. Ilustração do funcionamento da PD-1 e PD-L1 na (Figura 1) (SHARMA, P., & ALLISON, J. P., 2019).

Figura 1 - Representação sistemática dos mecanismos de ação da PD-1 e anti-PD-L1 em células T em atividade, células T são ativadas em órgãos do tecido tumoral. (a) irão regular positivamente o expressão do receptor coinibitório da superfície celular PD-1. Ligação de PD-1 aos seus ligantes, PD-L1 ou PDL2, encontrados na superfície de várias células imunes, bem como células tumorais, inibem a sinalização a jusante do TCR, regulando assim a atividade das células T. (b) Direcionar PD-1 ou PD-L1 com a terapêutica de anticorpos pode revigorar células T esgotadas no local do tumor, aumentar a atividade, consequentemente, permitindo a morte de células tumorais mediadas por células T.



Fonte: (BREMER, 2008)

O tratamento com anticorpo anti-PD-L1 tem demonstrado benefícios clínicos bastante significativos em alguns pacientes, com retorno duradouro, melhoria no tempo de sobrevida global e menor toxicidade em comparação com outras formas de tratamento. No entanto, é importante destacar que nem todos os pacientes respondem de forma equivalente e positiva ao tratamento com anticorpo anti-PD-L1. (WU *et al.*, 2022). A identificação de biomarcadores preditivos de resposta, como a expressão de PD-L1 nas células tumorais, tem sido objeto de estudos e debate. Além disso, é importante destacar que a combinação com outros tipos de terapia aumenta a eficácia do tratamento (PATEL; KURZROCK, 2015)

Diante esse contexto, os princípios e aplicações da Bioquímica quântica com a dinâmica molecular tem fundamental importância na melhor compreensão da interação de resíduos presentes entre o anticorpo e proteína. (AMARAL *et al.*, 2020).

Peptídeos, estes que foram desenhados com base nos resultados obtidos em simulações da etapa do cálculo quântico, em outras palavras da Bioquímica quântica. Estes são projetados

para atuar especificamente na PD-L1, bloqueando ou revertendo a supressão imunológica. (ZHANG et al.)

A bioquímica quântica é uma técnica baseada essencialmente em DFT, podendo ser utilizada e aplicada para produzir e desenvolver novas drogas, É um campo de estudo interdisciplinar que combina princípios e os postulados da mecânica quântica e da bioquímica para entender os processos químicos que ocorrem nos sistemas biológicos. (MOTA et al., 2016) Esta investiga como os fenômenos quânticos, como a superposição e o emaranhamento, podem desempenhar um papel fundamental nas reações bioquímicas e nos processos biológicos à nível molecular (AMARAL et al., 2020).

Em analogia temos a Bioquímica Clássica, onde as reações químicas são descritas em termos de equações e mecanismos baseados na física clássica. (OLAYA-CASTRO et al., 2008). No entanto, a bioquímica quântica reconhece que sistemas biológicos, como enzimas e proteínas, contêm moléculas que exibem comportamento quântico. Isso inclui a transferência de elétrons, a formação de ligações químicas e as reações enzimáticas. (XU, L., & WANG, L.S. (2019)

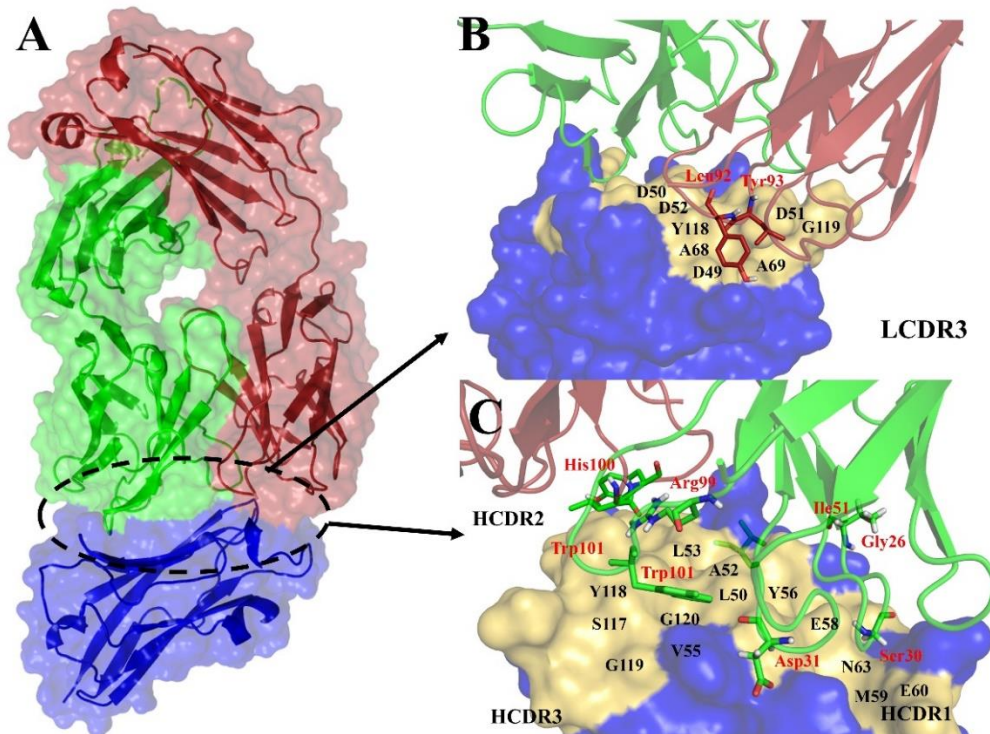
Desse modo, a mecânica quântica permite uma descrição mais precisa de muitos desses processos, pois considera que as partículas subatômicas, como elétrons e prótons, podem existir em vários estados simultaneamente. Isso significa que uma molécula pode estar em diferentes conformações espaciais e energéticas ao mesmo tempo. (OLAYA-CASTRO et al., 2008)

Além da bioquímica quântica foi utilizado a dinâmica molecular. Nesta, as partículas (geralmente átomos ou moléculas) são tratadas como objetos clássicos, seguindo as leis da Física Newtoniana. As equações de movimento clássicas, como as equações de Newton, são usadas para calcular as trajetórias das partículas ao longo do tempo, ou seja é possível compreender as flutuações e médias da estrutura ao longo do tempo do sistema no geral . <https://doi.org/10.1039/D1NJ03975J>. As interações entre as partículas são modeladas usando potenciais clássicos, como o potencial de Lennard-Jones para forças de Van der Waals e o potencial de Coulomb para interações eletrostáticas. Esses potenciais são baseados em princípios da física clássica e fornecem uma descrição aproximada das forças atuantes entre as partículas. (MURRELL, 1979)

Assim, neste trabalho restringimos nosso estudo ao anticorpo Atezolizumabe e sua interação com a PD-L1, (Figura 2) recorreremos ao uso de simulações e uma abordagem quântica a fim de descrever as energias de interação dos resíduos responsáveis pela capacidade de neutralização desse anticorpo, dessa forma foi possível realizar o desenho racional dos peptídeos.

Conforme a (FIGURA 2) a interação ocorre mediada principalmente pelas três regiões determinantes que são: (HCDR1, HCDR2, HCDR3 E LCDR1) conforme ilustrado na (FIGURA 2) do Atezolizumabe com maiores afinidades energéticas e partir destes resultados foram projetados os peptídeos que poderão ser utilizados para o desenvolvimento de novas drogas ou até mesmo aperfeiçoar uma melhoria significativa nas drogas já existentes no mercado <https://doi.org/10.1039/D1NJ03975J>.

Figura 2 – Detalhamento estrutural do cristal PD-L1::Atezolizumabe na forma desidade nuvem de resíduos. (PDB ID 5XXY). (A) Visão geral do complexo . A cadeia pesada (HC), a cadeia leve (LC) e o RBD estão representados em vermelho, azul e verde, respectivamente. (B) Representação da região determinante de complementariedade da cadeia leve (LCDR3) e dos principais resíduos que medeiam a interação entre PD-L1::Atezolizumabe. (C) Representação das duas regiões determinantes de complementariedade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) cruciais para a interação com o antígeno, e indicação dos principais resíduos previamente indicados como responsáveis pela interação entre PD-L1::Atezolizumabe.



Fonte: Elaborada pelo autor.

2 METODOLOGIA

2.1 Preparação das estruturas

A estrutura tridimensional do complexo Atezolizumabe::PD-L1 (PDB ID – 5XXY – Resolução: 2,90 Å) foi extraída do banco de dados de proteínas (do inglês Protein Data Bank - PDB) (ZHANG et al.). O software Discovery Studio Visualizer 2016 (BIOVIA, Dassault Systèmes) foi utilizado para remover as moléculas de água contidas nas coordenadas desse modelo estrutural (Atezolizumabe::PD-L1). Em seguida, a modelagem dos resíduos de aminoácidos não elucidados por (ZHANG et al.) foi realizada no SWISS-MODEL (WATERHOUSE et al., 2018). Após a modelagem, o servidor PlayMolecule ProteinPrepare foi utilizado para adicionar os hidrogênios e ajustar a protonação das cadeias laterais dos resíduos do complexo Atezolizumabe::PD-L1 (MARTÍNEZ-ROSELL; GIORGINO; DE FABRITIIS, 2017).

2.2. Dinâmica Molecular (DM)

O complexo proteico modificado utilizando os passos de preparação descritos no tópico 2.1 foi utilizado na etapa de dinâmica molecular. As dinâmicas moleculares foram executadas no GROMACS 2022.3 (ABRAHAM et al., 2015) usando o campo de força CHARMM36 (BEST et al., 2012). O esquema PME (do inglês “Particle Mesh Ewald”) (ESSMANN et al., 1995) foi usado para o adequado tratamento das interações eletrostáticas durante as simulações. O limite de corte utilizado para essas interações foi 1,2 nm. Além disso, o algoritmo LINCS foi usado para realizar um rápido e preciso tratamento das ligações covalentes durante as simulações de equilíbrio e de produção (HESS et al., 1997). Inicialmente, o Atezolizumabe::PD-L1 foi colocado dentro de uma caixa d’água baseada no modelo de água TIP3P. Em seguida, a carga líquida do sistema foi neutralizada com concentrações de 0,15 mol.L⁻¹ dos contra-íons Na⁺ e Cl⁻. A caixa, composta pelas moléculas de água, os íons e as cadeias proteicas, foi primeiramente submetida a uma etapa de minimização de energia utilizando o método “steepest descent” a fim de relaxar interações conflituosas que são geradas durante a montagem do sistema. O sistema minimizado foi submetido a etapas de simulação de equilíbrio de temperatura e pressão de forma progressiva usando os conjuntos NVT (do inglês “Constant-temperature, constant-volume ensemble”) e NPT (do inglês “Constant-temperature, constant-pressure ensemble”), cada uma com duração de 1 ns. A fim de equilibrar a temperatura

e a pressão do sistema para valores próximos de 300 K e 1 bar, o termostato V-rescale e o baróstato C-rescale foram utilizados (BUSSI; DONADIO; PARRINELLO, 2007). Subsequentemente, as restrições aplicadas aos átomos das cadeias proteicas durante o equilíbrio foram removidas e uma simulação de produção foi de 100 ns foi executada utilizando o conjunto NPT. Todas essas etapas que vão desde a inserção do Atezolizumabee::PD-L1 na caixa d'água até os 100 ns de dinâmica molecular foram realizadas em triplicata e de forma independente. As interações não covalentes envolvidas na superfície de contato entre o Atezolizumabee e a PD-L1 foram investigadas a fundo utilizando a conformação final (correspondendo ao tempo de 100 ns) de cada dinâmica molecular.

2.3. Detecção das interações não covalentes

O LigPlot⁺, versão 2.2, foi usado para fazer a detecção das ligações de hidrogênio e das interações hidrofóbicas (ROMAN; MARK, 2011) (WALLACE; LASKOWSKI; THORNTON, 1995). Nesta etapa de detecção, as distâncias entre o hidrogênio (H), o átomo acceptor (A) e o átomo doador (D) foram utilizadas para filtrar e eleger quais contatos mediavam ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Foram consideradas ligações de hidrogênio, os contatos que de forma concomitante apresentaram máximas distâncias H-A e D-A de 2,70 e 3,35 Å, respectivamente. Além disso, os contatos hidrofóbicos representados tiveram os seguintes parâmetros de seleção: as distâncias mínima e máxima entre os resíduos do anticorpo e da PD-L1 foram 2,90 e 3,90 Å.

2.4. Bioquímica quântica

Inicialmente, o complexo proteico resultantes das dinâmicas moleculares foram segregados em HC-Atezolizumabee::PD-L1 e LC-Atezolizumabee::PD-L1. Em seguida, utilizou-se o protocolo de fracionamento molecular com "caps" conjugados (MFCC) para detalhar as energias de interação entre as cadeias do anticorpos e o seu antígeno, a PD-L1. Essa análise envolveu cálculos quânticos das energias de interação entre resíduos (R_i e R_j) presentes nas diferentes cadeias, conforme esquematizado a seguir:

$$E(R_i - R_j) = E(C_{i-1}R_iC_{i+1} + C_{j-1}R_jC_{j+1}) - E(C_{i-1}R_iC_{i+1} + C_j1C_{j+1}) - E(C_{i-1}C_{i+1} + C_{j-1}R_jC_{j+1}) + E(C_{i-1}C_{i+1} + C_{j-1}C_{j+1}).$$

No primeiro termo da equação, $E(C_{i-1}R_iC_{i+1} + C_{j-1}R_jC_{j+1})$, soma-se as energias de interação do sistema formado pelos resíduos R_i , R_j e suas capas moleculares. O segundo componente, $E(C_{i-1}R_iC_{i+1} + C_{j-1}C_{j+1})$, representa a energia do sistema formado por R_i com suas capas moleculares e as capas de R_j . O terceiro termo, $E(C_{i-1}C_{i+1} + C_{j-1}R_jC_{j+1})$, expressa a energia de interação total do sistema composto por R_j , suas capas moleculares e as capas de R_i . O último componente do esquema, $E(C_{i-1}C_{i+1} + C_{j-1}C_{j+1})$, indica a energia de interação do sistema composto exclusivamente pelas capas moleculares. Essas capas moleculares são representadas pelos termos C_{i-1} , C_{i+1} , C_{j-1} e C_{j+1} , que são resíduos covalentemente ligados aos grupos amino ou carboxila de R_i e R_j e possuem átomos de hidrogênio preenchendo as lacunas deixadas pela fragmentação molecular.

Os cálculos de energia de interação foram executados levando em consideração as interações não covalentes entre os resíduos do Atezolizumabee e da PD-L1, desde que estivessem a uma distância de até 8,0 Å um do outro. Além disso, as contribuições energéticas das moléculas de água explícitas, situadas a uma distância de até 2,5 Å dos resíduos, também foram incluídas nos cálculos quânticos. Resumidamente, cada conjunto de coordenadas atômicas final extraído das simulações de dinâmica molecular foi primeiramente submetido ao esquema de MFCC mencionado anteriormente, e seguido pelos cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com constante dielétrica igual a quarenta utilizando o pacote DMOL3 (DELLEY, 2000) contido no software Materials Studio 8.0 (BIOVIA, Dassault Systèmes).

2.5. Desenho dos peptídeos

O design racional adotado neste estudo seguiu uma abordagem similar àquela desenvolvida por (AMARAL et al., 2020). Os peptídeos foram cuidadosamente desenhados com base nas regiões que demonstraram uma maior contribuição energética na estabilização da interface de contato entre o anticorpo e a PD-L1. Utilizando o software Discovery Studio 2016 (BIOVIA, Dassault Systèmes), uma cisteína foi adicionado ao início e ao final de todas as sequências peptídicas para estabelecer uma ligação dissulfeto entre as mesmas, convertendo os peptídeos lineares em moléculas cíclicas e assim fechando suas estruturas para gerar ilustrações.

2.6. Cálculos e predições de características dos peptídeos projetados

As seguintes ferramentas foram utilizadas a fim de calcular algumas propriedades físico químicas dos peptídeos desenhados: ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>), Tm

Predictor (<http://tm.life.nthu.edu.tw/index.htm>) e Antimicrobial Peptide Calculator and Predictor (<https://aps.unmc.edu/prediction>). Além disso, previsões relacionadas com a capacidade das sequências peptídicas serem convertidas em medicamentos foram produzidas usando o HemoPred (<http://codes.bio/hemopred/>), o Predicting Antigenic Peptides (<http://imed.med.ucm.es/Tools/antigenic.pl>) e o ToxIBTL (<https://server.weigroup.net/ToxIBTL/Server.html>).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Simulações da dinâmica molecular

3.1.1 RMSD

As mudanças nos valores de RMSD (Root-Mean-Square Deviation) das coordenadas atômicas de proteínas que ocorrem ao longo do tempo são fortes indicadores da estabilidade estrutural em simulações de dinâmica molecular. Simulações do tipo dinâmica molecular são utilizadas com objetivo de explorar o espaço conformacional e a energia das interações mostrando uma configuração mais estável assumida pelo complexo (HOSPITAL et al., 2015). O primeiro RMSD (A) (Gráfico 1A) é feito usando todos os átomos pesados que compõem a PD-L1, a partir de 10-100 ns os valores de RMSD foram inferiores a 2 Å. O segundo RMSD (Gráfico 1B) é calculado usando somente a cadeia C-Alpha “c- α ”, onde é possível constatar que a variação das posições se mantém constante entre os intervalos de 1,0 Å a 2,75 Å (Gráfico 1B). Esses resultados estão em total concordância com relatos anteriores que mostraram variações de RMSD próximas das obtidas no presente trabalho (Estudos que abordem a PD-L1 usando dinâmica molecular) (LIANG et al., 2023). A título comparativo, uma variação com simulação RMSD com Nano/PD-L1 detectou uma variação de 2,1 Å, forte indicativo da estabilidade estrutural do sistema. (SUN et al., 2018).

A Equação do RMSD (1) é dada por:

$$(1) \text{ RMSD} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (R_i - R'_i)^2}$$

$$\text{onde, } R_i = x_i + y_i + z_i \quad \text{e} \quad R'_i = x'_i + y'_i + z'_i$$

Ou seja, para uma estrutura molecular geral com N átomos, podemos aplicar (1) entre uma conformação R_i e uma estrutura de referência R'_i . Assim para grandes distâncias entre os átomos RMSD muito grande e valores baixos de RMSD para pequenas distâncias.

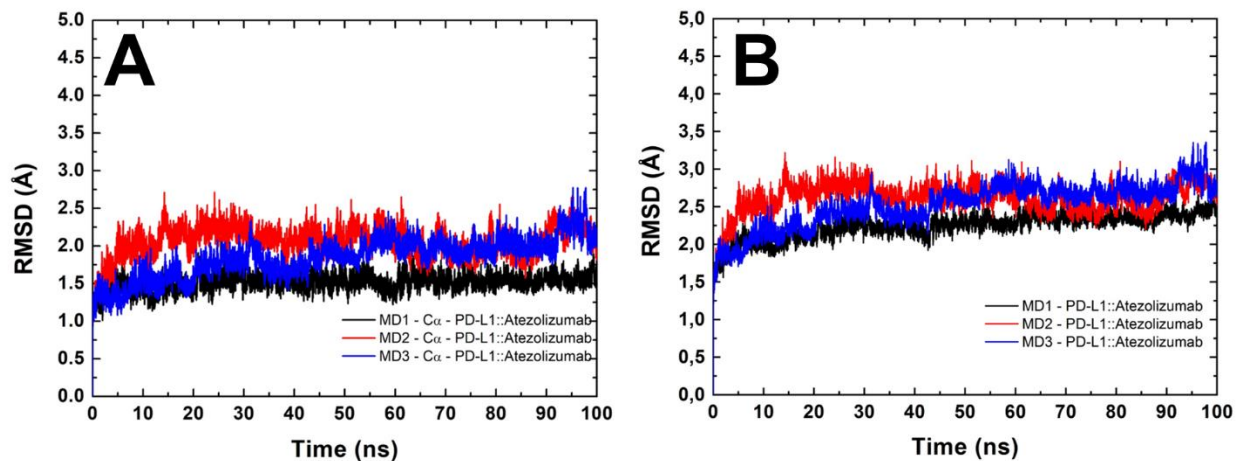
Durante a dinâmica molecular, as variações na estrutura mostram valores muito próximos na evolução temporal em 100 ns. Para a DM1 foi constatado um mínimo de aproximadamente 1,99 Å e máximo de 3,00 Å com tendência de estabilidade de 2,70 Å. Analogamente para a DM2 com, máximo de 3,22 e mínimo de 2,26 Å com estabilidade de 2,52

Å. Por fim para a DM3, o máximo foi de 3,31 Å, mínimo de aproximadamente 1,76 Å e estabilidade de 2,53 Å. Assim, é comparado com os dados da literatura (SUN et al., 2018).

Durante uma simulação o RMSD é uma função do tempo, logo (1) pode ser reescrito da seguinte forma:

Gráfico 1: Valores de RMSD como função do tempo (ns). (A) Valores de de RMSD para o antígeno PD-1. (B) Valores do RMSD para a cadeia α C- α .

$$(2) \text{RMSD}(t) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (R_i(t) - R'_i)^2}$$



Fonte: Elaborada pelo autor.

3.1.2 RMSF

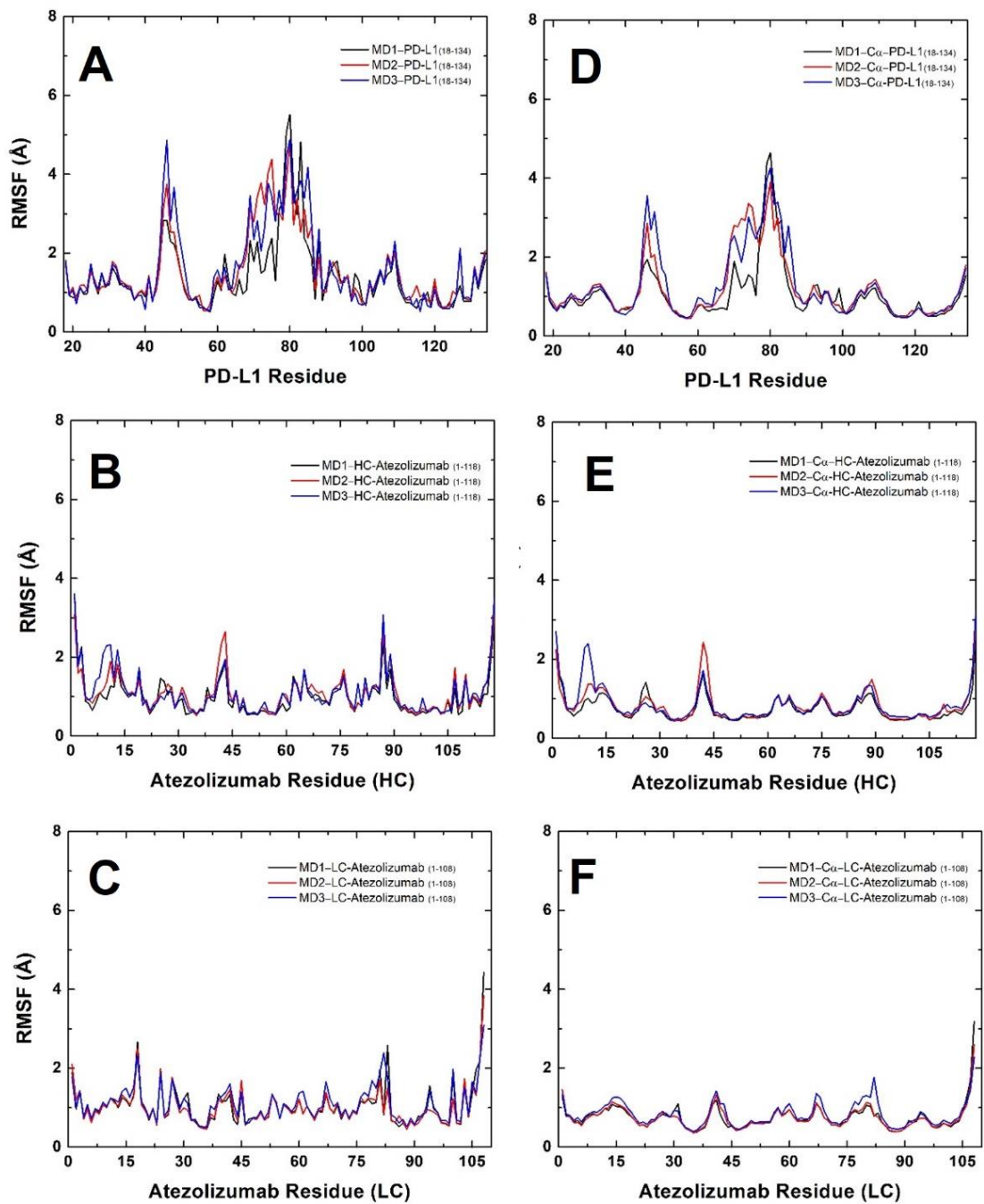
O RMSF é aplicado na análise de dinâmica molecular para quantificar o quanto da flexibilidade e a variação da flutuação das diferentes porções da proteína, ou seja é uma métrica de flexibilidade da cadeia das posições dos átomos ao longo do tempo em uma determinada estrutura. (HOSPITAL et al., 2015).

$$(3) \text{RMSF} = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_{i=1}^t (R_i - R'_i)^2}$$

Onde o somatório é uma média de todos os intervalos de tempo diferente do RMSD, que é um somatório do número total de átomos em relação à uma estrutura diferente.

No contexto de PD-L1, o RMSF pode ser utilizado para investigar as regiões da proteína que apresentam maior ou menor grau de movimento e flutuação. (LINDORFF-LARSEN et al., 2010). Até o momento não há na literatura cálculo de RMSF com o sistema PD-L1 e Atezolizumabe. Porém podemos comparar os níveis de flexibilidade com o sistema PD-1/PD-L1 com Nanocorpo PD-L1. (SUN et al., 2018).

Gráfico 2: Resultado dos cálculos com RMSF do sistema Anticorpo com PD-L1 em triplicata. (A) comparação das flutuações do antígeno PD-L1 ao longo do tempo, comparando com DM1, DM2 e DM3. (B) comparação das flutuações da cadeia pesada HC ao longo do tempo, comparando com DM1, DM2 e DM3. (C) comparação das flutuações da cadeia pesada HC ao longo do tempo, comparando com DM1, DM2 e DM3. (D-F) flutuações da estrutura da cadeia $c-\alpha$ em (D) PD-L1, (E) HC e (F) LC.



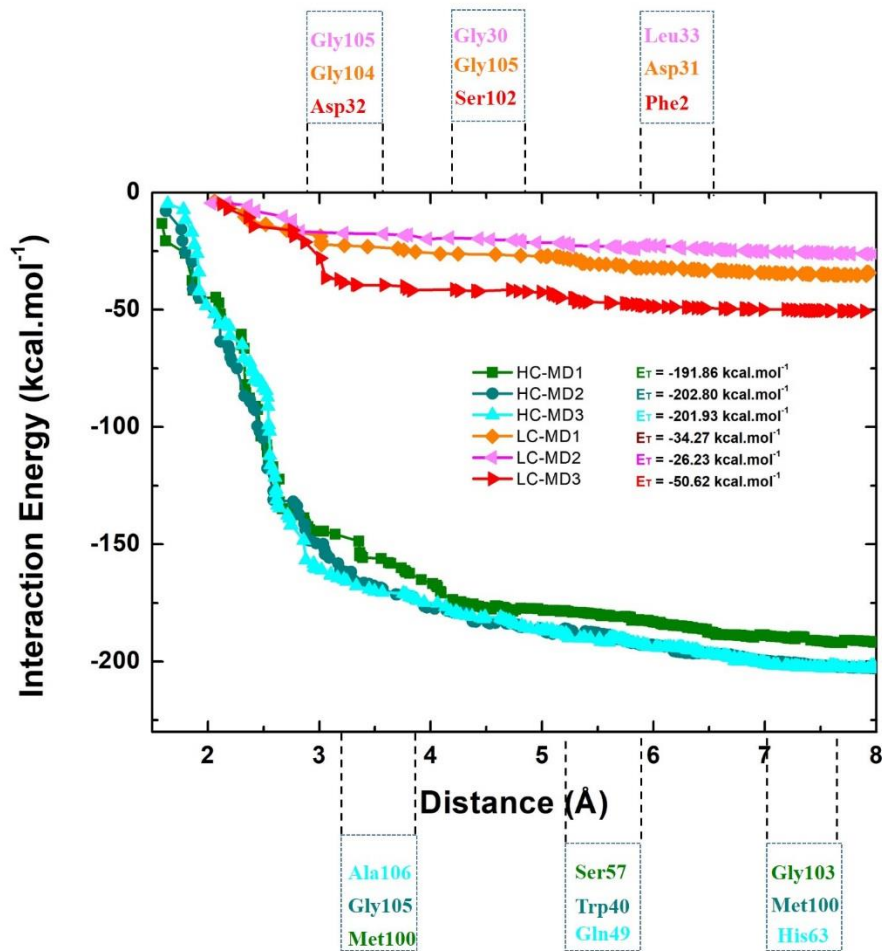
Fonte: Elaborada pelo autor.

3.2. Bioquímica Quântica

Os cálculos realizados foram realizados a constante dielétrica ($\epsilon = 40$), tendo como base alguns estudos que apresentaram divergências discretas ao comparar as energias de interação obtidas através de cálculos baseados na DFT utilizando diferentes modelos em complexos do tipo proteína::proteína: constante dielétrica não homogênea e constante homogênea. (AMARAL et al., 2020). (MORAIS et al., 2020)

A energia de interação total entre a cadeia pesada HC e a cadeia leve LC foi -226,13 kcal.mol⁻¹ para a dinâmica molecula 1 (DM1), e pode ser dividida em -186,96 e -34,27, contribuições energéticas da cadeia pesada e da leve, analogamente temos a interação total entre a cadeia pesada HC e LC da dinâmica 2 (DM2) de -229,03 kcal.mol⁻¹, dividindo-se em -202,80 e -26,23 kcal.mol⁻¹ respectivamente. Por fim temos para a DM3 a energia total de interação de -252,55 sendo dividida em -201,93 e 50,62 (Figura 4). A energia de interação entre o HC e LC na DM1 foi menos atrativa, -226,13 kcal.mol⁻¹, sendo -186,96 kcal.mol⁻¹ proveniente da HC e -34,27 kcal.mol⁻¹ da LC (Figura 4). É possível encontrar alguns dos principais resíduos em cada dinâmica, (Figura 4). As diferenças discretas que ocorrem são ocasionadas por que a proteína tem flexibilidade e não é estático. Dessa forma pequenas variações ocorrem pois a dinâmica vai sempre procurar os mínimos de energia. E algumas estruturas vão estar mais próximas do mínimo global..

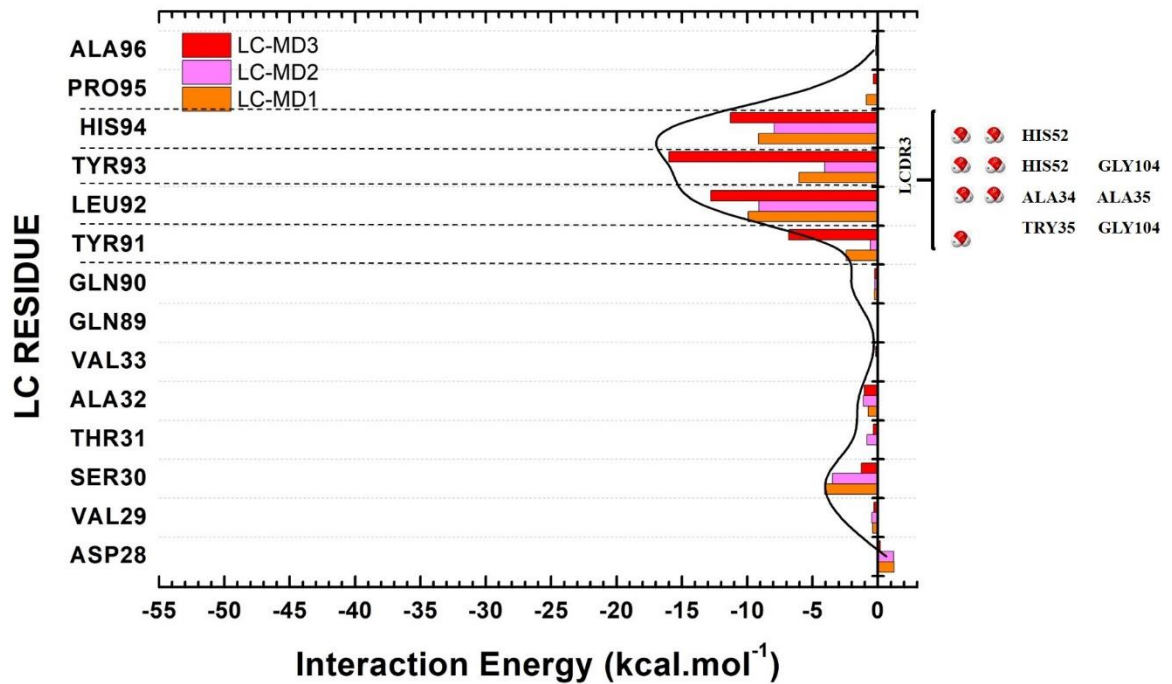
Figura 3: Soma das energias de interação individuais ($E(t)$) entre os resíduos das cadeias pesadas e leves do anticorpo em triplicada, os resultados das três dinâmicas moleculares considerando um raio de 8 Å como a distância máxima entre os resíduos. (A) As somas progressivas dos valores de energia em cada dinâmica de interação da PD-L1 com a HC e a LC do anticorpo estão especificadas pelas variações de cores “vermelho”, “laranja” e “magenta”, respectivamente. Para as dinâmicas da PD-L1 as cores variam entre “ciano”, “azul-aço” e “verde floresta” bem como seus respectivos valores de energia total ($E(t)$).



Fonte: Elaborada pelo autor.

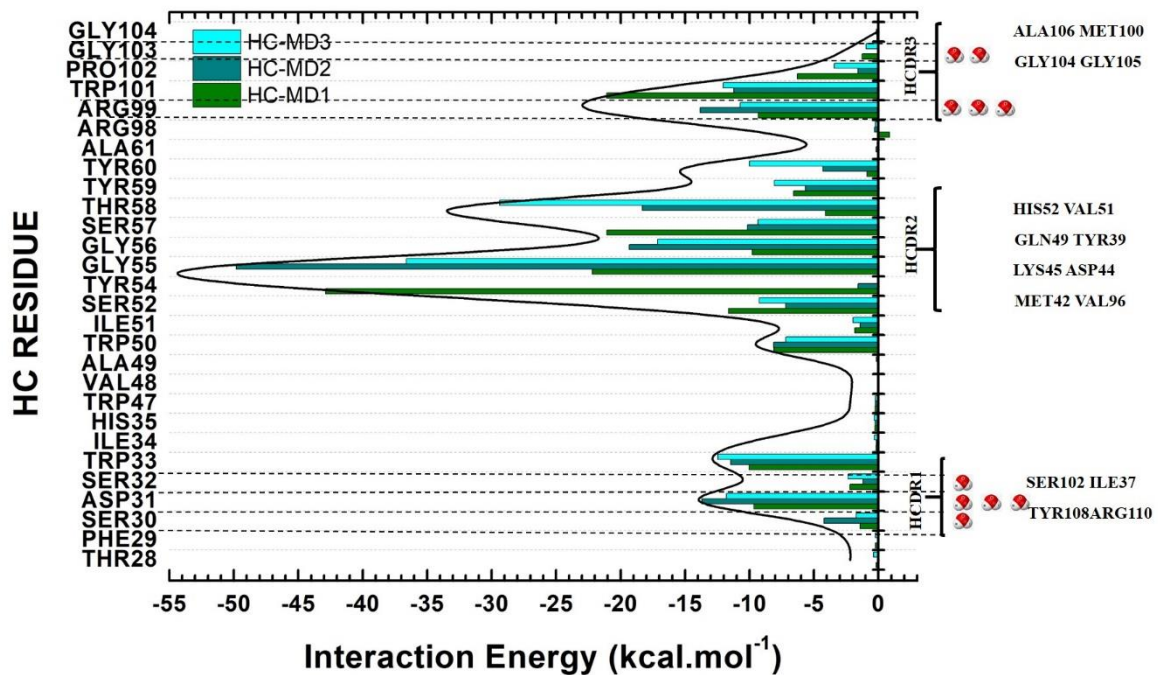
A descrição quântica indicou que as HCDRs e LCDRs são cruciais para a estabilidade das interações entre as cadeias e o antígeno do complexo PD-L1::Atezolizumabee. (Figura 5 e Figura 6). Além disso, os resultados dos cálculos também estão em concordância com as descrições prévias acerca da estrutura cristalina (PDB ID:5XXY), que indicaram interações importantes entre o Atezolizumabee e a HCDR1, HCDR2, HCDR3 e LCDR3 que são as regiões determinantes. (ZHANG et al.).

Figura 4: Energias de interação entre os resíduos da PD-L1::Atezolizumabe (LC). Descrição quântica dos principais agrupamentos energéticos do complexo PD-L1::Atezolizumabe. A região LCDR3 apontam os resíduos com maior energia de interação, à esquerda e quais resíduos do anticorpo estão interagindo à direita (LC) sendo assim, em concordância com os resultados da literatura (ZHANG et al.).



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 5: Energias de interação entre os resíduos da PD-L1::Atezolizumabe (HC). Descrição quântica dos principais agrupamentos energéticos do complexo PD-L1::Atezolizumabe. A região HCDR1, HCDR2, HCDR3 apontam os resíduos com maior energia de interação à esquerda e quais resíduos do antígeno estão interagindo, à direita (HC) sendo assim, em concordância com os resultados da literatura (ZHANG et al.).



Fonte: Elaborada pelo autor.

Os principais agrupamentos energéticos da cadeia leve do complexo PD-L1::Atezolizumabe, LCDR3 (Figura 5), apresentaram as seguintes energias de interação durante a evolução da dinâmica molecular ao longo do tempo: -31,09 kcal.mol⁻¹ na DM1, -26,89 kcal.mol⁻¹ na DM2, -50,64 kcal.mol⁻¹ na DM3. A soma dessas energias (-108,62 kcal.mol⁻¹), contribuindo com 83,87% com relação a interação energética total, em concordância com estudos anteriores acerca do complexo estrutural PD-1::PD-L1 (SUN et al., 2018). A descrição energética obtida através dos cálculos quânticos permitiu identificar os resíduos PRO95, HIS94, TYR93 e LEU92 como sendo os principais componentes de seus respectivos agrupamentos energéticos da cadeia leve (LC) (FIGURA 5), essenciais para as interações de (LCDR3) (Figura 5) conforme estudos obtidos para a mesma estrutura (ZHANG et al.). Ademais, uma ressalva para alguns resíduos poucos energéticos que tiveram contribuições modestas dos quais foram THR31, SER30 e VAL29. (Apêndice A e Apêndice B). Para cadeia pesada foi observado nos agrupamentos HCDR1, HCDR2, HCDR3 PD-L1::Atezolizumabe (Figura 6), possuindo energias de interação para cada dinâmica de -166,29 kcal.mol⁻¹ para a DM1, -154,68 kcal.mol⁻¹ para DM2 e -156,62 kcal.mol⁻¹. A soma dessas energias (-477,59 kcal.mol⁻¹) correspondente a 40,28% com relação a energia total. Os cálculos quânticos indicaram os resíduos GLY55, TYR54E THR58 como componentes

fundamentais dos aglomerados HCDR2 que é a região que existem os resíduos mais interagens conforme os resultados obtidos após o cálculo quântico. Para a HCDR1 os principais resíduos foram TRP101, ARG99 e ARG98 e para HCDR3 TRP33, ASP31 E SER30. (Apêndice A e Apêndice B). Assim, após os resultados é possível constatar que estas regiões são quase totalmente responsáveis pela atração entre a PD-L1 e a cadeia pesada.

3.3. Interações na interface do complexo PD-L1/Atezolizumabe

Após o processo da triplicada de dinâmica molecular, foram detectadas uma média de 32,3 interações hidrofóbicas na interface do complexo PD-L1::Atezolizumb, das quais duas foram em cada uma das cadeias leve (LC) com o antígeno das DM1, DM2 e DM3, totalizando seis. Já om a HC foram no total de 33 interações, indicando uma prevalência maior nessa região. Os resíduos HIS94, ALA34 tiveram maior predominância nos contatos hidrofóbicos na LC, conforme ilustrado nas (Tabelas 1 a 3) para a HC foi possível constatar maior predominância nos contatos hidrofóbicos a GLY55, TRP33, TYR59 dentre outros que conforme mostrado nas figuras (Figuras 8, 10, 12) e nas (Tabelas 4 a 6).

Tabela 1: Tabela de interação entre o Resíduo do anticorpo Atezolizumabee e antígeno (PD-L1) da cadeia pesada LC, dados obtidos após a Dinâmica molecular 1.

Interação	Resíduo Atezolizumabe	Atez-Cadeia	Resíduo da PD-L1	Distância (Å)	
Hidrofóbica	SER30	Leve	GLN30	DM1	
	TYR91	Leve	GLY104	DM1	
	LEU92	Leve	GLN30	DM1	
	LEU92	Leve	ALA35	DM1	
	HIST94	Leve	HIS52	DM1	
	HIST94	Leve	ELE37	DM1	
Ligação de Hidrogênio	SER30 (OG)	Leve	GLN30 (NE2)	DM1	3.04

Tabela 2: Tabela de interação entre o Resíduo do anticorpo Atezolizumabee e antígeno (PD-L1) da cadeia pesada LC, dados obtidos após a Dinâmica molecular 2.

Interação	Resíduo Atezolizumabe	Atez-Cadeia	Resíduo da PD-L1	Distância (Å)
Hidrofóbica	HIST94	Leve	ELE37	DM2
	HIST94	Leve	ALA35	DM2
	LEU92	Leve	TYR103	DM2

	LEU92	Leve	ALA35	DM2	
	TYR91	Leve	GLY104	DM2	
Ligação de Hidrogênio	HIST94 (NE2)	Leve	ALA35 (O)	DM2	3.02

Tabela 3: Tabela de interação entre o Resíduo do anticorpo Atezolizumabee e antígeno (PD-L1) da cadeia pesada LC, dados obtidos após a Dinâmica molecular 3.

Interação	Resíduo Atezolizumabee	Atez-Cadeia	Resíduo da PD-L1		Distância (Å)
Hidrofóbica	TYR91	Leve	GLY104	DM3	
	LEU92	Leve	GLY104	DM3	
	LEU92	Leve	TYR103	DM3	
	HIS94	Leve	ALA35	DM3	
	HIS94	Leve	ILE37	DM3	
	LEU92	Leve	ALA35	DM3	
	HIS94	Leve	ILE37	DM3	
	HIS94	Leve	ALA34	DM3	
	TRY93	Leve	ALA34	DM3	
TRY93	Leve	ASP32	DM3		
Ligação de Hidrogênio	HIS94(O)	Leve	ALA34(N)	DM3	2.92

Tabela 4: Tabela de interação entre o Resíduo do anticorpo Atezolizumabee e antígeno (PD-L1) da cadeia pesada HC, dados obtidos após a Dinâmica molecular 1.

Interação	Resíduo Atezolizumabee	Atez-Cadeia	Resíduo da PD-L1		Distância (Å)
Hidrofóbica	ASP31	Pesada	TYR108	DM1	
	TRP33	Pesada	MET100	DM1	
	TRP50	Pesada	ILE37	DM1	
	TRP50	Pesada	TYR39	DM1	
	SER52	Pesada	GLU41	DM1	
	TYR54	Pesada	ARG98	DM1	
	TRY54	Pesada	ASP44	DM1	
	TRY54	Pesada	GLU43	DM1	
	TRY54	Pesada	GLU41	DM1	
	TRY54	Pesada	MET42	DM1	
	TRY54	Pesada	VAL96	DM1	
	GLY55	Pesada	ASP44	DM1	
	GLY55	Pesada	GLU41	DM1	
	GLY55	Pesada	LYS45	DM1	
	GLY55	Pesada	MET42	DM1	
	GLY56	Pesada	ASN46	DM1	
	GLY56	Pesada	GLU41	DM1	
	SER57	Pesada	ASN46	DM1	
	SER57	Pesada	GLU41	DM1	

SER57	Pesada	ASN46	DM1		
THR58	Pesada	TYR39	DM1		
THR58	Pesada	VAL51	DM1		
THR58	Pesada	VAL59	DM1		
TYR60	Pesada	VAL59	DM1		
ARG99	Pesada	ALA106	DM1		
ARG99	Pesada	GLY105	DM1		
ARG99	Pesada	GLY104	DM1		
TRP101	Pesada	ALA106	DM1		
TRP101	Pesada	GLY105	DM1		
PRO102	Pesada	GLY105	DM1		
PRO102	Pesada	GLY104	DM1		
GLY103	Pesada	GLY104	DM1		
ARG110	Pesada	ASP31	DM1		
<hr/>					
	ARG99	Pesada	GLY104	DM1	3.77
	ASP31	Pesada	ARG98	DM1	2.88
	TRP101	Pesada	ALA106	DM1	3.00
	TYR54	Pesada	ASP44	DM1	3.77
	GLY55	Pesada	ASN46	DM1	2.99
	GLY55	Pesada	GLU41	DM1	2.80
Ligação de Hidrogênio	GLY56	Pesada	GLU41	DM1	2.99
	SER57	Pesada	GLU41	DM1	2.54
	SER52	Pesada	GLU41	DM1	2.57
	THR58	Pesada	GLN49	DM1	2.76
	TRP50	Pesada	TYR39	DM1	2.89
	TYR59	Pesada	HIS52	DM1	2.89

Tabela 5: Tabela de interação entre o Resíduo do anticorpo Atezolizumabee e antígeno (PD-L1) da cadeia pesada HC, dados obtidos após a Dinâmica molecular 2.

Interação	Resíduo Atezolizumabee	Atez-Cadeia	Resíduo da PD-L1		Distância (Å)
	ASP31	Pesada	TYR108	DM2	
	ASP31	Pesada	ARG98	DM2	
	TRP33	Pesada	MET100	DM2	
Hidrofóbica	TRP50	Pesada	TYR39	DM2	
	TRP50	Pesada	ILE37	DM2	
	TYR54	Pesada	ARG98	DM2	
	TYR54	Pesada	VAL96	DM2	
	TYR54	Pesada	ASP44	DM2	
	TYR54	Pesada	GLU41	DM2	
	TYR54	Pesada	MET42	DM2	
	TRY54	Pesada	GLU43	DM2	
	GLY55	Pesada	ASP44	DM2	
	GLY55	Pesada	GLU41	DM2	
	GLY55	Pesada	LYS45	DM2	

	GLY55	Pesada	MET42	DM2	
	GLY56	Pesada	ASN46	DM2	
	GLY56	Pesada	GLU41	DM2	
	SER57	Pesada	ASN46	DM2	
	SER57	Pesada	GLU41	DM2	
	SER57	Pesada	ASN46	DM2	
	THR58	Pesada	TYR39	DM2	
	THR58	Pesada	VAL51	DM2	
	THR58	Pesada	VAL59	DM2	
	TYR60	Pesada	VAL59	DM2	
	ARG99	Pesada	ALA106	DM2	
	ARG99	Pesada	GLY105	DM2	
	ARG99	Pesada	GLY104	DM2	
	TRP101	Pesada	ALA106	DM2	
	TRP101	Pesada	GLY105	DM2	
	PRO102	Pesada	GLY105	DM2	
	PRO102	Pesada	GLY104	DM2	
	GLY103	Pesada	GLY104	DM2	
	ARG110	Pesada	ASP31	DM2	
	<hr/>				
	ARG99(NH2)	Pesada	GLY104(O)	DM2	2.75
	ASP31(NH1)	Pesada	ARG98(NH1)	DM2	2.82
	TRP101(O)	Pesada	ALA106(N)	DM2	3.06
	TYR54(O)	Pesada	ASP44(N)	DM2	2.78
	SER57(N)	Pesada	GLU41(O)	DM2	2.54
Ligação de Hidrogênio	SER52(O)	Pesada	GLU41(O)	DM2	2.57
	GLY56(N)	Pesada	GLU41(O)	DM2	2.76
	TRP50(N)	Pesada	TYR39(O)	DM2	2.89
	SER57(O)	Pesada	GLU41(O)	DM2	2.89
	ASP31(O)	Pesada	ARG110(NH2)	DM2	2.89

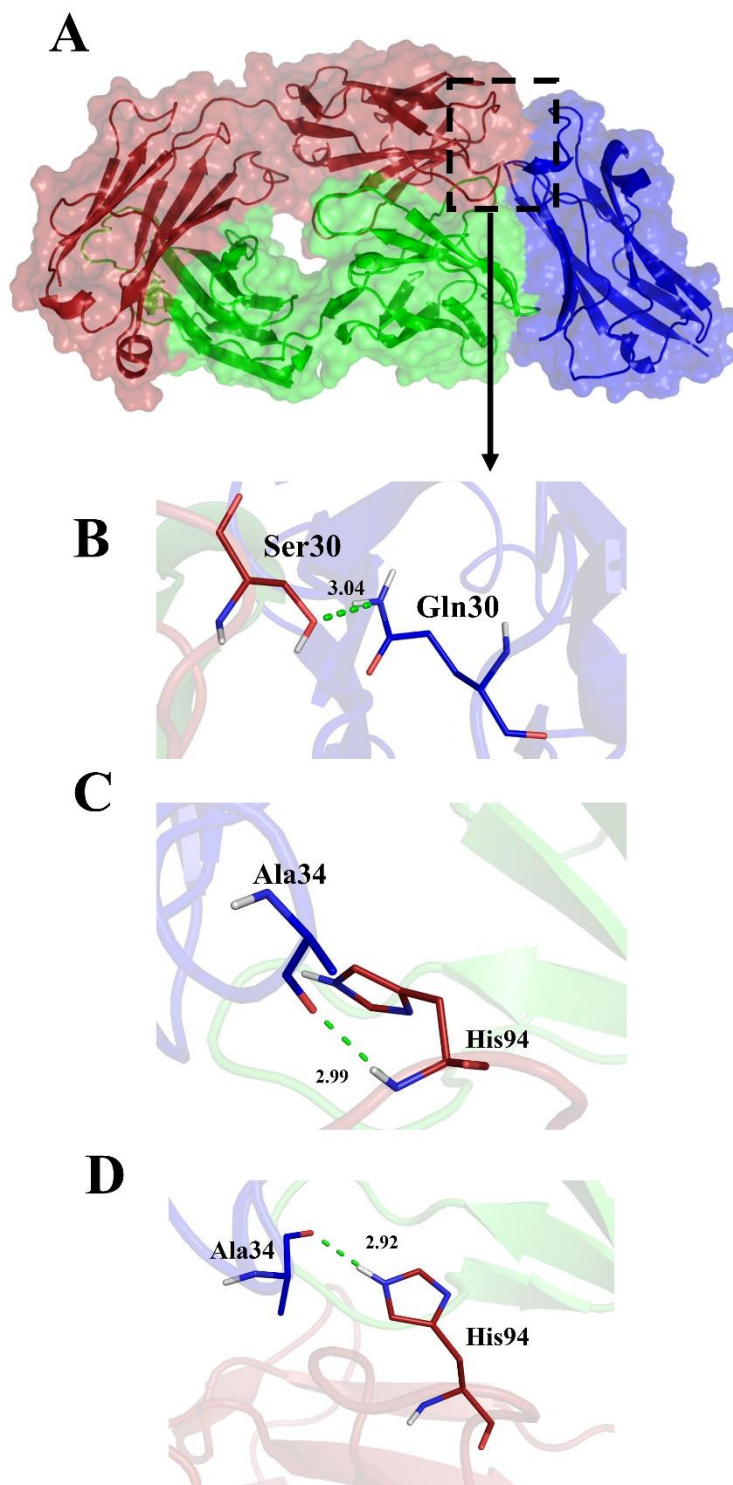
Tabela 6: Tabela de interação entre o Resíduo do anticorpo Atezolizumabee e antígeno (PD-L1) da cadeia pesada HC, dados obtidos após a Dinâmica molecular 3.

Interação	Resíduo Atezolizumabee	Atez-Cadeia	Resíduo da PD-L1	Distância (Å)
	TRP33	Pesada	MET100	DM3
	ASP33	Pesada	ILE37	DM3
	TRP50	Pesada	TYR39	DM3
Hidrofóbica	SER52	Pesada	MET100	DM3
	TRP52	Pesada	GLU41	DM3
	TYR54	Pesada	ARG98	DM3
	TYR54	Pesada	VAL61	DM3
	TYR54	Pesada	GLU41	DM3
	TYR54	Pesada	MET42	DM3
	GLY55	Pesada	LYS45	DM3

GLY55	Pesada	GLU41	DM3		
GLY56	Pesada	VAL61	DM3		
GLY56	Pesada	GLU41	DM3		
SER57	Pesada	GLU41	DM3		
SER57	Pesada	ASN46	DM3		
SER57	Pesada	TYR39	DM3		
SER57	Pesada	GLU41	DM3		
THR58	Pesada	GLN49	DM3		
TYR59	Pesada	HIS52	DM3		
THR69	Pesada	GLN62	DM3		
THR74	Pesada	ASP44	DM3		
THR58	Pesada	VAL51	DM3		
THR58	Pesada	VAL59	DM3		
TYR60	Pesada	VAL59	DM3		
ARG99	Pesada	ALA106	DM3		
ARG99	Pesada	GLY105	DM3		
ARG99	Pesada	GLY104	DM3		
TRP101	Pesada	ALA106	DM3		
TRP101	Pesada	GLY105	DM3		
PRO102	Pesada	GLY105	DM3		
PRO102	Pesada	GLY104	DM3		
<hr/>					
	THR74(O)	Pesada	ASP44(O)	DM3	2.84
	TRP50(NH2)	Pesada	TYR39(O)	DM3	2.75
	ARG99(NH2)	Pesada	GLY104(O)	DM3	2.75
	ARG99(NH2)	Pesada	GLY104(O)	DM3	2.75
	ASP31(NH1)	Pesada	ARG98(NH1)	DM3	2.82
	TRP101(O)	Pesada	ALA106(N)	DM3	3.06
	TYR54(O)	Pesada	ASP44(N)	DM3	2.78
	SER57(N)	Pesada	GLU41(O)	DM3	2.54
Ligação de Hidrogênio	SER52(O)	Pesada	GLU41(O)	DM3	2.64
	GLY56(N)	Pesada	GLU41(O)	DM3	2.76
	TRP50(N)	Pesada	TYR39(O)	DM3	2.89
	SER57(O)	Pesada	GLU41(O)	DM3	2.89
	ASP31(O)	Pesada	ARG110(NH2)	DM3	2.89
<hr/>					

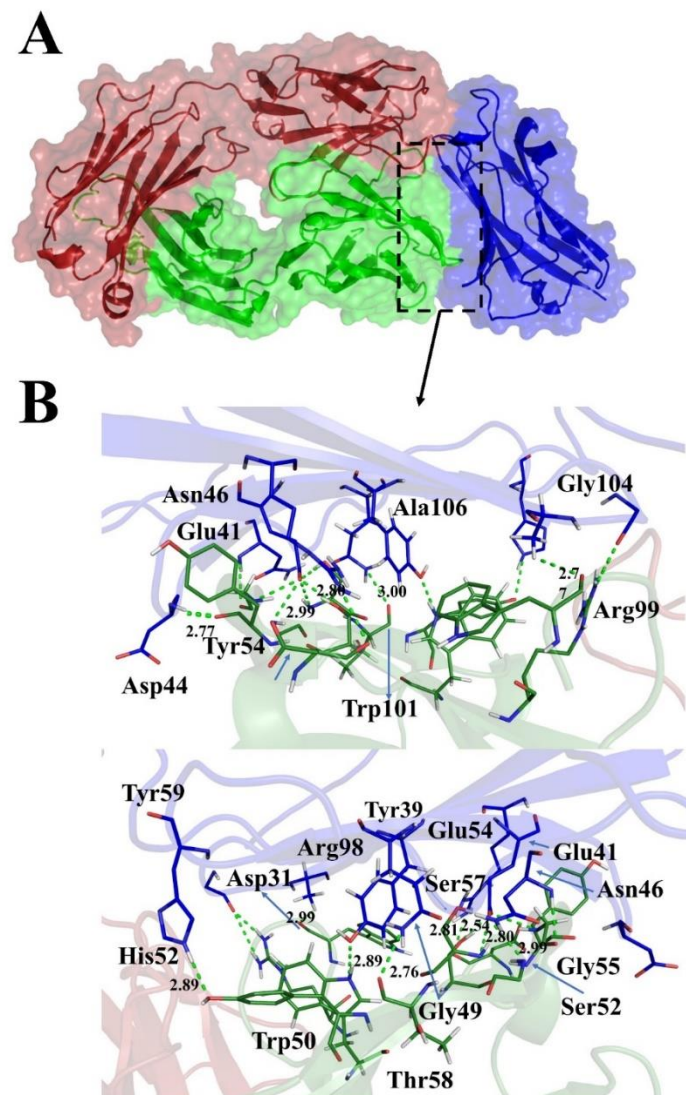
As ligações de hidrogênio estão ilustradas na figuras (7 a 9) de cada dinâmica simulada para a cadeia da pesada do sistema. Conforme os cálculos obtidos após a dinâmica molecular é possível constatar os principais resíduos com suas respectivas distâncias.

Figura 7: Ilustração das ligações de hidrogênios encontradas na interface de contato do complexo. (A) Visão geral do complexo PD-L1::Atezolizumabe após a dinâmica molecular 1. HC, LC e PD-L1, estão indicados em vermelho, azul e verde, respectivamente. (B-D) Representação em 3D das ligações de hidrogênio entre os resíduos da LC (vermelho) e do PD-L1 (azul).



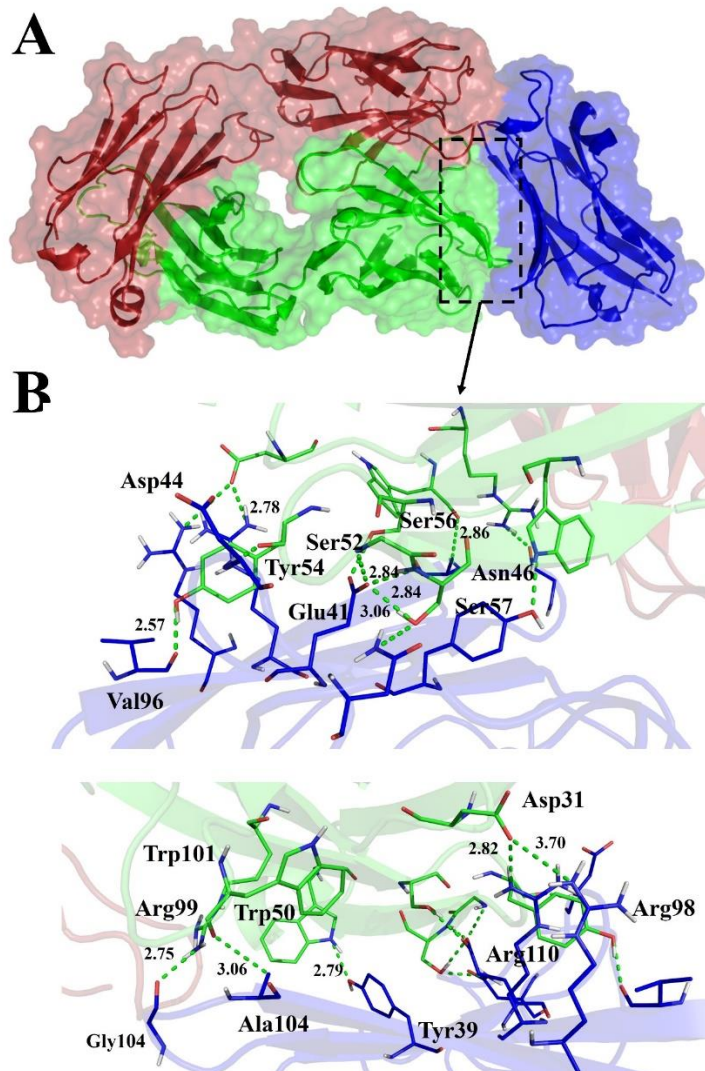
Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 8: Ilustração das ligações de hidrogênios encontradas na interface de contato do complexo. (A) Visão geral do complexo PD-L1::Atezolizumabe após a dinâmica molecular 1. HC, LC e PD-L1, estão indicados em vermelho, azul e verde, respectivamente. (B-D) Representação em 3D das ligações de hidrogênio entre os resíduos da HC (verde) e do PD-L1 (azul).



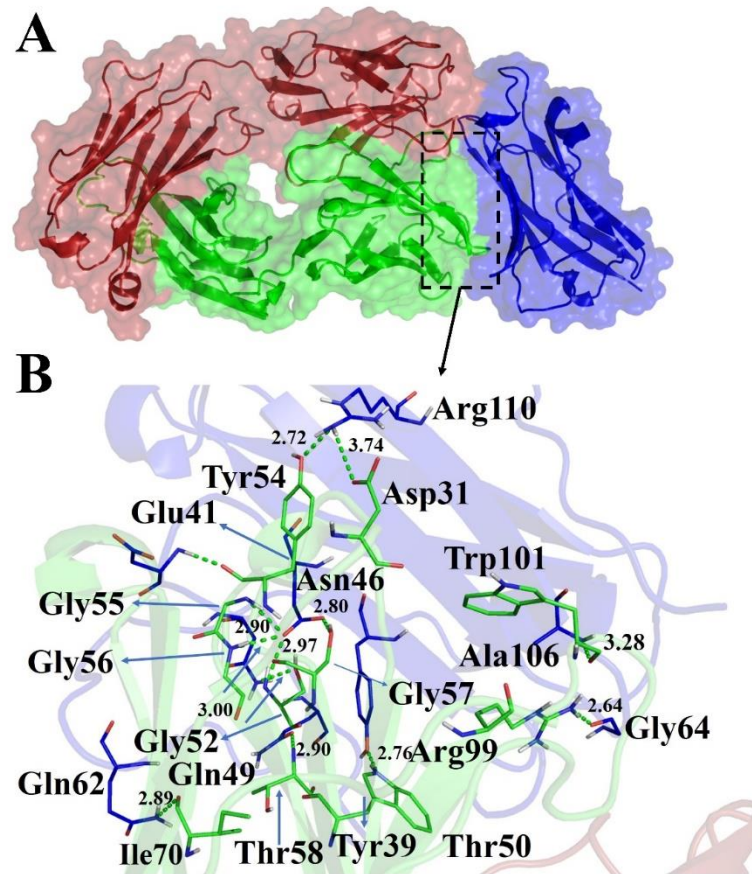
Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 9: Ilustração das ligações de hidrogênios encontradas na interface de contato do complexo. (A) Visão geral do complexo PD-L1::Atezolizumabe após a dinâmica molecular 2. HC, LC e PD-L1, estão indicados em vermelho, azul e verde, respectivamente. (B-D) Representação em 3D das ligações de hidrogênio entre os resíduos da LC (vermelho) e do PD-L1 (azul).



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 10: Ilustração das ligações de hidrogênio encontradas na interface de contato do complexo. (A) Visão geral do complexo PD-L1::Atezolizumabe após a dinâmica molecular 3. HC, LC e PD-L1, estão indicados em vermelho, azul e verde, respectivamente. (B-D) Representação em 3D das ligações de hidrogênio entre os resíduos da LC (vermelho) e do PD-L1 (azul).



Fonte: elaborada pelo autor.

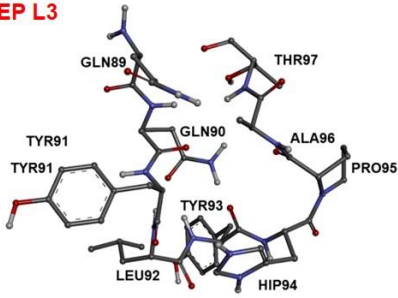
É possível constatar uma relação direta entre o número de interações e os valores de energia de interação calculados. Isso pode ser observado ao comparar as quantidades de interações com os valores de energia de interação nas interfaces das cadeias leve (LC) e HC pesada do sistema PD-L1::Atezolizumabe. A cadeia pesada possui o maior número de interações e os menores valores de energia de interação, sendo assim com uma maior probabilidade de gerar peptídeos para uma possível inibição ou bloqueio da PD-L1.

3.4. Peptídeos baseados em anticorpos

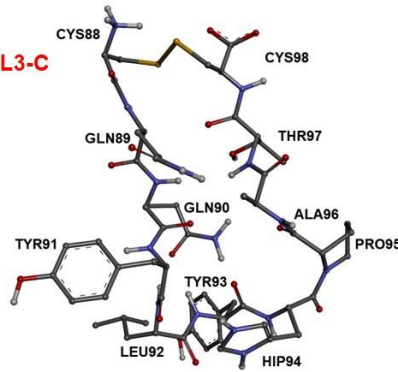
Os agrupamentos com maiores contribuições energéticas foram primordiais para o desenho dos peptídeos. Os peptídeos derivados das regiões HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1 e LCDR3 do PD-L1::Atezolizumabe foram nomeados PEP L3, PEP L3-C, PEP H1, PEP H1-C, PEP H2, PEP H2-C, PEP H3 e PEP H3-C respectivamente (Figura 9). O peptídeo PEP-L3 é composto pelos resíduos CYS88 à CYS98 da cadeia leve do (LC) (Figura 17 A). O conjunto de resíduos que vai da ARG99 à TYR107 da HC constituem o PEP H3 (Figura 17-B). O terceiro peptídeo do complexo, PEP H2, é constituído por ALA49 à TYR60 da cadeia pesada (Figura 9-C). A sequência peptídica do PEP H1 ALA24 à HIS35 GLN89 a THR97 (Figura 9-D). O PEP L3-C é formado pela sequência de resíduos que vai da CYS88 à CYS98 da leve (Figura 17-E). O peptídeo PEP H3-C é constituído pelos resíduos CYS97 A CYS99 também pertencente a cadeia pesada. (Figura 9-G). Para o H2-C os resíduos de CYS48 à CYS61 da cadeia pesada (Figura 9-H). Por fim, o H1-C indicado na (Figura 9-I) composto pelos resíduos CYS23 a CYS36. É válido destacar que as cisteínas iniciais e finais dos peptídios cíclicos (-C) foram adicionados para a formação de ponte de dissulfeto e a consequente ciclização dos peptídeos lineares, ou seja, elas não fazem parte da sequência original do Atezilozumabe.

Figura 11: Peptídeos desenhados a partir das informações obtidas utilizando bioquímica quântica. Peptídeos PEP-L3, PEP L3-C, PEP H1-C, PEP H2-C, PEP H3-C, PEP H1, H2 e H3 derivados dos agrupamentos HCDR1, HCDR2 e HCDR3 do anticorpo, respectivamente. (A-J). Todos formados pelos agrupamentos de resíduos mais energéticos das regiões LCDR3, HCDR1, HCDR2 e HCDR3.

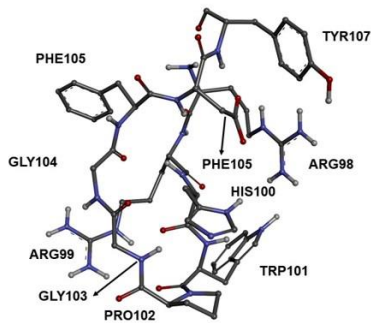
A
PEP L3



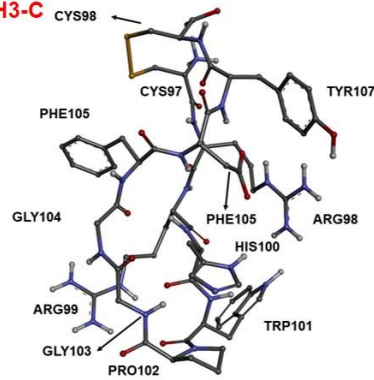
F
PEP L3-C



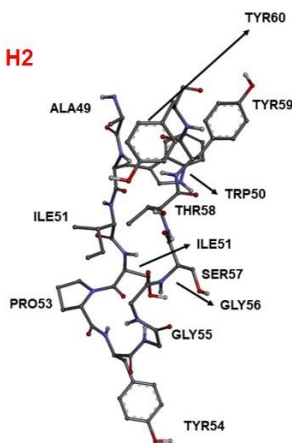
B
PEP H3



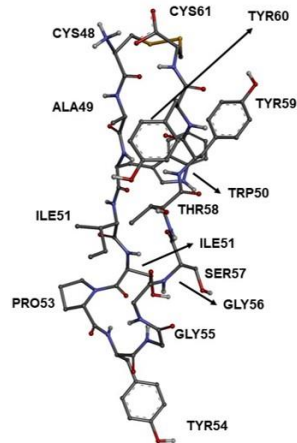
G
PEP H3-C



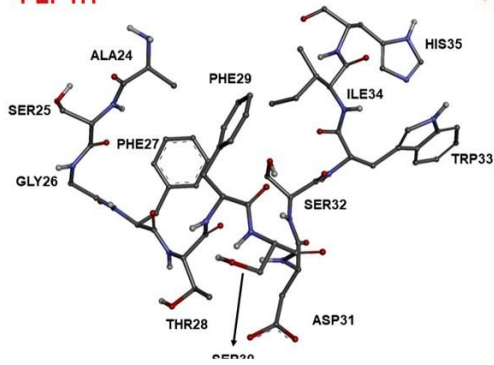
C
PEP H2



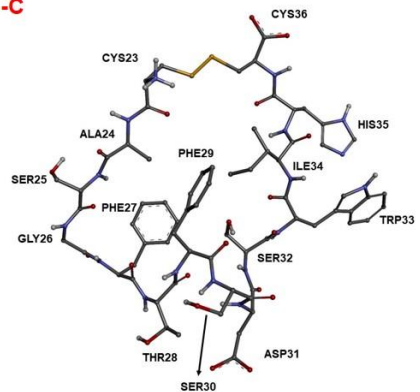
H
PEP H2-C



D
PEP H1

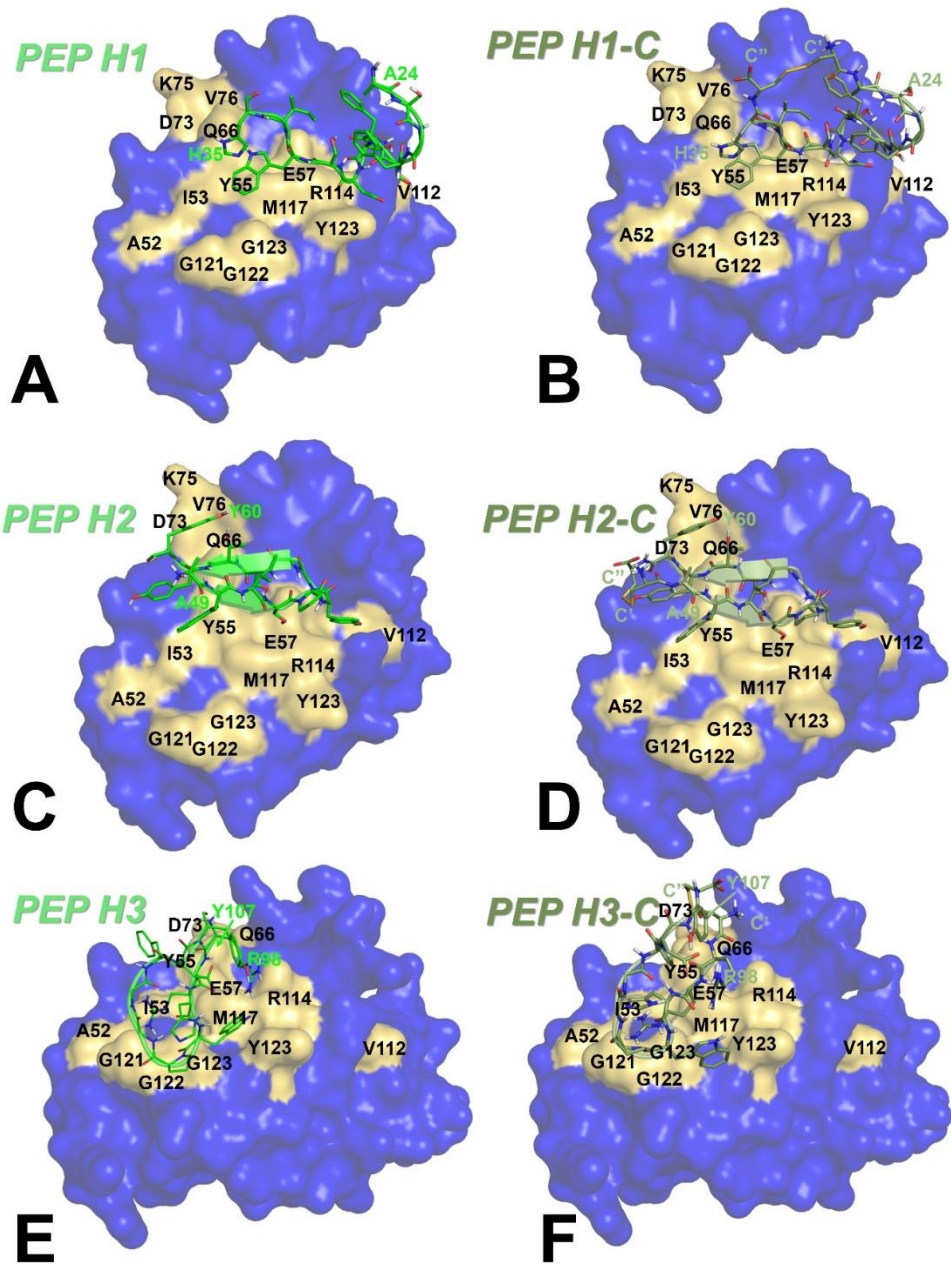


I
PEP H1-C



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 12: Peptídeos desenhados a partir das informações obtidas utilizando bioquímica quântica na forma nuvem de densidade. Peptídeos PEP-L3, PEP L3-C, PEP H1-C, PEP H2-C, PEP H3-C, PEP H1, H2 e H3 derivados dos agrupamentos HCDR1, HCDR2 e HCDR3 do anticorpo, respectivamente. (A-J). Todos formados pelos agrupamentos de resíduos mais energéticos das regiões LCDR3, HCDR1, HCDR2 e HCDR3.



Fonte: elaborada pelo autor.

3.5 Análises de resistência proteolítica, estabilidade e antigenicidade

A discreta instabilidade estrutural dos anticorpos como sua alta susceptibilidade à proteólise são tarefas consideráveis desafiadoras para desenvolvimento de fármacos e tratamentos baseados na projeção dos peptídeos.(AMARAL et al., 2020). Devido a esse fato, vias de administração invasivas, como a subcutânea e a intravenosa, são comumente utilizadas nesse tipo de tratamento, porém com efeitos colaterais indesejados (AMARAL et al., 2020). A maioria dos peptídeos não se mostram em boa eficácia para serem ministrados via oral, pois podem apresentar potencial tóxico, hemolítico ou alérgico. Uma solução seria desenvolver tratamentos menos invasivos, mais resistentes à proteólise, com efeitos semelhantes às dos anticorpos e que apresentem baixa alergenicidade. (SOUZA et al., 2022)

As cadeias dos anticorpos apresentaram alta susceptibilidade à digestão proteolítica por pepsina (pH = 1,3 e pH > 2,0), tripsina e quimotripsina. Todas as sequências dos peptídeos derivados dos anticorpos mostraram alta resistência à degradação por pepsina (pH = 1,3) e tripsina, embora tenham apresentada uma sensibilidade moderada à pepsina em pH > 2,0 e quimotripsina. Além disso, a maioria dos peptídeos analisados não apresentaram susceptibilidade, mesmo que de forma mínima, à pepsina (pH = 1,3 e pH > 2,0), tripsina ou quimotripsina conforme mostrado na (Tabela 1). Os peptídeos com o maior número de sítios alvos de clivagem pela pepsina (pH > 2,0) foram os PEP H1, PEP H2, PEP H1-C e PEP H2-C, todos com sete sítios. O maior número de sítios susceptíveis à quimotripsina também foi detectado em, PEP H1, PEP H1-C, PEP H2-C e PEP H2, com seis pontos de clivagem em cada. Dessa forma quanto maior o número, mais susceptível a sequência à ação da protease.

Tabela 7: Descrição da resistência proteolítica do PD-1::Atezolizumabe e de seus peptídeos derivados.

Biomolécula	Sequência de aminoácidos ¹	Pepsina (pH 1,3) ²	Pepsina (pH > 2,0) ²	Tripsina ²	Quimo-tripsina ²
PEP-L3	QQYLYHPAT	2	3	0	3
PEP-H1	ASGFTFSDSWIH	4	6	0	4
PEP-H2	AWISPYGGSTYY	0	6	0	4
PEP-H3	RRHWPGGFDY	2	4	1	2
PEP-L3-C	CQQYLYHPATC	2	3	0	2
PEP-H1-C	CASGFTFSDSWIHC	4	6	0	4
PEP-H2-C	CAWISPYGGSTYYC	0	6	0	4
PEP-H3-C	CRRHWPGGFDYC	2	4	1	2

Fonte: Elaborada pelo autor.

Notas: (1) Sequências de aminoácidos dos peptídeos derivados do PD-L1::Atezolizumabee. (2) As quantidades de sítios de clivagem foram calculados usando o servidor PeptideCutter (http://web.expasy.org/peptide_cutter/).

Tabela 8: Caracterização de algumas propriedades Físico-Química

Peptídeo	Sequências	pI ¹	Molecular Peso ¹	Tm index ²	Hydrophobicity ratio ³	Net charge ³
PEP-L3	QQYLYHPAT	5,52	1094,42	14,12	0,22	14,12
PEP-H1	ASGFTFSDSWIH	5,08	1354,44	8,02	0,42	-0,75
PEP-H2	AWISPYGGSTYY	5,57	1364,48	-0,39	0,25	0
PEP-H3	RRHWPGGFDY	8,75	1290,41	-6,51	0,2	1,25
PEP-L3-C	CQQYLYHPATC	6,72	1326,51	11,84	0,36	0,25
PEP-H1-C	CASGFTFSDSWIHC	5,08	1560,72	11,23	0,5	-0,75
PEP-H2-C	CAWISPYGGSTYY C	5,51	1570,75	-1,39	0,36	0

Fonte: elaborada pelo autor

Os peptídeos obtidos após as simulações e os cálculos quânticos, acerca da estabilidade e antigenicidade foi constatado que o PEP H2 é hemolítico e não tóxico, já o PEP H2-C é hemolítico e tóxico. O PEP H1 é não hemolítico e tóxico, as sequências resultaram que os PEP H3 e PEP L3-C são não hemolítico e não tóxico assim como o PEP L3 e o PEP H3-C (Tabela 9).

Tabela 9: Detalhamento acerca da estabilidade e antigenicidade dos peptídeos e derivados.

Peptide	Antigenic Determinants ¹	Hemolytic Potential ²	Toxin Prediction ³
PEP-H1	0	non-hemolytic	toxic
PEP-H2	0	hemolytic	non-toxic
PEP-H3	0	non-hemolytic	non-toxic
PEP-L3-C	0	non-hemolytic	non-toxic
PEP-H1-C	0	non-hemolytic	toxic
PEP-H2-C	0	hemolytic	toxic
PEP-H3-C	0	non-hemolytic	non-toxic
PEP-L3	0	non-hemolytic	non-toxic
PEP-H1	0	non-hemolytic	toxic

Notas: (3) Teste de antigenicidade e estabilidade obtidos por: <https://server.wei-group.net/ToxIBTL/ProcessServlet> e <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/38/6/1514/6499265>

Fonte: Elaborada pelo autor.

Atualmente existem outros peptídeos que foram projetados para atuar no mesmo sistema PD-1/PD-L1 e também foram testados *in vitro* e *in silico* mostraram resultados promissores na atuação da inibição da PD-L1 (WANG et al., 2019).

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, foram abordadas diversas propriedades fundamentais dos complexos PD-L1::Atezolizumabe através de descrições moleculares com cálculo da dinâmica molecular e quânticas através do DFT considerando as cadeias proteicas como fragmentos de aminoácidos com o intuito de obter os valores de energia de interação locais (resíduo:resíduo) entre as cadeias leve e pesada do anticorpo. Os resultados das simulações revelaram novas interações associadas aos contatos nas interfaces de interação dos dois sistemas estudados (PD-1::PD-L1). Com base nisso, foram propostos peptídeos cíclicos utilizando os agrupamentos indicados pela pelos resultados bioquímica quântica. Diante desses resultados, espera-se que esses peptídeos, sejam agregados em alguns testes e funcionem como benéficos: maior afinidade de ligação e especificidade pela PD-L1::Atezolizumabe do que os anticorpos, resistência proteolítica, estabilidade, baixa antigenicidade. O uso desses peptídeos surge como uma alternativa promissora para serem novos candidatos à drogas no tratamento de alguns tipos de câncer em especial o de pulmão, pois eles são estáveis, e com uma estrutura bem definida. É importante destacar que futuros ensaios in vitro e in vivo devem ser feitos para comprovar a capacidade inibitória dos peptídeos e a possível melhora da inibição da PD-L1 em células cancerígenas.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, M. J. *et al.* Gromacs: high performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. **SoftwareX**, v. 1–2, p. 19–25, 2015.
- AMARAL, J. L. *et al.* Quantum biochemistry in cancer immunotherapy: new insights about CTLA-4/ipilimumab and design of ipilimumab-derived peptides with high potential in cancer treatment. **Molecular Immunology**, v. 127, p. 203–211, nov. de 2020.
- BAGCHI, S.; YUAN, R.; ENGLEMAN, E. G. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. **Annual Review of Pathology: mechanisms of Disease**, v. 16, p. 223–249, 2021.
- BEST, R. B. *et al.* Optimization of the additive CHARMM all-atom protein force field targeting improved sampling of the backbone ϕ , ψ and side-chain χ_1 and χ_2 Dihedral Angles. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 8, n. 9, p. 3257–3273, 2012.
- BREMER, C. Molecular Targets. *In: Encyclopedia of Diagnostic Imaging*, p. 1154–1155, 2008.
- BUSSI, G.; DONADIO, D.; PARRINELLO, M. Canonical sampling through velocity rescaling. **Journal of Chemical Physics**, v. 126, n. 1, 2007.
- ESSMANN, U. *et al.* A smooth particle mesh Ewald method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 103, n. 19, p. 8577–8593, 1995.
- GUO, Y. *et al.* Molecular mechanism of small-molecule inhibitors in blocking the pd-1/ pd-11 pathway through pd-11 dimerization. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, 2021.
- HESS, B. *et al.* LINCS: A Linear Constraint Solver for molecular simulations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 18, n. 12, p. 1463–1472, 1997.
- HOSPITAL, A. *et al.* Molecular dynamics simulations: advances and applications. **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 37–47, 2015.
- LIANG, J. *et al.* Approaching the Dimerization Mechanism of Small Molecule Inhibitors Targeting PD-L1 with Molecular Simulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, 2023.
- LINDORFF-LARSEN, K. *et al.* Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field. **Proteins: structure, Function and Bioinformatics**, v. 78, n. 8, p. 1950–1958, 2010.
- LIU, H. *et al.* Discovery of low-molecular weight anti-PD-L1 peptides for cancer immunotherapy. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 7, n. 1, p. 1–14, 2019.
- MARTÍNEZ-ROSELL, G.; GIORGINO, T.; DE FABRITIIS, G. Iay Molecule Protein Prepare: a web application for protein preparation for molecular dynamics simulations. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 57, n. 7, p. 1511–1516, 2017.
- MORAIS, P. A. *et al.* The urokinase plasminogen activator binding to its receptor: a

quantum biochemistry description within an in/homogeneous dielectric function framework with application to uPA-uPAR peptide inhibitors. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 22, n. 6, p. 3570–3583, 2020.

MOTA, K. B. *et al.* A quantum biochemistry model of the interaction between the estrogen receptor and the two antagonists used in breast cancer treatment. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1089, p. 21–27, 2016.

MURRELL, J. N. **Molecular dynamics**. *Nature*, v. 278, n. 5704, p. 585–586, 1979.

OLAYA-CASTRO, A. *et al.* Efficiency of energy transfer in a light-harvesting system under quantum coherence. **Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics**, v. 78, n. 8, p. 1–7, 2008.

PATEL, S. P.; KURZROCK, R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. American Association for Cancer Research Inc., 2015. 847–856p.
ROMAN, A. L.; MARK, B. S. LigPlot+: multiple Ligand-Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, p. 2778–2786, 2011.

SOBRAL, P. S. *et al.* Computational Approaches Drive Developments in Immune- Oncology Therapies for PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, 2023.

SOUZA, P. F. N. *et al.* ACE2-derived peptides interact with the RBD domain of SARS- CoV-2 spike glycoprotein, disrupting the interaction with the human ACE2 receptor. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 40, n. 12, p. 5493–5506, 2022.

SUN, X. *et al.* PD-11 nanobody competitively inhibits the formation of the PD-1/PD-11 complex: comparative molecular dynamics simulations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 7, 2018.

WALLACE, A. C.; LASKOWSKI, R. A.; THORNTON, J. M. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions The LIGPLOT program automatically generates schematic 2-D representations of protein-ligand complexes from standard Protein Data Bank file input. **Protein Engineering**, v. 8, n. 2, p. 127–134, 1995.

WANG, Y. *et al.* PD-1-targeted discovery of peptide inhibitors by virtual screening, molecular dynamics simulation, and surface plasmon resonance. **Molecules**, v. 24, n. 20, p. 1–15, 2019.

WATERHOUSE, A. *et al.* SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, v. 46, n. W1, p. W296–W303, 2018.

WU, M. *et al.* **Improvement of the anticancer efficacy of PD-1/PD-L1 blockade via combination therapy and PD-L1 regulation**. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022. v. 15, n. 37, p. 1–58.

ZHANG, Fei, *et al.* **Structural basis of the therapeutic anti-PD-L1 antibody atezolizumab**. *Oncotarget*, v. 8, n. 52, 2017, p. 90215-90224.

APÊNDICE A – DETALHAMENTO DO SUBSISTEMA LC::PD-L1

1. DETALHAMENTO QUÂNTICOS DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA LEVE DO ATEZOLIZUMABEE E A PD-L1 (DM1)

(Continua)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
GLN47	SER30	2.05975719	-3.5912367	0	0	HE22	OG
GLY121	LEU92	2.18956504	-1.89005852	0	0	HA2	HA
HIS69	HIS94	2.33074931	-3.12311463	0	0	HE1	O
ALA52	LEU92	2.33227297	-1.7890295	0	0	HB1	O
GLY121	TYR91	2.3649305	-1.41503385	0	0	O	HD2
GLN47	LEU92	2.5194443	-1.80157969	0	0	OE1	HD22
ILE54	HIS94	2.70614142	-2.35504304	0	0	HD1	CD2
TYR120	LEU92	3.01215701	-2.64620743	0	0	HD1	HD13
ALA52	TYR93	3.01602364	-2.33559025	0	0	HB2	HE1
ALA51	TYR93	3.02011588	-1.26317656	0	0	HB3	HE1
GLY122	TYR91	3.2243616	-0.34262017	0	0	N	HE2
GLY121	ALA32	3.43468706	-0.5170678	0	0	HA2	HB1
ALA52	HIS94	3.7056158	-0.84337273	0	0	HA	HD2
SER119	HIS94	3.75906867	-0.70092808	0	0	OG	HE2
HIS69	PRO95	3.8634173	-0.72351842	0	0	HE1	HD2
VAL68	HIS94	4.08560511	-0.76116899	0	0	HG21	HB1
GLY121	HIS94	4.24663407	-0.08408627	0	0	HN	HE2
ALA18	TYR49	4.58246628	-0.2516313	1	0	HB2	HE1
ALA51	HIS94	4.80877125	-0.50138007	0	0	O	HD2
GLY122	ALA32	4.98879802	-0.16001491	0	0	HN	HB1
GLN47	VAL29	5.03722069	-0.22213835	0	0	HE22	O
SER119	TYR91	5.05308976	0.28551681	0	0	HG1	HD2
ASP48	TYR93	5.13215506	-0.28990937	-1	0	HB1	OH
ASP49	TYR93	5.15734351	-0.16189744	-1	0	HB1	HE1
HIS69	TYR93	5.19123232	-0.52271539	0	0	HE1	HB2
TYR120	HIS94	5.22828651	-0.14369967	0	0	HA	HE2
GLN47	TYR93	5.25056429	-0.42984399	0	0	OE1	OH
ALA18	PHE53	5.30587347	-0.01631525	1	0	H2	HE2
GLY121	TYR93	5.35007134	-0.38278078	0	0	HA2	N
ALA51	LEU92	5.35111235	-1.06739361	0	0	O	O
GLY122	LEU92	5.36236869	-0.11357921	0	0	HN	HD11
LEU53	LEU92	5.38074357	0.10228404	0	0	N	O
LEU53	HIS94	5.43149102	-0.35579787	0	0	N	HD2
ASP48	LEU92	5.51062558	-0.17319261	-1	0	HN	HD22
GLY121	SER30	5.57474544	-0.10102902	0	0	HA1	HB2
GLN47	ALA32	5.66372385	-0.06275095	0	0	HE22	HB2
TYR120	TYR91	5.70291892	-0.54530573	0	0	C	O
ILE54	LEU92	5.72860474	-0.20833314	0	0	HG12	O
ALA123	TYR91	5.82547638	-0.14809224	0	0	HB3	HD2
ALA18	SER50	5.83962234	-0.31751979	1	0	HA	HB2
ALA52	TYR91	5.85168081	-0.06149593	0	0	HB1	O
ILE54	TYR93	5.88770066	-0.14746473	0	0	HD1	HA
SER119	LEU92	5.93873693	0.12173684	0	0	OG	HA
TYR120	ALA32	5.99917665	0.01882528	0	0	O	HB2
GLY121	VAL29	6.07076492	-0.07404612	0	0	HA1	O
ALA123	HIS94	6.09890245	-0.03388551	0	0	HB3	HE2
GLY122	TYR49	6.16132157	-0.0796937	0	0	HA2	HD1
GLN47	THR31	6.26333637	-0.07592865	0	0	HE22	N
TYR120	TYR93	6.27195309	-0.41352874	0	0	HE1	HE1
PHE19	TYR91	6.34163912	-0.08094872	0	0	HB1	HE2
ASP48	SER30	6.36353609	-0.03263049	-1	0	HN	HG1
ALA18	TYR91	6.39707607	-0.02572789	1	0	HA	HH
LEU53	TYR93	6.39981963	-0.09663646	0	0	N	HA
ALA51	GLN27	6.4067324	0.00564759	0	0	HB1	HE22
ILE54	TYR91	6.4144052	-0.10479408	0	0	HG12	O
LYS46	SER30	6.46007037	-0.264809	1	0	HB1	OG
LEU50	TYR93	6.57843546	0.12550189	0	0	C	HE1
GLY122	SER50	6.59966522	-0.05145578	0	0	HA2	HB2
ALA52	GLN27	6.6129424	-0.01568774	0	0	HB2	HE22
GLU45	SER30	6.64188226	0.04518068	-1	0	HB1	HB1

(Conclusão)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
LEU53	TYR93	6.94521885	-0.10165653	0	0	N	HA
GLY121	GLN90	6.9967568	-0.04769072	0	0	HA2	C
ALA52	SER30	7.10062477	-0.0200803	0	0	HB2	HB2
GLY122	THR31	7.1604034	-0.06839853	0	0	HN	HG1
ALA52	ALA96	7.21613335	-0.02823793	0	0	HB3	HB1
VAL55	HIS94	7.33000605	-0.08471378	0	0	HN	HE1
ILE54	PRO95	7.35468711	-0.06275095	0	0	HD3	HA
LYS46	LEU92	7.39411541	-0.04078812	1	0	O	HD12
PHE19	TYR91	7.44249166	-0.03702306	0	0	HB1	HE2
ALA18	SER50	7.4565783	-0.16629001	1	0	HA	OG
ALA52	VAL29	7.48078015	-0.03012045	0	0	HB2	HA
TYR120	ALA96	7.4967586	-0.03576804	0	0	O	HB1
GLY121	ALA34	7.51299838	-0.02447287	0	0	O	HB3
GLY121	ALA96	7.53662999	-0.02510038	0	0	HA2	HB1
PHE19	SER50	7.57407985	-0.0263554	0	0	HN	HB2
LEU50	TYR93	7.64555413	-0.00753011	0	0	C	HE1
ALA18	PHE53	7.65541611	-0.06024091	1	0	HB2	HE2
GLY121	GLN89	7.69501982	-0.00815762	0	0	HA2	HE22
ILE54	ALA96	7.71165881	-0.01631525	0	0	HG11	HB1
TYR120	GLN90	7.76641044	-0.09663646	0	0	O	OE1
PHE19	TYR49	7.77285623	-0.03514053	0	0	HN	HE1
VAL68	HIS94	7.8824427	-0.05459332	0	0	HG22	HB2
GLN47	VAL29	7.89443543	-0.04769072	0	0	HA	O
GLY121	HIS94	7.92730639	-0.0200803	0	0	N	HE2
GLN47	THR31	7.98734622	0.00313755	0	0	HA	HG1
PHE19	LEU92	7.9953114	-0.02761042	0	0	HE1	HD12

2. DETALHAMENTO QUÂNTICOS DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA LEVE DO ATEZOLIZUMABEE E A PD-L1 (DM2)

(Continua)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
ALA52	HIS94	2.033814	-4.45029716	0	0	O	HE2
GLY121	TYR91	2.16769285	0.03702306	0	0	O	HE2
ILE54	HIS94	2.36103815	-1.25125388	0	0	HG11	HE1
ALA52	LEU92	2.43047221	-2.32178504	0	0	HB2	HD13
ALA52	TYR93	2.67778089	-2.34186534	0	0	HB1	HD1
TYR120	SER30	2.75894637	-1.65976255	0	0	HE2	HB1
TYR120	LEU92	2.82825136	-4.67682808	0	0	CZ	HD13
GLY121	ALA32	3.22063642	-0.68963291	0	0	HA1	HB2
GLY121	LEU92	3.57806049	-0.31375473	0	0	HA2	HA
GLY122	TYR91	3.76033329	-0.6425697	0	0	N	HE2
TYR120	TYR91	3.79968302	0.26606402	0	0	O	O
LEU53	HIS94	3.96986275	-1.75702652	0	0	N	HE2
ALA51	HIS94	4.17002532	0.43862912	0	0	O	HD2
ALA51	TYR93	4.43380279	-0.32881496	0	0	HB1	HE1
GLN47	SER30	4.53617692	-0.3840358	0	0	HA	HB1
LEU53	LEU92	4.74009579	-0.24849375	0	0	N	HD11
LYS46	SER30	4.79636346	-0.15311231	1	0	O	HB1
ASP48	SER30	4.81995853	-0.6890054	-1	0	HN	OG
TYR120	VAL29	4.95110015	-0.26857405	0	0	HE2	O
SER119	TYR91	5.15854761	0.04267064	0	0	HG1	HD2
TYR120	ALA32	5.16085395	-0.22966847	0	0	HD2	HB2
ILE54	LEU92	5.21450144	-0.14244465	0	0	HG12	O
TYR120	TYR93	5.24901088	-0.62123438	0	0	HH	OH
GLY121	SER30	5.25404628	-0.30559711	0	0	HA1	O
ASP49	TYR93	5.47673515	-0.17507514	-1	0	HB2	HE1
GLN47	LEU92	5.62605464	-0.18072273	0	0	HB1	HD13
TYR120	HIS94	5.64452037	-0.22778594	0	0	HA	HE2
GLY121	VAL29	5.67115404	-0.08408627	0	0	HA1	O
SER119	LEU92	5.75690037	-0.20331307	0	0	O	HD11
GLY122	ALA32	5.78277596	-0.09224389	0	0	HN	HB2
PHE67	HIS94	5.80685675	-0.15562235	0	0	HE2	HE2
ASP49	LEU92	5.84132552	-0.17005507	-1	0	O	HD13
ASP48	ASP28	5.90575941	1.47213722	-1	-1	OD2	OD1
GLY121	THR31	5.93327107	-0.12299186	0	0	HA1	C
GLY122	LEU92	5.99051053	-0.06463348	0	0	HN	HD12
SER119	HIS94	6.05528702	-0.1393071	0	0	HB1	HE1
TYR120	THR31	6.0721419	-0.14746473	0	0	HD2	HG1
ASP48	LEU92	6.22069957	-0.14683722	-1	0	HN	HD23
ALA51	LEU92	6.22668544	-0.42921648	0	0	C	HD13
ALA123	TYR91	6.25029656	-0.14181714	0	0	HB2	HD2
ALA52	TYR91	6.35968459	-0.04016061	0	0	HB3	O
GLY121	TYR49	6.41782246	-0.06400597	0	0	O	HB1
TYR56	HIS94	6.42240568	-0.06965355	0	0	OH	HE1
GLY121	SER50	6.43716509	-0.09977401	0	0	HA1	HA
GLY122	SER50	6.44599	-0.06024091	0	0	HA2	HB2
ASP48	TYR93	6.45417609	-0.09098887	-1	0	HB1	OH
GLY122	TYR49	6.4950523	-0.05584834	0	0	HA2	HD1
ALA52	ILE2	6.56972693	-0.02761042	0	0	HB1	HD2
ILE54	TYR93	6.57536186	-0.13805208	0	0	HG12	HA
ASP49	SER30	6.58046225	-0.03263049	-1	0	HN	OG
LEU50	HIS94	6.59656093	-0.08094872	0	0	O	HE2
ALA52	GLN90	6.61282256	-0.04141563	0	0	HB3	HE22
ALA18	TYR49	6.62418274	0.033258	1	0	HB1	HE1
TYR120	ASP28	6.66022074	-0.1524848	0	-1	HH	O
GLY121	TYR93	6.70425357	-0.0859688	0	0	HA2	HN
GLY121	VAL33	6.81502006	-0.03137547	0	0	HA1	HN
GLY122	SER30	6.81549598	-0.06902604	0	0	HN	O
LYS46	THR31	6.83990422	-0.18825284	1	0	O	HG1
ILE54	TYR91	6.89342433	-0.02886544	0	0	HG11	O
LEU50	LEU92	6.92512332	-0.04204313	0	0	HA	HD13
LEU53	TYR93	6.94521885	-0.10165653	0	0	N	HA
GLY121	GLN90	6.9967568	-0.04769072	0	0	HA2	C
ALA52	SER30	7.10062477	-0.0200803	0	0	HB2	HB2
GLY122	THR31	7.1604034	-0.06839853	0	0	HN	HG1

(Conclusão)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
ALA52	ALA96	7.21613335	-0.02823793	0	0	HB3	HB1
VAL55	HIS94	7.33000605	-0.08471378	0	0	HN	HE1
ILE54	PRO95	7.35468711	-0.06275095	0	0	HD3	HA
LYS46	LEU92	7.39411541	-0.04078812	1	0	O	HD12
PHE19	TYR91	7.44249166	-0.03702306	0	0	HB1	HE2
ALA18	SER50	7.4565783	-0.16629001	1	0	HA	OG
ALA52	VAL29	7.48078015	-0.03012045	0	0	HB2	HA
TYR120	ALA96	7.4967586	-0.03576804	0	0	O	HB1
GLY121	ALA34	7.51299838	-0.02447287	0	0	O	HB3
GLY121	ALA96	7.53662999	-0.02510038	0	0	HA2	HB1
PHE19	SER50	7.57407985	-0.0263554	0	0	HN	HB2
LEU50	TYR93	7.64555413	-0.00753011	0	0	C	HE1
ALA18	PHE53	7.65541611	-0.06024091	1	0	HB2	HE2
GLY121	GLN89	7.69501982	-0.00815762	0	0	HA2	HE22
ILE54	ALA96	7.71165881	-0.01631525	0	0	HG11	HB1
TYR120	GLN90	7.76641044	-0.09663646	0	0	O	OE1
PHE19	TYR49	7.77285623	-0.03514053	0	0	HN	HE1
VAL68	HIS94	7.8824427	-0.05459332	0	0	HG22	HB2
GLN47	VAL29	7.89443543	-0.04769072	0	0	HA	O
GLY121	HIS94	7.92730639	-0.0200803	0	0	N	HE2
GLN47	THR31	7.98734622	0.00313755	0	0	HA	HG1
PHE19	LEU92	7.9953114	-0.02761042	0	0	HE1	HD12
ALA52	ALA96	7.21613335	-0.02823793	0	0	HB3	HB1
VAL55	HIS94	7.33000605	-0.08471378	0	0	HN	HE1
ILE54	PRO95	7.35468711	-0.06275095	0	0	HD3	HA
LYS46	LEU92	7.39411541	-0.04078812	1	0	O	HD12
PHE19	TYR91	7.44249166	-0.03702306	0	0	HB1	HE2
ALA18	SER50	7.4565783	-0.16629001	1	0	HA	OG
ALA52	VAL29	7.48078015	-0.03012045	0	0	HB2	HA
TYR120	ALA96	7.4967586	-0.03576804	0	0	O	HB1
GLY121	ALA34	7.51299838	-0.02447287	0	0	O	HB3
GLY121	ALA96	7.53662999	-0.02510038	0	0	HA2	HB1
PHE19	SER50	7.57407985	-0.0263554	0	0	HN	HB2
LEU50	TYR93	7.64555413	-0.00753011	0	0	C	HE1
ALA18	PHE53	7.65541611	-0.06024091	1	0	HB2	HE2
GLY121	GLN89	7.69501982	-0.00815762	0	0	HA2	HE22
ILE54	ALA96	7.71165881	-0.01631525	0	0	HG11	HB1
TYR120	GLN90	7.76641044	-0.09663646	0	0	O	OE1
PHE19	TYR49	7.77285623	-0.03514053	0	0	HN	HE1
VAL68	HIS94	7.8824427	-0.05459332	0	0	HG22	HB2
GLN47	VAL29	7.89443543	-0.04769072	0	0	HA	O
GLY121	HIS94	7.92730639	-0.0200803	0	0	N	HE2
GLN47	THR31	7.98734622	0.00313755	0	0	HA	HG1
PHE19	LEU92	7.9953114	-0.02761042	0	0	HE1	HD12

3. DETALHAMENTO QUÂNTICOS DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA LEVE DO ATEZOLIZUMABEE E A PD-L1 (DM3)

(Continua)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
ALA51	HIS94	2.12341768	-4.89269134	0	0	O	HN
ILE54	HIS94	2.1819716	-2.0143054	0	0	HD1	HB1
ALA52	TYR93	2.36016839	-3.73430886	0	0	HB3	HD1
GLY121	TYR91	2.40653154	-3.68850066	0	0	O	HD2
ALA52	LEU92	2.75672177	-1.77459678	0	0	HA	O
ALA52	HIS94	2.77115515	-2.35441553	0	0	HA	HD2
GLY121	LEU92	2.87027789	-2.6970357	0	0	N	HD22
TYR120	LEU92	3.00935226	-6.84361828	0	0	CZ	HD21
ALA51	TYR93	3.05579772	-8.33207074	0	0	O	HA
GLY122	TYR91	3.1752492	-0.74297121	0	0	N	HE2
ASP49	TYR93	3.2138636	-1.43950672	-1	0	OD1	HE1
GLY121	ALA32	3.32242469	-0.67457268	0	0	HA1	HB2
ALA18	SER50	3.33783003	-0.2585339	1	0	HB1	HG1
GLY121	HIS94	3.5816897	0.00376506	0	0	HN	HE2
SER119	HIS94	3.76544803	-0.61433177	0	0	OG	HE2
TYR120	SER30	3.78773107	-0.83898016	0	0	HE2	OG
GLN47	TYR93	3.82812102	-0.7887794	0	0	HE21	HE1
ALA51	PRO95	4.21299392	0.34136515	0	0	HB1	HD2
ALA51	LEU92	4.2569268	-0.47878973	0	0	O	O
ALA18	TYR49	4.40383947	-0.11169669	1	0	HB1	HE1
SER119	TYR91	4.42915179	-0.17633016	0	0	HG1	HD2
TYR120	HIS94	4.71811398	0.65449238	0	0	HA	HE2
LEU53	HIS94	4.78442434	-0.58860388	0	0	N	HD2
HIS69	PRO95	4.86390842	-0.31249972	0	0	HB1	HD2
GLN47	LEU92	4.99194547	-0.09161638	0	0	HE21	HD12
ILE54	LEU92	5.0775595	-0.27986922	0	0	HG12	O
LEU50	HIS94	5.09388847	-0.71849834	0	0	O	HB1
GLY122	ALA32	5.12391448	-0.12048182	0	0	HN	HB2
ALA18	PHE53	5.13732689	-0.33885511	1	0	H2	HZ
TYR120	TYR93	5.16397119	-0.98267983	0	0	HE1	HE1
PHE67	PRO95	5.27379328	-0.10165653	0	0	HE2	HD2
ALA18	TYR91	5.294337	-0.09036136	1	0	HB1	HH
TYR120	TYR91	5.30992575	-1.55245843	0	0	C	O
GLY122	LEU92	5.31866453	0.17946771	0	0	HN	HD23
TYR120	ALA32	5.36326574	-0.12738442	0	0	O	HB2
PHE67	HIS94	5.40578457	-0.19327292	0	0	HE2	O
PHE19	SER50	5.59647357	-0.1261294	0	0	HN	HG1
LEU53	LEU92	5.62342693	-0.16817254	0	0	N	O
ILE54	PRO95	5.74012372	-0.17193759	0	0	HD1	HA
GLY122	SER50	5.75820147	-0.09789148	0	0	HN	OG
SER119	LEU92	5.78744378	-0.2384536	0	0	OG	HA
VAL44	LEU92	5.83755137	-0.10416657	0	0	HG13	HD21
ILE54	TYR93	5.8785716	-0.19703797	0	0	HD1	HA
ALA123	TYR91	5.89838283	-0.23280601	0	0	N	HE2
GLY121	SER30	5.91476239	-0.09036136	0	0	HA1	HB1
ILE54	TYR91	5.97155124	-0.13303201	0	0	HG12	O
GLY121	TYR93	5.98162099	-0.29241941	0	0	HA2	N
ALA52	TYR91	6.02708261	-0.02698291	0	0	HA	O
PHE19	TYR91	6.11543106	-0.09726397	0	0	HN	HE2
GLY121	VAL29	6.18104351	-0.07028106	0	0	HA1	O
GLY122	HIS94	6.29604032	-0.14683722	0	0	O	HE2
ASP49	HIS94	6.32375695	-0.02321785	-1	0	OD1	HN
LEU53	TYR93	6.38376072	-0.20143054	0	0	HN	HD1
GLY121	SER50	6.42408497	-0.06024091	0	0	HA1	OG
ALA51	ASP1	6.46302787	-0.03702306	0	0	HB1	HA
GLY121	GLN90	6.62464422	-0.10228404	0	0	HA2	C
HIS69	HIS94	6.62585934	-0.11859929	0	0	HB1	O
GLY122	TYR49	6.67086813	-0.05773087	0	0	HA2	HB1
VAL44	SER30	6.68815571	-0.05898589	0	0	HG21	HG1
TYR120	VAL29	6.81167741	-0.16880005	0	0	OH	C
LEU50	TYR93	6.81416928	0.26355398	0	0	C	HD1
GLY121	THR31	6.819661	-0.03137547	0	0	HA1	C
ALA123	HIS94	6.820602	-0.03074796	0	0	HB3	HE2
ALA51	ILE2	6.826575	-0.05584834	0	0	O	HG12

(Conclusão)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
ASP49	LEU92	6.83955987	-0.06400597	-1	0	HB2	HD11
ALA51	GLN90	6.87948477	-0.02761042	0	0	O	HE22
ALA52	ILE2	6.89238531	-0.03639555	0	0	HB3	HD3
PHE19	LEU92	6.98447581	-0.07153608	0	0	HB1	HD23
SER119	ALA32	7.18909007	-0.01631525	0	0	HG1	HB1
ALA51	TYR91	7.22980157	-0.04392566	0	0	O	O
LEU50	PRO95	7.2695525	-0.23468854	0	0	O	HD2
PHE19	TYR49	7.29879802	-0.06086842	0	0	HN	HD1
VAL55	HIS94	7.34854293	-0.066516	0	0	HN	HD2
TYR120	ASP28	7.38523443	0	0	-1	OH	O
ASP49	ILE2	7.38704626	-0.01192268	-1	0	OD1	HD2
GLY121	VAL33	7.39861482	-0.03827808	0	0	HA2	N
ALA52	GLN90	7.42481119	-0.04078812	0	0	HA	HE22
ALA52	SER30	7.43435774	-0.01443272	0	0	HB2	HB1
GLN47	SER30	7.4533289	-0.02698291	0	0	HE21	HB2
ALA52	VAL29	7.47569709	-0.01819777	0	0	HB2	HA
ALA52	PRO95	7.50275187	0.14495469	0	0	HA	N
ILE54	ALA96	7.50365915	-0.02447287	0	0	HD1	N
PHE19	ALA32	7.52564987	-0.0131777	0	0	HB1	HB2
GLY121	TYR49	7.5782453	-0.02823793	0	0	O	HB1
TYR120	THR31	7.58105619	-0.05584834	0	0	HE2	HG1
GLY122	SER30	7.59201582	-0.02510038	0	0	HN	HG1
VAL68	PRO95	7.68917047	-0.05145578	0	0	O	HD2
ILE118	HIS94	7.71425255	0.00376506	0	0	C	HE2
TYR56	HIS94	7.723976	-0.0533383	0	0	OH	HB2
ALA123	SER50	7.77193183	-0.01129517	0	0	HN	HG1
LEU50	LEU92	7.804987	-0.00753011	0	0	C	O
ALA51	ALA96	7.894542	-0.03388551	0	0	O	N
ASP48	TYR93	7.895877	-0.04455317	-1	0	HN	HE1

APÊNDICE B – DETALHAMENTO DO SUBSISTEMA HC::PD-L1

1. DETALHAMENTO QUÂNTICOS DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA PESADA DO ATEZOLIZUMABEE E A PD-L1 (DM1)

(Continua)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (HC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
GLU58	SER57	1.58839676	-13.25425502	-1	0	OE1	HG1
GLU58	SER52	1.62154273	-7.32805559	-1	0	OE2	HG1
ASP61	TYR54	1.79772121	-5.29366989	-1	0	HN	O
GLU58	GLY55	1.86102301	-11.67418618	-1	0	OE2	HN
GLY121	ARG99	1.86745521	-4.12085469	0	1	O	HH11
TYR56	TRP50	1.93393732	-3.53036828	0	0	OH	HE1
ASN63	SER57	2.07294448	0.56475852	0	0	HB2	HG1
GLN66	THR58	2.1002404	-2.50062524	0	0	HE22	O
ALA123	TRP101	2.11208571	-4.77534707	0	0	HB1	HE3
HIS69	TYR59	2.11667232	-2.20757831	0	0	HE2	OH
ARG115	ASP31	2.29943812	-6.3478858	1	-1	HH21	O
ARG115	TYR54	2.30182591	-4.52308826	1	0	HB1	HE2
SER119	TRP33	2.32613421	-1.4777848	0	0	HB2	HH2
GLU60	TYR54	2.33154154	-15.51642666	-1	0	HB1	HH
GLN66	SER57	2.34157879	-3.34148793	0	0	HG2	HB1
LYS62	GLY55	2.37246868	-2.42406908	1	0	HN	HA2
GLY122	PRO102	2.42876648	-3.48581511	0	0	HA2	O
ASN63	GLY55	2.4456465	-1.29643456	0	0	HN	O
GLU58	TYR54	2.47347954	-8.7073214	-1	0	HB1	HD2
ILE54	TRP50	2.47761743	-2.6637777	0	0	HD1	HH2
TYR56	TYR59	2.51073553	-0.72351842	0	0	HH	HB1
TYR56	SER57	2.52960718	-3.09864176	0	0	HD1	HB2
MET117	TRP101	2.53325936	-2.80433982	0	0	HG1	HH2
GLY122	ARG99	2.54519099	-2.89658371	0	1	HA2	HH12
MET59	TYR54	2.58226583	-3.6709304	0	0	HA	HE2
TYR125	TRP101	2.63913031	-5.12675237	0	0	HE1	CE2
GLU58	GLY56	2.64281977	-9.68623618	-1	0	OE1	HN
ASP61	GLY55	2.67084108	-2.99196515	-1	0	HN	HA2
MET59	GLY55	2.73616198	-0.81450729	0	0	O	HA2
ILE54	TRP33	2.7651204	-1.79906965	0	0	HG11	HH2
MET117	SER52	2.862759	-1.1665401	0	0	HE2	HB2
VAL113	TYR54	2.8688832	-1.69553059	0	0	HB	OH
ALA123	TRP33	2.8762996	-1.21548584	0	0	HB2	HZ3
ALA123	PRO102	2.89748197	-0.86282552	0	0	HN	HA
TYR56	SER52	2.91343358	-1.31651487	0	0	HD1	HB2
SER119	ARG99	2.96017079	-0.68963291	0	1	HG1	HH11
ARG115	TRP101	3.04028077	-6.28E-04	1	0	HH21	HZ2
ALA123	ARG99	3.14288028	-1.26505909	0	1	HB3	HH11
MET117	TRP33	3.35583342	-3.01330047	0	0	HE2	CE2
GLY122	TRP101	3.36348053	-4.82052775	0	0	HA2	O
TYR125	ASP31	3.36352686	-1.39244351	0	-1	HH	HB2
ASN63	GLY56	3.36477467	0.8352151	0	0	HB2	C
TYR56	TRP33	3.37658257	-0.94502926	0	0	HE1	HE1
ALA18	PRO102	3.39118209	-0.58483883	1	0	HB1	HB2
TYR56	THR58	3.55468849	-0.39407595	0	0	OH	O
ASP124	TRP101	3.62096284	-1.78714697	-1	0	HA	HB2
LYS75	TYR60	3.64199031	-0.23594356	1	0	HE1	HE1
VAL68	TYR59	3.73388396	-1.98041989	0	0	HG21	CZ
ARG115	SER52	3.76722924	-1.14018471	1	0	HH11	OG
LYS62	TYR54	3.77757246	-3.70971321	1	0	HN	O
GLY122	GLY103	3.81026361	-0.48004474	0	0	HA2	N
GLU60	GLY55	3.91736983	-2.74033386	-1	0	C	HA2
LYS75	THR58	4.01733972	-1.60956179	1	0	HE2	HG1
GLN66	TYR59	4.04961674	-0.84400024	0	0	HE21	HB1
VAL68	TRP50	4.06008658	-0.58483883	0	0	HG23	HH2
ARG115	SER32	4.08894963	-1.96410464	1	0	HH21	N
ASN63	THR58	4.09449423	-0.40348859	0	0	HD21	HN
TYR114	TYR54	4.09523168	-0.28990938	0	0	HA	HE2
ARG127	ASP31	4.19645226	-2.79429967	1	-1	HD1	OD2
ARG127	TYR54	4.22551824	-1.17846278	1	0	HH12	OH

(Continuação)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (HC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
SER119	TRP101	4.26937907	-0.36144546	0	0	HB2	HZ3
ASP73	THR58	4.27205085	0.62562694	-1	0	OD2	O
PHE19	PRO102	4.30267697	-0.64194219	0	0	HN	HA
GLY121	GLY103	4.38245086	-0.28990938	0	0	O	HA2
ARG115	SER30	4.40557502	-0.86031548	1	0	HH11	O
GLN66	TRP50	4.43200063	-0.22339337	0	0	HE21	HE1
TYR56	ILE51	4.46985764	-0.30685213	0	0	HE1	HA
ASP61	THR74	4.48069361	-1.0008776	-1	0	OD1	HG1
ASP61	PRO53	4.53005537	0.66327751	-1	0	HA	O
GLY121	PRO102	4.54582159	-0.51957784	0	0	O	O
LYS75	LYS65	4.5793207	1.44578182	1	1	HZ2	HD2
MET117	SER57	4.60136838	-0.25790639	0	0	HE1	HB2
LYS75	TYR59	4.65472654	-0.3112447	1	0	HZ1	HA
MET117	SER32	4.662842	-0.26104394	0	0	HE3	O
ILE118	TRP101	4.67453641	-0.31940232	0	0	HN	HZ3
ASP61	GLY56	4.67513633	-0.38968338	-1	0	HA	N
MET117	TRP50	4.69200299	-0.34575772	0	0	HE2	NE1
GLU60	THR74	4.72175816	-0.24598371	-1	0	HG1	HG1
TRP57	SER57	4.73731826	-0.13993461	0	0	O	HG1
TYR120	ARG99	4.76316165	0.60868419	0	1	HN	HH11
GLU58	PRO53	4.80897187	0.71724332	-1	0	OE2	C
ALA123	GLY103	4.89201352	-0.16252495	0	0	HN	N
ASN63	SER52	4.96376941	-0.16001492	0	0	HB2	HB1
ALA123	HIS100	5.01112615	-0.5032626	0	0	HB1	O
ILE64	SER57	5.01328388	-0.20394058	0	0	HN	HG1
ILE64	GLY55	5.06929904	-0.07530114	0	0	HN	HA1
ARG115	PRO53	5.1119774	0.10918665	1	0	HH11	HD1
GLN66	GLY56	5.14725156	-0.09036136	0	0	OE1	O
PHE19	TRP101	5.16326571	-0.36395549	0	0	HB2	O
LYS62	GLY56	5.2073322	0.42105885	1	0	C	N
ARG115	TRP33	5.23340389	-0.41541127	1	0	HH21	HB1
ILE118	TRP33	5.2698095	-0.23406103	0	0	O	HZ3
ILE65	SER57	5.2706078	-0.09851899	0	0	O	OG
GLY121	TRP101	5.2765868	-0.14432718	0	0	O	O
ASP73	TYR59	5.29997273	0.02698291	-1	0	OD2	HA
TRP57	GLY55	5.32779307	0.03263049	0	0	O	HA1
ARG115	GLY55	5.34977469	-0.03639555	1	0	HD1	HN
GLU60	SER30	5.37793711	-0.14118963	-1	0	HG1	HB2
ASP124	TRP33	5.40343052	-0.06275095	-1	0	HN	HZ3
MET117	HIS35	5.41592083	-0.09726397	0	0	HE2	HE2
SER119	TRP50	5.43773794	-0.12173684	0	0	HB1	HH2
MET117	ASP31	5.49070254	-0.14997476	0	-1	HG1	O
LYS62	SER57	5.51762703	-0.35015028	1	0	C	HG1
ILE54	TYR59	5.53127404	-0.35328783	0	0	HD2	HD2
GLY122	TRP33	5.5483679	-0.07341861	0	0	O	HZ3
ASP61	ASP73	5.57955205	0.21335322	-1	-1	OD1	HA
TYR125	SER32	5.60324219	-0.1524848	0	0	HE1	HA
MET117	ILE51	5.60724458	-0.16064242	0	0	HE2	C
HIS69	TYR60	5.64584105	-0.30747964	0	0	HE2	O
GLY122	HIS100	5.6991236	-0.02949295	0	0	HA2	O
GLU58	SER30	5.74682533	0.10855914	-1	0	OE2	O
MET117	PRO53	5.76754946	-0.11420672	0	0	HE3	HD2
VAL76	SER57	5.78095047	-0.12487438	0	0	HG13	HA
GLY121	TRP33	5.78274892	-0.06024091	0	0	O	HZ3
ILE54	ARG99	5.78346733	-0.01443272	0	1	HG11	HH21
TYR125	THR28	5.79248578	-0.06714351	0	0	HH	HG1
GLU58	ILE51	5.80473995	-1.17720777	-1	0	OE1	HG11
ASP61	SER30	5.80879369	-0.13616956	-1	0	HN	HB2
GLU58	THR58	5.85906017	0.36270047	-1	0	OE1	N
ALA18	TRP101	5.86961878	-0.10542159	1	0	HB1	O
ASP73	SER57	5.8914349	-0.32818745	-1	0	OD2	HA
GLU60	PRO53	5.94492369	0.14369967	-1	0	HA	O
GLY121	GLY104	5.9495444	-0.03451302	0	0	O	HN
PHE19	ARG99	5.9508074	-0.15185729	0	1	HB2	HH12
TYR120	TRP33	5.95722884	-0.09663646	0	0	N	HH2
ASN63	TYR54	5.98746413	-0.20268556	0	0	N	C
GLN66	SER52	5.99661657	-0.10040152	0	0	HG2	HB1
MET59	GLY56	5.99988238	-0.2252759	0	0	O	N

(Continuação)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
HIS69	TRP47	6.02838263	-0.09349891	0	0	HE2	HZ3
ILE54	HIS35	6.0580603	-0.06526098	0	0	HG11	HE1
TYR125	TRP33	6.06236767	-0.22778594	0	0	HD1	HB1
ARG127	SER30	6.06730994	-0.24912126	1	0	HH12	OG
MET59	SER57	6.08313634	-0.19829299	0	0	HN	HG1
MET117	TYR54	6.09482491	-0.12801193	0	0	HB1	HD2
GLY122	GLY104	6.12043468	-0.05396581	0	0	HA2	HN
VAL68	TYR60	6.17537732	-0.09789148	0	0	HG13	HN
CYS116	TYR54	6.1785285	-0.31751979	0	0	N	HD2
TYR56	HIS35	6.21193099	-0.07153608	0	0	HE1	HE2
MET117	ILE34	6.21807215	-0.08408627	0	0	HE3	HN
TYR56	TYR60	6.23335934	-0.06275095	0	0	HH	HN
HIS69	LYS65	6.23395791	0.05647585	0	1	HE2	HE2
PHE67	TRP50	6.25348655	-0.0859688	0	0	O	HZ2
TYR56	GLY55	6.29548435	-0.06212344	0	0	HB2	HA1
ARG115	THR28	6.30261791	-0.13114948	1	0	HH22	HG1
TYR56	GLY56	6.30927036	-0.41603878	0	0	HD1	HN
ASP124	PRO102	6.31816167	0.08847884	-1	0	HA	HD2
GLN66	ILE51	6.3384017	-0.08847884	0	0	HE22	HA
ILE128	TYR54	6.34388557	-0.05145578	0	0	HN	HE2
SER119	GLY103	6.34675448	-0.04078812	0	0	HG1	HA2
HIS69	ALA61	6.3534949	-0.05584834	0	0	HE2	HA
TRP57	TYR54	6.35447763	-0.16817254	0	0	C	HD2
VAL68	THR58	6.39611037	-0.07906619	0	0	HG13	O
PHE67	SER57	6.43330242	-0.11169669	0	0	HN	HB1
VAL55	TRP50	6.44590278	-0.19766548	0	0	HN	HZ2
ASN63	ILE51	6.47749308	-0.0533383	0	0	HB2	HG11
ASP124	ARG99	6.485021	-1.2393312	-1	1	N	HH12
GLY112	TYR54	6.50202062	-0.06275095	0	0	C	OH
LYS75	SER57	6.50911801	0.11106918	1	0	HE2	HA
LYS62	PRO53	6.52675642	-0.15436733	1	0	HN	O
ASP61	ALA72	6.52877379	-0.02259034	-1	0	OD1	O
VAL55	SER57	6.5317906	-0.07655616	0	0	O	HB1
ALA18	GLY103	6.55195676	-0.24033613	1	0	HB1	N
SER119	PRO102	6.558805	-0.07090857	0	0	HG1	O
ASP61	SER75	6.56080451	-0.40788116	-1	0	OD1	HN
VAL68	TRP33	6.56410087	-0.04706321	0	0	HG23	HZ2
ILE54	SER57	6.57629863	-0.04957325	0	0	HG22	HB1
MET59	PRO53	6.61988781	-0.03576804	0	0	O	O
MET117	GLY55	6.62650692	-0.02447287	0	0	HE1	HN
GLN66	TYR60	6.67874903	-0.10793163	0	0	HE22	HN
VAL76	THR58	6.68004172	-0.0596134	0	0	HG11	HN
ASP61	SER57	6.69316958	-0.00313755	-1	0	HA	HN
LYS75	THR69	6.73382411	0.13052197	1	0	HE1	HG23
MET59	SER52	6.74419979	-0.08094872	0	0	HN	HG1
ASP61	SER52	6.75246107	-0.06588849	-1	0	HA	O
HIS69	ASP62	6.75414715	-0.07467363	0	-1	HE2	HB1
VAL68	TRP47	6.76386678	-0.05082827	0	0	HG21	HH2
VAL68	LYS65	6.77358105	-0.06086842	0	1	HG13	HE2
ILE118	ARG99	6.78006796	-0.05208329	0	1	O	HH11
GLU58	SER32	6.78231545	0.19327292	-1	0	OE2	O
SER119	HIS35	6.79115643	-0.03263049	0	0	HB2	HE2
ILE64	TYR54	6.79242272	-0.09098887	0	0	HD3	HE2
TYR56	TRP47	6.80239878	-0.06024091	0	0	OH	HZ2
TYR56	TRP101	6.81604736	-0.04894574	0	0	HD1	HH2
ILE54	TRP101	6.82947415	-0.06024091	0	0	HB	HZ3
HIS69	TRP50	6.83334386	-0.14620971	0	0	HE2	HH2
GLY121	HIS100	6.85099728	0.15311231	0	0	O	O
MET117	ARG99	6.85376584	-0.14244465	0	1	SD	HG2
TYR120	TRP101	6.85626101	-0.06024091	0	0	HN	O
TYR125	ARG98	6.87939166	-0.20268556	0	1	OH	HH12
LEU53	TRP50	6.88286954	-0.0796937	0	0	O	HH2
ILE54	SER52	6.90168037	-0.02572789	0	0	HG23	HB2
GLU58	ASP31	6.95507587	1.03915568	-1	-1	OE2	HA
TRP57	SER52	6.99138544	-0.0395331	0	0	C	HG1
TYR125	ARG99	6.99415643	-0.1455822	0	1	HE1	O
GLU60	GLY56	6.99864177	-0.15499484	-1	0	HA	N
TYR125	TYR54	7.01088445	-0.10040152	0	0	HB1	HD2

(Continuação)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
ASP73	TYR60	7.01738538	-0.07153608	-1	0	OD2	HN
GLN66	TRP33	7.05085294	-0.01945279	0	0	HE21	HE1
TYR56	PRO53	7.05570065	-0.12173684	0	0	HD1	N
TYR125	PRO102	7.05876018	-0.08785133	0	0	HE1	HD2
MET117	SER30	7.09484989	-0.04455317	0	0	HE3	O
LYS126	TYR54	7.09806198	-0.05396581	1	0	O	HE2
PHE19	GLY103	7.11024802	-0.0464357	0	0	HB2	N
TYR56	TYR54	7.13988904	-0.0928714	0	0	HB2	HB2
ILE65	GLY55	7.15229221	-0.03451302	0	0	HN	HA1
ARG115	PHE29	7.18299317	-0.22151084	1	0	HH21	O
TYR56	ILE34	7.20147326	-0.04329815	0	0	HE1	HN
LYS75	GLY56	7.20228535	-0.12550189	1	0	HE2	O
VAL76	GLY55	7.20530798	-0.03702306	0	0	HG13	O
ARG115	SER57	7.20712236	-0.06275095	1	0	HH12	HB2
VAL76	GLY56	7.21737339	-0.01380521	0	0	HG13	C
TYR120	PRO102	7.22497254	-0.06212344	0	0	HN	O
GLN66	GLY55	7.22596563	-0.00878513	0	0	OE1	O
MET117	GLY56	7.24050777	-0.01192268	0	0	HE1	HN
ALA52	TRP50	7.25896671	-0.01694276	0	0	O	HH2
ILE64	GLY56	7.26478431	-0.08094872	0	0	HN	N
MET117	TYR59	7.27244097	-0.03137547	0	0	HE2	HB2
ALA18	ARG99	7.27358253	0.99774006	1	1	HB1	HH12
SER119	HIS100	7.30792682	-0.07028106	0	0	HG1	O
ASN63	PRO53	7.32053188	-0.04016061	0	0	HN	O
CYS116	TRP101	7.32726774	-0.04141563	0	0	O	HH2
LEU53	TRP33	7.32877797	-0.05730114	0	0	C	HH2
PHE19	TRP33	7.33301366	-0.02384536	0	0	HD2	HZ3
ALA52	TRP33	7.34248525	-0.01757026	0	0	O	HH2
VAL55	TRP33	7.34755315	-0.15122978	0	0	N	HZ2
ARG115	GLY56	7.35346162	0.09412642	1	0	HH12	HN
ASP73	LYS65	7.41385566	-1.2989446	-1	1	OD1	HD2
TYR125	SER52	7.42039363	-0.05647585	0	0	HB2	OG
MET59	SER30	7.42173302	-0.02761042	0	0	O	HB2
LYS75	GLY66	7.4340658	0.04267064	1	0	HE1	HN
THR20	TRP101	7.44307336	-0.04957325	0	0	HA	HB2
LYS62	SER52	7.46464308	-0.05835838	1	0	O	HG1
GLU58	TRP50	7.4934951	-0.11483423	-1	0	OE1	HD1
PHE67	TYR59	7.49710107	-0.07028106	0	0	O	HB1
MET117	THR58	7.51085226	-0.02070781	0	0	HE2	N
ARG115	ILE51	7.51200322	0.03576804	1	0	HH11	O
ARG127	THR28	7.51705646	0.01757027	1	0	HH11	HG1
THR20	PRO102	7.52650883	-0.06777102	0	0	N	HA
TYR56	SER32	7.54061521	-0.02321785	0	0	HD1	O
LYS75	ILE70	7.55449425	-0.13679706	1	0	HE1	HN
ILE54	THR58	7.55875222	-0.04831823	0	0	HG22	O
ALA52	ARG99	7.57192821	-0.20645062	0	1	O	HH21
GLU58	THR74	7.57202178	-0.07341861	-1	0	OE2	HG22
THR129	TYR54	7.58507561	-0.03012045	0	0	HA	OH
ALA123	HIS35	7.58554772	-0.00815762	0	0	HB2	HE2
TRP57	GLY56	7.59384312	0.04016061	0	0	O	N
VAL21	TRP101	7.61712578	-0.05710336	0	0	HG21	HZ3
VAL68	SER57	7.61735455	-0.02761042	0	0	HB	HB1
TYR125	HIS100	7.62909197	-0.08847884	0	0	HE1	C
ALA123	GLY104	7.65544894	-0.02259034	0	0	HB1	HN
GLU58	TRP33	7.68875411	-0.0596134	-1	0	OE2	HA
ARG115	ARG98	7.71325107	1.07115866	1	1	HH21	HE
ASP73	TRP50	7.72685813	0.05145578	-1	0	OD2	HE1
VAL113	ASP31	7.74938302	-0.01882528	0	-1	HG11	OD2
ASN63	TYR59	7.76452034	-0.07655616	0	0	HD21	N
SER119	GLY104	7.81481416	-0.01506023	0	0	HG1	HN
CYS116	SER52	7.83388722	-0.03576804	0	0	HA	HG1
ARG115	ILE34	7.83738702	-0.0527108	1	0	HH11	HN
TYR120	GLY103	7.88553111	-0.00878513	0	0	HN	HA2
ASP61	ILE51	7.88565178	-0.07404612	-1	0	HA	HD2
GLU60	SER52	7.88654592	-0.02823793	-1	0	HA	HG1
ALA18	HIS100	7.89680535	-0.13679706	1	0	HB1	HD2
TYR125	SER30	7.92054076	-0.07530114	0	0	CE2	O
ILE54	TRP47	7.94645278	-0.03639555	0	0	HD2	HZ2

(Conclusão)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
ILE118	TRP50	7.95018132	-0.03702306	0	0	HA	HZ2
GLU58	TRP101	7.95801717	0.01506023	-1	0	OE2	HH2
PHE67	THR58	7.96306666	0.01568774	0	0	HN	O
ASP73	GLY56	7.96997516	0.03012045	-1	0	OD2	O
LYS126	TRP101	7.97277122	-0.15687737	1	0	HZ1	HB2
ASP124	HIS100	7.97648228	-0.22464839	-1	0	N	O
ILE64	SER52	7.98824873	-0.01945279	0	0	HN	HG1
GLY121	TRP50	7.9895418	-0.0131777	0	0	HN	HH2

2. DETALHAMENTO QUÂNTICOS DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA PESADA DO ATEZOLIZUMABEE E A PD-L1 (DM2)

(Continua)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (HC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
VAL113	TYR54	1.62265494	-7.86834124	0	0	O	HH
GLY121	ARG99	1.76187616	-4.91590919	0	1	O	HH11
GLU58	SER52	1.77228648	-4.86319839	-1	0	OE1	HG1
ASP61	TYR54	1.79557884	-4.10077439	-1	0	HN	O
GLU58	SER57	1.85819929	-11.57503968	-1	0	OE2	HN
TYR56	TRP50	1.86552979	-3.51970062	0	0	OH	HE1
ARG115	ASP31	1.92117281	-10.88415175	1	-1	HH11	OD1
GLU58	GLY56	2.10620753	-7.99384314	-1	0	OE2	HN
ASN63	SER57	2.11350607	-1.84362282	0	0	HD22	HG1
MET117	TRP101	2.18307334	-1.71812093	0	0	HE1	HH2
ILE54	TRP50	2.19212258	-3.18021799	0	0	HD1	HZ2
LYS62	GLY55	2.20261124	-1.95594702	1	0	HN	HA2
VAL68	TYR59	2.21831225	-2.6575026	0	0	HG22	HD2
GLU58	GLY55	2.26187896	-11.80094309	-1	0	CD	HN
SER119	TRP33	2.32836714	-1.54241828	0	0	HB2	HZ3
TYR125	ASP31	2.37850989	-1.0071527	0	-1	HH	HA
ILE54	TRP33	2.3813637	-1.90700128	0	0	HG22	HH2
GLY122	PRO102	2.41066237	-1.09625904	0	0	HA2	HA
MET59	GLY55	2.41557274	-0.70469314	0	0	O	HA2
ARG115	TYR54	2.43010252	-6.67732827	1	0	HB1	HD2
MET59	TYR54	2.44499165	-2.40587131	0	0	HA	HE2
VAL68	THR58	2.46728427	-2.71899853	0	0	HB	O
GLU60	TYR54	2.49683911	-12.88214191	-1	0	HB1	HE1
GLU58	TYR54	2.53493331	-9.65046814	-1	0	OE1	HB2
ALA123	TRP101	2.58754326	-3.70042334	0	0	O	HE3
ASP61	GLY55	2.58756706	-0.79191695	-1	0	HA	O
ALA123	TRP33	2.76589719	-1.03413561	0	0	HB1	HZ3
VAL76	TYR60	2.78657453	-0.86659058	0	0	HG12	HH
TYR56	SER57	2.80180339	-3.35905819	0	0	CE1	HB1
TYR114	TYR54	2.81641281	-4.26392685	0	0	HA	HE2
TYR56	TRP33	2.86667158	-2.4052438	0	0	HE1	HZ2
GLY122	ARG99	2.8765784	-4.5921143	0	1	HA2	HH11
ALA123	PRO102	2.9104132	-0.10353906	0	0	HN	HA
TYR56	TYR59	2.92843144	-1.13516463	0	0	HH	HB1
ASN63	GLY55	2.97257342	-0.36646553	0	0	HD22	HA1
ALA123	ARG99	3.03718577	-2.10529427	0	1	HB2	HH12
TYR56	THR58	3.04714331	-2.20757832	0	0	HH	O
GLY121	GLY103	3.05026065	0.12863944	0	0	O	HA2
ASP124	TRP101	3.06362247	-1.61520938	-1	0	HA	HE3
MET117	TRP33	3.08993461	-2.45293452	0	0	HG1	HZ3
HIS69	LYS65	3.17026625	-2.55082599	0	1	HE1	HZ1
ARG115	SER30	3.1887006	-3.32517268	1	0	HH12	O
GLY121	PRO102	3.21488628	0.66704257	0	0	O	O
ASP61	THR74	3.23670865	1.58006885	-1	0	OD1	HG1
TYR125	TRP101	3.2371138	-2.34123783	0	0	HE1	HH2
LYS75	LYS65	3.27580547	2.33747278	1	1	HE2	HZ2
ARG127	ASP31	3.28686783	-4.60152694	1	-1	HH22	OD1
GLY122	TRP101	3.40120411	-0.49949754	0	0	HA2	O
SER119	ARG99	3.44878302	-0.81952737	0	1	HG1	HH11
MET117	SER52	3.49234959	-0.69339796	0	0	HE3	OG
VAL76	LYS65	3.55090127	-0.47878973	0	1	HG13	HZ2
VAL68	TYR60	3.56868008	-2.42155904	0	0	HG21	OH
ASN63	GLY56	3.6889434	-0.0928714	0	0	HD22	HN
TYR56	SER52	3.69813532	-0.81638982	0	0	HD1	HB1
GLY122	GLY103	3.82836632	-0.26041643	0	0	HA2	N
LYS62	TYR54	3.84153338	-0.86094299	1	0	HN	O
GLU60	GLY55	3.8513624	-3.04718599	-1	0	C	HA2
GLU60	THR74	3.94266289	-0.5032626	-1	0	HG1	HG1
ILE118	TRP33	3.96630912	-0.58672135	0	0	O	HZ3
ILE54	TYR59	4.03732607	-0.79693703	0	0	HD1	HB1
TYR125	SER32	4.14437043	-0.57040611	0	0	HH	N
ASP61	PRO53	4.18901018	0.31187221	-1	0	HA	O
PHE19	PRO102	4.21585018	-0.41980383	0	0	HB2	HA
ASN63	THR58	4.29694081	-0.65825743	0	0	OD1	HN

(Continuação)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
ASP73	LYS65	4.32921464	-2.96749228	-1	1	OD1	HZ2
HIS69	TYR59	4.37681223	-0.25539635	0	0	HN	HD2
ASP61	GLY56	4.37760133	-0.1989205	-1	0	HA	N
ALA18	PRO102	4.40660902	-0.24472869	1	0	HB1	HB2
TYR120	ARG99	4.50991076	-0.46561203	0	1	O	HH21
TRP57	SER57	4.53190773	-0.2516313	0	0	O	OG
TYR125	SER30	4.57987981	-0.24347367	0	0	OH	O
GLY121	GLY104	4.67882327	-0.07906619	0	0	O	HN
GLY121	TRP101	4.69624358	-0.12738442	0	0	O	O
MET117	SER32	4.74763096	-0.2384536	0	0	HE3	O
GLN66	THR58	4.77751199	-0.61182173	0	0	HE21	HG22
GLN66	SER57	4.78561224	0.0395331	0	0	HE22	HA
HIS69	TYR60	4.7927221	-0.43988414	0	0	HB1	OH
ASP124	TRP33	4.80371748	-0.12801193	-1	0	HN	HZ3
ARG115	SER32	4.82129703	-0.3909384	1	0	HH12	HN
GLU58	PRO53	4.97900632	-1.3980911	-1	0	OE1	N
ALA123	HIS100	5.02516722	-0.53777562	0	0	HB3	O
LYS62	GLY56	5.0466333	-0.5038901	1	0	HA	HA1
VAL68	LYS65	5.09416118	0.13867959	0	1	HG21	HZ3
ASP61	ASP73	5.19139642	1.74447633	-1	-1	OD1	HA
GLY112	TYR54	5.19351847	0.35391534	0	0	C	HH
ALA123	GLY103	5.20509473	-0.10479408	0	0	HN	N
MET117	SER57	5.22403392	-0.13554205	0	0	HG2	HB2
PHE67	TYR59	5.22436855	-0.39470346	0	0	HD2	HB1
TYR56	ILE51	5.22621273	-0.20707813	0	0	HE1	HA
SER119	TRP101	5.2507147	-0.23406103	0	0	HG1	O
PHE67	SER57	5.27282636	-0.12675691	0	0	HB2	HB1
ASN63	SER52	5.38807989	-0.1060491	0	0	HD22	HB1
TRP57	GLY55	5.39341101	-0.05020076	0	0	O	HA1
ARG115	SER52	5.43670834	-0.10855914	1	0	HD2	HG1
VAL78	GLY56	5.43636798	-0.12048182	0	0	HG22	HA1
GLN66	GLY56	5.45804117	-0.09538144	0	0	HE22	O
MET117	ASP31	5.47873386	-0.13616956	0	-1	HE1	HA
ILE118	TRP101	5.49582652	-0.12236435	0	0	O	HZ3
PHE67	THR58	5.49628795	-0.42356889	0	0	HB2	O
ARG115	THR28	5.53262422	0.10730412	1	0	HH11	HB
LYS62	SER57	5.55191735	-0.32002983	1	0	O	HG1
GLY122	TRP33	5.57334661	-0.07781117	0	0	O	HZ3
GLU58	ILE51	5.60647852	-0.84651027	-1	0	OE2	HG11
VAL68	SER57	5.60726081	-0.1587599	0	0	HG11	HA
MET59	GLY56	5.62729774	-0.26418149	0	0	O	N
ARG115	GLY55	5.64474987	-0.18825284	1	0	HD2	HN
VAL76	THR58	5.65269004	-0.33195251	0	0	O	HG22
MET117	TYR54	5.68096996	-0.12738442	0	0	HE3	HB2
PHE67	TRP50	5.69085391	-0.17570265	0	0	HD2	HZ2
GLY122	HIS100	5.7046736	0.00313755	0	0	HA2	O
VAL68	TRP50	5.72434218	-0.19452794	0	0	HB	HE1
MET117	SER30	5.73292215	-0.17382012	0	0	HE3	O
ALA52	TRP50	5.74794458	-0.05647585	0	0	O	HH2
GLY70	LYS65	5.7472074	-0.12361937	0	1	HN	HZ3
PHE19	TRP101	5.77457201	-0.51267524	0	0	HB2	O
ASP61	SER75	5.77897056	-0.36081795	-1	0	OD1	HN
VAL78	GLY55	5.80291456	-0.12550189	0	0	HG22	O
TYR125	TRP33	5.84685172	-0.25602386	0	0	HD1	HE3
TYR125	THR28	5.86196104	-0.09161638	0	0	HH	HG1
VAL55	TRP33	5.86335159	-0.16880005	0	0	N	HH2
ILE54	SER57	5.87891922	-0.09224389	0	0	HG21	HB1
GLU60	PRO53	5.87980339	0.10228404	-1	0	HA	O
GLU58	THR58	5.91166615	0.04016061	-1	0	OE2	N
ARG127	SER30	5.93355174	-0.24661122	1	0	HH21	OG
GLY121	HIS100	5.97541671	0.06275095	0	0	O	O
ASN63	TYR54	5.98233072	-0.08722382	0	0	HD22	C
CYS116	TYR54	5.99793817	-0.12048182	0	0	N	HD2
SER119	TRP50	6.02892941	-0.1788402	0	0	HB1	HZ2
ASP61	ALA72	6.04095241	-0.01819777	-1	0	HB2	O
MET59	SER57	6.06010918	-0.24974877	0	0	HN	HG1
SER119	GLY103	6.09296412	-0.04016061	0	0	HG1	HA2
ILE54	THR58	6.10007832	-0.11169669	0	0	HD1	O

(Continuação)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
LYS75	TYR60	6.15741168	-0.20143054	1	0	O	HH
ILE128	TYR54	6.16271489	-0.0991465	0	0	HN	HE2
ARG127	TYR54	6.16517047	-0.331325	1	0	HA	HE2
ASP124	ARG99	6.17985302	-1.29078698	-1	1	N	HH12
SER119	PRO102	6.18290272	-0.0859688	0	0	HG1	HA
GLY122	GLY104	6.19655469	-0.02761042	0	0	HA2	HN
ILE65	SER57	6.19669079	-0.06024091	0	0	O	OG
HIS69	THR58	6.20409343	0.06024091	0	0	HN	O
TRP57	TYR54	6.21165161	-0.00878513	0	0	C	HD2
ARG127	THR28	6.21492596	0.11357921	1	0	HH21	HG1
ILE64	GLY55	6.22186435	-0.07655616	0	0	HD1	HA1
TYR125	TYR54	6.23386741	-0.21711828	0	0	HD2	HD2
MET117	PRO53	6.23449248	-0.06024091	0	0	HE3	HD1
MET117	ARG99	6.25380717	-0.13679706	0	1	HE1	HB2
LYS62	PRO53	6.27689394	-0.13616956	1	0	HN	O
TYR56	GLY55	6.27768032	-0.09098887	0	0	HB2	HA1
ASP124	PRO102	6.28886039	0.05584834	-1	0	HB1	HA
VAL55	SER57	6.30595547	-0.16754503	0	0	O	HB1
PHE19	ARG99	6.34740905	-0.14809223	0	1	HB2	HH12
ARG115	PHE29	6.35577018	0.16377997	1	0	HH11	C
ILE54	HIS35	6.37777488	-0.03514053	0	0	HG22	HE1
GLU58	SER30	6.40619343	0.17633016	-1	0	OE1	O
PHE19	TRP33	6.45241803	-0.03388551	0	0	HE2	HZ3
VAL55	TRP50	6.4645112	-0.19139039	0	0	HN	HZ2
MET59	PRO53	6.46913229	-0.20770563	0	0	O	O
HIS69	ASP62	6.55302224	-0.04957325	0	-1	ND1	OD1
ASP61	SER57	6.56725339	-0.0263554	-1	0	HA	HN
TYR120	TRP33	6.57408355	-0.12110933	0	0	N	HH2
GLU58	SER32	6.60988134	0.09726397	-1	0	OE1	O
ILE118	ARG99	6.62017388	-0.0928714	0	1	O	HH12
ARG115	PRO53	6.62115872	0.06086842	1	0	HH12	HD1
ASP61	SER52	6.63651401	-0.1192268	-1	0	HA	O
ALA123	HIS35	6.65352669	-0.01066766	0	0	HB2	HE2
TYR56	GLY56	6.694731	-0.35391534	0	0	HB2	HN
TYR56	HIS35	6.69645513	-0.04392566	0	0	HE1	HE1
ILE64	SER57	6.69980477	-0.12863944	0	0	HN	OG
ARG115	TRP101	6.7188494	-0.04141563	1	0	HH12	HH2
ASN63	ILE51	6.72010288	-0.06149593	0	0	HD22	HG11
ILE64	TYR54	6.73760103	-0.03827808	0	0	HD3	HE2
LEU53	TRP50	6.74768831	-0.10793163	0	0	O	HZ2
TYR56	TRP47	6.75616896	-0.06149593	0	0	OH	HH2
TYR56	TYR60	6.75923824	-0.15185729	0	0	HH	N
VAL68	TRP47	6.79827873	-0.03639555	0	0	HG23	HH2
GLU60	GLY56	6.80078562	-0.35893542	-1	0	HA	N
VAL76	TYR59	6.81870862	-0.066516	0	0	HG11	HA
GLU60	SER30	6.83446586	-0.19076288	-1	0	HG1	HB1
VAL78	THR58	6.8351589	-0.04016061	0	0	HG21	HG22
GLN66	TYR60	6.84085469	-0.05835838	0	0	HG1	HH
VAL68	ASP62	6.8504393	-0.21147069	0	-1	HG22	OD1
VAL68	GLY56	6.85009755	-0.02823793	0	0	HG13	O
SER119	HIS35	6.85412373	-0.0069026	0	0	HB1	HE1
ILE54	TRP47	6.87006036	-0.06024091	0	0	HD3	HH2
ARG115	THR74	6.89251106	0.01694276	1	0	NH2	HG21
LYS77	TYR60	6.89757846	-0.17507514	1	0	N	HH
TYR125	ARG98	6.89913577	-0.00941264	0	1	HH	HH12
TYR120	GLY103	6.90619373	-0.10981416	0	0	O	HA2
THR129	TYR54	6.93877552	-0.04141563	0	0	HA	HH
ASP61	SER30	6.94681295	-0.14118963	-1	0	OD1	HB1
TYR56	TYR54	6.96237022	-0.11483423	0	0	HB2	HB2
MET117	GLY55	6.9706881	-0.0131777	0	0	HE3	HN
THR20	TRP101	6.98037497	-0.14495469	0	0	HA	HB2
GLU58	TRP33	6.99386322	-0.04769072	-1	0	OE1	HA
GLN66	GLY55	7.00803103	0.01066766	0	0	HE22	O
TYR125	SER52	7.01955941	-0.08220374	0	0	HB2	OG
VAL78	SER71	7.02211696	-0.03263049	0	0	HG23	HB1
LEU53	TRP33	7.02975077	-0.0263554	0	0	C	HH2
VAL68	ILE70	7.05209165	-0.03263049	0	0	HG23	HG22
ILE54	ARG99	7.06893117	-0.08847884	0	1	HB	HH21

(Conclusão)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
ARG115	SER57	7.12518696	-0.03388551	1	0	O	HG1
TYR120	TRP101	7.15523433	-0.03639555	0	0	HN	O
TYR120	PRO102	7.15992178	-0.19954801	0	0	HN	HA
ASN63	PRO53	7.1700277	-0.01757027	0	0	HD22	C
MET117	ILE51	7.18835847	-0.03576804	0	0	HE3	O
ILE54	SER52	7.18979886	-0.03137547	0	0	HG22	HB2
ALA123	GLY104	7.19861833	-0.00564759	0	0	HB2	HN
MET117	TRP50	7.21160378	-0.06839853	0	0	HG2	HE1
SER119	HIS100	7.25867317	-0.04894574	0	0	HG1	O
VAL78	SER57	7.26867764	-0.04267064	0	0	HG21	HA
TRP57	GLY56	7.27368004	-0.13491454	0	0	O	HN
PHE19	GLY103	7.27830124	-0.01757027	0	0	HB2	N
TYR114	GLY55	7.2795992	-0.00376506	0	0	HA	HA1
VAL21	TRP33	7.28001557	-0.02070781	0	0	HG21	HZ3
ILE65	THR58	7.28480978	-0.03890559	0	0	O	HN
SER119	GLY104	7.29452659	-0.02761042	0	0	HG1	HN
VAL21	TRP101	7.30127427	-0.06965355	0	0	HG23	HE3
TYR120	TRP50	7.33035489	-0.05020076	0	0	O	HH2
ASP61	ILE51	7.34959879	-0.08220374	-1	0	HA	HD1
LYS126	TYR54	7.36278681	-0.0263554	1	0	O	HE2
GLU60	SER75	7.36359034	-0.12801193	-1	0	OE1	HB2
GLU58	TRP50	7.38144185	-0.16503499	-1	0	OE2	HD1
VAL68	ALA61	7.39306334	-0.05898589	0	0	HG23	N
LYS77	THR58	7.41313002	-0.13679706	1	0	HA	HG22
TYR125	PHE29	7.41480881	-0.07781117	0	0	HH	C
THR20	PRO102	7.43314252	-0.03200298	0	0	N	HA
VAL76	GLY56	7.4416761	0.00753011	0	0	O	O
MET117	ILE34	7.46013243	-0.04016061	0	0	HE3	HN
ALA18	TRP101	7.46293652	4.66E-10	1	0	HB1	HB2
MET59	SER52	7.47158578	-0.05835838	0	0	HN	HG1
ALA52	TRP33	7.49627783	-0.01757027	0	0	O	HH2
ASP61	PHE29	7.49827899	-0.02384536	-1	0	OD1	HE2
LYS62	SER52	7.53581232	-0.04706321	1	0	O	O
TYR56	ILE34	7.53567593	-0.04518068	0	0	HE1	O
TRP57	SER52	7.54377734	-0.05020076	0	0	C	HG1
GLU58	ALA72	7.54454226	-0.02447287	-1	0	OE2	HB3
VAL78	ILE51	7.54891605	-0.01443272	0	0	HG22	HD1
TYR125	ARG99	7.56604205	-0.11044167	0	1	HE1	HB2
VAL76	SER57	7.58200359	-0.11734427	0	0	O	HA
LYS75	GLY66	7.59095989	-0.02196283	1	0	HD2	HA2
VAL78	ILE70	7.65415677	-0.04455317	0	0	HG23	O
VAL130	TYR54	7.67587177	-0.01192268	0	0	HN	HH
GLN66	TYR59	7.69627204	-0.18323277	0	0	HB2	HA
VAL68	ALA49	7.74500059	-0.0131777	0	0	HG23	HA
TYR120	GLY104	7.75573353	-0.02510038	0	0	O	HN
MET117	HIS35	7.75993751	-0.02070781	0	0	HG2	HE2
ILE54	TYR60	7.77609477	-0.06337846	0	0	HD3	HN
TYR56	PRO53	7.77869329	-0.06212344	0	0	HD1	N
LYS62	THR74	7.79489303	0.05396581	1	0	HN	HG1
ALA111	TYR54	7.79774835	-0.00439257	0	0	O	HH
VAL113	GLY55	7.82055142	0.02321785	0	0	O	HA2
CYS116	SER57	7.83701825	-0.01882528	0	0	HA	HG1
MET59	THR74	7.83872294	-0.01443272	0	0	O	HG21
TYR125	PRO53	7.87233231	-0.0395331	0	0	HH	HD1
GLY121	TRP33	7.88890947	-0.01506023	0	0	O	HZ3
MET117	GLY56	7.90230647	-0.00313755	0	0	HG2	HN
ARG115	GLY56	7.91687455	0.04204313	1	0	HD2	HN
CYS116	TRP33	7.91805633	-0.10291155	0	0	O	HZ3
ALA123	SER52	7.92196888	-0.0069026	0	0	HB1	HB2
CYS116	TRP101	7.94599716	-0.01506023	0	0	O	HZ3
TYR56	TRP101	7.96649294	-0.00941264	0	0	HD1	HZ3
VAL78	ALA72	7.97128663	-0.02070781	0	0	HG22	HN
ILE118	PRO102	7.98519126	-0.01129517	0	0	O	HA
GLU60	ASP73	7.98727023	0.90675118	-1	-1	HG1	HA

3. DETALHAMENTO QUÂNTICOS DAS INTERAÇÕES ENTRE A CADEIA PESADA DO ATEZOLIZUMABEE E A PD-L1 (DM3)

(Continua)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (HC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
GLY121	ARG99	1.63932588	-4.76530691	0	1	O	HH11
ARG127	TYR54	1.78218936	-2.55082599	1	0	HH22	OH
TYR56	TRP50	1.79772042	-4.23004134	0	0	OH	HE1
GLU58	SER52	1.85795511	-5.45744986	-1	0	OE2	HG1
ASP61	TYR54	1.8779995	-5.2880223	-1	0	HN	O
ASN63	SER57	1.90352273	-3.67344044	0	0	HD21	OG
GLU58	GLY55	1.91984691	-7.96874276	-1	0	OE1	HN
GLU58	SER57	1.92348441	-7.94426989	-1	0	OE1	HG1
GLN79	ILE70	1.98579865	-6.31776534	0	0	HE21	O
GLN66	THR58	2.06206462	-3.58998168	0	0	HE22	HG22
ALA123	TRP101	2.10004875	-4.30596998	0	0	HB1	HE3
GLN79	TYR60	2.15476015	0.32065734	0	0	HE22	HH
LYS62	GLY55	2.1917571	-1.26003902	1	0	HN	HA2
ASP61	GLY55	2.19752364	-4.07253646	-1	0	HA	HA2
GLU58	GLY56	2.3095025	-3.76442931	-1	0	OE1	HN
GLU58	TYR54	2.31902943	-5.87411615	-1	0	HB1	HB2
ILE54	TRP50	2.37751762	-1.6829804	0	0	HD2	HZ2
GLY122	ARG99	2.39704247	-2.85140303	0	1	HA2	HH12
MET117	SER52	2.40933419	-1.02095791	0	0	HE3	HB2
GLN79	SER71	2.41673119	-3.36972585	0	0	HB1	HB1
GLY122	PRO102	2.45375458	-0.92808651	0	0	HA2	HA
ARG115	SER52	2.47995954	-0.29492945	1	0	HH11	HG1
VAL78	GLY56	2.49847846	-2.38830104	0	0	HG12	HA1
ALA123	TRP33	2.52231963	-1.15524493	0	0	HB3	HZ3
HIS69	TYR59	2.53546778	-2.80433982	0	0	HB1	HH
TYR56	SER57	2.53872074	-3.95770223	0	0	HB2	HG1
ARG115	TYR54	2.54580086	-7.86081113	1	0	HH11	HB1
MET59	TYR54	2.55221237	-2.71586099	0	0	HA	HE2
GLN66	SER57	2.55595528	-10.31500067	0	0	OE1	HB1
VAL68	TYR59	2.56251971	-3.97652751	0	0	O	HE1
SER119	TRP33	2.58514731	-2.40775384	0	0	HB2	HZ3
MET117	TRP33	2.60247846	-2.94552945	0	0	HE3	HB1
ARG115	ASP31	2.61198974	-5.11231965	1	-1	HH21	HA
ASN63	GLY55	2.61260579	-1.40938627	0	0	HB2	HA1
TYR125	ASP31	2.61774795	-2.9354893	0	-1	OH	HB2
ILE54	TRP33	2.62659685	-2.39081108	0	0	HG11	HH2
TYR56	TYR59	2.64402993	-1.12951705	0	0	HH	HB1
GLN79	THR69	2.71555001	-3.16264773	0	0	NE2	HB
VAL78	SER57	2.73389747	-1.22489849	0	0	HG23	HA
TYR125	TRP101	2.74390563	-3.01455549	0	0	HE1	HH2
GLY122	TRP101	2.75089195	-0.05898589	0	0	HA2	O
ARG127	ASP31	2.8604551	-6.42444195	1	-1	HH21	OD1
GLU60	TYR54	2.87786252	-8.40737188	-1	0	HA	O
TYR56	SER52	2.95066099	-1.51857292	0	0	HD1	HB2
MET117	TRP101	2.95433379	-1.62462202	0	0	SD	HH2
VAL78	GLY55	2.97195488	-0.5302455	0	0	HG13	O
MET59	GLY55	3.02127364	-0.56036596	0	0	O	HA2
TYR56	THR58	3.10421999	-1.77145923	0	0	HH	O
SER119	ARG99	3.1058188	-0.54844328	0	1	HG1	HH11
ALA18	PRO102	3.1639559	-1.02346795	1	0	HB2	HB2
ALA123	PRO102	3.22257632	-0.60240909	0	0	HN	HA
VAL78	THR58	3.24484402	-0.8615705	0	0	HG23	HG22
ALA123	ARG99	3.33385816	-1.95657453	0	1	HB3	NH1
TYR56	TRP33	3.44617145	-1.36608812	0	0	HE1	HE1
ARG115	SER30	3.49671308	-0.96197202	1	0	HH21	O
GLN79	THR58	3.56715531	-0.51895033	0	0	HE22	HG21
GLY122	GLY103	3.75362509	-0.35705289	0	0	HA2	N
LYS77	THR58	3.77785403	-0.41290123	1	0	O	HG21
LYS62	TYR54	3.80743761	-1.17909029	1	0	HN	O
ASN63	GLY56	3.83966166	-0.39658598	0	0	HB2	N
GLU60	GLY55	3.8508816	-0.12048182	-1	0	C	HA2
PHE67	TYR59	3.88059272	-0.8483928	0	0	O	HD1
ASP124	TRP101	3.94043037	-0.94440175	-1	0	HA	HE3
ARG115	TRP101	4.06066554	-0.3777607	1	0	HH21	HH2

(Continuação)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
LYS77	TYR60	4.13386049	-1.40687623	1	0	O	HH
ARG115	SER32	4.17739116	-1.92331652	1	0	HH21	N
GLY121	GLY103	4.22763479	-0.20582311	0	0	O	HA2
ASN63	THR58	4.23700211	-0.46184697	0	0	HD21	HN
MET117	SER32	4.24138991	-0.18009522	0	0	HE3	O
ASP61	THR74	4.26512564	-0.63127453	-1	0	OD1	OG1
VAL113	TYR54	4.3200931	-0.38340829	0	0	HG12	HH
VAL68	THR58	4.37197864	-0.37838821	0	0	HG13	O
GLN66	GLY56	4.44911242	-0.65260985	0	0	HE22	O
ASP61	GLY56	4.47639595	-0.38654583	-1	0	HA	N
ASP61	PRO53	4.48760477	0.78752438	-1	0	OD1	O
SER81	GLY55	4.62569326	-0.22778594	0	0	HB2	O
ILE54	TYR59	4.63888925	-0.41164621	0	0	HD2	HB1
MET117	TYR54	4.65260326	-0.42733395	0	0	HE1	HB1
VAL78	ILE51	4.65989221	-0.12801193	0	0	HG12	HD1
GLY122	TRP33	4.6769727	-0.14369967	0	0	O	HZ3
SER119	TRP101	4.70541009	-0.30245956	0	0	HB2	HZ3
TYR125	SER32	4.71738185	-0.34889527	0	0	HE1	HA
GLN79	GLY56	4.74394085	-0.70845819	0	0	HN	O
GLY121	TRP101	4.75517276	-0.31940232	0	0	O	O
GLN79	ILE51	4.75636355	-0.14997476	0	0	HE21	HD2
PHE19	PRO102	4.81660693	-0.46749456	0	0	HN	HA
ARG115	TRP33	4.84584228	-0.65449238	1	0	HH21	HB1
GLY121	PRO102	4.84731851	-0.15185729	0	0	C	O
GLN79	ALA72	4.89617922	-0.50200758	0	0	HB1	HN
HIS80	SER71	4.96084329	-0.28112424	0	0	HB2	HB2
GLU60	THR74	5.00241001	-0.23343352	-1	0	HG2	HG1
GLU58	PRO53	5.02129418	-0.46623954	-1	0	OE1	C
MET117	ILE51	5.02293461	-0.15436733	0	0	HE3	O
TYR120	ARG99	5.04133034	0.71285076	0	1	HN	HH11
GLY121	TRP33	5.04557117	-0.1192268	0	0	O	HZ3
ILE64	SER57	5.08246075	-0.16942756	0	0	HN	OG
MET117	ASP31	5.0956653	-0.18888035	0	-1	SD	O
TRP57	SER57	5.10035048	-0.27171116	0	0	O	HG1
VAL78	TYR60	5.12892547	-0.52899048	0	0	HA	HH
MET117	SER57	5.1338967	-0.15185729	0	0	HE1	HB2
MET117	PRO53	5.13456747	-0.24849375	0	0	HE3	HD2
HIS69	LYS65	5.13753101	0.13679706	0	1	HD2	HZ3
ALA123	GLY103	5.14226279	-0.13428703	0	0	HN	HN
VAL68	TYR60	5.15594886	-0.36521051	0	0	HB	HD2
ARG115	PRO53	5.16516249	0.51455776	1	0	HH21	HD1
VAL78	SER71	5.17023225	-0.04078812	0	0	HG12	HA
GLN79	GLN82	5.17651517	-0.19452794	0	0	HG2	HB2
LYS62	GLY56	5.1833786	0.10667661	1	0	C	N
ARG115	GLY55	5.21403875	-0.06588849	1	0	HH12	HN
ALA123	HIS100	5.22073853	-0.32944247	0	0	HB1	O
VAL78	ILE70	5.22231498	-0.58483883	0	0	HA	O
TYR56	ILE51	5.23764335	-0.2585339	0	0	HE1	HA
TYR114	TYR54	5.24025792	-0.38654583	0	0	HA	HE2
GLY122	HIS100	5.24135665	-0.07404612	0	0	HA2	O
GLN66	TYR60	5.24908728	-0.14934725	0	0	HE22	HE2
TYR56	GLY55	5.34117374	-0.10918665	0	0	HB2	HN
PHE67	THR58	5.37341571	0.24033613	0	0	O	O
TRP57	GLY55	5.38266786	-0.1587599	0	0	O	HA1
ILE118	TRP101	5.43298026	-0.12550189	0	0	O	HZ3
SER81	GLY56	5.43352686	-0.10102902	0	0	HB2	HA1
TYR56	TYR54	5.51467536	-0.29304692	0	0	HB2	HB2
GLU58	ILE51	5.52968111	-1.05107836	-1	0	OE1	HG11
ASN63	TYR54	5.57653981	-0.17193759	0	0	HB2	C
ASN63	SER52	5.59773822	-0.1261294	0	0	HD21	HB1
ASP61	ASP73	5.60515043	1.80095218	-1	-1	OD1	HA
GLN66	TYR59	5.62306693	0.27233911	0	0	OE1	HB1
ILE54	ARG99	5.64281744	-0.08157623	0	1	HG11	HH21
ILE118	TRP33	5.6530309	-0.20268556	0	0	O	HZ3
ILE64	GLY55	5.6670114	-0.28426179	0	0	HN	HA1
MET117	ILE34	5.69804026	-0.11671676	0	0	HE3	HN
VAL78	ALA72	5.71387424	-0.10291155	0	0	HG12	HN
GLU60	PRO53	5.71833298	-0.04204313	-1	0	HA	O

(Continuação)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
GLY121	GLY104	5.73006058	-0.02321785	0	0	O	HN
ARG127	SER30	5.74265548	-0.20582311	1	0	HH21	OG
LYS62	SER57	5.74491032	-0.30936217	1	0	O	HG1
VAL55	SER57	5.75761259	-0.17382012	0	0	O	HB1
GLU60	SER30	5.77844937	-0.1725651	-1	0	HG2	HB2
PHE19	TRP101	5.77911642	-0.42168636	0	0	HB2	O
ILE54	SER57	5.78069938	-0.09036136	0	0	HG22	HB1
GLN66	TRP50	5.81527376	-0.1656625	0	0	OE1	HE1
ARG115	SER57	5.82300392	-0.10353906	1	0	HH12	HG1
TYR120	TRP33	5.82645528	-0.08345876	0	0	HN	HZ3
GLN79	PHE68	5.85566164	0.10416657	0	0	HE22	O
ALA51	TYR59	5.86345331	-0.22025582	0	0	HB1	HE2
PHE19	ARG99	5.9074937	-0.18009522	0	1	HB2	HH11
TYR125	TRP33	5.90932328	-0.21774579	0	0	HD1	HB1
LYS77	THR69	5.91498152	-0.23343352	1	0	O	HG23
PHE67	TRP50	5.92444164	-0.13742457	0	0	O	HZ2
ALA51	TRP50	5.93499934	-0.06212344	0	0	HA	HH2
ILE54	HIS35	5.94816126	-0.02259034	0	0	HG11	HE1
TYR56	GLY56	5.95117813	-0.35705289	0	0	HB2	HN
MET59	GLY56	6.02138567	-0.10228404	0	0	O	HN
ILE54	SER52	6.03315191	-0.0596134	0	0	HG23	HB2
ALA18	TRP101	6.03676273	-0.10291155	1	0	HB3	O
MET117	ARG99	6.0622259	-0.14244465	0	1	SD	HG2
ASP124	TRP33	6.1006032	-0.00188253	-1	0	HN	HZ3
GLU58	THR58	6.10831105	0.03388551	-1	0	OE1	N
GLN79	GLY55	6.1313794	0.04518068	0	0	O	O
TRP57	TYR54	6.15135653	-0.00439257	0	0	C	HB2
MET117	SER30	6.18256374	-0.07090857	0	0	HE3	O
LYS77	ILE70	6.22042601	-0.11420672	1	0	O	O
GLY121	HIS100	6.23651143	0.16629001	0	0	O	O
SER119	GLY103	6.24951342	-0.0464357	0	0	HG1	HA2
ASP61	ALA72	6.25533961	-0.06588849	-1	0	OD1	O
HIS80	ALA72	6.26701539	-0.20143054	0	0	HD2	O
PHE67	SER57	6.30398454	-0.35015028	0	0	HN	HB1
TYR125	TYR54	6.31564227	-0.25665137	0	0	HB1	HE1
MET117	GLY55	6.31685211	-0.02321785	0	0	HE1	HN
ARG127	THR28	6.34915644	-0.06777102	1	0	HH21	HG22
LYS77	GLY56	6.35066697	-0.15122978	1	0	O	O
ARG115	GLY56	6.37650426	0.06902604	1	0	HH11	HN
LYS77	SER57	6.39245753	-0.1656625	1	0	HB1	HA
TYR56	HIS35	6.39413114	-0.05396581	0	0	HE1	HE2
ASP61	SER75	6.4034599	-0.68712287	-1	0	OD1	HN
MET117	TRP50	6.41537469	-0.0859688	0	0	HE2	HD1
SER119	PRO102	6.4163645	-0.06086842	0	0	HG1	HA
ILE54	THR58	6.41765988	-0.09036136	0	0	HD2	O
MET59	SER57	6.41963986	-0.17633016	0	0	HN	HG1
GLY70	TYR59	6.43559372	-0.18009522	0	0	HN	HH
GLY122	GLY104	6.44126695	-0.03074796	0	0	HA2	HN
GLN79	SER57	6.4830005	-0.1920179	0	0	HN	HA
GLN66	SER52	6.5100839	-0.07592865	0	0	OE1	HB1
VAL78	SER52	6.51333087	-0.0928714	0	0	HG12	O
ALA52	TRP33	6.53092638	-0.03137547	0	0	O	HH2
TYR56	TYR60	6.56642215	-0.12989446	0	0	HH	HN
ARG115	PHE29	6.567504	-0.17444763	1	0	HH21	O
GLN79	TYR80	6.572528	-0.13616956	0	0	HE21	O
VAL68	SER57	6.5889975	-0.07216359	0	0	HG13	HB1
VAL76	SER57	6.62366331	-0.01066766	0	0	HG11	HA
MET117	HIS35	6.63866195	-0.03827808	0	0	HE2	HE2
LYS77	TYR59	6.6509379	-0.10918665	1	0	HB1	HA
ALA18	GLY103	6.6616944	-0.18323277	1	0	HB3	N
TYR125	THR28	6.66875562	-0.12299186	0	0	HH	HB
ASP61	SER30	6.6732385	-0.14495469	-1	0	OD1	HB2
MET59	PRO53	6.67978406	-0.1989205	0	0	O	O
ASP61	SER57	6.68434196	0.02259034	-1	0	HA	HN
LEU50	TRP50	6.68724891	-0.07592865	0	0	O	HZ2
GLN79	LEU81	6.72363242	-0.07467363	0	0	HG2	HA
ASP124	ARG99	6.72810523	-1.2123483	-1	1	N	HH12
ILE128	TYR54	6.74866626	-0.0464357	0	0	HN	HH

(Continuação)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
VAL68	TRP50	6.75844191	-0.07404612	0	0	HA	HZ2
TYR120	TRP101	6.7596527	-0.08722382	0	0	HN	O
ALA18	ARG99	6.76763757	1.00401515	1	1	HB3	HH12
LYS62	PRO53	6.7814152	-0.09600895	1	0	HN	O
SER119	TRP50	6.78254801	-0.06024091	0	0	HB1	HZ2
VAL78	THR69	6.78808618	-0.09538144	0	0	C	HB
HIS80	ASP73	6.79735938	-0.24661122	0	-1	HD2	HA
VAL78	PRO53	6.81357814	-0.06024091	0	0	HG12	HA
ASN63	ILE51	6.82914885	-0.01945279	0	0	HD21	HG11
ASP61	SER52	6.83523268	-0.10479408	-1	0	HA	O
HIS69	TYR60	6.85127706	-0.13679706	0	0	HB1	O
GLU58	SER30	6.85676896	0.11357921	-1	0	OE2	O
VAL76	THR58	6.87431005	-0.10353906	0	0	HG11	HG22
GLN79	ALA49	6.88308739	-0.01757027	0	0	HE22	HB2
ALA52	TRP50	6.8872471	-0.02510038	0	0	HA	HH2
SER119	HIS35	6.89711741	-0.02886544	0	0	HB2	HE2
LYS126	TYR54	6.90192331	-0.12361937	1	0	O	OH
GLU60	GLY56	6.90782934	-0.21147069	-1	0	HA	HN
TYR125	ARG99	6.91804359	-0.07906619	0	1	HE1	HG2
GLN66	ILE51	6.92110038	-0.07216359	0	0	OE1	HA
VAL55	TRP50	6.92828243	-0.14432718	0	0	HN	HZ2
MET117	GLY56	6.95883662	-0.01380521	0	0	HE1	HN
TYR120	PRO102	6.95856957	-0.04392566	0	0	O	HA
TYR56	TRP47	6.97726524	-0.05208329	0	0	OH	HZ2
ARG115	ILE51	6.98962862	0.10981416	1	0	HH11	O
CYS116	TYR54	6.99652148	-0.26104394	0	0	N	CE2
TYR125	SER30	6.99730033	-0.23029598	0	0	HE1	O
ILE65	SER57	6.9980776	0.10793163	0	0	C	HB1
VAL68	LYS65	7.00272712	-0.22904096	0	1	O	HD2
GLN66	ILE70	7.01344525	-0.05584834	0	0	HE22	HG22
HIS80	GLY56	7.02466756	-0.04957325	0	0	HB2	HA1
ILE64	TYR54	7.03429499	-0.09726397	0	0	HD2	HD2
SER119	HIS100	7.03575249	-0.0859688	0	0	HG1	O
TRP57	SER52	7.03693676	-0.11859929	0	0	C	HG1
TYR56	PRO53	7.07533051	-0.10918665	0	0	HD1	N
PHE67	TYR60	7.08362207	-0.07655616	0	0	O	HN
ILE118	ARG99	7.10575794	-0.07530114	0	1	O	HH11
TYR56	ILE34	7.10876727	-0.05333831	0	0	HE1	HN
ASP124	PRO102	7.11777359	0.05082827	-1	0	N	HA
ARG115	ILE34	7.18338242	-0.08785133	1	0	HH21	HD3
HIS80	ILE70	7.18315707	-0.066516	0	0	N	O
GLU58	TRP33	7.19479721	-0.04580819	-1	0	OE2	HB1
HIS80	GLY55	7.20912019	-0.08345876	0	0	HB2	O
TYR125	SER52	7.24028353	-0.04078812	0	0	HD1	OG
VAL78	TYR54	7.26725141	-0.05584834	0	0	HG13	C
LEU53	TRP33	7.28431338	-0.06588849	0	0	C	HH2
ALA52	ARG99	7.28953816	-0.21900081	0	1	O	HH21
ALA123	HIS35	7.30054257	-0.01443272	0	0	HB3	HE2
VAL76	GLY55	7.30963948	-6.28E-04	0	0	HG12	O
GLU58	SER32	7.33679661	0.16001491	-1	0	OE2	O
LEU53	TRP50	7.36932019	-0.06212344	0	0	O	HZ2
VAL78	TYR59	7.40754479	-0.11295171	0	0	HG23	N
TRP57	GLY56	7.441572	-0.05835838	0	0	O	HN
MET59	SER52	7.45642022	-0.0395331	0	0	HN	HG1
ILE54	TRP101	7.4819317	-0.03827808	0	0	HG23	HZ3
ASN63	PRO53	7.48315451	-0.03074796	0	0	HB2	C
PHE19	TRP33	7.49977391	-0.02384536	0	0	HD2	HZ3
LYS77	ILE51	7.50043163	-0.00188253	1	0	O	HD2
PHE19	GLY103	7.5107691	-0.01694276	0	0	HB2	N
GLN79	TYR59	7.51485237	-0.08408627	0	0	HE22	HN
VAL76	GLY56	7.51868405	-0.02510038	0	0	HG11	O
TYR83	GLY55	7.52216083	-0.03890559	0	0	HD2	HA1
ILE54	TRP47	7.52567147	-0.03263049	0	0	HD1	HH2
TYR56	TRP101	7.53111875	-0.02321785	0	0	HD1	HH2
THR20	TRP101	7.56434177	-0.11797178	0	0	HA	HE3
GLU58	ASP31	7.58718467	1.06927614	-1	-1	OE2	HA
TYR56	SER32	7.59281776	-0.01443272	0	0	HD1	O
LYS77	GLY66	7.6076608	0.00502008	1	0	HD2	HA2

(Conclusão)

Resíduo (PD-L1)	Resíduo (LC-Atezolizumabee)	Distância (Angstroms)	Energia de interação (kcal/mol)	Carga do Resíduo (PD-L1)	Carga do Resíduo (Atezolizumabee)	Átomo do resíduo (PD-L1)	Átomo do resíduo (Atezolizumabee)
HIS80	THR69	7.61804163	-0.03890559	0	0	HN	HB
ILE64	GLY56	7.61835403	-0.06337846	0	0	HN	N
ASP61	ILE51	7.61940531	-0.05459332	-1	0	HA	HD1
GLN79	TRP50	7.62924565	-0.05835838	0	0	HE21	O
GLU58	TRP50	7.64511439	-0.12236435	-1	0	OE1	HD1
VAL21	TRP101	7.65277781	-0.04518068	0	0	HG23	HZ3
VAL55	TRP33	7.65763488	-0.16377997	0	0	N	HZ2
SER81	SER57	7.66398367	-0.03263049	0	0	HB2	N
LEU50	TYR59	7.69125297	-0.13554205	0	0	O	CE2
LYS62	SER52	7.69133337	-0.04706321	1	0	O	HG1
GLN66	GLY55	7.72071317	-0.05647585	0	0	HE22	O
TYR125	PHE27	7.72814209	-0.04392566	0	0	HH	HB1
ASN63	TRP50	7.73132009	-6.28E-04	0	0	HD21	HE1
ARG115	THR28	7.77915779	-0.0991465	1	0	HH21	O
MET59	THR74	7.80018617	-0.00313755	0	0	O	HG23
SER119	GLY104	7.84309272	-0.01192268	0	0	HG1	HN
SER81	SER71	7.84391656	-0.0263554	0	0	HN	HB2
VAL78	TRP50	7.8529361	-0.03012045	0	0	HG23	O
CYS116	SER52	7.86123117	-0.03827808	0	0	C	HG1
GLU58	ALA72	7.87753221	-0.03451302	-1	0	OE1	HB2
TYR56	ARG99	7.88640127	-0.12110933	0	1	HE1	HD1
LYS77	SER71	7.89220717	0.0069026	1	0	O	HA
THR20	PRO102	7.92266435	-0.08157623	0	0	N	HA
HIS80	LYS76	7.94572609	0.05773087	0	1	HE2	HZ2
MET117	PHE29	7.95292458	-0.01882528	0	0	HE3	O
ASP124	ASP31	7.95433363	1.16152003	-1	-1	HA	O
HIS80	ILE51	7.962199	-0.02133532	0	0	HB2	HD1
ASP61	PHE29	7.97461966	-0.02259034	-1	0	OD1	HE2
TYR120	GLY103	7.97749196	-0.00564759	0	0	C	HA1