



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA**

**FRANCISCA JOSELI FREITAS DE SOUSA**

**ESTUDO DO MECANISMO DE INIBIÇÃO DA PI3K $\alpha$  E PI3K $\delta$  E PROSPECÇÃO DE  
COMPOSTOS DE ORIGEM VEGETAL COM ATIVIDADE INIBITÓRIA  
SELETIVA/DUAL**

**FORTALEZA**

**2022**

FRANCISCA JOSELI FREITAS DE SOUSA

ESTUDO DO MECANISMO DE INIBIÇÃO DA PI3K $\alpha$  E PI3K $\delta$  E PROSPECÇÃO DE  
COMPOSTOS DE ORIGEM VEGETAL COM ATIVIDADE INIBITÓRIA  
SELETIVA/DUAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. Geancarlo Zanatta

FORTALEZA

2022

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)

---

S696e Sousa, Francisca Joseli Freitas de.

Estudo do mecanismo de inibição da PI3K $\alpha$  e PI3K $\delta$  e prospecção de compostos de origem vegetal com atividade inibitória seletiva/dual / Francisca Joseli Freitas de Sousa. – 2022.  
147 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Geancarlo Zanatta.

1. Inibidores. 2. PI3K. 3. Linfomas não-Hodgkin . 4. LDGCB. I. Título.

CDD 572

---

FRANCISCA JOSELI FREITAS DE SOUSA

ESTUDO DO MECANISMO DE INIBIÇÃO DA PI3K $\alpha$  E PI3K $\delta$  E PROSPECÇÃO DE  
COMPOSTOS DE ORIGEM VEGETAL COM ATIVIDADE INIBITÓRIA  
SELETIVA/DUAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. Geancarlo Zanatta

Aprovada em: 11/03/2022.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Geancarlo Zanatta (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Cleverton Diniz Teixeira de Freitas  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Carmem Gottfried  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Dedico ao meu padrinho, Francisco Raimundo de Sousa, *in memoriam*, pela sua força e determinação frente às adversidades.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as bênçãos recebidas.

Aos meus pais, Jacinta Paulo de Freitas e Francisco de Sousa. Obrigada pelo apoio incondicional, por estar presente quando precisei, e por me inspirar a ser alguém melhor.

Aos meus tios que sempre torceram por mim e comemoraram cada conquista.

Ao meu padrinho, Francisco Raimundo, nunca esquecerei o carinho, as palavras gentis, as conversas animadas e os conselhos, você foi um dos meus maiores exemplos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Geancarlo Zanatta, pelos conselhos, paciência, suporte nos momentos de dificuldade da pesquisa e ensinamentos valiosos que levarei durante toda vida acadêmica.

Aos meus amigos do mestrado Erica Monik Roque, Fernanda Azevedo e Felipe de Castro. Sem dúvida as horas de estudo e escrita ficaram mais leves com a presença de vocês.

Ao departamento de Bioquímica, professores e funcionários, por contribuir de forma substancial e indispensável na minha formação.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Obrigada a todos!

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido. Agora é hora de compreender mais para temer menos.” (Marie Curie)

## RESUMO

A via da PI3K/Akt/mTOR tem um papel central no metabolismo, regulando processos relacionados à proliferação e sobrevivência celular. Alterações na ativação da PI3K estão frequentemente relacionadas com o desenvolvimento e progressão de vários tipos de câncer, entre eles o Linfoma Difuso de Grandes células B (LDGCB). Neste contexto, a inibição da PI3K $\delta$  e da PI3K $\alpha$  se mostrou benéfica no tratamento do LDGCB, em que a via PI3K é hiperativa. Neste trabalho, inicialmente foi empregado cálculos quânticos de energia de interação para melhor compreender as influências intermoleculares que guiam a inibição seletiva nas isoformas PI3K $\alpha$  e PI3K $\delta$ , em seguida, utilizamos o conhecimento adquirido para auxiliar durante a identificação de compostos com potencial inibitório, via triagem virtual baseada em ancoramento com conjuntos conformacionais. Para a prospecção de novas moléculas utilizou-se a biblioteca de produtos naturais de origem brasileira (NuBBE), onde somente os compostos com origem vegetal foram analisados. Nossos resultados indicam que nos complexos da PI3K $\delta$ , as energias mais atrativas vieram dos resíduos Trp760, Ile910, Met900, Ile825, Met750 e Tyr813, enquanto na PI3K $\alpha$  as energias de interação mais significantes vieram dos resíduos Val851, Ile848, Trp780, Tyr836, Val850, Ile932. Posteriormente, na etapa de padronização da técnica de ancoramento molecular foi identificada a melhor composição de conformações estruturais, bem como os melhores parâmetros que possibilitaram a identificação de inibidores seletivos e duais para as isoformas PI3K $\alpha$  e PI3K $\delta$ . Dentre os compostos identificados via triagem virtual, destacaram-se 4-Deoxyraputindole C (NuBBE\_1085), Raputindole B (NuBBE\_1137), 11-decyl-11,12-dihydro-5,10-dioxatetraphen-12-one (NuBBE\_1563), Glycocitrine-I (NuBBE\_1074) (seletivo PI3K $\delta$ ), 3-(2-(7,7-dimethyl-3,7-dihydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl-1-methylquinazoline-,4(1H,3H)-dione (NuBBE\_1107), Podocarpusflavone A (NuBBE\_199), Amentoflavone 7",4"-dimethyl-ether (NuBBE\_198), Limonianin (NuBBE\_1263), 9,10-Dihydro-9-hydroxy-9-(benzyloxycarbonylmethyl)-10-oxophenanthrene (NuBBE\_1368) (dual PI3K $\delta$ /PI3K $\alpha$ ) e 3',4'-dimethoxy-7,8-(2",2"-dimethylpyrano)-flavanone (NuBBE\_1327), Sesamin (NuBBE\_1416), Vismiaquinone (NuBBE\_2088), (+)-asarinin (NuBBE\_1420), 6a,12a-dehydro-rotenone (NuBB\_1451) (seletivo PI3K $\alpha$ ). Os resultados obtidos neste trabalho podem auxiliar no desenvolvimento racional de novos compostos com potencial inibitório sobre as proteínas PI3K $\alpha$  e PI3K $\delta$ , e representam uma contribuição importante para a elucidação das interações de inibidores do sítio de ligação ao ATP nos alvos estudados.

**Palavras-chave:** Inibidores; PI3K; Linfomas não-Hodgkin; LDGCB.



## ABSTRACT

The PI3K/Akt/mTOR pathway plays a central role in cellular metabolism, regulating processes related to proliferation and survival. Alterations in PI3K activation are frequently linked to the development and progression of several types of cancer, including Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). In this context, inhibition of PI3K $\delta$  and PI3K $\alpha$  is beneficial in the treatment of DLBCL, in which the PI3K pathway is overactive. In this work, we initially employed interaction energy quantum calculations to better understand the intermolecular influences that guide selective inhibition in PI3K $\alpha$  and PI3K $\delta$  isoforms, then used the acquired knowledge to assist during the identification of compounds with inhibitory potential via ensemble docking-based virtual screening. For the prospection of new molecules, we used the Brazilian natural products library (NuBBE) where only compounds with plant origin were analyzed. Our results indicate that for PI3K $\delta$  the most attractive energies came from residues Trp760, Ile910, Met900, Ile825, Met750, and Tyr813, while for PI3K $\alpha$  residues Val851, Ile848, Trp780, Tyr836, Val850, Ile932 interacted strongly with selective ligands. During the standardization step of the molecular docking technique, it was possible to identify the best composition of structural conformations, as well as the best parameters that enabled the identification of selective and dual inhibitors for PI3K $\alpha$  and PI3K $\delta$  isoforms. Among the compounds identified via virtual screening, 4-Deoxyraputindole C (NuBBE\_1085), Raputindole B (NuBBE\_1137), 11-decyl-11,12-dihydro-5,10-dioxatetraphen-12-one (NuBBE\_1563), Glycocitrine-I (NuBBE\_1074) (selective PI3K $\delta$ ), 3-(2-(7,7-dimethyl-3,7-dihydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl-1-methylquinazoline-,4(1H,3H)-dione (NuBBE\_1107), Podocarpusflavone A (NuBBE\_199), Amentoflavone 7",4"-dimethyl-ether (NuBBE\_198), Limonianin (NuBBE\_1263), 9,10-Dihydro-9-hydroxy-9-(benzyloxycarbonylmethyl)-10-oxophe nanthrene (NuBBE\_1368) (dual PI3K $\delta$ /PI3K $\alpha$ ) and 3', 4'-dimethoxy-7,8-(2",2"-dimethylpyrano)-flavanone (NuBBE\_1327), Sesamin (NuBBE\_1416), Vismiaquinone (NuBBE\_2088), (+)-asarinin (NuBBE\_1420), 6a,12a-dehydro-rotenone (NuBB\_1451) (selective PI3K $\alpha$ ), stood out. The results obtained in this work may contribute to the rational development of new compounds with inhibitory potential on PI3K $\alpha$  and PI3K $\delta$  proteins and represent an important contribution for the elucidation of interactions between inhibitors and residues at the ATP-binding site of both enzymes.

**Keywords:** Inhibitors; PI3K; Non-Hodgkin lymphoma; DLBCL.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuições por estados brasileiros do número de casos estimados de LNH para o triênio 2020-2022.....	21
Figura 2 -	Incidência por regiões de LNH para o triênio 2020-2022.....	21
Figura 3 -	Via de sinalização da PI3K em células B.....	24
Figura 4 -	Estrutura da PI3K $\delta$ , formada por suas subunidades e composição do sítio de ligação .....	26
Figura 5 -	Estrutura básica de flavonoides.....	35
Figura 6 -	Esquema do MFCC mostrando os fragmentos empregados nos cálculos.....	42
Figura 7 -	Modelo mostrando diferenças entre redocking e cross-docking. (A) Esquema aplicado ao redocking; (B) Esquema da distribuição de ligantes no cross-docking.....	48
Figura 8 -	Fluxograma dos procedimentos metodológicos.....	52
Figura 9 -	Resultado redocking para as estruturas PI3K $\delta$ (médias e desvio padrão)....	98
Figura 10 -	Resultado redocking para as estruturas PI3K $\alpha$ (médias e desvio padrão)....	99
Figura 11 -	Valores de distribuição de RMSD para os ligantes de PI3K $\delta$ .....	100
Figura 12 -	Violinplot com os valores de RMSD por estrutura da PI3K $\delta$ . (A) 5M6U; (B) 5VLR; (C) 5UBT; (D) 6OCO; (E) 6G6W; (F) 6PYU; (G) 6PYR; (H) 6OCU; (I) 7JIS.....	101
Figura 13 -	Valores de distribuição de RMSD para os ligantes de PI3K $\alpha$ .....	102
Figura 14 -	Violinplot com os valores de RMSD por estrutura da PI3K $\alpha$ . (A) 4JPS; (B) 4YKN; (C) 5XGI; (D) 4ZOP; (E) 5DXT; (F) 5XGH; (G) 4L23; (H) 4L2Y; (I) 5DXH.....	103
Figura 15 -	Histograma de distribuições de energias das moléculas da triagem virtual para as isoformas PI3K $\delta$ e PI3K $\alpha$ .....	104
Figura 16 -	Mapeamento das 174 moléculas selecionadas para PI3K $\delta$ , agrupados por classes químicas, o peso molecular é mostrado por diferenças nos pontos.....	105
Figura 17 -	Mapeamento das 174 moléculas selecionadas para PI3K $\alpha$ , agrupados por classes químicas, o peso molecular é mostrado por diferenças nos pontos.....	106
Figura 18 -	Estruturas dos ligantes seletivos para PI3K $\delta$ , PI3K $\alpha$ e duais PI3K $\delta/\alpha$ . De (A) a (E) são ligantes seletivos PI3K $\delta$ , de (F) a (J) seletivos PI3K $\alpha$ e de (L) a (P) duais PI3K $\delta/\alpha$ .....	114
Figura 19 -	Gráfico de calor mostrando as energias atrativas e repulsivas por resíduos para ligantes seletivos da PI3K $\delta$ .....	116
Figura 20 -	Gráfico de calor mostrando as energias atrativas e repulsivas por resíduos para ligantes duais PI3K $\delta/\alpha$ .....	117
Figura 21 -	Gráfico de calor mostrando as energias atrativas e repulsivas por resíduos	119

	para ligantes seletivos para PI3K $\alpha$ .....	
Figura 22 -	RMSD calculado para ligantes seletivos da PI3K $\delta$ . (A) NuBBE_1074; (B) NuBBE_1085; (C) NuBBE_1137; (D) NuBBE_1563. O intervalo de estabilização dos complexos é destacado em amarelo.....	120
Figura 23 -	RMSD calculado para ligantes duais da PI3K $\delta$ /PI3K $\alpha$ . (A) NuBBE_1263; (B) NuBBE_198; (C) NuBBE_199; (D) NuBBE_1107; (E) NuBEE_1368. O intervalo de estabilização dos complexos é destacado em amarelo.....	121
Figura 24 -	RMSD calculado para ligantes PI3K $\alpha$ . (A) NuBBE_1327; (B) NuBBE_1451; (C) NuBBE_1416; (D) NuBBE_1420; (E) NuBEE_1368. O intervalo de estabilização dos complexos é destacado em amarelo.....	122
Figura 25 -	Conformações espaciais e principais interações com (A) NuBBE_1085 e (B) NuBBE_1137. As proteínas são mostradas em cartoon e cadeias laterais e ligantes em bastão. Ligações de hidrogênio são mostradas em amarelo.....	124
Figura 26 -	Conformações espaciais e principais interações com (A) NuBBE_1074 e (B) NuBBE_1563. As proteínas são mostradas em cartoon e cadeias laterais e ligantes em bastão. Ligações de hidrogênio são mostradas em amarelo.....	125
Figura 27 -	Conformações espaciais e principais interações com (A) NuBBE_1263, (B) NuBBE_198 e (C) NuBBE_199. As proteínas são mostradas em cartoon e cadeias laterais e ligantes em bastão. Ligações de hidrogênio são mostradas em amarelo.....	126
Figura 28 -	Conformações espaciais e principais interações com (A) NuBBE_1107, (B) NuBBE_1368. As proteínas são mostradas em cartoon e cadeias laterais e ligantes em bastão.....	127
Figura 29 -	Conformações espaciais e principais interações com (A) NuBBE_1327, (B) NuBBE_1451 e (C) NuBBE_1416. As proteínas são mostradas em cartoon e cadeias laterais e ligantes em bastão. Ligações de hidrogênio são mostradas em amarelo.....	127
Figura 30 -	Conformações espaciais e principais interações com (A) NuBBE_1420, (B) NuBBE_2088. As proteínas são mostradas em cartoon e cadeias laterais e ligantes em bastão.....	128
Figura 31 -	Sobreposição dos ligantes seletivos da PI3K $\alpha$ e resíduos importantes na interação com o inibidor alpelisibe. (A) Alpelisibe e NuBBE_1327; (B) Alpelisibe e NuBBE_1451.....	129
Figura 32 -	Conformações dos ligantes nas estruturas da PI3K $\delta$ . (A) Inibidor seletivo 6CY (amarelo) e NuBBE_1137 (rosa); (B) Inibidor seletivo 6CY (amarelo) e NuBBE_1085 (verde).....	130

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição por regiões de resíduos conservados e não-conservados.....	28
Tabela 2 -	Inibidores PI3K aprovados, até o momento.....	32
Tabela 3 -	Estruturas usadas no MFCC e DFT.....	43
Tabela 4 -	Relação das estruturas cristalográficas, resolução e ligantes associados.....	45
Tabela 5 -	Lista de Compostos Seletivos para a Delta.....	107
Tabela 6 -	Lista de Compostos duais.....	108
Tabela 7 -	Lista de Compostos seletivos para a alfa.....	109
Tabela 8 -	Predição de energia livre de ligação calculada com o método MM/PBSA para PI3K $\delta$ . Os dados dos componentes de Energia e Energia livre de ligação são mostrados em kcal/mol $\pm$ o erro.....	110
Tabela 9 -	Predição de energia livre de ligação calculada com o método MM/PBSA para PI3K $\delta$ /PI3K $\alpha$ . Os dados dos componentes de Energia e Energia livre de ligação são mostrados em kcal/mol $\pm$ o erro.....	111
Tabela 10 -	Predição de energia livre de ligação calculada com o método MM/PBSA para ligantes seletivos para a PI3K $\alpha$ . Os dados dos componentes de Energia e Energia livre de ligação são mostrados em kcal/mol $\pm$ o erro.....	111
Tabela 11 -	Energia de ligação dos 5 melhores ligantes seletivos para PI3K $\delta$ classificados previstos pelo Autodock Vina (ADV) e suas novas posições e energia livre de ligação pelo MM/PBSA.....	112
Tabela 12 -	Energia de ligação dos 5 melhores ligantes duais PI3K $\delta$ /PI3K $\alpha$ classificados previstos pelo Autodock Vina (ADV) e suas novas posições e energia livre de ligação pelo MM/PBSA.....	113
Tabela 13 -	Energia de ligação dos 5 melhores ligantes seletivos para PI3K $\alpha$ classificados previstos pelo Autodock Vina (ADV) e suas novas posições e energia livre de ligação pelo MM/PBSA.....	113

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT	AutoDock Tools
ADV	AutoDock Vina
APDS	Síndrome da ativação da PI3-quinase $\delta$ (do inglês, <i>Activated PI3-Kinase <math>\delta</math> Syndrome</i> )
BIRD	<i>The binding site, Interaction energy, and Residues Domain</i>
CENAPAD	Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho
DFT	Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, <i>Density Functional Theory</i> )
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
GROMACS	<i>Groningen Machine for Chemical Simulations</i>
LDGCB	Linfoma Difuso de Grandes células B
LINCS	<i>Linear Constraint Solver</i>
MMPBSA	<i>Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area</i>
MFCC	<i>Molecular Fractionation with Conjugate Caps</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NuBBE	Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PDBQT	<i>Protein Data Bank, Partial Charge (Q), and Atom Type (T)</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol-3-Kinase</i>
PIP2	<i>Phosphatidylinositol-4,5- bisphosphate</i>
PIP3	<i>Phosphatidylinositol (3,4,5) -triphosphate</i>
PME	<i>Particle Mesh Ewald</i>
PTEN	<i>Phosphatase and Tensin homolog</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RTK	<i>Receptor Tyrosin Kinases</i>
TIP3P	<i>Transferable Intermolecular Potential 3P</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>Câncer: um problema de saúde pública mundial.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>Linfomas não-Hodgkin (LNH).....</b>	<b>20</b>
<b>2.2.1</b>	<i>Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) .....</i>	<b>22</b>
<b>2.2.2</b>	<i>Terapias aplicadas ao tratamento de LDGCB.....</i>	<b>24</b>
<b>2.3</b>	<b>Fosfatidilinositol 3-Quinase (PI3K) .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4</b>	<b>Inibidores da PI3K.....</b>	<b>29</b>
<b>2.4.1</b>	<i>Inibidores PAN.....</i>	<b>29</b>
<b>2.4.2</b>	<i>Inibidores duais PI3K e PI3K/mTOR.....</i>	<b>30</b>
<b>2.4.3</b>	<i>Inibidores seletivos.....</i>	<b>31</b>
<b>2.5</b>	<b>Metabólitos secundários como fonte de novos produtos naturais.....</b>	<b>32</b>
<b>2.6</b>	<b>Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais.....</b>	<b>37</b>
<b>2.7</b>	<b>Aplicação da biologia computacional.....</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Estudo do sítio ativo por meio de cálculo quântico.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1.1</b>	<i>Fracionamento Molecular Com Capas Conjugadas – MFCC.....</i>	<b>41</b>
<b>4.1.2</b>	<i>Teoria do Funcional da Densidade – DFT.....</i>	<b>43</b>
<b>4.1.3</b>	<i>Cálculos quânticos via DFT.....</i>	<b>43</b>
<b>4.1.4</b>	<i>Energia de interação total e identificação de hot spots.....</i>	<b>44</b>
<b>4.2</b>	<b>Triagem virtual baseada em ancoramento com conjuntos conformacionais.....</b>	<b>44</b>
<b>4.2.1</b>	<i>Obtenção e preparação das estruturas proteicas.....</i>	<b>44</b>
<b>4.2.2</b>	<i>Obtenção e preparação dos ligantes.....</i>	<b>46</b>

4.2.2.1	<i>Ligantes utilizados durante o auto ancoramento (redocking) e ancoramento cruzado (cross-docking)</i> .....	46
4.2.2.2	<i>Moléculas para a triagem virtual</i> .....	46
4.2.3	<i>Validação por redocking e cross-docking</i> .....	46
4.2.4	<i>Protocolo de ancoragem molecular</i> .....	48
4.3	<b>Predição de absorção, distribuição, metabolismo, excreção – ADME.</b>	48
4.4	<b>Dinâmica molecular</b> .....	49
4.5	<b>Avaliação de energia de ligação do complexo proteína-ligante por MM/PBSA</b> .....	50
5	<b>CAPÍTULO I – MANUSCRITO SUBMETIDO</b> .....	53
6	<b>CAPÍTULO II – MANUSCRITO A SUBMETER</b> .....	81
7	<b>CAPÍTULO III – TRIAGEM VIRTUAL BASEADA EM ANCORAMENTO COM CONJUNTOS CONFORMACIONAIS...</b>	97
8	<b>RESULTADOS</b> .....	98
8.1	<b>Validação de protocolo de ancoramento molecular via <i>redocking</i> e <i>cross-docking</i></b> .....	98
8.1.1	<i>Redocking</i> .....	98
8.1.2	<i>Cross-docking</i> .....	99
8.2	<b>Triagem virtual e filtragem via SwissADME</b> .....	104
8.3	<b>Energia livre de ligação calculada</b> .....	109
8.4	<b>Contribuição individual dos resíduos para cada categoria de ligantes (seletivos ou duais)</b> .....	115
8.4.1	<i>Ligantes seletivos PI3K<math>\delta</math></i> .....	115
8.4.2	<i>Ligantes duais PI3K<math>\delta</math>/PI3K<math>\alpha</math></i> .....	116
8.4.3	<i>Ligantes seletivos PI3K<math>\alpha</math></i> .....	118
8.5	<b>Dinâmica molecular</b> .....	119
8.6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	123
8.6.1	<i>Ligantes seletivos para a PI3K<math>\delta</math></i> .....	123
8.6.2	<i>Ligantes duais PI3K<math>\delta</math>/PI3K<math>\alpha</math></i> .....	125
8.6.3	<i>Ligantes seletivos PI3K<math>\alpha</math></i> .....	127

<b>9</b>	<b>DISCUSSÃO GERAL.....</b>	<b>129</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>132</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>134</b>