



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

ARTUR JOSÉ DA SILVA

**VARIANTES GENÉTICAS DAS MONOAMINA OXIDASES E  
SUAS INTERFERÊNCIAS EM FÁRMACOS  
ANTIDEPRESSIVOS DE AÇÃO INIBITÓRIA:  
ESTUDO *IN SILICO***

Recife  
2022

ARTUR JOSÉ DA SILVA

**VARIANTES GENÉTICAS DAS MONOAMINA OXIDASES E  
SUAS INTERFERÊNCIAS EM FÁRMACOS  
ANTIDEPRESSIVOS DE AÇÃO INIBITÓRIA:  
ESTUDO *IN SILICO***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Priscila Gubert.

Recife  
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Artur José da.  
VARIANTES GENÉTICAS DAS MONOAMINA OXIDASES E SUAS  
INTERFERÊNCIAS EM FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS DE AÇÃO  
INIBITÓRIA: ESTUDO IN SILICO / Artur José da Silva. - Recife, 2023.  
68 : il., tab.

Orientador(a): Priscila Gubert  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.  
Inclui referências, apêndices.

1. Bioinformática. 2. Farmacologia. 3. Bioquímica. 4. Medicina de  
Precisão. 5. Transtorno Depressivo. I. Gubert, Priscila. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

ARTUR JOSÉ DA SILVA

**VARIANTES GENÉTICAS DAS MONOAMINA OXIDASES E SUAS  
INTERFERÊNCIAS EM FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS DE AÇÃO  
INIBITÓRIA:  
ESTUDO *IN SILICO***

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
em Biomedicina da Universidade  
Federal de Pernambuco, como pré-  
requisito à obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 28 / 04 / 2023

**BANCA EXAMINADORA**

---

ORIENTADOR: PROF. DRA. PRISCILA GUBERT  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA (UFPE)

---

DRA. RAYSSA LEAL BORGES DE MEDEIROS  
INSTITUTO KEIZO ASAMI (UFPE)

---

PROF. DR. CLÓVIS MACÊDO BEZERRA FILHO  
UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PERNAMBUCO

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora de pesquisa, Dra. Priscila Gubert, que, além de me ter acolhido como orientando em outros projetos de pesquisa, forneceu um inestimável incentivo para este e outros estudos que fiz. Também gostaria de agradecer aos meus colegas do Laboratório de Neuroimunogenética – em especial a Iverson C. Bezerra, Milena F. de Lima, Isabel C. O. Fernandes e Clarice B. G. Silva – suas contribuições foram de fundamental apoio para me ajudar a realizar este estudo com sucesso.

Para com meus pais, Maria da Conceição da Silva e Genildo José da Silva, tenho uma dívida imensurável de gratidão. Seu amor, apoio e crenças em mim foram a base sobre a qual construí minha vida, tanto nos aspectos acadêmicos quanto pessoais. Não posso agradecer-lhes o suficiente por seus sacrifícios feitos durante minha vida.

Finalmente, gostaria de incluir minha gratidão a todos os meus amigos, em especial a: Sandro M. A. da Silva, Yalle T. C. Zacarias, Allan V. N. da Cunha, Letícia Q. de Souza, Maria Eliza V. de Santana e Victor L. C. F. da Silva. O apoio emocional e encorajamento desses indivíduos ao longo desta jornada foram essenciais.

Sem a ajuda e o apoio dessas pessoas, esta pesquisa não teria sido possível. Sou profundamente grato por suas contribuições e espero tê-los deixado orgulhosos com os resultados deste estudo.

“Para o negro, há apenas um destino. E ele é  
branco.”

Frantz Fanon

DA SILVA, Artur José. **Variantes Genéticas das Monoamina Oxidases e suas Interferências em Fármacos Antidepressivos de Ação Inibitória: Estudo *In Silico***. 2023. 68 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

## RESUMO

O transtorno depressivo tem impactos socioeconômicos significativos e afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes, principalmente no Brasil, que apresenta alta prevalência de transtornos depressivos e ansiosos. O transtorno depressivo representa um grande desafio na atenção à saúde mental devido à dificuldade de encontrar uma terapia efetiva. Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) são um dos primeiros antidepressivos aprovados, mas devido às restrições de uso (como, por exemplo, proibições alimentares ao consumo de alimentos ricos em tiramina) são usados principalmente na depressão atípica ou resistente aos tricíclicos. Para aprimorar o processo de seleção de medicamentos para o tratamento da depressão de forma mais individualizada, visada pela medicina de precisão, é necessário caracterizar as variantes genéticas que interferem na interação medicamentosa com a enzima monoamina oxidases (MAO). A bioinformática, principalmente, a combinação de *docking* com modelagem molecular fornecem uma excelente metodologia farmacogenética para prever alterações nas interações moleculares de medicamentos. Para isso utilizou-se o SWISS-MODEL (plataforma de modelagem molecular automatizada) e o GOLD (*software* de *docking* molecular que permite a alta flexibilidade dos ligantes) para realizar as principais etapas da metodologia deste estudo. As estruturas modeladas referentes às variantes genéticas da MAO passaram por ferramentas de validação (Verify3D, QMEAN Disco e MOLProbit). Os fármacos a serem analisados foram selecionados do DrugBank *Online* e tiveram suas estruturas tridimensionais, necessárias para o *docking*, coletadas do PubChem. Descobriu-se que todas as variantes genéticas da MAOB tiveram algum nível de redução da afinidade com os medicamentos isocarboxazida, minaprina, procarbazina e toloxatona em relação com a proteína selvagem. Propôs-se que as mudanças na afinidade estejam relacionadas no perfil de interação dos fármacos e a MAOB. Não foi possível estabelecer uma relação direta entre a manutenção ou redução da afinidade dos fármacos com parâmetros físico-químicos dos aminoácidos envolvidos nas mutações (da MAO selvagem e mutada).

**Palavras-chave:** *Docking* Molecular; Modelagem Molecular; Mutações; Medicina de Precisão; Farmacogenética.

DA SILVA, Artur José. **Variantes Genéticas das Monoamina Oxidases e suas Interferências em Fármacos Antidepressivos de Ação Inibitória: Estudo *In Silico***. 2023. 68 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

## ABSTRACT

Depressive disorders have significant socioeconomic impacts and directly affect - especially in Brazil, which has a high prevalence of depressive and anxiety disorders. Depressive disorder represents a major challenge in mental health care due to difficulty finding effective therapies. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) are one of the first approved antidepressants, but due to restrictions on use (such as dietary bans on tyramine-rich foods) they are mainly prescribed for atypical or tricyclic-resistant depression. In order to improve the selection process of drugs for depression treatment in a more individualized way, aimed at precision medicine, it is necessary to characterize the genetic variants that interfere with drug interaction with the enzyme monoamine oxidases (MAO). It provides an excellent pharmacogenetic methodology to predict changes in molecular drug interactions using bioinformatics, particularly docking and molecular modeling. For this, SWISS-MODEL (automated molecular modeling platform) and GOLD (molecular docking software that allows high flexibility of ligands) were used to perform the main steps of the methodology of this study. The modeled structures related to MAO genetic variants underwent validation tools (Verify3D, QMEAN Disco and MOLProbity). The drugs to be analyzed were selected from DrugBank Online and three-dimensional structures, necessary for docking, were collected from PubChem. All MAOB genetic variants were found to have reduced affinity for the drugs isocarboxazid, minaprine, procarbazine, and toloxatone relative to the wild-type protein. It has been proposed that affinity changes are related to drug and MAOB interaction profiles. It was not possible to establish a direct relationship between the maintenance or reduction of the affinity of the drugs and the physicochemical parameters of the amino acids involved in the mutations (wild-type and mutated MAO).

**Key words:** Molecular Docking; Molecular Modelling; Mutations; Precision Medicina; Pharmacogenetics.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Ação da monoamina oxidase	17
<b>Figura 2</b> – Estrutura molecular do dinucleotídeo de flavina e adenina	18
<b>Figura 3</b> – Representação 2D das interações moleculares	31
<b>Figura 4</b> – Sítios homólogos selecionados com o Clustal x2	32
<b>Figura 5</b> – Interações da moclobemida com a monoamina oxidase A e sua variante CA10390763/rs755919316	42
<b>Figura 6</b> – Interação da selegilina com a monoamina oxidase B e sua variante CA10391159/rs754706218	43
<b>Figura 7</b> – Interação da minaprina com a monoamina oxidase B e sua variante CA10391250/rs12850496	43
<b>Figura 8</b> – Fluxograma farmacogenético da monoamina oxidase	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Classes farmacológicas dos antidepressivos	16
<b>Tabela 2</b> – Mecanismo de inibição dos inibidores da monoamina oxidase	19
<b>Tabela 3</b> – Projetos de estudos genômicos	26
<b>Tabela 4</b> – Inibidores da monoamina oxidase selecionadas	30
<b>Tabela 5</b> – Resíduos selecionados por alinhamento	33
<b>Tabela 6</b> – Variantes genéticas das monoamina oxidases	33
<b>Tabela 7</b> – Validação estrutural	35
<b>Tabela 8</b> – Resultados da estatística pela ANOVA e pelo teste de Tukey	37
<b>Tabela 9</b> – Comparação das propriedades físico-químicas dos aminoácidos envolvidos nas variantes	44
<b>Tabela A</b> – Interações das monoaminas oxidases	55
<b>Tabela B</b> – Resultado do <i>docking</i> molecular	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Saúde
ALA	Alanina
APST	Área Polar Superficial Topológica
ARG	Arginina
ASN	Asparagina
ASP	<i>Astex Statistical Potential</i>
CYS	Cisteína
DOPAC	3,4-di-fidroxifenilacético
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GLN	Glutamina
GLU	Ácido Glutâmico
GLY	Glicina
HIS	Histidina
ILE	Isoleucina
IMAO	Inibidores da Monoamina Oxidase
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
LEU	Leucina
LYS	Lisina
MAO	Monoamina Oxidase
MET	Metionina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PHE	Fenilalanina
PLP	<i>Piecewise Linear Potential</i>
PRO	Prolina
SER	Serina
TD	Transtorno Depressivo
THR	Treonina
TRP	Triptofano
TYR	Tirosina
VAL	Valina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>15</b>
2.1	TRANSTORNO DEPRESSIVO	15
2.1.1	Tratamento	16
2.2	MONOAMINA OXIDASE	17
2.3	INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE	19
2.4	MEDICINA DE PRECISÃO E FARMACOGENÉTICA	20
2.5	BIOINFORMÁTICA	21
2.5.1	<i>Docking molecular</i>	21
2.5.2	Modelagem molecular	23
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
3.1	OBJETIVO GERAL	24
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>25</b>
4.1	SELEÇÃO E OBTENÇÃO DE INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE	25
4.2	ESTRUTURAS TRIDIMENSIONAIS DA MONOAMINA OXIDASE	25
4.3	SELEÇÃO E OBTENÇÃO DAS PROTEÍNAS VARIANTES	25
4.4	MODELAGEM MOLECULAR DAS PROTEÍNAS VARIANTES	27
4.5	<i>DOCKING MOLECULAR</i>	27
4.6	ANÁLISE DAS INTERAÇÕES MOLECULARES	27
4.7	TRATAMENTO ESTATÍSTICO	28
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>00</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>00</b>
	<b>APÊNDICE</b>	<b>00</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo (TD) afeta diretamente na saúde do paciente e gera grandes impactos socioeconômicos. A Organização Mundial da Saúde já havia em 2004 estimado que o TD seria uma das três doenças que mais impactariam a sociedade até 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). Estima-se que em 2010 foram gastos, aproximadamente, US\$ 2,5 trilhões com despesas relacionadas aos transtornos mentais em todo o mundo, e que haja um aumento para US\$ 6 trilhões já em 2030 (BLOOM *et al.*, 2011). De acordo com *The Lancet Global Health*, a perda de produtividade em decorrência somente da ansiedade e depressão, por exemplo, custa anualmente à economia global aproximadamente 1 trilhão em dólares americanos (THE LANCET GLOBAL HEALTH, 2020).

A condição debilitante da depressão pode levar a um isolamento social, dificuldades no trabalho e nas relações interpessoais, e um declínio geral na qualidade de vida. Além disso, a depressão está associada a altos índices de suicídio, o que gera um impacto profundo e duradouro nas comunidades afetadas. Estudos mostram que a depressão pode levar a custos econômicos significativos, devido a tratamentos médicos, perda de produtividade no trabalho e aumento das taxas de absenteísmo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

No Brasil, apesar de ser responsável por custar indiretamente cerca de R\$ 1,9 bilhões à economia brasileira por ano, o governo investiu apenas 45 milhões nas áreas relacionadas à saúde mental em 2022 (SANTOS *et al.*, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Além disso, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é um dos países com maior prevalência de transtornos depressivos e de ansiedade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Houve progressivamente uma maior venda de medicamentos antidepressivos e outros reguladores do humor no país entre 2017 e 2021, mostrando uma tendência de aumento a TD no futuro (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2021).

O TD constitui uma condição de saúde mental que pode ser de difícil tratamento por ser uma doença bastante heterogênea em que nem todos os pacientes respondem aos mesmos medicamentos ou terapias, tendo, por exemplo, uma taxa de remissão no primeiro tratamento de 36,8% (LYNCH *et al.*, 2020; RUSH *et al.*, 2006). Permanecem desconhecidos quais são os fatores genéticos que poderiam estar ligados à variabilidade de respostas aos diversos tipos de tratamentos

medicamentosos. Uma das principais dificuldades enfrentadas é o fato de o TD ocorrer, frequentemente, em comorbidade com outras condições de saúde mental, como ansiedade (13,1%) e transtorno do estresse pós-traumático (14,3%) (MARTHOENIS *et al.*, 2019).

Além disso, outras dificuldades incluem os efeitos colaterais causados pelos regimes terapêuticos, como, por exemplo, a disfunção sexual e a implementação de restrições alimentares contra a tiramina, que aumentam o risco de abandono do tratamento (SOLMI *et al.*, 2020). Subtipos atípicos do TD possuem maiores desgaios, uma vez que os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e antidepressivos tricíclicos, classe farmacológica de primeira escolha para o tratamento da depressão, são menos responsivos para esses diagnósticos (SUCHTING *et al.*, 2021).

Os inibidores da MAO (IMAOs) foram uma das primeiras classes de antidepressivos aprovados e comercializados para o tratamento da depressão, usados preferencialmente na terapia do TD atípico (SUCHTING *et al.*, 2021). Além disso, os IMAOs são usados na terapia da depressão resistente ao tratamento e associadas ao transtorno de ansiedade ou ao estresse pós-traumático (CHAMBERLAIN & BALDWIN, 2021). Vale a pena mencionar que os IMAOs podem ter alguns efeitos colaterais graves e interagir com alimentos ricos em tiramina e ISRSs. Por isso, são geralmente considerados um tratamento de último recurso, prescritos após outros métodos falhos de terapias antidepressivas (CHAMBERLAIN & BALDWIN, 2021).

Neste sentido, a medicina de precisão aspira solucionar essas dificuldades enfrentadas no processo de escolha do plano de tratamento adequado para cada paciente, a partir de um papel de identificação de variantes genéticas que afetam a resposta individualizada ao medicamento (MANNINO *et al.*, 2018). Ou seja, além de considerarem informações clínicas do paciente, os médicos poderiam tomar decisões mais personalizadas no tratamento, baseando-se no mapeamento dos marcadores farmacogenéticos (MORIERI *et al.*, 2022). As terapias individualizadas têm maior probabilidade de serem eficazes, com menos efeitos colaterais, já que adaptam a droga de escolha, dose e tempo de tratamento às características genômicas do paciente (KOSORK & LABER, 2019).

A bioinformática compreende um campo de estudos que desenvolve diversas metodologias *in silico*, como o *docking* e modelagem molecular, integrantes

da área das análises estruturais, que permitem a análise de um grande volume de dados biológicos com maior rapidez, agilizando a pesquisa científica (ALTMAN & DUGAN, 2003). A combinação de modelagem com *docking* molecular pode constituir um dos métodos *in silico* de análise farmacogenética para a determinação das interações de drogas com mudanças na estrutura de proteínas de interesse. Em 2018, Varghese e Palaniappan, por exemplo, estudaram sobre o desenvolvimento de resistência medicamentosa à fármacos antiepiléticos a partir de polimorfismos na glicoproteína P, que alteravam a biodisponibilidade de fármacos na corrente sanguínea (VARGHESE & PALANIAPPAN, 2018). Outra pesquisa, que utiliza esta combinação, feita por Calcagnile *et al.* em 2021, serviu para descobrir variantes da enzima conversora de angiotensinogênio 2 que afetam da afinidade pela proteína S do SARS-CoV-2, modificando a capacidade de desenvolvimento da COVID-19 (CALCAGNILE *et al.*,2021).

Tendo em vista o grande impacto socioeconômico gerado e as dificuldades enfrentadas pelos pacientes com TD, como comorbidades, heterogeneidade patológica e efeitos colaterais da terapia, faz-se necessário a aplicação de medidas que visem uma escolha de tratamento com melhor eficiência. A farmacogenética, área da medicina de precisão, é um campo de estudos que pode ser de grande auxílio nesse problema, pois as variantes genéticas de enzimas que são alvos da farmacoterapia psiquiátrica podem influenciar na afinidade pelos antidepressivos. Nesse sentido, análises estruturais enzimáticas necessárias, via experimentos *in silico* baseados em modelagem (construção da estrutura de proteínas) e *docking* molecular (ancoragem de ligantes a macromoléculas), oferecem a vantagem de permitirem a predição de interações moleculares de forma rápida, confiável e com baixos custos (ou até gratuita).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO

O *Global Burden Disease* (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>) reportou que no Brasil cerca de 4,29% da população geral (8,9 milhões de pessoas) e 4,68% de pernambucanos (454 mil pessoas) diagnosticadas com alguma forma de TD em 2019 (SANTOMAURO et al., 2021). O grupo populacional de maior prevalência do TD é de mulheres e pessoas de 50 a 74 anos: 60,9% e 32,4% dos diagnósticos, respectivamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; SANTOMAURO et al., 2021; SILVA et al., 2014).

A pandemia do COVID-19 teve um impacto profundo na saúde mental global, com numerosos estudos destacando os efeitos prejudiciais da crise no bem-estar psicológico. Os períodos prolongados de quarentena, isolamento social e incerteza contribuíram para o aumento dos níveis de estresse, ansiedade e depressão entre indivíduos em todo o mundo. (LAKHAN, AGRAWAL & SHARMA, 2020).

Os transtornos depressivos são caracterizados por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, sono ou apetite perturbados, sensação de cansaço e falta de concentração, retardo psicomotor ou agitação e ideação suicida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; BAINS & ABDIJADID, 2022). As duas principais formas principais de apresentação do TD são: TD maior e distímia. O diagnóstico do TD maior é definido pela presença de episódio com pelo menos 5 dos sintomas descritos acima em um período maior que duas semanas. Por outro lado, a consolidação desses sintomas por mais de dois anos de duração, durante a vida adulta, (ou um ano para crianças e adolescentes) caracteriza-se como distímia (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O TD que vem acompanhado de aumento do apetite ou ganho de peso, hipersonia, paralisia “de chumbo” (sensação de peso nos braços ou nas pernas) e sensibilidade à rejeição interpessoal deve ser especificado como subtipo atípico da depressão. Ao contrário de outras formas do TD, a forma atípica tem maior prevalência em pessoas mais jovens, presença de sintomas mais severos e com maiores taxas de comorbidade com outras condições psiquiátricas – como os transtornos de bipolaridade, de ansiedade e de estresse pós-traumático (BRAILEAN et al., 2019). A

comorbidade com outras condições psiquiátricas, como o transtorno de estresse pós-traumático, representam também um grande desafio para o paciente, pois se torna um dos fatores de risco para o paciente não ter aderência ao tratamento e abandonar o planejamento terapêutico (SOLMI *et al.*, 2020).

### 2.1.1 TRATAMENTO

O tratamento da depressão deve incluir, principalmente, intervenção psicoterápica (como a terapia cognitivo-comportamental, por exemplo) e, em casos moderados e graves, medicamentos antidepressivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023; FLECK *et al.*, 2009). Transtornos depressivos leves não apresentam melhores respostas ao tratamento com o uso de fármacos quando comparados com placebos, portanto, a Associação Brasileira de Psiquiatria não recomenda a prescrição para estes casos (FLECK *et al.*, 2009).

Situações em que o paciente não responde a pelo menos duas drogas são denominados resistente ao tratamento e representam um dos principais desafios enfrentados pela psiquiatria atualmente (VOINESKOS *et al.*, 2020; GAYNES *et al.*, 2019; RUSH *et al.*, 2006).

Os mecanismos de ação das classes farmacológicas dos antidepressivos estão descritos na Tabela 1 (CRUZ *et al.*, 2020). Dentre esses fármacos, os ISRSs são usados como a primeira linha de tratamento por justamente terem efeitos colaterais menos severos (FLECK *et al.*, 2009; CLEARE *et al.*, 2015). Segundo a Associação Britânica de Psiquiatria, os antidepressivos tricíclicos e IMAOs devem ser prescritos, preferencialmente, quando forem necessárias mudanças de estratégias terapêuticas (CLEARE *et al.*, 2015).

**Tabela 1** – Classes farmacológicas dos antidepressivos

<b>Classe</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>
IMAO	Inibe a metabolização de norepinefrina, dopamina e serotonina.
ISRS	Inibe a recapturara de serotonina para o neurônio pré-sináptico.
Tricíclico	Inibe da recaptação de norepinefrina e serotonina.

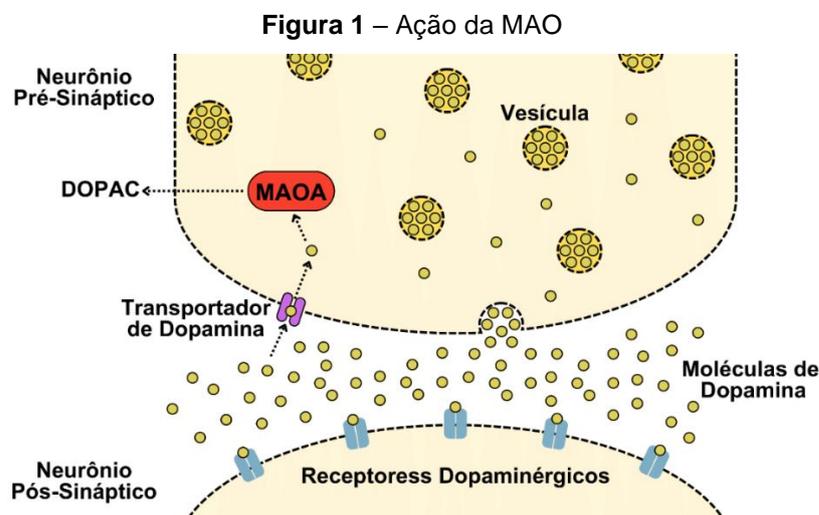
**Fonte:** Adaptado de Cruz *et al.* (2020) e Edinoff *et al.* (2021).

A ideação suicida em pacientes com depressão resistente ao tratamento chega a ser aproximadamente 4 vezes maior do que os que respondem a ele (MRAZEK *et*

*al.*, 2014). Os IMAOs, quando usados para substituir um tratamento sem resposta pelo uso de tricíclicos e ISRSs, são boas escolhas para indivíduos resistentes, por conseguirem aumentar a taxa de sucesso no tratamento em até 60% (VOINESKOS *et al.*, 2020; CHAMBERLAIN & BALDWIN, 2021). Já a combinação de antidepressivos com drogas antipsicóticas ou lítio é recomendada em casos em que tentativas seguidas com medicamentos com apenas um princípio ativo não obtiveram sucesso (VOINESKOS *et al.*, 2020).

## 2.2 MONOAMINA OXIDASE

Em 1928, foi descrita a atividade enzimática de uma proteína, expressa por um gene localizado no gene X, que metaboliza a tiramina por meio de oxidação. Somente em 1937, que foi posteriormente chamada de MAO (EC:1.4.3.21), quando se descobriu que ela conseguia degradar a epinefrina (HARE, 1928; PUGH & QUASTEL, 1937). As funções neurológicas da atividade enzimática MAO advêm da sua capacidade de desaminar outros neurotransmissores: noradrenalina, dopamina e serotonina, que são estimuladoras do sistema nervoso central, que, junto a epinefrina, estão relacionados à regulação emocional e, conseqüentemente, demonstram a desregulação durante o TD (BRUNTON *et al.*, 2012; DINIZ *et al.*, 2020). A Figura 1 apresenta sua ação enzimática, em que após a dopamina ser liberada das vesículas para a fenda sináptica, que poderá ligar-se nos receptores dopaminérgicos ou ser reabsorvida através do transportador de dopamina e metabolizado pela MAOA em ácido 3,4-di-hidroxi-fenilacético (DOPAC).

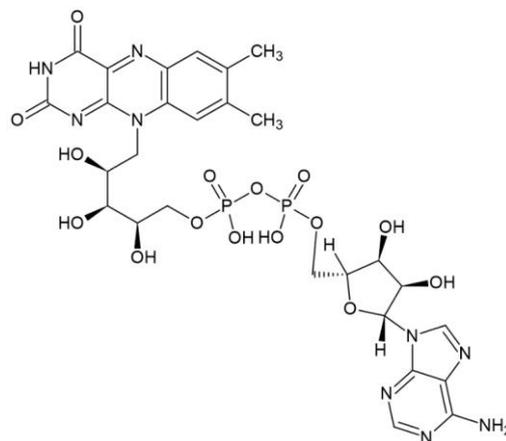


Fonte: Adaptado de Behl *et al.* (2021).

A MAO está localizada na membrana das mitocôndrias, expressa em duas isoformas parálogas: MAOA (predominante nos neurônios catecolaminérgicos) e MAOB (predominante nos neurônios serotoninérgicos, astrócitos e células da glia), compartilhando aproximadamente 70% de identidade na sequência gênica (BACH *et al.*, 1988; JONES & RAGHANTI, 2021). Essas isoformas são originadas da duplicação de um gene ancestral comum, compartilhando, por conseguinte, a organização de íntrons e éxons idêntica (GRIMSBY *et al.*, 1991). Além de suas estruturas serem uma forma de diferenciação, elas também podem ser identificadas por meio de diferentes afinidades com certos substratos (MAOA metaboliza seletivamente a serotonina e norepinefrina, MAOB metaboliza preferencialmente a dopamina) e inibidores (a selegilina é inibidor seletivo da MAOB e clorgilina da MAOA) (O'CARROLL *et al.*, 1986, BACH *et al.*, 1988).

A sequência Ser-Gly-Gly-Cys-Tyr existente na MAO, assim como em outras proteínas, indica a existência de ligação covalente ao dinucleotídeo de flavina-adenina (FAD) e, portanto, utilizam-na como coenzima. Os aminoácidos que se ligam diretamente ao FAD de cada isoforma são a CYS374 e a CYS406 para MAOA e MAOB, respectivamente (SALACH *et al.*, 1979). A estrutura da FAD está representada na Figura 2.

**Figura 2** – Estrutura molecular do FAD



**Fonte:** Autor (2023).

### 2.3 INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE

As primeiras hipóteses que surgiram para explicar a patogenia do TD sugeriam que a deficiência de monoaminas, principalmente a dopamina, leva à depressão da atividade do sistema nervoso central e, por conseguinte, aos sintomas relacionados

ao TD (HINDMARCH, 2001). A iproniazida, junto a outros IMAOs, foi proposta como antidepressivo na década de 1950, depois que se descobriu que os pacientes que a usavam se tornavam mais ativos e sociais (JONES & RAGHANTI, 2021).

Diversos IMAOs já foram aprovados para uso pela Agência Nacional de Saúde (ANVISA), no Brasil, *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, e Agência Europeia de Medicamentos (EMA), na Europa. Eles variam entre si como: seletivos (inibem somente a atividade de uma das isoformas) e não-seletivos, ou reversíveis (o inibidor pode se desligar da enzima) e irreversíveis (a enzima não tem capacidade de voltar a metabolizar monoaminas), como mostrados na Tabela 2 (JONES & RAGHANTI, 2021).

**Tabela 2** – Mecanismo de inibição dos IMAOs

<b>Fármacos</b>	<b>Tipo de Inibição</b>
Fenelzina	Não-seletivo e irreversível.
Isocarboxazida	Não-seletivo e irreversível.
Moclobemida	Seletivo para MAOA e reversível.
Selegilina	Seletivo para MAOB e irreversível.
Tranilcipromina	Não-seletivo e irreversível.

**Fonte:** Adaptado de Chamberlain & Baldwin (2021).

Atualmente, os IMAOs deixaram de ser amplamente prescritos devido aos seus efeitos colaterais. Porém, eles são considerados opções de segunda escolha para o tratamento de depressão resistente e atípica (CLEARE *et al.*, 2015). Os efeitos adversos variam para cada IMAO, mas, de forma geral, incluem: tontura, náusea, hipotensão ortostática, dor de cabeça, edema, insônia, sonolência diurna, aumento da ansiedade, agitação e xerostomia (CHAMBERLAIN & BALDWIN, 2021).

Outros motivos que afastam os profissionais da psiquiatria a receitarem IMAOs para o tratamento da depressão são: restrição alimentar e interações medicamentosas. A MAOA metaboliza a tiramina advinda da dieta, por exemplo, através de queijos envelhecidos, e, uma vez que ocorre a inibição dessa enzima pelos IMAOs, tal metabolização deixa de ser feita e o acúmulo de tiramina no organismo resulta em crise hipertensiva (EMMANUEL *et al.*, 2020). O uso de IMAOs associados aos ISRSs e opioides podem levar à síndrome serotoninérgica, ou seja, ao aumento dos níveis de serotonina, causando sintomas de ansiedade, agitação, inquietação e delírio com confusão (CHAMBERLAIN & BALDWIN, 2021).

## 2.4 MEDICINA DE PRECISÃO

A Medicina de Precisão, antigamente denominada medicina individualizada, refere-se à aplicação de estratégias terapêuticas personalizadas para características biológicas, estilo de vida e condições ambientais do paciente (BALDWIN *et al.*, 2022). A descoberta de medicamentos, identificação de biomarcadores e predição de interferências são partes essenciais dos estudos que envolvem medicina de precisão, definido, assim, por Kosorok e Laber (KOSOROK & LABER, 2019).

A tecnologia avançada do sequenciamento de nova geração permitiu que abundantes dados genômicos de diferentes grupos de pessoas pudessem ser gerados e armazenados com grande rapidez e eficiência (HU *et al.*, 2021). Essa extensa quantidade de dados sobre a diversidade genômica humana tornou-se o principal fator que permitiu o desenvolvimento da medicina de precisão (MORASH *et al.*, 2018).

### 2.4.1 FARMACOGENÉTICA

Correlacionar informações genéticas (que influenciam desde a absorção até a excreção de xenobióticos) com sucesso ou resistência a regimes terapêuticos específicos é uma área na medicina de precisão conhecida como Farmacogenética. A Farmacogenética visa analisar como mutações genéticas específicas tendem a modificar a resposta a um ou mais estratégias terapêuticas (MALSAGOVA *et al.*, 2020). No entanto, faz-se necessário diferenciá-la da Farmacogenômica, a qual foca em dizer como a combinação de mutações em múltiplos genes impactam na variabilidade da resposta aos medicamentos (HIPPMAN & NISLOW, 2019).

Como a atividade enzimática está altamente relacionada à variante genética da enzima em si, a área da psiquiatria pode ser muito beneficiada pela farmacogenética. Outras proteínas que também podem influenciar a eficácia do tratamento são as enzimas do Citocromo P450 (diretamente relacionada com a metabolização e bioavaliação) e transportadores sanguíneas, como a albumina, que também se modificam a partir de mutações genéticas (SCHAIK *et al.*, 2020).

Apesar de alguns casos de sucesso, como certos polimorfismos da CYP2D6 e CYP2C19 para ajuste de doses de medicamentos usados na psiquiatria, a medicina de precisão não vem sendo implementada ativamente no uso clínico (SCHAIK *et al.*,

2020; JOYNER & PANETH, 2019). Os principais fatores que afetam a sua aplicação é o seu custo-efetividade e regulação por órgãos governamentais (SCHAİK *et al.*, 2020).

## 2.5 BIOINFORMÁTICA

Em meados da década de 60, os avanços científicos simultâneos nas ciências da computação e biologia molecular permitiram que metodologias da informática fossem empregadas na construção de bancos de dados de sequências de proteínas, dando origem a um novo campo de estudo, que seria denominado bioinformática (GAUTHIER *et al.*, 2018). *In silico* é uma expressão que se refere a pesquisas que recorrem à modelagem ou simulação computacional (VICECONTI *et al.*, 2020). Atualmente, a bioinformática vem sendo mais utilizada para o processamento de sequenciamento de nova geração e estudos *in silico* farmacológicos, dado a imensa quantidade de dados gerados nas pesquisas dessas áreas (KITCHEN *et al.*, 2004).

A bioinformática estrutural, como outras subáreas da bioinformática, foca no desenvolvimento de metodologias de estudo de estrutura de macromoléculas biológicas. Desde que a primeira estrutura proteica foi elucidada por cristalografia de raios-X, a relação entre a conformação tridimensional de proteínas com fatores patológicos tem sido o foco de milhares de estudos. Nesse sentido, os estudos de bioinformática estrutural, envolvendo metodologias como *docking* molecular (estudo da interação com as moléculas) e de modelagem molecular (construção de estruturas ainda não elucidadas), se mostram como de grande importância (BOURNE & WEISSIG, 2003).

### 2.5.1 DOCKING MOLECULAR

Dentre as metodologias *in silico* mais utilizadas, o *docking* molecular vem se estabelecendo como uma importante ferramenta para os estudos farmacológicos (PINZI & RASTELLI, 2019). Por definição, o *docking* molecular é uma simulação computacional de ancoragem de um ligante a uma macromolécula, geralmente uma proteína, a fim de prever a afinidade entre eles (DIAS & AZEVEDO, 2018).

Baseando-se no modelo chave-fechadura para determinação da conformação e orientação do ligante sob a proteína, o *docking* molecular permite a análise das

interações moleculares desse complexo (TRIPATHI & BANKAITIS, 2017). Além da descoberta de drogas ou novos compostos de interesse terapêutico, é também amplamente empregado na predição de interações ligante-alvo ao nível molecular ou delinear relações estrutura-atividade *in silico* (PINZI & RASTELLI, 2019).

O *docking* molecular pode ser dividido grosseiramente em duas etapas principais: função de pontuação e algoritmo de busca. A função de pontuação visa a avaliação das poses do ligante a partir das interações moleculares obtidas pelo complexo proteína-ligante, e varia conforme o *software* utilizado. As melhores pontuações dadas pelo *docking* predizem, portanto, a conformação de melhor estabilidade na ancoragem com o receptor (COUTINHO & KALINE, 2007).

O algoritmo de busca usado na predição refere-se à forma de construção da amostragem de diferentes conformações e orientações que o ligante pode assumir no sítio de ligação do receptor. Atualmente, diversos algoritmos estão disponíveis e, dentre eles, destacam-se os de busca estocástica, isto é, randomização das conformações do ligante para construção de um grupo de conformação para definição (MENG *et al.*, 2011).

O algoritmo genético é o método estocástico mais conhecido, e baseia-se na teoria da evolução de Darwin para gerar amostragens com diferentes conformações e orientações de ligação (MENG *et al.*, 2011). O ligante é associado a certos graus de liberdade (genes) de movimentação e posicionamento (genes), que em conjunto (cromossomo) representam a pose do ligante (MORRIS *et al.*, 1999). Alterações genéticas são feitas randomicamente para análise, na qual os resultados com melhor pontuação sofrem “permutação gênica” para mudança nos cromossomos para uma nova conformação do ligante (MORRIS *et al.*, 1999). AutoDock Vina e GOLD são exemplos de programas que utilizam o algoritmo genético, se diferenciando pelas funções de pontuação, que, além de definirem o resultado, também categorizam quais poses são usadas na “permutação gênica” (TROTT *et al.*, 2010; JONES *et al.*, 1997).

Além da busca estocástica, o *docking* molecular também pode ser classificado pela flexibilidade ou rigidez do ligante para a randomização. O ligante rígido, apesar de limitar a acurácia dos resultados e a quantidade de possibilidades de ancoragem sob a proteína, possibilita a ancoragem com conformações específicas, geralmente, definidas previamente pela molécula para verificar certas interações com a macromolécula (MENG *et al.*, 2011).

### 2.5.2 MODELAGEM MOLECULAR

A metodologia de ancoragem molecular necessita, obrigatoriamente, do arquivo da conformação terciária do receptor proteico, o qual é preferencialmente obtida por meio de ressonância magnética (mais recentemente, porém mais complexa) ou cristalografia de raios-X (métodos de aquisição da estrutura de proteínas mais bem estabelecidos cientificamente) (BRÜNGER, 1997).

Entretanto, nem todas as proteínas têm suas estruturas disponibilizadas em bancos de dados de cristalização por raios-X, como, por exemplo, o *Protein Data Bank* (BERMAN *et al.*, 2000). Para que essas proteínas possam ter suas conformações tridimensionais estudadas, a modelagem molecular, método *in silico* de construção da estrutura tridimensional de proteínas a partir da sua sequência. Logo, é outra importante ferramenta presente nos estudos de bioinformática e pode ser classificada em: modelo-dependente e modelo-independente (MUHAMMED & AKI-YALCIN, 2018).

A modelagem modelo-dependente, também conhecida por modelagem molecular por homologia comparativa, constrói a estrutura de proteínas utilizando-se de base outra proteína homóloga, ou similares disponíveis nos bancos de dados. Fundamenta-se no conhecimento de que as proteínas, dentre diferentes espécies, tendem a conservar suas estruturas tridimensionais, isto é, as proteínas que compartilham sequências próximas dificilmente terão mudanças bruscas nas conformações terciárias (BOURNE & WEISSIG, 2003; MUHAMMED & AKI-YALCIN, 2018).

Por outro lado, a modelagem modelo-independente utiliza-se de conjuntos de amostragem (por exemplo, a partir de fragmentos de 3 a 15 resíduos) como parâmetro de montagem para o processo de predição de proteínas que não estão caracterizadas em bancos de dados de estruturas. Elas são metodologias baseadas pelo alinhamento de sequências múltiplas. Os processos de minimização energética também são importantes para o refinamento dos modelos criados.

Além disso, mais recentemente surgiram metodologias baseadas em sistemas de *deep learning*, em que os dados adquiridos a partir das estruturas tridimensionais já elucidadas passem por diferentes camadas de processamento. Desta forma, o *software* desenvolvido consegue por si só aprender a prever a estrutura de proteínas de fora da amostragem usada (DHINGRA *et al.*, 2020).

Com a incorporação de processos de minimização energética no refinamento estrutural final, a modelagem por homologia comparativa apresenta maior acurácia nos modelos construídos quando comparada àquelas obtidas por meio das estratégias de modelagem modelo-independente (KUHLMAN & BRADLEY, 2019). Além disso, serviços atuais baseados na modelagem modelo-dependente apresentam plataformas simplificadas e mais automatizadas, que facilitam a obtenção da estrutura de interesse, como o SWISS-MODEL (WATERHOUSE *et al.*, 2018).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Definir quais das variantes das isoformas A e B da Monoamina Oxidase humana catalogadas em banco de dados diminuem a afinidade dos fármacos usados no tratamento da depressão. Serão analisados a interação da MAO com Isocarboxazida, Minaprina, Moclobemida, Fenelzina, Fentermina, Pargilina, Procarbazina, Rasagilina, Safinamida, Selegilina, Toloxatona e Tranilcipromina.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar os resíduos de interação direta com inibidores enzimáticas da MAO para definição do sítio ativo;
- Construir as estruturas tridimensionais das variantes da MAO por meio de modelagem molecular por homologia;
- Validar as estruturas obtidas das variantes da MAO em plataformas externas;
- Determinar a afinidade dos IMAOs pela enzima e suas variantes por meio de *docking* molecular;
- Definir se o perfil bidimensional de interação e as propriedades dos aminoácidos da mutação são a razão de mudança de afinidade;
- Montar um fluxograma com as indicações farmacológicas para o tratamento da TD a partir da variante específica do paciente.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 SELEÇÃO E OBTENÇÃO DE INIBIDORES MONOAMINA OXIDASES

A seleção das drogas a terem suas afinidades analisadas foi realizada com o auxílio do banco de dados DrugBank *Online* (<https://go.drugbank.com/>), que armazena e categoriza informações de aproximadamente 500 mil moléculas com potencial farmacológico (WISHART *et al.*, 2017). Dos fármacos IMAOs usados na clínica que estiveram classificadas como substâncias de “ação farmacológica”, conforme o sistema de classificação do DrugBank *Online*, foram utilizadas para análise. Por meio do PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), um banco de dados de informações químicas de milhões de moléculas, realizou-se a obtenção das estruturas tridimensionais dos inibidores selecionados em formato *Structure Data File* (KIM *et al.*, 2020).

### 4.2 ESTRUTURAS TRIDIMENSIONAIS DA MONOAMINA OXIDASE

As estruturas tridimensionais da MAOA e MAOB foram obtidas através da *Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org>) (BERMAN *et al.*, 2000). Definiu-se o sítio ativo dessa proteína por meio da comparação dos resíduos que interagem diretamente com os inibidores usados para as diferentes cristalizações disponíveis. O programa BIOVIA Studio Software serviu para a construção da visualização 2D das interações dos inibidores enzimáticos da MAO, o que definiria os aminoácidos que compõem o sítio ortostérico da MAO. Dada a alta conservação estrutural entre as isoformas parálogas, o Clustal X2 foi utilizado para definir o sítio ativo homólogo destas proteínas com intuito de verificar se os resíduos homólogos entre as variantes são afetados da mesma forma (LARKIN *et al.*, 2007).

### 4.3 SELEÇÃO E OBTENÇÃO DAS PROTEÍNAS VARIANTES

A seleção das variantes proteicas foi realizada através da plataforma UniProt (<https://www.uniprot.org>), que agrega informações dos projetos de estudos genômicos dispostos na Tabela 3 (THE UNIPROT CONSORTIUM, 2022). Devido à abundância de variantes da MAO, este trabalho deteve-se a analisar somente as proteínas

variantes que tiverem mutações diretas nos resíduos do sítio ativo ortostérico da enzima – por ser a região de ligação direta com os inibidores e, conseqüentemente, ter maior probabilidade de causar alterações na afinidade com moléculas que se liguem naquela região.

**Tabela 3** – Projetos de estudos genômicos

<b>Nome</b>	<b>Propósito</b>
<i>Clinical Genome Resource</i>	Definir a relevância clínica de genes e variantes para uso em medicina e pesquisa de precisão.
<i>The Trans-Omics for Precision Medicine</i>	Compreender dos distúrbios cardíacos, pulmonares, sanguíneos e do sono e avançar na medicina de precisão.
<i>Genome Aggregation Database</i>	Agregar e harmonizar de dados de sequenciamento de exoma e genoma de uma ampla variedade de projetos de sequenciamento em larga escala.
ClinVar	Armazenar de informações sobre variação genômica e sua relação com a saúde humana.
Ensembl	Suportar pesquisas em genômica comparativa, evolução, variação de sequência e regulação transcricional.
<i>Single Nucleotide Polymorphism Database</i>	Arquivar de forma pública e gratuito variações genéticas intra e interespecíficas.
<i>The International Genome Sample Resource</i>	Catalogar da variação genética humana comum, utilizando amostras de livre consentimento de pessoas que se declararam saudáveis.
<i>Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer</i>	Explorar o impacto das mutações somáticas no câncer humano.
<i>The Cancer Genome Atlas Program</i>	Caracterizar molecularmente diferenças genômicas e genéticas os cânceres primários
<i>Exome Sequencing Project</i>	Descobrir genes e mecanismos que contribuem para doenças cardíacas, pulmonares e sanguíneas por meio de sequenciamento de nova geração.

**Fonte:** Rehm *et al.* (2015), Burgess (2021), Chen *et al.* (2022), Landrum *et al.* (2018), Cunningham *et al.* (2022), Sherry *et al.* (2001), Fairley *et al.* (2019) e Tate *et al.* (2018).

#### 4.4 MODELAGEM MOLECULAR DAS PROTEÍNAS VARIANTES

As mutações adquiridas serviram para a modelagem molecular das variantes genéticas da MAO. Para isso, o SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org>) realizou a construção da estrutura proteica modificada baseada nas cristalizações de MAOs humana disponíveis no PDB (WATERHOUSE *et al.*, 2018). A fim de evitar modelos proteicos com conformações energeticamente desfavorecidas, elas passaram por plataformas de validação estrutural, assim como seus modelos usados por: Verify3D, QMEAN Disco e MOLProbity (STUDER *et al.*, 2019; BOWIE *et al.*, 1991; LÜTHY *et al.*, 1992; WILLIAMS *et al.*, 2018). As estruturas do PDB usadas como modelo também foram analisadas para verificar se elas apresentam resultados próximos ao das enzimas variantes a fim de melhorar a seleção.

A validação pelo QMEANDisCo utiliza-se de diversos parâmetros de análise estrutural proteicos para dar uma pontuação entre 0 e 1, quanto maior o valor melhor a qualidade da estrutura modelada. Dentre esses parâmetros, destacam-se: análise da torção, redução, densidade de empacotamento e aminoácidos C $\beta$  (valina, isoleucina e treonina).

O Z-score (que deve estar preferencialmente entre -2 e 2) é uma pontuação que baseada, principalmente, nos comprimentos e ângulos de ligações atômicas presentes na proteína, de um conjunto de estruturas de proteínas de alta qualidade, avalia a qualidade da conformação tridimensionais.

Os parâmetros de validação estrutural proteica do Verify3D baseiam-se a partir da compatibilidade de cada um dos resíduos de uma proteína com seu ambiente (a área total presente, a área polar da cadeia lateral e a estrutura secundária ao seu redor) e, a partir disso, prepara uma pontuação S para cada aminoácido, que, se compatível, deverá estar acima de 0. Verify3D preconiza que pelo menos 80% dos resíduos da proteína devem ter suas pontuações S acima de 0 (BOWIE *et al.*, 1991; LÜTHY *et al.*, 1992).

#### 4.5 DOCKING MOLECULAR

O software GOLD foi implementado para o *docking* molecular por ser um software de algoritmo genético que permite flexibilidade de ligante e receptor rígido (JONES *et al.*, 1997). O estado de protonação para o pH fisiológico de 7,4 vai ser

definido como parte do processo de preparação de proteínas utilizando-se da ferramenta web PlayMolecule ProteinPrepare (<https://playmolecule.com/proteinPrepare/>) em todas as proteínas que serão analisadas (MARTINES-ROSELL et al., 2017). As funções de pontuação primária e secundária padrão do programa, CHEMPLP (do inglês, *Piecewise Linear Potential*) e ASP (*Astex Statistical Potential*), respectivamente, foram aplicados para serem usados como funções de pontuação e classificação das melhores poses (JONES et al., 1997).

#### 4.6 ANÁLISE DAS INTERAÇÕES MOLECULARES

As conformações que obtiveram as maiores pontuações foram utilizadas para a visualização no programa *Discovery Studio Visualizer*. Identificaram-se por meio dele os diferentes tipos específicos de interações intermoleculares envolvidas no processo de ligação com as MAOs resultantes do *docking* molecular por meio deste programa.

Várias interações podem ser visualizadas pelo *software*, as principais são: ponte de hidrogênio, sistema pi, empilhamento-pi, ligações alquila e interação de van der Waals. As pontes de hidrogênio são ligações que são formadas entre um átomo eletronegativo (como o oxigênio, nitrogênio e flúor) e um hidrogênio a distâncias menores que 3,5 Å. As interações pi acontecem quando átomos estão eletromagneticamente em configuração quadrupolo que podem interagir, por exemplo, com cátions (distanciados entre 2 e 4 Å), átomos de enxofre e sistemas sigma (superfície atômica de baixa densidade eletrônica). Interações do tipo pi-cátion são formadas entre 2 e 4 Å. O empilhamento-pi é formado quando dois anéis aromáticos estão dispostos paralelamente com uma distância máxima de 4 Å. Ligações alquila formam-se entre grupamentos alcanos (entre si ou com sistemas pi) entre 3,4 e 4,4 Å de distância. As interações de van der Waals são um tipo de força intermolecular que surge devido a flutuações na densidade eletrônica de átomos e se apresentam em 3 formas: dipolo-dipolo, dipolo-dipolo induzido e forças de London. Todas essas interações são muito importantes para definir a força de afinidade entre um ligante e o sítio ativo da proteína e sua estabilidade de ligação (FOKOUÉ et al., 2020).

#### 4.7 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Os valores adquiridos pela pontuação final do programa GOLD de cada inibidor entre as diferentes variantes foram comparados por meio do teste ANOVA (um critério) seguido de teste de Tukey, verificando se houve diferenças estatisticamente significativas para definir se há alterações na afinidade dos IMAOs para com as diferentes variantes. Os cálculos estatísticos foram realizados com auxílio do programa BioEstat 5.3 (AYRES *et al.*, 2007).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O DrugBank *Online* categoriza 47 substâncias como inibidoras ou antagonistas da atividade MAOA e 37 substâncias como inibidoras ou antagonistas da atividade MAOB. Dentre as moléculas, decidiu-se excluir as anfetaminas e a raiz de *Ephedra sinica*, que não são aprovadas pelos órgãos de regulação nacional e internacionais (ANVISA, FDA e EMA) para serem prescritos clinicamente. A partir disso, das moléculas classificadas pela plataforma como farmacologicamente ativas, selecionou-se: isocarboxazida, minaprina, moclobemida, fenelzina, fentermina, procarbazina, rasagilina, safinamida, selegilina, toloxatona e tranilcipromina. O código de registro dentro do PubChem que está vinculado a cada uma dessas moléculas está disposto na Tabela 4.

**Tabela 4 – IMAOs selecionadas**

<b>Molécula</b>	<b>Código PubChem</b>
Isocarboxazida	CID_3759
Minaprina	CID_4199
Moclobemida	CID_4235
Fenelzina	CID_3675
Fentermina	CID_4771
Pargilina	CID_4688
Procarbazina	CID_4915
Rasagilina	CID_302776
Safinamida	CID_131682
Selegilina	CID_26757
Toloxatona	CID_34521
Tranilcipromina	CID_19483

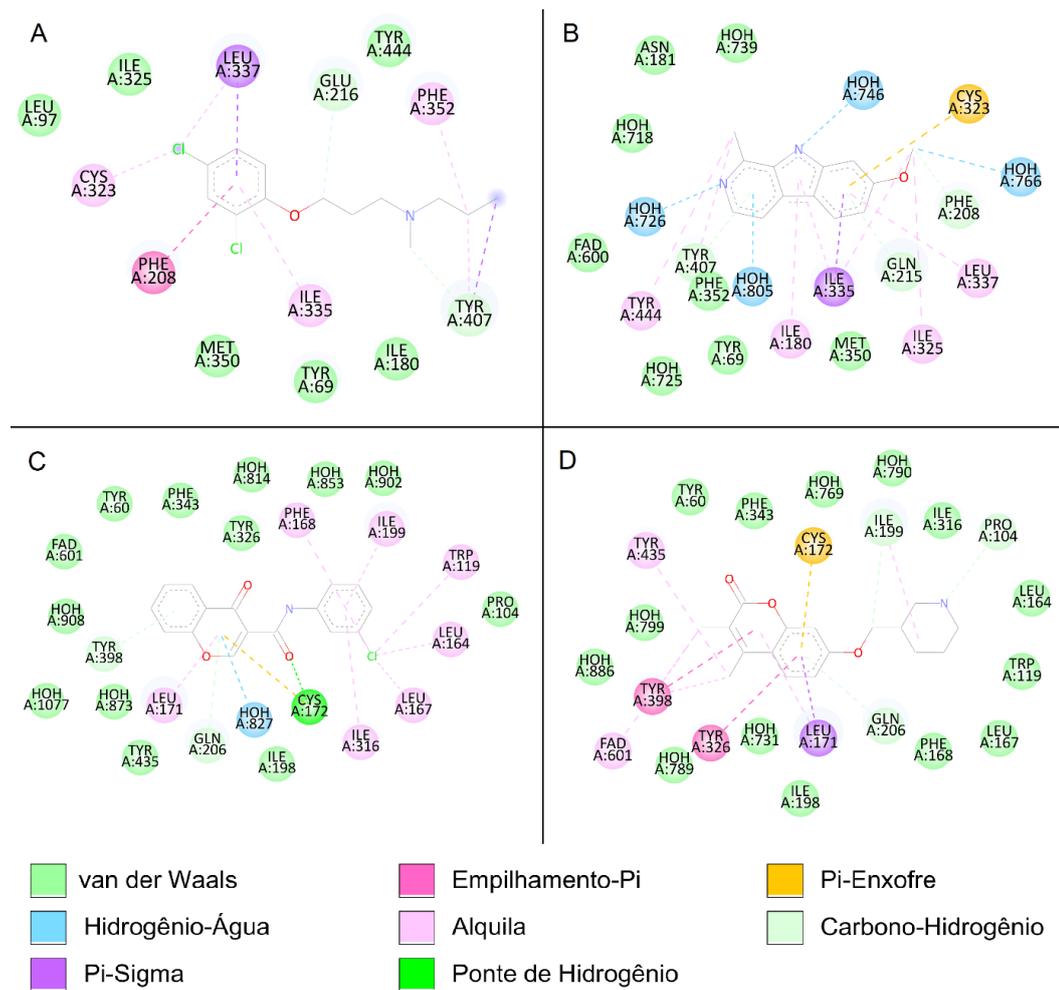
**Fonte:** Autor (2023).

Através do PDB, foi possível localizar 4 estruturas tridimensionais catalogadas dentro do banco de dados para a MAOA e 52 para a MAOB humana. Com a visualização 2D advinda do BIOVIA *Discovery Studio* das interações delas com os seus inibidores – que já estão presentes na cristalografia ou ressonância magnética nuclear – definiu-se, portanto, quais aminoácidos serão usados para definir o sítio ativo enzimático. A Tabela A apresenta os resíduos que interagem com os inibidores

encontradas em cada uma das estruturas adquiridas pelo PDB para MAOA e MAOB.

A Figura 3 exemplifica o resultado 4 representações bidimensionais das ligações formadas entre a MAO com seus inibidores e visualiza-se que são formadas tanto ligações entre moléculas polares (por exemplo, pontes de hidrogênio) e apolares (por exemplo, forças de van der Waals) entre os IMAOs e a enzima.

**Figura 3** – Representação 2D das interações moleculares das cristalizações 2BXR (A), 2Z5X (B), 6FW0 (C) e 7P4H (D)



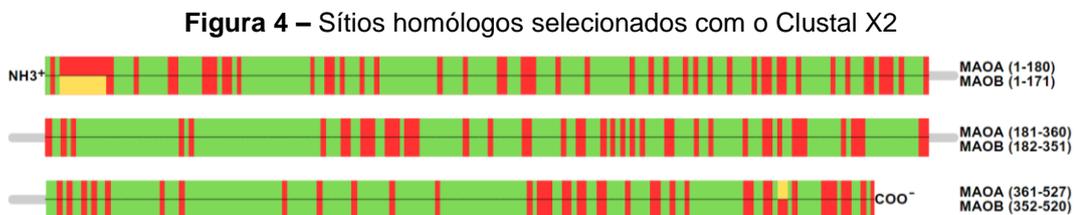
**Fonte:** Autor (2023).

Com o alinhamento realizado pelo Clustal X2, permitiu-se definir os aminoácidos homólogos entre as isoformas da enzima. A Figura 4 apresenta o alinhamento obtido das isoformas em que são apresentadas sequência idêntica (verde) ou diferente (vermelho) entre MAOA (acima a linha) e MAOB (abaixo da linha). A região em amarelo representa regiões que não existem correspondência entre as proteínas.

Comparando-as, foi possível visualizar que, 16 aminoácidos da MAOA, que

não foram escolhido para seleção de variantes proteicas anteriormente, são correspondentes do alinhamento a resíduos da MAOB que foram selecionados com a análise pelo BIOVIA *Discovery Studio*, isto é, aqueles dispostos na Tabela A. Da mesma forma, 2 aminoácidos da MAOB que não haviam sido previamente escolhidos também se encaixaram nessa situação e, como definido na metodologia, foram também incluídos para serem analisados.

Dessa forma, o aminoácido LEU88 da MAOB, que teve interação com inibidores a partir da representação 2D das ligações feitas pelo BIOVIA *Discovery Studio*, tem a LEU97 da MAOA como resíduo homólogo, que não interage com IMAOs. A partir disso, a LEU97 também foi incluída na etapa seguinte deste estudo. Assim como, a SER200 da MAOB, incluída por ser homóloga a SER208 da MAOA.



Fonte: Autor (2023).

**Tabela 5 – Resíduos selecionados por alinhamento**

(continua)

<b>Isoforma</b>	<b>Resíduo Selecionado por Homologia</b>	<b>Aminoácido Correspondente</b>
MAOA	LEU97	LEU88
	ALA111	PRO102
	PHE112	PHE103
	PRO113	PRO104
	TYR124	HIS115
	LEU127	PHE118
	TRP128	TRP119
	PHE173	LEU164
	LEU176	LEU167
	PHE177	THR168
TYR197	TYR188	
THR204	THR195	

**Tabela 5 – Resíduos selecionados por alinhamento**

(conclusão)

<b>Isoforma</b>	<b>Resíduo Selecionado por Homologia</b>	<b>Aminoácido Correspondente</b>
MAOA	ILE207	ILE198
	VAL303	VAL294
	THR336	THR327
	CYS406	CYS397
MAOB	SER200	SER208
	GLN207	GLN215

Fonte: Autor (2023).

O banco de dados Uniprot contém aproximadamente 228 e 257 variantes proteicas para MAOA e MAOB, respectivamente. Conforme especificado anteriormente na metodologia, selecionaram-se variantes com mutações nos resíduos listados na Tabela A e Tabela 5. Essas variantes genéticas escolhidas estão apresentadas na Tabela 6.

**Tabela 6 – Variantes genéticas das MAOs**

(continua)

<b>Isoforma</b>	<b>Nome da Variante</b>	<b>Mutação</b>	<b>Frequência (%)</b>
MAOA	CA10390763		
	RCV001255080	ALA111→THR	0,00001092
	rs755919316		
	CA10390871	CYS323→SER	0,000005463
	rs773395126		
	CA413009751	TYR407→PHE	0,000005462
MAOB	rs1226593127		
	CA329474769	TYR60→CYS	-
	rs370820554		
	CA413008516	PHE103→SER	-
	rs1601986947		
	CA413008505	PRO104→SER	0,000006763
	rs1489790682		

**Tabela 6** – Variantes genéticas das MAOs

			(conclusão)
MAOB	CA10391299 rs776406971	HIS115→ARG	0,00004724
	CA329471874 rs994140054	PHE→TYR	-
	CA413007172 rs1316591298	LEU167→VAL	0,000005846
	CA413007025 rs1555959206	TYR188→PHE	-
	CA413006947 rs12850496	SER200→*	0,00002791
	CA10391250 rs12850496	SER200→LEU	0,00002791
	CA10391251 rs768655609	SER200→PRO	0,000005568
	CA10391167 rs745596328	THR314→ILE	0,000005848
	CA413005446 rs1174652648	IIE316→VAL316	0,0000058
	CA10391159 rs754706218	MET341→THR	0,000006214
	CA413012732 rs1420562306	TYR435→CYS	0,00001106

**Fonte:** Autor (2023).

As 18 MAOs variantes montadas pelo SWISS-MODEL, foram construídas a partir das estruturas 2Z5X (MAOA) e 2BK5 (MAOB) como modelos. A Tabela 7 apresenta os resultados da validação tridimensional das estruturas das 18 proteínas variantes e dos modelos usados para o Verify3D e QMEANDisCo. Percebe-se que a similaridade desses resultados se deve por conta das mutações genéticas em apenas um aminoácido dessas proteínas. Baseado na conservação na conformação terciária citada anteriormente, a conformação modificada estruturalmente raramente levaria a diferenças energéticas consideráveis, as quais são o foco das análises de validação

(BOURNE & WEISSIG, 2003).

**Tabela 7 – Validação estrutural**

Isoforma	Variante ou Modelo Estrutural	QMEANDisCo	MolProbity (Z-score)	Verify3D
MAOA	2Z5X	0,89±0,05	-2,59±0,32	77,00%
	rs755919316	0,90±0,05	0,05±0,34	76,22%
	rs773395126	0,90±0,05	0,03±0,34	76,61%
	rs1226593127	0,90±0,05	0,06±0,34	77,19%
MAOB	2BK5	0,93±0,05	-0,01±25	80,56%
	rs754706218	0,92±0,05	0,89±37	80,56%
	rs745596328	0,92±0,05	0,90±0,37	80,56%
	rs12850496	0,92±0,05	0,92±0,37	80,56%
	rs768655609	0,92±0,05	0,77±0,37	80,76%
	rs776406971	0,92±0,05	0,91±0,37	80,76%
	rs994140054	0,92±0,05	0,89±0,37	80,76%
	rs370820554	0,92±0,05	0,89±0,37	81,76%
	rs1174652648	0,92±0,05	0,89±0,37	80,76%
	rs12850496	0,92±0,05	0,79±0,37	80,72%
	rs1555959206	0,92±0,05	0,87±0,26	81,07%
	rs1316591298	0,92±0,05	0,89±0,37	80,16%
	rs1489790682	0,92±0,05	0,90±0,26	81,77%
rs1601986947	0,92±0,05	0,86±0,26	81,07%	
rs1420562306	0,92±0,05	0,89±0,37	81,16%	

**Fonte:** Autor (2023).

Todas as estruturas analisadas obtiveram resultados pelo menos acima de 0,89±0,05 na pontuação do QMEANDisCo, isto é, muito próximos da pontuação máxima de 1 (STUDER *et al.*, 2019). A pontuação dada pelo MolProbity deve estar preferencialmente entre -2 e 2, o que foi obtido para todas as variantes modeladas analisadas, exceto a proteína modelo 2Z5X – o que não afetou as estruturas construídas a partir dela (WILLIAMS *et al.*, 2018). Dada a proximidade do limite do Z-

score, MolProbity sinalizou que a estrutura de 2Z5X deve ser usada com precaução.

A Tabela 7 mostra que as proteínas da MAOB (tanto a proteína modelo quanto as variantes modeladas) estão acima do limite de 80% da validação estabelecido pelo Verify3D. Porém nenhuma das proteínas modeladas para MAOA conseguiram ter esse resultado, apesar de terem ficado muito próximas. Contudo, 2Z5X, usada neste estudo como também como proteína modelo pelo SWISS-MODEL, também não conseguiu estar acima de 80%. Excepcionalmente, essa cristalização é a única estrutura da MAOA humana disponível no PDB que conseguia atender aos critérios de qualidade. Como nas outras plataformas as 3 variantes modeladas foram validadas, elas foram aprovadas para as outras etapas de análise.

As cristalizações da MAO escolhidas para serem usadas como controle positivo da interação para o *docking* molecular foram deveriam ter obrigatoriamente nenhum resíduo mutado e a maior cobertura da sequência das enzimas. Selecionou-se dentro desses critérios de seleção as seguintes estruturas disponíveis no PDB (Tabela A e 6): 2Z5X (97% de cobertura e resolução de 2,2 Å) para as variantes de MAOA e 6FW0 (100% de cobertura e resolução de 1,6 Å) para as variantes da MAOB (SON *et al.* 2008; REIS *et al.*, 2018). Como a moclobemida e selegilina são IMAOs seletivos, foram apenas analisados para as proteínas da MAOA e MAOB, respectivamente. O sítio ativo usado para a ancoragem dos ligantes foi definido como mesmo local de ligação dos inibidores nas cristalizações 2X5Z (harmine) e 6FW0 (E92), assim como realizou-se o estudo de KAUR *et al.* (2020). O *docking* molecular performado através do GOLD está com seus resultados dispostos nas Tabelas B.

Como forma de predição da afinidade na ancoragem de um ligante e o sítio ativo de uma proteína, as funções ChemPLP e ASP baseiam-se em diversas características dessa ligação que resultam em uma pontuação final. A função ChemPLP calcula sua pontuação a partir das pontes de hidrogênio ( $f_{\text{chem-hb}}$ ) e com metais cofatores ( $f_{\text{chem-cho}}$ , e  $f_{\text{chem-met}}$ ) formados no complexo, o potencial de choque de átomos pesados ( $f_{\text{lig-clash}}$ ) e de torção ( $f_{\text{lig-tors}}$ ), acoplamentos covalentes ( $f_{\text{chem-cov}}$ ), cadeias laterais flexíveis ( $f_{\text{chem-prot}}$ ) e restrições de *handling* ( $f_{\text{cons}}$ ). Já a função ASP, a partir de uma equação mais complexa que do ChemPLP, é calculado, segundo Mooji & Verdonk (2005), pela “diferença na exposição dos tipos de átomos de proteínas aos locais de ligação do ligante”. A Equação 1 escrita abaixo demonstra a função usada para calcular a pontuação Chem PLP usada pelo *software* GOLD para os complexos proteína-ligante resultantes do docking molecular (GOLD USER GUIDE, 2022).

$$\begin{aligned}
 Fitness_{ChemPLP} = & -(W_{PLP} \times f_{PLP} + W_{lig-clash} \times f_{lig-clash} + W_{lig-tors} \\
 & \times f_{lig-tors} + f_{chem-cov} + W_{prot} \times f_{chem-prot} + W_{cons} \times f_{cons}) \\
 & -(f_{chem-hb} + f_{chem-cho} + f_{chem-met})
 \end{aligned}
 \quad (1)$$

O tratamento estatístico apresentado revelou que a maioria das variantes da MAO causam mudanças significativas na afinidade na maioria dos inibidores. A Tabela 8 apresenta apenas os resultados do Anova (valor F e valor-P) e do teste de Tukey (valor Q com a média e diferença na média) para as Variantes genéticas das MAOs que tiveram resultados estatisticamente significativos diferentes do controle positivo e os fármacos correspondentes. Por conta de limitações do programa BioEstat, os resultados de valor-P para o teste de Tukey apenas foram apresentados nominalmente como significativo (<0,05) ou não significativo (>0,05).

**Tabela 8** – Resultados da estatística pela ANOVA e pelo teste de Tukey

(continua)

Fármaco	ANOVA (Valor F; valor-P)	Variante	Teste Tukey (Valor Q)
Isocarboxida	22,618; <0,0001	CA10391159 rs754706218	16,376
		CA10391167 rs745596328	16,711
		CA10391250 rs12850496	17,513
		CA10391251 rs768655609	15,592
		CA10391299 rs776406971	16,443
		CA329471874 rs994140054	15,987
		CA329474769 rs370820554	8,563
		CA413005446 rs1174652648	16,032
		CA413006947 rs12850496	6,434
		CA413007025 rs1555959206	16,058
		CA413007172 rs1316591298	16,450
		CA413008505 rs1489790682	16,199

**Tabela 8** – Resultados da estatística por ANOVA e teste de Tukey

(continuação)

<b>Fármaco</b>	<b>ANOVA (Valor F; valor-P)</b>	<b>Variante</b>	<b>Teste Tukey (Valor Q)</b>
Isocarboxida	22,618; <0,0001	CA413008516 rs1601986947	12,276
		CA413012732 rs1420562306	9,234
Minaprina	44,652; <0,0001	CA10391159 rs754706218	22,078
		CA10391167 rs745596328	20,312
		CA10391250 rs12850496	22,792
		CA10391251 rs768655609	21,955
		CA10391299 rs776406971	20,748
		CA329471874 rs994140054	21,833
		CA329474769 rs370820554	12,118
		CA413005446 rs1174652648	20,833
		CA413006947 rs12850496	5,764
		CA413007025 rs1555959206	20,580
		CA413007172 rs1316591298	20,457
		CA413008505 rs1489790682	21,232
Procarbazina	56,313; <0,00001	CA413008516 rs1601986947	11651
		CA413012732 rs1420562306	15,380
		CA10391159 rs754706218	23,580
		CA10391167 rs745596328	24,935
		CA10391250 rs12850496	25,984
		CA10391251 rs768655609	25,575

**Tabela 8** – Resultados da estatística por ANOVA e teste de Tukey

(continuação)

<b>Fármaco</b>	<b>ANOVA (Valor F; valor-P)</b>	<b>Variante</b>	<b>Teste Tukey (Valor Q)</b>
Procabazina	56,313; <0,00001	CA10391299 rs776406971	25,567
		CA329471874 rs994140054	26,403
		CA329474769 rs370820554	12,102
		CA413005446 rs1174652648	25,834
		CA413006947 rs12850496	9,674
		CA413007025 rs1555959206	24,210
		CA413007172 rs1316591298	26,773
		CA413008505 rs1489790682	26,689
		CA413008516 rs1601986947	16,254
		CA413012732 rs1420562306	21,679
Safinamida	48,518; <0,0001	CA10391159 rs754706218	22,666
		CA10391167 rs745596328	22,373
		CA10391250 rs12850496	22,141
		CA10391251 rs768655609	22,387
		CA10391299 rs776406971	21,724
		CA329471874 rs994140054	21,471
		CA329474769 rs370820554	13,188
		CA413005446 rs1174652648	19,895
CA413007025 rs1555959206	21,031		
CA413007172 rs1316591298	21,603		

**Tabela 8 – Resultados da estatística por ANOVA e teste de Tukey**

(continuação)

<b>Fármaco</b>	<b>ANOVA (Valor F; valor-P)</b>	<b>Variante</b>	<b>Teste Tukey (Valor Q)</b>
Safinamida	48,518; <0,0001	CA413008505 rs1489790682	22,187
		CA413008516 rs1601986947	12,087
		CA413012732 rs1420562306	14,763
Selegilina	5,352; <0,0001	CA10391159 rs754706218	8,785
		CA10391167 rs745596328	8,805
		CA10391250 rs12850496	8,027
		CA10391251 rs768655609	6,821
		CA10391299 rs776406971	7,394
		CA329471874 rs994140054	7,394
		CA329474769 rs370820554	5,300
		CA413005446 rs1174652648	7,3449
		CA413007025 rs1555959206	7,794
		CA413007172 rs1316591298	7,027
Toloxatona	11,883; <0,0001	CA413008505 rs1489790682	7,363
		CA413008516 rs1601986947	5,377
		CA10391159 rs754706218	13,107
		CA10391167 rs745596328	13,235
		CA10391250 rs12850496	13,524
		CA10391251 rs768655609	12,902

**Tabela 8 – Resultados da estatística por ANOVA e teste de Tukey**

(conclusão)

Fármaco	ANOVA (Valor F; valor-P)	Variante	Teste Tukey (Valor Q)
Toloxatona	11,883; <0,0001	CA10391299 rs776406971	13,103
		CA329471874 rs994140054	12,926
		CA329474769 rs370820554	9,866
		CA413005446 rs1174652648	13,071
		CA413006947 rs12850496	13,317
		CA413007025 rs1555959206	12,726
		CA413007172 rs1316591298	13,009
		CA413008505 rs1489790682	13,479
		CA413008516 rs1601986947	10,186
		CA413012732 rs1420562306	7,653

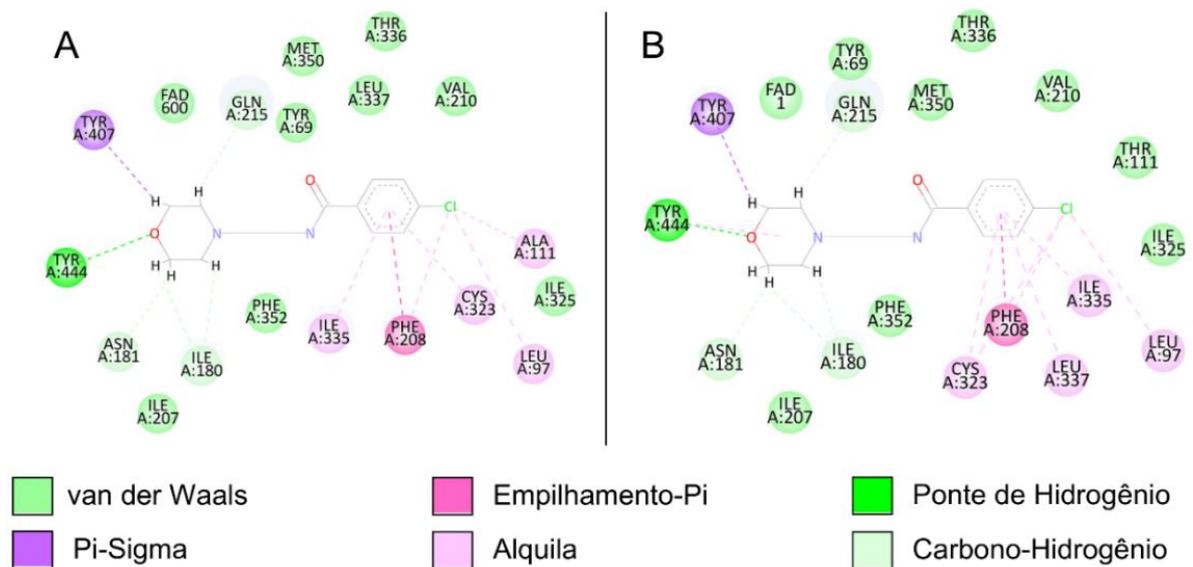
Fonte: Autor (2023).

A fenelzina, fentermina, pargilina, rasagilina e tranilcipromina não tiveram mudanças significativas na afinidade pelo sítio de ligação de nenhuma das variantes para ambas as proteínas. Para a MAOA, nenhuma das variantes estudadas tiveram afinidades modificadas com significância estatística em relação à enzima não-mutada. Todas as variantes genéticas da MAOB causaram uma redução da afinidade para a maioria dos IMAOs testados. Decidiu-se investigar as alterações do perfil de interação molecular entre alguns ligantes (moclobemida, selegilina e minaprina) com algumas das variantes genéticas. Além disso, investigou-se se as alterações na afinidade também envolviam as mudanças de propriedades físico-químicas entre os aminoácidos mutados.

A interação da moclobemida com a MAOA com a variante CA10390763/rs755919316 (ALA111→THR) não acarretou a mudanças significativas estatisticamente na afinidade em relação à proteína original. A Figura 5 mostra a representação 2D da interação dessas proteínas com esse fármaco. Percebe-se que houveram poucas mudanças no perfil de interação molecular que não foram o

suficiente para prejudicar a ligação da molécula à enzima. O resíduo 111 da MAOA original quando modificada de alanina para treonina fez com que a proteína não formasse uma ligação alquila e fosse uma interação de forças de van der Waals – ocorrendo o oposto com a LEU337 que foi de van der Waals para formar uma ligação alquila.

**Figura 5** – Interação da moclobemida com a MAOA selvagem (A) e sua variante CA10390763/rs755919316 (B)



**Fonte:** Autor (2023).

Para a MAOB, a selegilina é um IMAO seletivo da MAOB. As diferenças da afinidade deste fármaco da variante CA10391159/rs754706218 (MET341→THR) está acompanhado de mudanças no perfil de interação e elas estão dispostas na Figura 6. Nela é possível perceber que, dos resíduos que continuaram interagindo em ambas as proteínas, 6 modificaram o tipo de ligação formada: PHE168 (de alquila para van der Waals), CYS172 (de alquila para pi-enxofre), GLN206 (van der Waals), TYR326 (de carbono-hidrogênio para van der Waals), TYR398 (de van der Waals para alquila) e TYR435 (de van der Waals para alquila). Além disso, também houve uma diminuição da quantidade de aminoácidos interagindo (de 16 para 15) e diminuição da quantidade de ligações alquílias.

Outro fármaco que teve sua afinidade pela MAOB reduzida foi a minaprina que, por exemplo, na variante CA10391250/rs12850496 (SER200→LEU). A representação 2D do perfil de ligação da minaprina com esta enzima (Figura 7), mostra que, além de erradicar as pontes de hidrogênios presentes na proteína original, a interação com a variante leva ao aparecimento de uma interação desfavorável, isto é, sua presença



se que não há relação dessas propriedades (aumento ou diminuição dos valores) com a alteração de afinidade entre as variantes e a MAO não-mutada. Por exemplo, a THR da variante CA10390763/rs755919316, que manteve sua afinidade em relação a enzima não-mutada, aumentou praticamente em todos os seus parâmetros. Paradoxalmente, a variante CA10391159/rs754706218, que alterou a afinidade, teve valores relativamente próximos entre si.

**Tabela 9** – Propriedades físico-químicas dos aminoácidos envolvidos nas variantes

Variante	Resíduos da Mutação	APST (Å <sup>2</sup> )	Peso Molecular (g/mol)	Doadores de Hidrogênio	Aceptores de Hidrogênio
CA10390763 rs755919316 (ALA111→THR)	ALA	63,3	89,09	2	3
	THR	83,6	119,12	3	4
CA10391159 rs754706218 (MET341→THR)	MET	88,6	149,21	2	4
	THR	83,6	119,12	3	4
CA10391250 rs12850496 (SER200→LEU)	SER	83,6	105,09	3	4
	LEU	63,3	131,17	3	3

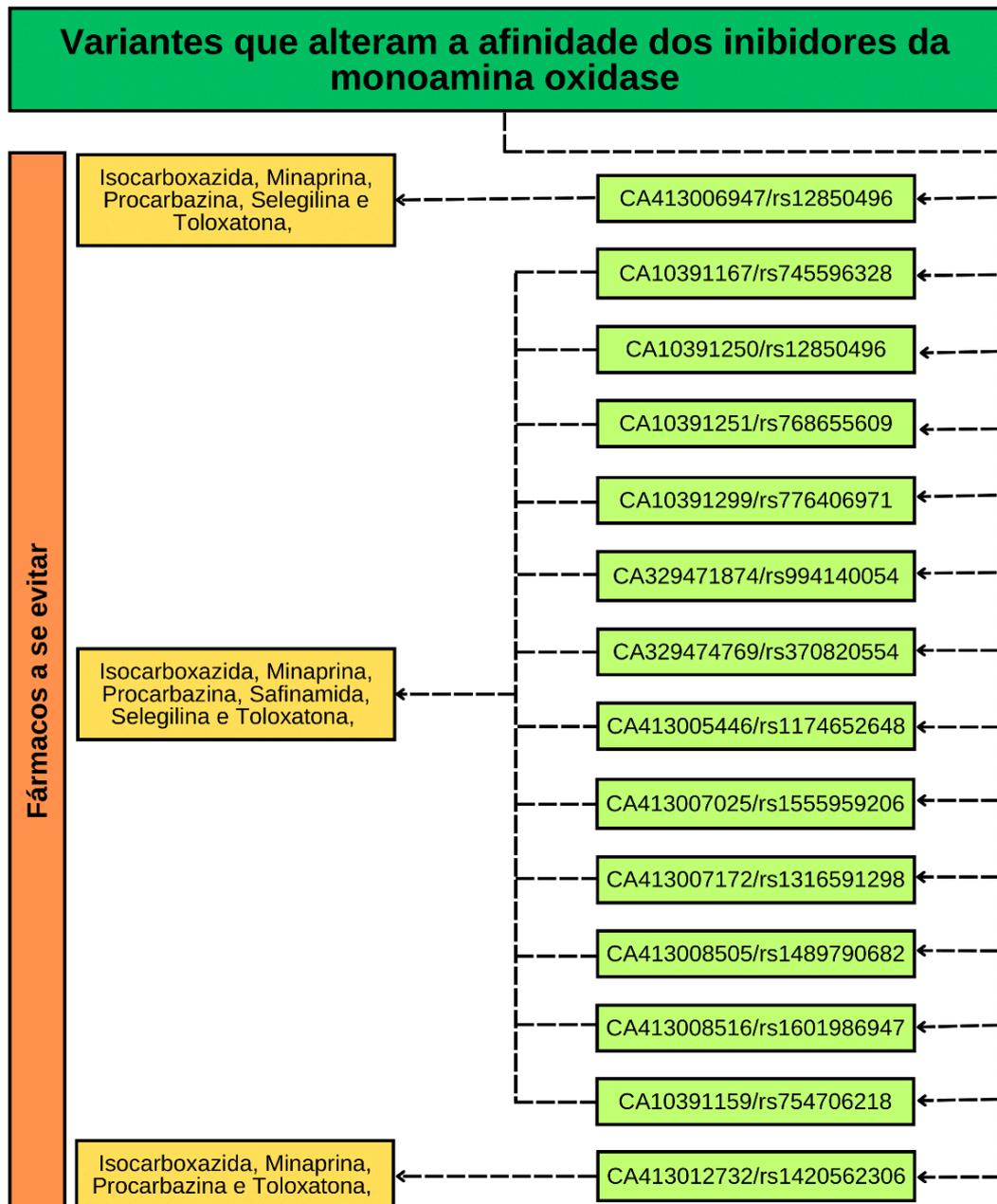
Fonte – Autor (2023).

Percebe-se que a manutenção das interações moleculares é responsável pela manutenção da força de afinidade entre a MAO não-mutada para as variantes, como observado na Figura 5. Por outro lado, mudanças no perfil de ligação da enzima com os IMAOs é o principal fator relacionando pela redução da afinidade, destacando-se a: diminuição da quantidade geral de resíduos interagindo e diminuição das interações de alquila e pontes de hidrogênio (observada principalmente nas Figuras 6). Essas ligações, segundo FOUKOUÉ e colaboradores (2021), são interações que dão estabilidade na formação do complexo ligante-proteína – apesar de serem relativamente fracas energeticamente. Ou seja, uma explicação à redução de afinidade dada pelos resultados de *docking* molecular parta da perda dessas interações causadas pela mutação da MAO variante.

A pequena disponibilidade de variantes genéticas identificadas (com mutações diretas no sítio ativo) nos bancos de dados e a qualidade das cristalizações da MAOA

humana disponíveis prejudicaram a acurácia dos resultados das variantes desta proteína. Portanto, para a melhor investigação das propriedades das mutações da MAOA, é de grande importância que sejam feitas novas cristalizações e novos estudos genômicos voltados para esta isoforma enzimática. Como perspectiva de futuro, faz-se necessário que metodologias *in vitro* e *in vivo*, ou até mesmo outras metodologias *in silico* com melhor precisão, para validar os resultados encontrados neste trabalho.

**Figura 8 – Fluxograma farmacogenético da MAO**



Fonte: Autor (2023).

A partir dos dados deste estudo, propõe-se, portanto, um fluxograma

farmacogenético, disposto na Figura 8 indicando quais fármacos evitar para cada uma das variantes genéticas da MAO analisadas que reduziram a afinidade por fármacos específicos. Isocarboxazida, minaprina, procarbazina e toloxatona são os fármacos afetados por todas as mutações das enzimas variantes analisadas. As variantes CA413006947/rs12850496 e CA413012732/rs1420562306 afetaram a afinidade da safinamida e safinamida com selegilina, respectivamente.

## 6 CONCLUSÃO

A partir deste estudo foi possível verificar, a partir dos valores de pontuação do *docking* molecular, que todas as variantes genéticas da MAOB geram algum nível de redução da afinidade com Isocarboxazida, Minaprina, Procarbazona e Toloxatona em relação à proteína não-mutada. Moclobemida, Fenelzina, Fentermina, Pargilina, Rasagilina, e Tranilcipromina são fármacos que não tiveram sua afinidade alteradas.

Determinou-se que os aminoácidos da MAO com interação direta com os IMAOs são: GLY66, GLY67, TRP128, PHE173, LEU176, PHE177, ILE180, ASN181, TYR197, THR204, ILE207, PHE208, SER209, GLN215, GLU216, VAL303, LYS305, CYS323, ILE325, ILE335, THR336, LEU337, MET350, PHE352, CYS406, TYR407 e TYR444, para MAOA, e GLY57, GLY58, TYR60, LEU88, PRO102, PHE103, PRO104, HIS115, PHE118, TRP119, LEU164, LEU167, PHE168, LEU171, CYS172, TYR188, THR195, ILE198, ILE199, SER200, GLN206, GLN207, VAL294, LYS296, THR314, LEU328, MET341, PHE343, CYS397, TYR398, TYR435 e GLU437, para MAOB.

Além disso, após averiguação, foi proposto que as mudanças na afinidade, estejam relacionadas diretamente com o perfil de ligações formado entre os fármacos e a MAOB. Não foi possível estabelecer uma relação direta entre a diferença das propriedades físico-químicas dos aminoácidos envolvidos na mutação e alteração na afinidade pela enzima.

## REFERÊNCIAS

- ALTMAN, R. B.; DUGAN, J. M. Defining Bioinformatics and Structural Bioinformatics. **Structural Bioinformatics**. [S.l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2003, p. 1–14.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DMS-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- AYRES, M. *et al.* **BIOESTAT – aplicações estatísticas nas áreas das Ciências Bio-Médicas**. Belém, PA: Sociedade Civil Mamirauá, 2007.
- BACH, A. W. *et al.* cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, jul. 1988. v. 85, n. 13, p. 4934–4938.
- BAINS, N.; ABDIJADID, S. Major Depressive Disorder. **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- BALDWIN, H. *et al.* Real-World Implementation of Precision Psychiatry: A Systematic Review of Barriers and Facilitators. **Brain Sciences**, jul. 2022. v. 12, n. 7, p. 934.
- BEHL, T. *et al.* Role of Monoamine Oxidase Activity in Alzheimer’s Disease: An Insight into the Therapeutic Potential of Inhibitors. **Molecules**, jan. 2021. v. 26, n. 12, p. 3724.
- BERMAN, H. M. *et al.* The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, 1 jan. 2000. v. 28, n. 1, p. 235–242.
- BOURNE, P. E.; WEISSIG, H. **Structural Bioinformatics**. 1. ed. New Jersey, Estados Unidos da América: Wiley-Liss, 2003. V. 1.
- BOWIE, J. U.; LÜTHY, R.; EISENBERG, D. A Method to Identify Protein Sequences That Fold into a Known Three-Dimensional Structure. **Science**, 12 jul. 1991. v. 253, n. 5016, p. 164–170.
- BRAILEAN, A. *et al.* Characteristics, comorbidities, and correlates of atypical depression: evidence from the UK Biobank Mental Health Survey. **Psychological Medicine**, maio. 2020. v. 50, n. 7, p. 1129–1138.
- BRÜNGER, A. T. X-ray crystallography and NMR reveal complementary views of structure and dynamics. **Nature Structural Biology**, out. 1997a. v. 4 Suppl, p. 862–865.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOWLLMANN, B. C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- BURGESS, D. J. The TOPMed genomic resource for human health. **Nature Reviews Genetics**, abr. 2021. v. 22, n. 4, p. 200–200.
- CALCAGNILE, M. *et al.* Molecular docking simulation reveals ACE2 polymorphisms that may increase the affinity of ACE2 with the SARS-CoV-2 Spike protein. **Biochimie**, 1 jan. 2021. v. 180, p. 143–148.

CHAMBERLAIN, S. R.; BALDWIN, D. S. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs) in Psychiatric Practice: How to Use them Safely and Effectively. **CNS Drugs**, 1 jul. 2021. v. 35, n. 7, p. 703–716.

CHEN, S. *et al.* **A genome-wide mutational constraint map quantified from variation in 76,156 human genomes.** bioRxiv. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.03.20.485034v2>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

CLEARE, A. *et al.* Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. **Journal of Psychopharmacology**, 1 maio. 2015. v. 29, n. 5, p. 459–525.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Vendas de medicamentos para depressão aumentaram 13% este ano. **Conselho Federal de Farmácia**, 30 jul. 2021. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6428>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

CRUZ, A. F. P. Da *et al.* Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, 4 set. 2020. v. 2, n. 2, p. 27–34.

CUNNINGHAM, F. *et al.* Ensembl 2022. **Nucleic Acids Research**, 7 jan. 2022. v. 50, n. D1, p. D988–D995.

DINIZ, J. P.; NEVES, S. A. De O.; VIEIRA, M. L. Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão. **Ensaios**, 2020. v. 24, n. 4, p. 437–443.

DHINGRA, S. *et al.* A glance into the evolution of template-free protein structure prediction methodologies. **Biochimie**, 1 ago. 2020. v. 175, p. 85–92.

DIAS, R.; AZEVEDO, W. F. De A. Molecular Docking Algorithms. **Current Drug Targets**, [s.d.]. v. 9, n. 12, p. 1040–1047.

EDINOFF, A. N. *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. **Neurology International**, set. 2021. v. 13, n. 3, p. 387–401.

EMMANUEL, O. O.; ULOAKU, O.; OFFIAH, A. U. Tyramine Induced Hypertension (TIH)-A review. **Journal of Medical Investigation and Practice**, 2020. v. 11, n. 2, p. 27–31.

FAIRLEY, S. *et al.* The International Genome Sample Resource (IGSR) collection of open human genomic variation resources. **Nucleic Acids Research**, 8 jan. 2020. v. 48, n. D1, p. D941–D947.

FLECK, M. P. *et al.* Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Brazilian Journal of Psychiatry**, maio. 2009. v. 31, p. S7–S17.

FOKOUE, H. H. *et al.* HÁ ALGO NOVO NO RECONHECIMENTO MOLECULAR APLICADO À QUÍMICA MEDICINAL? **Química Nova**, 16 mar. 2020. v. 43, p. 78–89.

GAUTHIER, J. *et al.* A brief history of bioinformatics. **Briefings in Bioinformatics**, 27 nov. 2019. v. 20, n. 6, p. 1981–1996.

GAYNES, B. N. *et al.* Defining treatment-resistant depression. **Depression and Anxiety**, 2020. v. 37, n. 2, p. 134–145.

GOLD USER GUIDE. **A Component of the CSD-Discovery Suite**. United Kingdom: Cambridge Crystallographic Data Centre, 2021.

GRIMSBY, J. *et al.* Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, maio. 1991. v. 88, n. 9, p. 3637–3641.

HARE, M. L. Tyramine oxidase: A new enzyme system in liver. **The Biochemical Journal**, 1928. v. 22, n. 4, p. 968–979.

HEINONEN, E. H. *et al.* Desmethylselegiline, a Metabolite of Selegiline, Is an Irreversible Inhibitor of Monoamine Oxidase Type B in Humans. **The Journal of Clinical Pharmacology**, 1997. v. 37, n. 7, p. 602–609.

HINDMARCH, I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, 2001. v. 16, n. 3, p. 203–218.

HU, T. *et al.* Next-generation sequencing technologies: An overview. **Human Immunology**, 1 nov. 2021. Next Generation Sequencing and its Application to Medical Laboratory Immunology. v. 82, n. 11, p. 801–811.

JONES, D. N.; RAGHANTI, M. A. The role of monoamine oxidase enzymes in the pathophysiology of neurological disorders. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, 1 jul. 2021. v. 114, p. 101957.

JONES, G. *et al.* Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking<sup>11</sup> Edited by F. E. Cohen. **Journal of Molecular Biology**, 4 abr. 1997a. v. 267, n. 3, p. 727–748.

JOYNER, M. J.; PANETH, N. Promises, promises, and precision medicine. **The Journal of Clinical Investigation**, 1 mar. 2019. v. 129, n. 3, p. 946–948.

JUMPER, J. *et al.* Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. **Nature**, ago. 2021. v. 596, n. 7873, p. 583–589.

KAUR, A. *et al.* In Silico Studies and In Vivo MAOA Inhibitory Activity of Coumarins Isolated from *Angelica archangelica* Extract: An Approach toward Antidepressant Activity. **ACS Omega**, 30 jun. 2020. v. 5, n. 25, p. 15069–15076.

KIM, S. *et al.* PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. **Nucleic Acids Research**, 8 jan. 2021. v. 49, n. D1, p. D1388–D1395.

KOSOROK, M. R.; LABER, E. B. Precision Medicine. **Annual Review of Statistics and Its Application**, 2019. v. 6, n. 1, p. 263–286.

- KUHLMAN, B.; BRADLEY, P. Advances in protein structure prediction and design. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, nov. 2019. v. 20, n. 11, p. 681–697.
- LAKHAN, R.; AGRAWAL, A.; SHARMA, M. Prevalence of Depression, Anxiety, and Stress during COVID-19 Pandemic. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, out. 2020. v. 11, n. 4, p. 519–525.
- LANDRUM, M. J. *et al.* ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. **Nucleic Acids Research**, 4 jan. 2018. v. 46, n. D1, p. D1062–D1067.
- LARKIN, M. A. *et al.* Clustal W and Clustal X version 2.0. **Bioinformatics**, 1 nov. 2007. v. 23, n. 21, p. 2947–2948.
- LÜTHY, R.; BOWIE, J. U.; EISENBERG, D. Assessment of protein models with three-dimensional profiles. **Nature**, mar. 1992. v. 356, n. 6364, p. 83–85.
- LYNCH, C. J.; GUNNING, F. M.; LISTON, C. Causes and Consequences of Diagnostic Heterogeneity in Depression: Paths to Discovering Novel Biological Depression Subtypes. **Biological Psychiatry**, 1 jul. 2020. Convergence and Heterogeneity in Psychopathology. v. 88, n. 1, p. 83–94.
- MALSAGOVA, K. A. *et al.* Pharmacogenetic Testing: A Tool for Personalized Drug Therapy Optimization. **Pharmaceutics**, dez. 2020. v. 12, n. 12, p. 1240.
- MANNINO, G. C.; ANDREOZZI, F.; SESTI, G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, 2019. v. 35, n. 3, p. e3109.
- MARTHOENIS, M. *et al.* Prevalence, comorbidity and predictors of post-traumatic stress disorder, depression, and anxiety in adolescents following an earthquake. **Asian Journal of Psychiatry**, 1 jun. 2019. v. 43, p. 154–159.
- MARTÍNEZ-ROSELL, G.; GIORGINO, T.; DE FABRITIIS, G. PlayMolecule ProteinPrepare: A Web Application for Protein Preparation for Molecular Dynamics Simulations. **Journal of Chemical Information and Modeling**, 24 jul. 2017. v. 57, n. 7, p. 1511–1516.
- MENG, X.-Y. *et al.* Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. **Current Computer-Aided Drug Design**, [s.d.]. v. 7, n. 2, p. 146–157.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Com investimento de R\$ 45 milhões, Governo Federal lança estratégias para cuidar da saúde mental dos brasileiros. **Ministério da Saúde**, 13 jun. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/com-investimento-de-r-45-milhoes-governo-federal-lanca-estrategias-para-cuidar-da-saude-mental-dos-brasileiros>>. Acesso em: 7 fev. 2023.
- MOOIJ, W. T. M.; VERDONK, M. L. General and targeted statistical potentials for protein–ligand interactions. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, 2005. v. 61, n. 2, p. 272–287.

MORASH, M. *et al.* The Role of Next-Generation Sequencing in Precision Medicine: A Review of Outcomes in Oncology. **Journal of Personalized Medicine**, set. 2018. v. 8, n. 3, p. 30.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. 1. ed. São Paulo: Livraria da Física, 2007. V. 1.

MORIERI, M. L.; PIPINO, C.; DORIA, A. Pharmacogenetics of Cardiovascular Prevention in Diabetes: From Precision Medicine to Identification of Novel Targets. **Journal of Personalized Medicine**, set. 2022. v. 12, n. 9, p. 1402.

MORRIS, G. M. *et al.* Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. **Journal of Computational Chemistry**, 1998. v. 19, n. 14, p. 1639–1662.

MRAZEK, D. A. *et al.* A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996–2013. **Psychiatric Services**, ago. 2014. v. 65, n. 8, p. 977–987.

MUHAMMED, M. T.; AKI-YALCIN, E. Homology modeling in drug discovery: Overview, current applications, and future perspectives. **Chemical Biology & Drug Design**, 2019. v. 93, n. 1, p. 12–20.

O'BOYLE, N. M. *et al.* Open Babel: An open chemical toolbox. **Journal of Cheminformatics**, 7 out. 2011. v. 3, n. 1, p. 33.

O'CARROLL, A. M.; BARDSLEY, M. E.; TIPTON, K. F. The oxidation of adrenaline and noradrenaline by the two forms of monoamine oxidase from human and rat brain. **Neurochemistry International**, 1986. v. 8, n. 4, p. 493–500.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, jan. 2019. v. 20, n. 18, p. 4331.

PUGH, C. E.; QUASTEL, J. H. Oxidation of amines by animal tissues. **The Biochemical Journal**, dez. 1937. v. 31, n. 12, p. 2306–2321.

REHM, H. L. *et al.* ClinGen — The Clinical Genome Resource. **New England Journal of Medicine**, 4 jun. 2015. v. 372, n. 23, p. 2235–2242.

REIS, J. *et al.* Tight-Binding Inhibition of Human Monoamine Oxidase B by Chromone Analogs: A Kinetic, Crystallographic, and Biological Analysis. **Journal of Medicinal Chemistry**, 10 maio. 2018. v. 61, n. 9, p. 4203–4212.

RUSH, A. J. *et al.* Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. **American Journal of Psychiatry**, nov. 2006a. v. 163, n. 11, p. 1905–1917.

RUSH, A. J. *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. **The American Journal of Psychiatry**, nov. 2006b. v. 163, n. 11, p. 1905–1917.

- SALACH, J. I.; DETMER, K.; YOUDIM, M. B. H. The Reaction of Bovine and Rat Liver Monoamine Oxidase with [14C]-Clorgyline and [14C]-Deprenyl. **Molecular Pharmacology**, 1 jul. 1979. v. 16, n. 1, p. 234–241.
- SAMOEDRA, R. S.; SARI, F. N.; PRATAMA, S. K. Virtual Prediction of Lycopene and Quercetin Effects on Angiogenesis Through VEGFR-2 Pathway. **Journal of Smart Bioprospecting and Technology**, 2020. v. 2, n. 1, p. 7–13.
- SANTOMAURO, D. F. *et al.* Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, 6 nov. 2021. v. 398, n. 10312, p. 1700–1712.
- SANTOS, D. P. *et al.* Absenteísmo e custos indiretos por transtornos mentais no serviço público federal brasileiro. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, ago. 2022. p. 155–161.
- SCHAIK, R. H. N. VAN *et al.* Pharmacogenetics in Psychiatry: An Update on Clinical Usability. **Frontiers in Pharmacology**, 2020. v. 11, p. 575540.
- SHERRY, S. T. *et al.* dbSNP: the NCBI database of genetic variation. **Nucleic Acids Research**, 1 jan. 2001. v. 29, n. 1, p. 308–311.
- SOLMI, M. *et al.* How can we improve antidepressant adherence in the management of depression? A targeted review and 10 clinical recommendations. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 1 jun. 2020. v. 43, p. 189–202.
- SON, S.-Y. *et al.* Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: the control of opening the entry for substrates/inhibitors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 15 abr. 2008. v. 105, n. 15, p. 5739–5744.
- STUDER, G. *et al.* QMEANDisCo—distance constraints applied on model quality estimation. **Bioinformatics**, 1 mar. 2020. v. 36, n. 6, p. 1765–1771.
- SUCHTING, R. *et al.* Revisiting monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, 1 mar. 2021. v. 282, p. 1153–1160.
- TATE, J. G. *et al.* COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. **Nucleic Acids Research**, 8 jan. 2019. v. 47, n. D1, p. D941–D947.
- THE LANCET GLOBAL HEALTH. Mental health matters. **The Lancet Global Health**, 1 nov. 2020. v. 8, n. 11, p. e1352.
- THE UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. **Nucleic Acids Research**, 6 jan. 2023. v. 51, n. D1, p. D523–D531.
- TRIPATHI, A.; BANKAITIS, V. A. Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock. **Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications**, 2017. v. 2, n. 1.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, 2010. v. 31, n. 2, p. 455–461.

VARGHESE, S.; PALANIAPPAN, A. Computational Pharmacogenetics of P-Glycoprotein Mediated Antiepileptic Drug Resistance. **The Open Bioinformatics Journal**, 31 ago. 2018. v. 11, n. 1, p. 197–207.

VICECONTI, M. *et al.* Credibility of In Silico Trial Technologies—A Theoretical Framing. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, jan. 2020. v. 24, n. 1, p. 4–13.

VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, 2020. v. 16, p. 221–234.

WATERHOUSE, A. *et al.* SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. **Nucleic Acids Research**, 2 jul. 2018. v. 46, n. W1, p. W296–W303.

WILLIAMS, C. J. *et al.* MolProbity: More and better reference data for improved all-atom structure validation. **Protein Science**, 2018. v. 27, n. 1, p. 293–315.

WISHART, D. S. *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. **Nucleic Acids Research**, 4 jan. 2018. v. 46, n. D1, p. D1074–D1082.

WORLD ECONOMIC FORUM. **The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases**. Geneva, Suíça: Harvard School of Public Health, 2011. Disponível em: <<https://www.weforum.org/reports/global-economic-burden-non-communicable-diseases/>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global burden of disease: 2004 update**. Geneva, Suíça: World Health Organization, 2008. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43942>>. Acesso em: 7 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva, suíça: WHO Document Production Services, 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/depression-global-health-estimates>>. Acesso em: 31 mar. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depressive disorder (depression). **World Health Organization**, 31 abr. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 1º mar. 2023.

WU, H. F.; CHEN, K.; SHIH, J. C. Site-directed mutagenesis of monoamine oxidase A and B: role of cysteines. **Molecular Pharmacology**, jun. 1993. v. 43, n. 6, p. 888–893.

## APÊNDICES

Tabela A – Interações das MAOs

(continua)

Isoformas	Resíduos	Estrutura da MAO em que está Presente a Interação
MAOA	GLY66	2BXR.
	GLY67	2BXS.
	ILE180	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
	ASN181	2Z5Y e 2Z5X.
	PHE208	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
	SER209	2BXS.
	GLN215	2Z5Y e 2Z5X.
	GLU216	2BXS e 2BXR.
	LYS305	2BXR.
	CYS323	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
	ILE325	2BXR, 2Z5X e 2Z5Y.
	ILE335	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
	LEU337	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
	MET350	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
	PHE352	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
	TYR407	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
	TYR444	2BXR, 2Z5X, 2BXS e 2Z5Y.
MAOB	GLY57	1S2E.
	GLY58	1GOS, 2C73, 4CRT, 5MRL, 6RKB, 6RKP e 6RLE.
	TYR60	1OJA, 2BK3, 2BK5, 2C65, 2C67, 2C70, 3ZYX, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2XFP, 2XFQ, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z e 7P4F.
	LEU88	1S2E.
	PHE103	1OJ9, 2V5Z, 2V60, 2V61, 4A79, 6FVZ, 6RLE e 7P4F.
	PRO104	1OJ9, 2BK3, 2C65, 2V5Z, 2V60, 2V61, 4A7A, 4A79, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	HIS115	7P4F.

Tabela A – Interações das MAOs

(continuação)

Isoformas	Resíduos	Estrutura da MAO em que está Presente a Interação
MAOB	PHE118	7P4F.
	TRP119	1OJA, 1S2E, 2C65, 2V5Z, 2V60, 2V61, 4A7A, 4A79, 4CRT, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4F.
	LEU164	1OJ9, 2BK3, 2C65, 2V5Z, 2V60, 2V61, 4A79, 4CRT, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	LEU167	1OJ9, 2C65, 2V5Z, 2V60, 2V61, 4A7A, 4A79, 4CRT, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKP, 6RLE, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	PHE168	1GOS, 1OJ9, 1S2E, 2BK3, 2BYB, 2C66, 2C70, 2C73, 2C75, 2C76, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2CFQ, 4A7A, 4A79, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	LEU171	1GOS, 1OJ9, 1OJA, 1OJC, 1S2Y, 1S3B, 1S2E, 2BK3, 2BK4, 2BK5, 2BYB, 2C65, 2C66, 2C67, 2C70, 2C73, 2C75, 2C76, 3ZYX, 2VRM, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2VZ2, 2XFP, 2XFQ, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	CYS172	1GOS, 1OJ9, 1OJA, 1OJC, 1S2Q, 1S2Y, 1S3B, 1S2E, 2BK3, 2BK4, 2BK5, 2BYB, 2C65, 2C66, 2C67, 2C70, 2C72, 2C73, 2C75, 2C76, 3ZYX, 2VRM, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2VZ2, 2XCG, 2XFO, 2XFP, 2XFQ, 2XFU, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	TYR188	3ZYX, 2V61 e 2XCG.
	THR195	4A79 e 7P4F.
	ILE198	1GOS, 1OJ9, 1OJA, 1OJC, 1S2Q, 1S2Y, 1S3B, 1S2E, 2BK3, 2BK4, 2BK5, 2BYB, 2C65, 2C66, 2C67, 2C70,

Tabela A – Interações das MAOs

(continuação)

Isoformas	Resíduos	Estrutura da MAO em que está Presente a Interação
MAOB	ILE198	2C72, 2C73, 2C75, 2C76, 3ZYX, 2V60, 2V61, 2VZ2, 2XFP, 2XFQ, 2XFU, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	ILE199	1GOS, 1OJ9, 1OJA, 1OJC, 1S2Q, 1S2Y, 1S3B, 1S2E, 2BK3, 2BYB, 2C65, 2C66, 2C67, 2C70, 2C72, 2C73, 2C75, 2C76, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2VZ2, 2XCG, 2XFQ, 2XFU, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	GLN206	1GOS, 1OJ9, 1OJA, 1OJC, 1S2Q, 1S2Y, 1S3B, 1S2E, 2BK3, 2BK4, 2BK5, 2BYB, 2C65, 2C66, 2C67, 2C70, 2C72, 2C73, 2C75, 2C76, 3ZYX, 2VRM, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2VRL, 2VZ2, 2XCG, 2XFO, 2XFP, 2XFQ, 2XFU, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	VAL294	2XCG e 2XFO.
	LYS296	1GOS, 1OJ9, 1OJA, 1OJC, 1S2Q, 1S2Y, 1S3B, 1S2E, 2BK3, 2BK4, 2BK5, 2BYB, 2C65, 2C66, 2C67, 2C70, 2C72, 2C73, 2C75, 2C76, 3ZYX, 2VRM, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2VRL, 2VZ2, 2XCG, 2XFO, 2XFP, 2XFQ, 2XFU, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	THR314	3ZYX.
	LEU328	1OJA, 1S2Y, 2BK5, 2C75, 2C76, 3ZYX, 2V61, 2XFP, 2XFQ, 2XFU, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	LEU328	6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	MET341	1OJA, 2BK5, 2V60, 2XFP, 6YT2 e 7P4F.
	PHE343	1GOS, 1OJ9, 1OJA, 1OJC, 1S2Q, 1S2Y, 1S3B, 1S2E,

**Tabela A – Interações das MAOs**

(conclusão)

<b>Isoformas</b>	<b>Resíduos</b>	<b>Estrutura da MAO em que está Presente a Interação</b>
	PHE343	2BK3, 2BK4, 2BK5, 2BYB, 2C65, 2C66, 2C67, 2C70, 2C73, 2C75, 2C76, 3ZYX, 2VRM, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2VRL, 2VZ2, 2XCG, 2XFO, 2XFP, 2XFQ, 2XFU, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H
	CYS397	2XCG e 2XFO.
MAOB	TYR398	1GOS, 1OJ9, 1OJA, 1S2Q, 1S2Y, 1S3B, 2BK3, 2BK5, 2BYB, 2C66, 2C67, 2C70, 2C72, 2C73, 2C75, 3ZYX, 2VRM, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2VRL, 2VZ2, 2XCG, 2XFO, 2XFP, 2XFQ, 2XFU, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RKP, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	TYR435	1OJ9, 1OJA, 1OJC, 1S2E, 2BK3, 2BK5, 2BYB, 2C65, 2C67, 2C70, 3ZYX, 2V5Z, 2V60, 2V61, 2XFP, 2XFQ, 3PO7, 4A7A, 4A79, 4CRT, 5MRL, 6FVZ, 6FW0, 6FWC, 6RKB, 6RLE, 6YT2, 7B0V, 7B0Z, 7P4F e 7P4H.
	GLU437	2C73.

**Fonte:** Autor (2023).

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continua)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)
Isocarboxazida	MAOA	Não-mutada	53,03±3,45
		CA10390763 rs755919316	52,90±3,65
		CA10390871 rs773395126	52,80±4,62
		CA413009751 rs1226593127	54,68±2,45
	MAOB	Não-mutada	64,42±2,87
		CA10391159 rs754706218	29,43±7,76
		CA10391167 rs745596328	28,71±6,62
		CA10391250 rs12850496	27,00±6,43
		CA10391251 rs768655609	31,10±7,45
		CA10391299 rs776406971	29,28±9,36
		CA329471874 rs994140054	30,26±7,89
		CA329474769 rs370820554	46,12±6,36
		CA413005446 rs1174652648	30,16±8,41
		CA413006947 rs12850496	50,67±4,62
		CA413007025 rs1555959206	30,11±6,90
		CA413007172 rs1316591298	29,27±8,25
		CA413008505 rs1489790682	29,80±6,37
		CA413008516 rs1601986947	38,19±5,31
		CA413012732 rs1420562306	44,69±3,16
Minaprina	MAOA	Não-mutada	55,72±3,49
		CA10390763 rs755919316	53,24±4,81

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)	
Minaprina	MAOA	CA10390871 rs773395126	51,99±3,95	
		CA413009751 rs1226593127	59,85±4,18	
	MAOB	Não-mutada	71,74±6,35	
		CA10391159 rs754706218	6,15±9,60	
		CA10391167 rs745596328	11,39±9,41	
		CA10391250 rs12850496	4,03±10,30	
		CA10391251 rs768655609	6,52±10,41	
		CA10391299 rs776406971	10,10±8,45	
		CA329471874 rs994140054	6,88±10,44	
		CA329474769 rs370820554	35,74±5,81	
		CA413005446 rs1174652648	9,85±10,92	
		CA413006947 rs12850496	54,61±6,81	
		CA413007025 rs1555959206	10,60±11,81	
		CA413007172 rs1316591298	10,96±8,88	
		CA413008505 rs1489790682	8,66±9,77	
		CA413008516 rs1601986947	37,12±8,99	
	CA413012732 rs1420562306	26,05±8,68		
	Moclobemida	MAOA	Não-mutada	54,46±5,67
			CA10390763 rs755919316	54,19±5,69
			CA10390871 rs773395126	51,08±5,73
CA413009751 rs1226593127			56,90±5,00	

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)
Fenelzina	MAOA	Não-mutada	44,04±3,06
		CA10390763 rs755919316	44,70±2,89
		CA10390871 rs773395126	41,95±3,37
		CA413009751 rs1226593127	46,02±3,33
	MAOB	Não-mutada	49,38±0,98
		CA10391159 rs754706218	46,72±2,16
		CA10391167 rs745596328	47,08±2,57
		CA10391250 rs12850496	46,60±3,20
		CA10391251 rs768655609	47,07±2,63
		CA10391299 rs776406971	46,56±2,67
		CA329471874 rs994140054	45,35±2,99
		CA329474769 rs370820554	46,07±2,59
		CA413005446 rs1174652648	46,56±2,33
		CA413006947 rs12850496	46,01±1,55
		CA413007025 rs1555959206	46,66±2,41
		CA413007172 rs1316591298	46,57±2,95
		CA413008505 rs1489790682	46,59±2,94
		CA413008516 rs1601986947	45,95±2,83
		CA413012732 rs1420562306	45,09±1,56
		Fentermina	MAOA
		CA10390763 rs755919316	43,87±3,59

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)	
Fentermina	MAOA	CA10390871 rs773395126	41,86±4,02	
		CA413009751 rs1226593127	44,10±2,78	
	MAOB	Não-mutada	48,70±3,55	
		CA10391159 rs754706218	47,50±4,56	
		CA10391167 rs745596328	48,22±3,95	
		CA10391250 rs12850496	47,46±4,09	
		CA10391251 rs768655609	47,88±4,42	
		CA10391299 rs776406971	47,26±4,59	
		CA329471874 rs994140054	47,68±3,71	
		CA329474769 rs370820554	47,51±3,02	
		CA413005446 rs1174652648	47,45±4,16	
		CA413006947 rs12850496	45,23±2,88	
	MAOB	CA413007025 rs1555959206	47,46±4,44	
		CA413007172 rs1316591298	47,11±5,02	
		CA413008505 rs1489790682	47,83±4,03	
		CA413008516 rs1601986947	47,41±3,46	
		CA413012732 rs1420562306	48,26±2,58	
		MAOA	Não-mutada	47,05±2,04
			CA10390763 rs755919316	46,86±2,16
			CA10390871 rs773395126	44,33±2,95
CA413009751 rs1226593127			46,76±1,81	
MAOB		Não-mutada	51,67±1,64	
Pargilina				

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)
Pargilina	MAOB	CA10391159 rs754706218	45,04±4,35
		CA10391167 rs745596328	45,21±3,89
		CA10391250 rs12850496	44,86±4,52
		CA10391251 rs768655609	45,12±4,94
		CA10391299 rs776406971	45,25±5,29
		CA329471874 rs994140054	45,24±5,31
		CA329474769 rs370820554	46,23±4,09
		CA413005446 rs1174652648	45,16±5,41
		CA413006947 rs12850496	44,45±2,96
		CA413007025 rs1555959206	46,17±4,39
		CA413007172 rs1316591298	45,29±5,37
		CA413008505 rs1489790682	45,00±4,84
		CA413008516 rs1601986947	45,39±4,42
		CA413012732 rs1420562306	48,78±1,50
		Procabazina	MAOA
CA10390763 rs755919316	51,89±4,43		
CA10390871 rs773395126	50,01±4,81		
MAOB	CA413009751 rs1226593127		50,66±3,85
	Não-mutada		62,19±3,86
	CA10391159 rs754706218		25,43±4,66
		CA10391167 rs745596328	23,31±4,70

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)
Procabazina	MAOB	CA10391250 rs12850496	21,68±4,34
		CA10391251 rs768655609	22,32±4,67
		CA10391299 rs776406971	22,33±3,99
		CA329471874 rs994140054	21,03±5,62
		CA329474769 rs370820554	43,32±6,35
		CA413005446 rs1174652648	21,91±4,81
		CA413006947 rs12850496	47,11±4,42
		CA413007025 rs1555959206	24,44±5,34
		CA413007172 rs1316591298	20,45±5,56
		CA413008505 rs1489790682	20,58±5,68
Rasagilina	MAOA	Não-mutada	51,43±2,58
		CA10390763 rs755919316	50,41±2,22
		CA10390871 rs773395126	48,55±3,01
		CA413009751 rs1226593127	51,02±2,75
	MAOB	Não-mutada	55,73±2,35
		CA10391159 rs754706218	51,50±5,04
		CA10391167 rs745596328	51,32±4,83
		CA10391250 rs12850496	49,37±5,02
		CA10391251 rs768655609	50,34±5,48
		CA10391299 rs776406971	51,52±5,03

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)
Rasagilina	MAOB	CA329471874 rs994140054	50,97±5,47
		CA329474769 rs370820554	51,77±3,53
		CA413005446 rs1174652648	51,75±4,68
		CA413006947 rs12850496	52,13±3,61
		CA413007025 rs1555959206	51,14±4,66
		CA413007172 rs1316591298	51,11±5,68
		CA413008505 rs1489790682	50,61±5,17
		CA413008516 rs1601986947	53,09±3,81
		CA413012732 rs1420562306	52,87±1,59
		Safinamida	MAOA
CA10390763 rs755919316	65,63±3,39		
CA10390871 rs773395126	66,76±4,00		
CA413009751 rs1226593127	67,17±6,80		
Não-mutada	79,76±6,89		
MAOB	CA10391159 rs754706218		16,94±9,48
	CA10391167 rs745596328		17,75±10,84
	CA10391250 rs12850496		18,39±8,30
	CA10391251 rs768655609		17,71±9,61
	CA10391299 rs776406971		19,55±8,86
		CA329471874 rs994140054	20,25±7,08
		CA329474769 rs370820554	43,21±8,12

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)
Safinamida	MAOB	CA413005446 rs1174652648	24,62±12,10
		CA413006947 rs12850496	66,96±5,66
		CA413007025 rs1555959206	21,47±6,38
		CA413007172 rs1316591298	19,88±8,95
		CA413008505 rs1489790682	18,26±10,41
		CA413008516 rs1601986947	46,26±7,65
Selegilina	MAOB	Não-mutada	56,18±2,88
		CA10391159 rs754706218	38,96±6,49
		CA10391167 rs745596328	38,92±6,77
		CA10391250 rs12850496	40,45±7,28
		CA10391251 rs768655609	42,81±6,46
		CA10391299 rs776406971	41,69±7,38
		CA329471874 rs994140054	41,69±7,38
		CA329474769 rs370820554	45,79±6,06
		CA413005446 rs1174652648	41,78±6,83
		CA413006947 rs12850496	46,92±4,53
		CA413007025 rs1555959206	40,90±7,52
		CA413007172 rs1316591298	42,40±7,39
		CA413008505 rs1489790682	41,75±7,27
CA413008516 rs1601986947	45,64±4,54		
CA413012732 rs1420562306	51,63±2,31		

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)
Toloxatona Toloxatona	MAOA	Não-mutada	48,34±3,00
		CA10390763 rs755919316	47,53±3,74
		CA10390871 rs773395126	47,26±4,71
		CA413009751 rs1226593127	47,56±3,09
	MAOB MAOB	Não-mutada	57,02±4,83
		CA10391159 rs754706218	38,59±4,35
		CA10391167 rs745596328	38,40±4,58
		CA10391250 rs12850496	38,00±4,61
		CA10391251 rs768655609	38,87±4,55
		CA10391299 rs776406971	38,59±4,54
		CA329471874 rs994140054	38,84±3,85
		CA329474769 rs370820554	43,14±4,44
		CA413005446 rs1174652648	38,64±4,45
		CA413006947 rs12850496	38,29±4,28
		CA413007025 rs1555959206	39,12±4,47
		CA413007172 rs1316591298	38,72±3,60
		CA413008505 rs1489790682	38,06±4,32
		CA413008516 rs1601986947	42,69±4,92
		CA413012732 rs1420562306	46,26±1,94
		Tranilcipromina	MAOA
CA10390763 rs755919316	41,28±1,37		
CA10390871 rs773395126	39,70±2,12		

Tabela B – Resultado do *docking* molecular

(continuação)

IMAO	Isoforma	Variante	Pontuação (Média ± Desvio Padrão)
Tranilcipromina	MAOB	CA413009751 rs1226593127	42,02±3,13
		Não-mutada	46,81±2,24
		CA10391159 rs754706218	41,54±4,34
		CA10391167 rs745596328	40,90±5,15
		CA10391250 rs12850496	40,59±5,47
		CA10391251 rs768655609	40,83±5,39
		CA10391299 rs776406971	41,02±4,78
		CA329471874 rs994140054	40,83±5,45
		CA329474769 rs370820554	41,02±4,24
		CA413005446 rs1174652648	41,40±4,92
		CA413006947 rs12850496	41,80±3,96
		CA413007025 rs1555959206	40,90±4,88
		CA413007172 rs1316591298	41,01±4,95
		CA413008505 rs1489790682	40,93±5,16
		CA413008516 rs1601986947	41,42±4,11
		CA413012732 rs1420562306	44,07±2,53

Fonte: Autor (2023).