

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO –  
CAMPUS MORRINHOS**

**CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**Herrivelto Afonso de Oliveira**

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E TERAPÊUTICAS DO ÓLEO  
DE CANABIDIOL EXTRAÍDO DA PLANTA *CANNABIS SATIVA***

MORRINHOS - GO  
2022

**HERRIVELTO AFONSO DE OLIVEIRA**

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E TERAPÊUTICAS DO ÓLEO  
DE CANABIDIOL EXTRAÍDO DA PLANTA *CANNABIS SATIVA***

Trabalho de curso apresentado ao curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal Goiano – Campus Morrinhos, como requisito parcial para a obtenção do título Licenciado em Química.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Emmanuela Ferreira de Lima.

## Ficha Catalográfica

Sistema desenvolvido pelo ICMC/USP  
Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
**Sistema Integrado de Bibliotecas - Instituto Federal Goiano**

O48e Oliveira, Herrivelto Afonso de  
Estudo das propriedades físico-químicas e  
terapêuticas do óleo de canabidiol extraído da planta  
Cannabis Sativa / Herrivelto Afonso de Oliveira;  
orientadora Emmanuela Ferreira de Lima. --  
Morrinhos, 2022.  
63 p.

TCC (Graduação em Licenciatura em Química) --  
Instituto Federal Goiano, Campus Morrinhos, 2022.

1. Cannabis Sativa. 2. Canabidiol. 3.  
Propriedades Físico-químicas. 4. Química Computacional.  
5. Docagem Molecular. I. Lima, Emmanuela Ferreira  
de, orient. II. Título.

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR PRODUÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DO IF GOIANO

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610/98, de 19 de fevereiro de 1998, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano a disponibilizar gratuitamente o documento em formato digital no Repositório Institucional do IF Goiano (RIIF Goiano), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IF Goiano.

### Identificação da Produção Técnico-Científica

Tese  Artigo Científico  
 Dissertação  Capítulo de Livro  
 Monografia – Especialização  Livro  
 TCC - Graduação  Trabalho Apresentado em Evento  
 Produto Técnico e Educacional - Tipo: \_\_\_\_\_

Nome Completo do Autor: Herrivelto Afonso de Oliveira

Matrícula: 2018104221550162

Título do Trabalho: Estudo das Propriedades Físico-Químicas e Terapêuticas do Óleo de Canabidiol Extraído da Planta *Cannabis Sativa*.

### Restrições de Acesso ao Documento

Documento confidencial:  Não  Sim, justifique: \_\_\_\_\_

Informe a data que poderá ser disponibilizado no RIIF Goiano: 20/05/2022

O documento está sujeito a registro de patente?  Sim  Não

O documento pode vir a ser publicado como livro?  Sim  Não

### DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

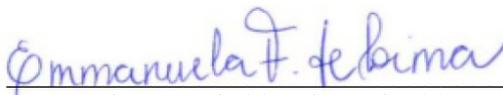
O/A referido/a autor/a declara:

1. Que o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
2. Que obteve autorização de quaisquer materiais inclusos no documento do qual não detém os direitos de autoria, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
3. Que cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano.

Morrinhos - GO, 01 / 05 / 2022.

  
Assinatura do Autor e/ou Detentor dos Direitos Autorais

Ciente e de acordo:

  
Assinatura do(a) orientador(a)

## ATA DE DEFESA



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO

Ata nº 26/2022 - CCEG-MO/CEG-MO/DE-MO/CMPMHOS/IFGOIANO

### ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CURSO

Aos vinte dias do mês de abril de 2022, às 17 horas, reuniu-se a banca examinadora composta pelos docentes: Antonio Carlos Chaves Ribeiro (membro), Bruna Luana Marcial Oliveira (membro) e Emmanuela Ferreira de Lima (orientadora), para examinar o Trabalho de Curso (TC) intitulado "Estudo das propriedades físico-químicas e terapêuticas do óleo de canabidiol extraído da planta *Cannabis sativa*" do discente Herrivelto Afonso de Oliveira, matrícula nº 2018104221550162, do Curso de Licenciatura em Química do IF Goiano - Campus Morrinhos. A palavra foi concedida ao discente para a apresentação oral do TC, houve arguição do candidato pelos membros da banca examinadora. Após tal etapa, a banca examinadora decidiu pela APROVAÇÃO do discente, com nota final igual a 9,4. Ao final da sessão pública de defesa foi lavrada a presente ata que segue assinada pelos membros da Banca Examinadora.

*(Assinado Eletronicamente)*

Prof. Dr. Antonio Carlos Chaves Ribeiro

Membro

*(Assinado Eletronicamente)*

Prof.ª Dr.ª Bruna Luana Marcial Oliveira

Membro

Assinatura manuscrita em azul de Emmanuela F. de Lima.

Prof.ª Dr.ª. Emmanuela Ferreira de Lima

Orientadora

Documento assinado eletronicamente por:

- **Bruna Luana Marcial Oliveira**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 25/04/2022 08:50:42.
- **Antonio Carlos Chaves Ribeiro**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 22/04/2022 11:49:31.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 22/04/2022. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifgoiano.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 381109

Código de Autenticação: ed99b86a4f



INSTITUTO FEDERAL GOIANO  
Campus Morrinhos  
Rodovia BR-153, Km 633, Zona Rural, None, MORRINHOS / GO, CEP 75650-000  
(64) 3413-7900

*Este trabalho é dedicado aos meus pais, que deram o pontapé inicial para minha educação.*

*A minha querida esposa Norma e minha filha Ana Clara, pelo apoio, incentivo e tolerância nos muitos momentos distantes para me dedicar aos estudos.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e minha família pela vida e compreensão em todas as circunstâncias. Aos meus Mestres por sua dedicação na construção do saber e por nos guiarem pelos caminhos na busca do conhecimento.

Um agradecimento especial a minha Orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dra. Emmanuela Ferreira de Lima, pela paciência e por suas orientações.

Aos colegas de curso, aos amigos, e demais servidores do IF Goiano – Campus Morrinhos que em muitas ocasiões suas palavras me ajudaram a me manter firme em meus objetivos acadêmicos.

Ao Instituto de Química de São Carlos-USP, na pessoa da doutoranda Laíse Chiari, pela colaboração em realizar os cálculos de docagem molecular.

Ao Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (ICMC-USP-São Carlos) por permitir o acesso ao Cluster Euler, para realização dos cálculos no programa Gaussian.

*“Não existe um caminho para a felicidade. A felicidade é o caminho.”*

*Mahatma Gandhi*

## RESUMO

A *cannabis* refere-se a um gênero de plantas que pertence às Cannabaceas, família de plantas Rosales (plantas com flores) que contém substâncias aromáticas e canabinóides, havendo registros de seu uso no continente asiático, com fins terapêuticos, que remontam cerca de 2.500 a.C., mas que no século XX também passou a ser usada com fins recreativos. O delta 8 tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), o delta 9 tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e canabidiol (CBD) são seus principais compostos canabinóides, sendo os dois primeiros com propriedades psicotrópicas que podem levar à dependência, enquanto o CBD não apresenta tal propriedade, o que lhe confere preferência para uso medicinal. Já existem medicamentos produzidos no mundo à base de *cannabis sativa*, mas no Brasil a legislação ainda é rigorosa quanto a sua aplicação, permitindo a importação de medicamentos à base de CBD que não possuam mais de 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC), podendo ser maior, exclusivamente, para os pacientes que não disponham de alternativas de tratamento. Para a melhor compreensão de seu potencial terapêutico e suas propriedades físico-químicas, esse trabalho buscou através de cálculos computacionais empregando a metodologia de docagem molecular, estudar as propriedades físico-químicas do CBD, compreender como os compostos canabinóides, o  $\Delta^9$ -THC e CBD, interagem com seus receptores CB1 e CB2, o que fomentará a realização de maiores estudos sobre esse tema. Para isso a metodologia foi baseada na pesquisa tanto qualitativa, quanto quantitativa, em que, primeiramente realizou-se uma revisão da literatura sobre as características e propriedades da planta *cannabis sativa* e sobre os métodos disponíveis na química computacional, em especial na docagem molecular, que permite a modelagem molecular antes de se adentrar com os testes laboratoriais, economizando recursos e tempo nas pesquisas. Em seguida foram realizados cálculos teóricos para obtenção das propriedades físico-químicas dos compostos em estudo, como cargas e energia e por último, foram realizados cálculos de docagem para o entendimento das interações entre os compostos e seus receptores. Foi possível observar que o valor da Norma de Gradiente RMS, para o CBD foi quatro vezes maior que o  $\Delta^9$ -THC, e que o CBD realiza ligações de hidrogênio com o receptor CB2, em maior quantidade que os demais endocannabinóides, e ainda constatar o poder das ferramentas da química computacional, como a otimização e docagem molecular.

Palavras chaves: *Cannabis Sativa*; Canabidiol; Propriedades Físico-químicas; Química Computacional; Docagem Molecular.

## ABSTRACT

Cannabis refers to a genus of plants that belongs to the Cannabaceae, a Rosales plant family (flowering plants) that contain aromatic substances and cannabinoids, with records of its use on the Asian continent for therapeutic purposes dating back to around 2500 BC., but which in the 20th century also began to be used for recreational purposes. Delta 8 tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), delta 9 tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) and cannabidiol (CBD) are its main cannabinoid compounds, the first two with psychotropic properties that can lead to dependence, while CBD does not present this property, which gives it preference for medicinal use. There are already medicines produced in the world based on cannabis sativa, but in Brazil the legislation is still strict regarding its application, allowing the importation of medicines based on CBD that do not contain more than 0.2% of tetrahydrocannabinol (THC), which may be higher, exclusively for patients who do not have treatment alternatives. For a better understanding of its therapeutic potential and its physicochemical properties, this work sought through computational calculations using molecular docking methodology, to study the physicochemical properties of CBD, to understand how cannabinoid compounds,  $\Delta^9$ -THC and CBD, interact with their CB1 and CB2 receptors, which will encourage further studies on this topic. For this, the methodology was based on both qualitative and quantitative research, in which, firstly, a review of the literature was carried out on the characteristics and properties of the cannabis sativa plant and on the methods available in computational chemistry, especially in molecular docking, which allows molecular modeling before going into laboratory tests, saving resources and time in research. Then, theoretical calculations were performed to obtain the physicochemical properties of the compounds under study, such as charges and energy, and finally, docking calculations were performed to understand the interactions between the compounds and their receptors. It was possible to observe that the value of the RMS Gradient Norm for CBD was four times greater than that of  $\Delta^9$ -THC, and that CBD performs hydrogen bonds with the CB2 receptor, in greater amounts than the other endocannabinoids, and also to observe the power of computational chemistry tools, such as molecular optimization and docking.

Keywords: Cannabis Sativa; Cannabidiol; Physicochemical Properties; Computational Chemistry; Molecular Docking.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Subespécies da Cannabis: cannabis sativa, cannabis índica e cannabis ruderalis. ...	4
<b>Figura 2:</b> (6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol ( $\Delta^9$ -THC). .....	6
<b>Figura 3:</b> 6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol ( $\Delta^8$ -THC) ..	6
<b>Figura 4:</b> 2-[(1R,6R)-6-isopropenyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol (CBD). .....	6
<b>Figura 5:</b> Sistema endocanabinóide humano. ....	9
<b>Figura 6:</b> Estrutura química da anandamida e do 2-aracdonil-glicerol (2-AG). ....	10
<b>Figura 7:</b> Representação do sistema endocanabinóide. ....	13
<b>Figura 8:</b> Estrutura Cryo-EM do complexo proteico CB1-G (código PDB 6KPG).....	27
<b>Figura 9:</b> Estrutura Cryo-EM de um GPCR classe A com complexo de proteína G – CB2 (código PDB 6KPF). ....	27
<b>Figura 10:</b> Estrutura $\Delta^8$ -THC, $\Delta^9$ -THC e CBD, elaborada no GaussView 6 pelo autor. ....	29
<b>Figura 11:</b> Grupo funcional de caracterização do éter e do fenol. ....	29
<b>Figura 12:</b> Vetores de deslocamento e vetor de unidade derivada do dipolo na frequência vibracional e Norma de Gradiente RMS. ....	32
<b>Figura 13:</b> Estrutura geral de um aminoácido. ....	34
<b>Figura 14:</b> Representação tridimensional das cadeias de aminoácido do receptor canabinóide CB1.....	35
<b>Figura 15:</b> Representação tridimensional das cadeias de aminoácido do receptor canabinóide CB2.....	36
<b>Figura 16:</b> Ligante cristalizados 8D0 dos sítios de ligação dos receptores canabinóides CB1 e CB2.....	38
<b>Figura 17:</b> Cryo-EM do ligantes 8D0 disposto na proteína dos receptores canabinóides CB1 e CB2 em mapa de densidade.....	38
<b>Figura 18:</b> Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao $\Delta^8$ -THC disposto na proteína do receptor canabinóide CB1.....	41
<b>Figura 19:</b> Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao $\Delta^9$ -THC disposto na proteína do receptor canabinóide CB1.....	43
<b>Figura 20:</b> Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao CBD disposto na proteína do receptor canabinóide CB1. ....	45
<b>Figura 21:</b> Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao $\Delta^8$ -THC disposto na proteína do receptor canabinóide CB2.....	47

<b>Figura 22:</b> Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao $\Delta^9$ -THC disposto na proteína do receptor canabinóide CB2.....	49
<b>Figura 23:</b> Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao CBD disposto na proteína do receptor canabinóide CB2. ....	51
<b>Figura 24:</b> Disposição espacial dos ligantes canabinóides no receptor CB1. ....	53
<b>Figura 25:</b> Disposição espacial dos ligantes canabinóides no receptor CB2. ....	53

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Compostos encontrados na <i>Cannabis Sativa</i> .....	14
<b>Tabela 2:</b> Propriedades físico-químicas das moléculas CBD e $\Delta^9$ -THC.....	30
<b>Tabela 3:</b> Quantidade de aminoácidos por cadeia do receptor CB1.....	35
<b>Tabela 4:</b> Quantidade de aminoácidos por cadeia do receptor CB2.....	37
<b>Tabela 5:</b> Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante $\Delta^8$ -THC e o CB1. ....	41
<b>Tabela 6:</b> <i>Overlap</i> (sobreposição) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB1 em comparação com o ligante $\Delta^8$ -THC e o receptor CB1. ....	41
<b>Tabela 7:</b> Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB1 e o $\Delta^8$ -THC - CB1 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).....	42
<b>Tabela 8:</b> Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante $\Delta^9$ -THC e o receptor CB1. ....	42
<b>Tabela 9:</b> <i>Overlap</i> (sobreposição) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB1 em comparação com o ligante $\Delta^9$ -THC e o receptor CB1. ....	43
<b>Tabela 10:</b> Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB1 e o $\Delta^9$ -THC - CB1 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).....	44
<b>Tabela 11:</b> Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante CBD e o receptor CB1.....	44
<b>Tabela 12:</b> <i>Overlap</i> (sobreposição) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB1 em comparação com o ligante CBD e o receptor CB1. ....	45
<b>Tabela 13:</b> Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB1 e o CBD - CB1 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°). ....	45
<b>Tabela 14:</b> Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante $\Delta^8$ -THC e o CB2. ....	46
<b>Tabela 15:</b> <i>Overlap</i> (sobreposição) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB2 em comparação com o ligante $\Delta^8$ -THC e o receptor CB2. ....	47
<b>Tabela 16:</b> Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB2 e o $\Delta^8$ -THC – CB2 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).....	48
<b>Tabela 17:</b> Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante $\Delta^9$ -THC e o CB2. ....	48
<b>Tabela 18:</b> <i>Overlap</i> (sobreposição) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB2 em comparação com o ligante $\Delta^9$ -THC e o receptor CB2. ....	49

<b>Tabela 19:</b> Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB2 e o $\Delta^9$ -THC – CB2 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).....	49
<b>Tabela 20:</b> Valores de pontuação <i>GOLD Score Fitness</i> das soluções propostas pelo GOLD para o ligante CBD e o receptor CB2.....	50
<b>Tabela 21:</b> <i>Overlap</i> (sobreposição) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB2 em comparação com o ligante CBD e o receptor CB2. ....	51
<b>Tabela 22:</b> Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB2 e o CBD – CB2 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).....	51
<b>Tabela 23:</b> Variação entre energia dos orbitais HOMO e LUMO do CBD e $\Delta^9$ -THC. ....	54

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Propriedades físico-químicas do canabidiol (CBD) .....	17
<b>Quadro 2:</b> Termos da Equação do Hamiltoniano ( $\hat{H}$ ) para cálculo da equação eletrônica de Schrödinger, $\hat{H}\Psi = E\Psi$ . .....	20
<b>Quadro 3:</b> Resumo das moléculas 6KPG (receptor CB1), e 6KPF (receptor CB2).....	33
<b>Quadro 4:</b> Relação de aminoácidos.....	34
<b>Quadro 5:</b> Valores de pontuação GOLD <i>Score Fitness</i> e RSMD para as funções ChemPLP, GoldScore, ChemScore e ASP. ....	39

## LISTA DE ABREVEATURA E SIGLAS

AEA	Anadamida (N-araquidonoiletanolamina ou aracdonil-etanolamida)
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBC	Canabicromeno
CBD	Canabidiol
CBG	Cannabigerol
CBN	Canabinol
CB1	1º receptor endógeno para canabinóide a ser identificado
CB2	2º receptor endógeno para canabinóide a ser identificado
CB3	3º receptor endógeno para canabinóide que se prevê existir, mas ainda não identificado
Cryo-EM	<i>cryoelectron microscopy</i> (microscopia crioeletrônica)
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional de Densidade)
$\Delta^8$ -THC	Delta oito tetrahydrocanabinol
$\Delta^9$ -THC	Delta nove tetrahydrocanabinol
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FAAH	<i>Fatty acid amide hydrolase</i> (enzima amida hidrolase de ácidos graxos)
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i> (Aproximação de gradiente generalizado)
GOLD	<i>Genetic Optimisation for ligand Docking</i> (Otimização Genética para Acoplamento de Ligantes)
HF	Hartree-Fock
ICMC-USP	Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo
LDA	<i>Local Density Approximation</i> (Aproximação de densidade local)
MAGL	Monoacylglycerol lipase (enzima lipase monoacilglicerol)
NADA	N-araquidonoil
IUPHAR	<i>International Union for Pharmacology and Experimental Therapeutics</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i> (Banco de dados de proteínas)
QC	Química Computacional
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RCSB	<i>Research Collaboratory for Structural Bioinformatics</i> (Laboratório de Pesquisa em Bioinformática Estrutural)

SEC	Sistema endocabinóide
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	Tetrahydrocannabinol
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
2-AG	2-aracdonil-glicerol

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	2
2.1 Objetivo geral.....	2
2.1 Objetivos específicos.....	2
3 JUSTIFICATIVA.....	3
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
4.1 Receptores Canabinóides.....	8
4.2 Neurotransmissores Canabinóides.....	9
4.3 Funcionamento do Sistema Endocanabinóide.....	11
4.4 Potencial terapêutico da <i>Cannabis Sativa</i> .....	13
5 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO.....	18
5.1 Métodos Computacionais Para Cálculos De Modelagem Molecular.....	19
5.2 Interações ligante-Receptor - Docagem Molecular.....	22
5.3 Banco de Dados de Estruturas Biológicas.....	25
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
6.1 <i>Docking</i> molecular - receptor CB1.....	40
6.1.1 <i>Docking</i> molecular - receptor CB1 e canabinóide $\Delta^8$ -THC.....	40
6.1.2 <i>Docking</i> molecular - receptor CB1 e canabinóide $\Delta^9$ -THC.....	42
6.1.3 <i>Docking</i> molecular - receptor CB1 e canabidiol CBD.....	44
6.2 <i>Docking</i> molecular - receptor CB2.....	46
6.2.1 <i>Docking</i> molecular - receptor CB2 e canabinóide $\Delta^8$ -THC.....	46
6.2.2 <i>Docking</i> molecular - receptor CB2 e canabinóide $\Delta^9$ -THC.....	48
6.2.3 <i>Docking</i> molecular - receptor CB2 e canabinóide CBD.....	50
6.3 Análise do <i>molecular Docking</i> .....	52
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
REFERÊNCIAS.....	59

## 1 INTRODUÇÃO

A *cannabis sativa* é uma planta de origem asiática e que há milênios é conhecida por suas propriedades terapêuticas, mas que recentemente no século XX passou a ser usada com fins recreativos, passando a ser proibida em boa parte do planeta, devido suas propriedades alucinógenas e de dependência. Entretanto várias de suas aplicações terapêuticas foram relatadas a partir das culturas que indicavam essa planta para o combate de males como ansiedade, depressão, epilepsia, além de seu uso como antiemético e analgésico (RIBEIRO, 2014).

Estudos recentes foram capazes de mostrar que os princípios ativos responsáveis por essas propriedades da planta eram os canabinóides com destaque para o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). Tanto o THC, quanto o CBD apresentam propriedades terapêuticas, entretanto o CBD não possui propriedades alucinógenas e não causa a dependência química que ocorre com o THC (VIEIRA, MARQUES, SOUSA, 2020).

Com as descobertas mais recentes, o CBD vem se mostrando uma substância com significativa importância terapêutica, o que nos leva a refletir no problema de pesquisa desse trabalho: que propriedades físico-químicas implicam nas propriedades terapêuticas desta substância? Pressupõe-se que compreendendo como estas propriedades físico-químicas podem vir a desencadear as propriedades terapêuticas, teremos a possibilidade de desenvolver novos medicamentos para tratar disfunções neurológicas severas. Graças aos progressos na mecânica quântica, tivemos uma evolução da química teórica, que acompanhada do aprimoramento da tecnologia da informação, houve um grande avanço da química computacional no desenvolvimento de software para simulação das interações moleculares com ampla aplicabilidade, em especial na Bioquímica e na síntese de fármacos (MARGON, 2001), técnica que será aplicada neste estudo para otimização da molécula CBD e compreender como interage quimicamente com seus receptores, os chamados receptores canabinóides.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Analisar as propriedades físico-químicas e elencar as terapêuticas do canabidiol (CBD), composto extraído da planta *cannabis sativa*.

### 2.1 Objetivos específicos

Com o intuito de se atingir o objetivo geral deste trabalho, tem-se como objetivos específicos:

- Calcular as propriedades físico-químicas do CBD, através de cálculos quânticos;
- Estudar as propriedades dos receptores celulares que interagem com o CBD, o CB1 e o CB2, receptores canabinóides;
- Buscar na literatura quais propriedades terapêuticas são associadas ao tratamento com CBD;
- Realizar cálculos de interação do  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC e CBD com os receptores canabinóides através do método de docagem molecular (no inglês *molecular docking*).

### 3 JUSTIFICATIVA

A presente pesquisa mostra-se pertinente e oportuna devido ao elevado potencial terapêutico e medicamentoso do CBD, sem apresentar as propriedades alucinógenas e de dependência como ocorre no THC, também obtido a partir da *cannabis sativa*.

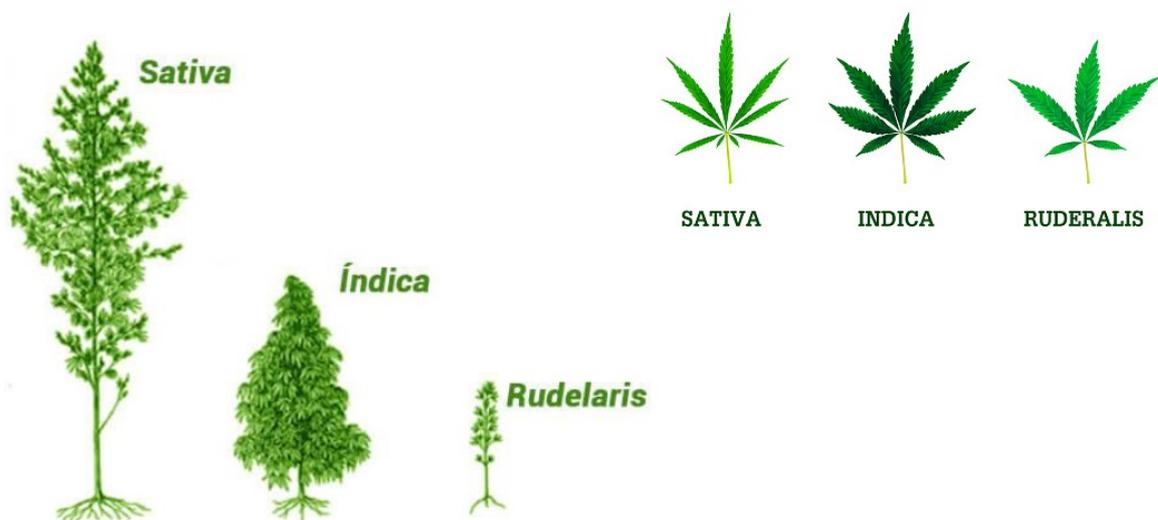
Devido ao uso recreativo da *cannabis sativa* que gerou dependência de seus usuários, muitos países proibiram o cultivo, consumo e refinamento das substâncias desta planta e consequentemente o estudo das substâncias que a compõe foram ignorados por muito tempo, sem cogitar seu potencial terapêutico. Somente a partir de 1964 com a descoberta do THC e mais posteriormente em 1992 com a descoberta da anandamida, neurotransmissor endocanabinóide do sistema nervoso central, que as pesquisas passaram a ser fomentadas, portanto este trabalho se justifica para amenizar as lacunas deste lapso de tempo nas pesquisas sobre o tema.

Destaca-se a atual adesão de vários países ao uso do óleo contendo o princípio ativo CBD para tratamento como ansiolítico, antiemético, antipsicótico, além de propriedades antioxidantes neuroprotetoras. Inclui-se o Brasil que considerava até 2014 o CBD como substância proibida devido sua origem partir da *cannabis sativa*, sendo regulado seu uso para importação a partir da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 327 de 09 de dezembro de 2019, emitida conjuntamente pelo Ministério da Saúde e Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Esta resolução fixou as condições e procedimentos para fabricação e importação e estabelece requisitos para comercialização, prescrição e dispensação de produtos com origem na *cannabis* para fins medicinais de uso humano, o que abre também o leque para pesquisa destas substâncias, corroborando para estimular este trabalho.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

A *cannabis* refere-se a um gênero de plantas que pertence às Cannabaceas, família de plantas Rosales (plantas com flores) que contém substâncias aromáticas e canabinóides e que referenda três subespécies de plantas ilustrado na Figura 1: *cannabis sativa*, *cannabis indica* e *cannabis ruderalis*. Entretanto, a partir do sequenciamento genético, muitos pesquisadores consideram que a *cannabis indica* e *cannabis ruderalis* são subespécies da *cannabis sativa*, que se adaptaram a diferentes regiões do mundo: A *cannabis sativa* é encontrada na África, América Central, Sudeste Asiático e partes ocidentais da Ásia e que devido ao clima apresentam doses mais baixas de CBD e mais altas de THC; a *cannabis indica* é nativa do Afeganistão, Índia, Paquistão e Turquia, apresentam níveis mais altos de CBD e mais baixo de THC; e a *cannabis ruderalis* é adaptada para ambientes extremos como Europa Oriental, regiões do Himalaia na Índia, Sibéria e Rússia e possuem quantidade maior de CBD e menores de THC, mas insuficiente para seu aproveitamento medicinal (HONÓRIO, ARROIO, SILVA, 2006) (MORAIS, SILVA, LIMA, 2021).

**Figura 1:** Subespécies da Cannabis: *cannabis sativa*, *cannabis indica* e *cannabis ruderalis*.



Fonte: GeaSeeds e Azarius, (2017, *apud* ROCHA 2019, p. 9).

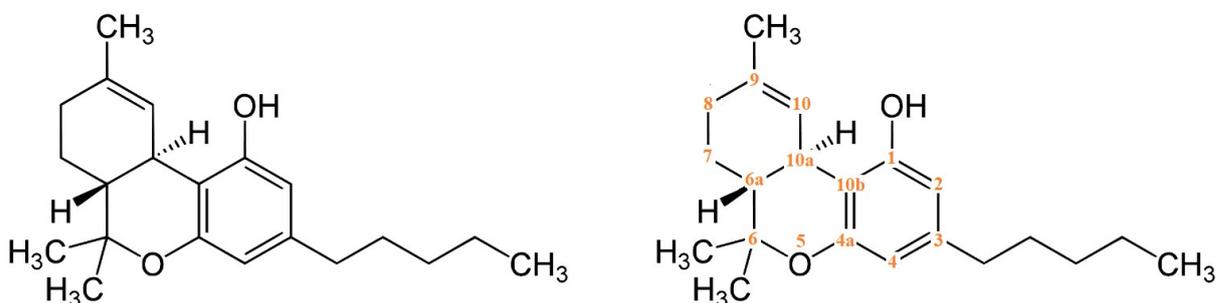
Conforme explica Oliveira e Bitencour (2021) a *cannabis sativa* apresentam indivíduos masculinos e femininos, sendo que os indivíduos masculinos apresentam maior porte, ramos mais finos e folhas mais longamente em formato de lança que os indivíduos femininos e, em geral, as plantas masculinas morrem ao polinizar as plantas femininas. Moraes, Silva e Lima (2021) completam que estas plantas apresentam aproximadamente 400

substâncias químicas, sendo cerca de 60 conhecidas como canabinóides. A *cannabis* é nativa do continente asiático, mas se desenvolve muito bem em regiões do globo com clima tropical ou temperado. Era utilizada para confeccionar cordas, tecidos e extrair tinturas. Sua fibra é uma das mais resistentes dentre o reino vegetal (até cinco vezes mais resistente que o algodão) e foi muito usada para confecção da corda de cânhamo, e por isso também era chamada de cânhamo da Índia (OLIVEIRA, 2019).

Segundo Carlini *et al.* (2005, *apud* Moraes, Silva e Lima, 2021) existem registros do uso da *cannabis sativa* a cerca de 2.500 a.C. no continente asiático, com fins terapêuticos. Mas somente no século XX passou a ser usada com uso recreativo, sendo considerada ilegal devido seus efeitos prejudiciais, alucinógenos e de dependência. Ressalta-se que dos mais de 60 canabinóides encontrados na *cannabis* destacam-se o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), por apresentarem propriedades medicinais e terapêuticas como atividade analgésica, antitumoral, antiemética, estimulante de apetite e relaxamento muscular (HONÓRIO, ARROIO, SILVA, 2006) (MORAIS, SILVA, LIMA, 2021).

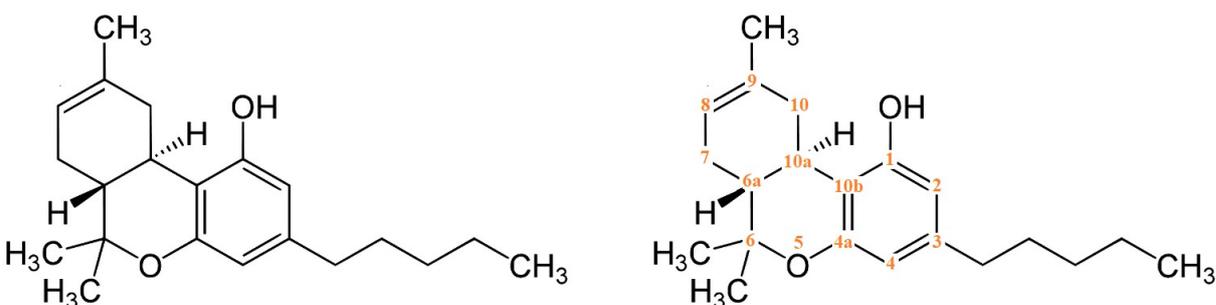
Meissner e Cascella (2021) ainda completam que o composto canabinóide psicoativo mais importante é o tetrahydrocannabinol (THC), em particular o isômero delta nove tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), mas que outros compostos de destaque presentes na *cannabis sativa* são canabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), canabinol (CBN), canabicromeno (CBC) e olivetol. O canabidiol (CBD) não é intoxicante, por não apresentar propriedade psicoativa, exercendo vários efeitos farmacológicos benéficos como atividade analgésica, antiinflamatória, ansiolítico, antiemético, antipsicótico, além de propriedades antioxidantes neuroprotetoras. O delta oito tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC) é outro isômero canabinóide presente na *cannabis sativa*, que diferencia-se estruturalmente do  $\Delta^9$ -THC pela localização de uma ligação dupla, que no  $\Delta^8$ -THC fica no carbono 8, enquanto no  $\Delta^9$ -THC fica no carbono 9. Essa simples diferença de posição da ligação dupla favorece a atividade biológica do  $\Delta^9$ -THC sobre o  $\Delta^8$ -THC ( $\Delta^9$ -THC >  $\Delta^8$ -THC), tornando-o mais potente, além de ser mais abundante na planta, que o  $\Delta^8$ -THC (HONÓRIO, ARROIO, SILVA 2006). Do ponto de vista biológico, o  $\Delta^8$ -THC tem efeito similar ao  $\Delta^9$ -THC, porém com um potencial psicotrópico mais baixo, o que vem lhe dando potencial terapêutico promissor, apresentando propriedades antieméticas, ansiolíticas, estimulantes de apetite, analgésicas e neuro protetoras (SECHAT, 2021). A Figura 2 demonstra a fórmula estrutural da  $\Delta^9$ -THC ( $C_{21}H_{30}O_2$ ), a Figura 3 demonstra a fórmula estrutural do  $\Delta^8$ -THC ( $C_{21}H_{30}O_2$ ) e a Figura 4 demonstra a fórmula estrutura do CBD ( $C_{21}H_{30}O_2$ ).

**Figura 2:** (6aR,10aR)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol ( $\Delta^9$ -THC).



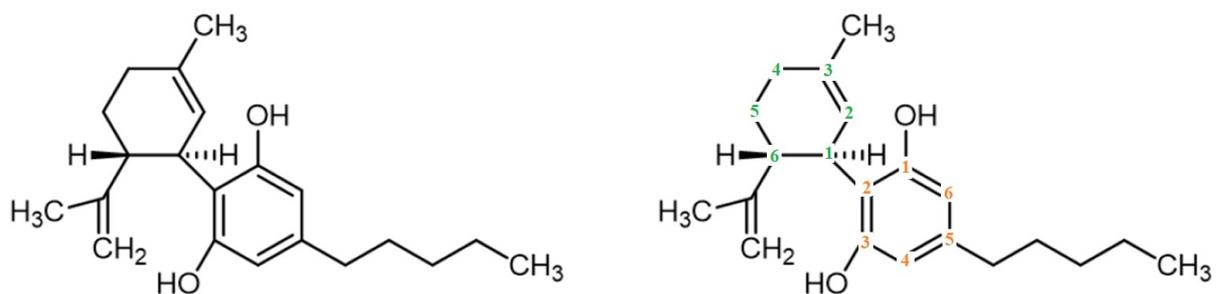
Fonte: MORAIS, SILVA, LIMA (2021, p.3).

**Figura 3:** 6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol ( $\Delta^8$ -THC)



Fonte: HONÓRIO, ARROIO, SILVA (2006, p. 323).

**Figura 4:** 2-[(1R,6R)-6-isopropenyl-3-methylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol (CBD).



Fonte: MORAIS, SILVA, LIMA (2021, p.3).

O CBD pode ser encontrado em até 40% dos extratos da planta sendo muito importante por ser o principal componente não alucinógeno da *cannabis sativa*, já que o  $\Delta^9$ -THC, apesar de presente em maior quantidade, tem a capacidade de produzir efeito psicoativo e alucinógeno (MORAIS, SILVA, LIMA, 2021).

Honório, Arroio, Silva (2006) explicam que o uso medicinal do canabidiol é permitido em alguns estados americanos e países como a Bélgica e Holanda para aliviar sintomas relacionados ao tratamento do câncer, enquanto Meissner e Cascella (2021) explicam que em 2018 o FDA – *Food and Drug Administration*, equivalente a vigilância sanitária americana, aprovou o CBD para crianças de dois anos ou mais que sofrem de distúrbios convulsivos da síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet. Melo e Santos (2016) explicam que mesmo tendo o CBD sido considerado cientificamente adequado para tratamento de epilepsia e sem efeitos psicotrópicos, até o ano de 2014 a Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, considerava substância proibida no Brasil, o que impedia sua importação, excepcionalmente importada mediante autorização judicial.

Pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC N° 327, os produtos de *cannabis* contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da *Cannabis sativa*, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahidrocanabinol (THC), podendo ser maior, exclusivamente, para os pacientes que não disponham de alternativas de tratamento. Estes produtos ficam autorizados para utilização exclusivamente por via oral ou nasal, não sendo permitida publicidade ou distribuição de amostras grátis, e não sendo permitida a importação da planta ou partes dela. A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC define Canabidiol (CBD) como um fitocanabinoide de nome químico: 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-Benzenodiol, número CAS: 13956-29-1 e fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

As reações que o  $\Delta^9$ -THC gera no organismo referem-se ao fato dos canabinóides se ligarem a receptores específicos como o receptor canabinóide 1 – CB1 e o receptor canabinóide 2 – CB2 como explica Francischetti e Abreu (2006 *apud* MUNRO *et al.*, 1993 *apud* OLIVEIRA, BITENCOURT, 2021, p. 4):

No organismo, os canabinóides se ligam a receptores específicos, como o CB1 e o CB2. Os receptores CB1 encontram-se no sistema nervoso central, estando presentes em áreas mediadoras das funções cognitivas, coordenação motora, dor, memória em curto prazo, hipotermia, hiperfagia. Sendo encontrados também na medula espinhal, gânglios da medula dorsal, sistema nervoso entérico, adipócitos, células endoteliais, entre outros. Os receptores CB2 estão localizados em sua grande maioria no sistema nervoso periférico, e se relacionam com o sistema imune (FRANCISCHETTI e ABREU, 2006 *apud* MUNRO *et al.*, 1993 *apud* OLIVEIRA, BITENCOURT, 2021, p. 4).

Estudos têm demonstrado que o canabidiol (CBD) tem efeitos positivos e consistente em pacientes com transtornos psiquiátricos e que futuramente pode ser uma importante

ferramenta terapêutica para tratamento de distúrbios relacionados a transtornos psiquiátricos (OLIVEIRA, BITENCOURT, 2021).

#### 4.1 Receptores Canabinóides

Moreira e Crippa (2009) explicam que estudos realizados com ratos possibilitaram observar que, vários canabinóides naturais e sintéticos se ligavam às membranas do encéfalo destes animais em um padrão que sugeria a existência de um sítio ativo específico, o que levou a descoberta de um sistema canabinóide. Já Zuard (2006) relata que em 1964 os pesquisadores Yechiel Gaoni e Raphael Mechoulam identificaram a estrutura química do THC o que aqueceu o interesse pelas pesquisas, que foi renovado no início da década de 1990 com a clonagem dos receptores específicos para os canabinóides no sistema nervoso e, posteriormente, em 1992, com o isolamento da anandamida, também denominada com N-araquidonoiletanolamina (AEA), um neurotransmissor endógeno semelhante ao THC.

O receptor descoberto em 1990 recebeu do Comitê para Nomenclatura de Receptores e Classificação de Drogas da União Internacional de Farmacologia e Terapêutica Experimental (*International Union for Pharmacology and Experimental Therapeutics* - IUPHAR) o nome de CB1. Alguns anos depois descobriu-se um segundo receptor que recebeu o nome de CB2, devido sua ordem de descoberta, sendo que ambos os receptores são acoplados a uma proteína G e são ativados pelos canabinóides endógenos ou sintéticos (HOWLET *et al*, 2002, *apud* MOREIRA E CRIPPA, 2009).

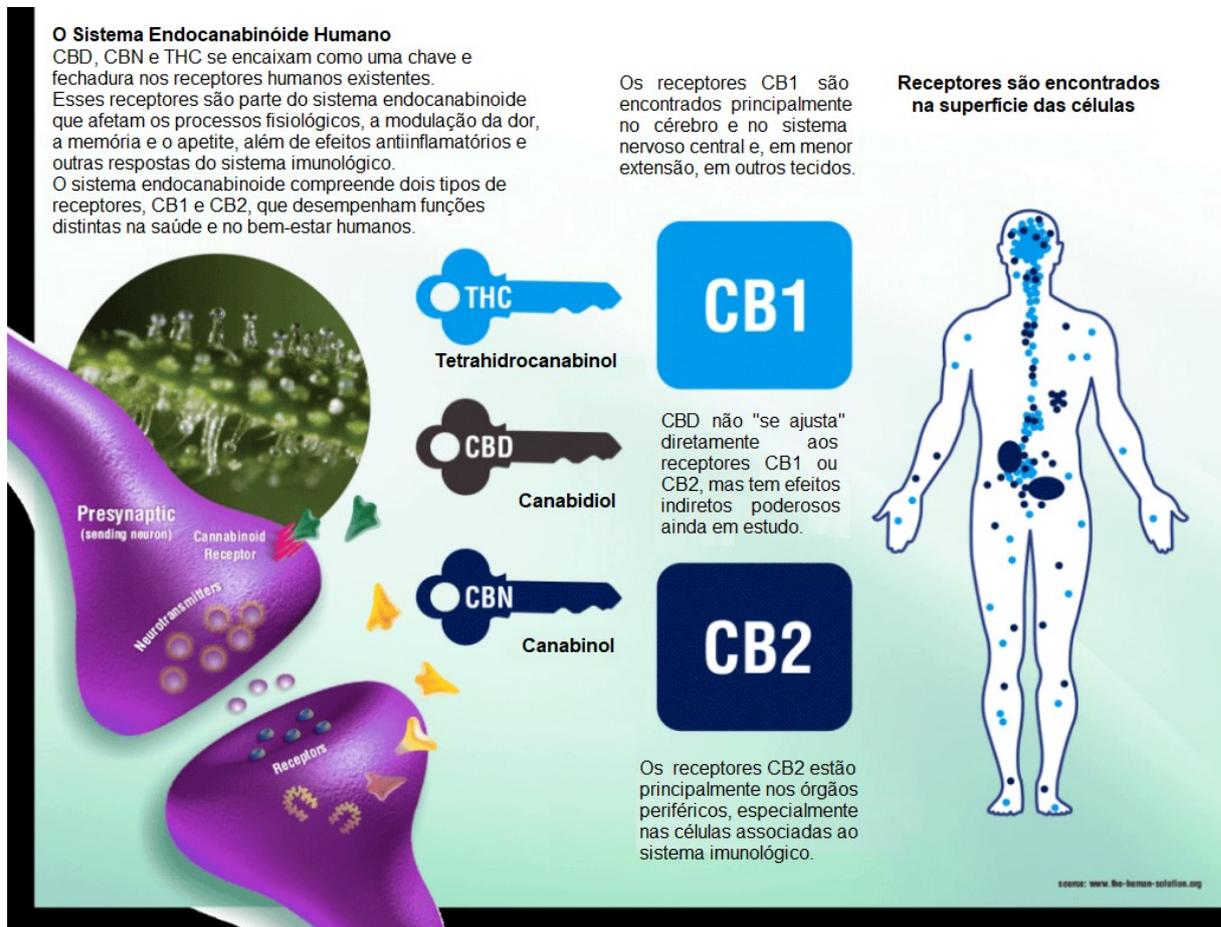
Li *et al.* (2019) expõe que os receptores canabinóides CB1 e CB2 são componentes chaves do sistema endocabinóide (SEC) e são os principais alvos do fitocanabinóide derivado da planta *cannabis sativa*, delta 9 tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$  THC). Segundo Castro (2018) os receptores CB1 são responsáveis pela maior parte dos efeitos psicotrópicos e está presente em maior quantidade no sistema nervoso central (SNC), enquanto os receptores CB2 estão presentes nas células do sistema imunológico; micróglia<sup>1</sup> e em condições de dor crônica. A

---

<sup>1</sup> Micróglia é um tipo de célula do sistema nervoso central (SNC) que, entre outras funções, atuam como os glóbulos brancos atuam na corrente sanguínea, ou seja, atuam como um sistema imunológico no SNC. Elas varrem o SNC em busca de agentes externos a combater, além de eliminar sinapses mortas ou neurônios que estão morrendo e precisam ser eliminados. Fonte: MOOM, Peter. **Células de apoio do sistema nervoso ajudam a entender o Alzheimer**. São Paulo: 2017. Jornal da USP. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/celulas-de-apoio-do-sistema-nervoso-ajudam-a-entender-o-alzheimer/>. Acesso em: 08 ago. 2021.

Figura 5 ilustra como os receptores estão espalhados pelo corpo humano formando o sistema endocanabinóide humano (SEC).

**Figura 5:** Sistema endocanabinóide humano.



Fonte: the-human-solution.org (traduzido pelo autor).

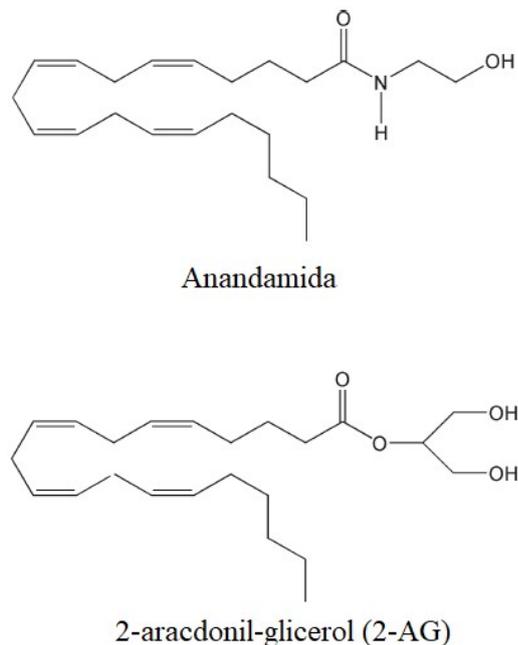
Por aparecerem em quantidades menores no corpo humano, se comparado aos receptores CB1, os receptores CB2 são menos estudados, entretanto Castro (2018) e Li *et al* (2019) explicam que o receptor CB2 e CB1 apresenta 44% de identidade de sua sequência total e 68% de semelhança de sequência nas regiões transmembranares e estudos mais recentes sugerem a existência de pelo menos mais um receptor endógeno para canabinóide, até então denominado de “receptor putativo do tipo CB3”.

## 4.2 Neurotransmissores Canabinóides

Morreira e Crippa (2009) explicam que os canabinóides interagem com diversos neurotransmissores e neuromoduladores, e essa interação pode explicar vários dos efeitos

farmacológicos neuropsiquiátricos da *Cannabis*. Nos vertebrados os principais neurotransmissores, também chamados de ligantes canabinóides endógenos (sintetizados pelo próprio organismo) já identificados são dois: a aradonil-etanolamida (AEA), também denominada de anandamida ( $C_{22}H_{37}NO_2$ ), que segundo Mechoulam et al (1998 *apud* MOREIRA e CRIPPA, 2009) o termo “ananda” oriundo do sânscrito, significando felicidade serena, bem-aventurança ou felicidade perfeita; e o 2-aradonil-glicerol (2-AG) ( $C_{23}H_{38}O_4$ ), cujas estruturas químicas estão representadas na Figura 6. Os principais ligantes canabinóides sintéticos identificados são oriundos da *cannabis sativa*: THC presente no SNC e o CBD, presente no sistema imunológico.

**Figura 6:** Estrutura química da anandamida e do 2-aradonil-glicerol (2-AG).



Fonte: HONÓRIO, ARROIO, SILVA (2006, p. 322).

Os endocanabinóides, ou canabinóides endógenos, são lipídeos sintetizados pelo organismo humano a partir dos ácidos graxos essenciais (aquelas gorduras que nosso organismo não produz e precisamos consumi-los em nossa alimentação) e que compõe o sistema endocanabinóide (SEC), responsáveis por equilibrar processos fisiológicos e cognitivos, o que inclui fertilidade, apetite, sensação de dor, humor e memória. Castro (2018) explica que estes neurotransmissores são produzidos por demanda nos neurônios pós-sinápticos e não são armazenados, sendo liberados diretamente na fenda sináptica ou corrente sanguínea e sua regulação se dá pelo acúmulo de íons de cálcio no neurônio pós-sináptico. Os endocanabinóides, como a anandamida, atuam no SEC mantendo a homeostase motivacional,

enquanto o canabinóide exógeno, como o THC, levam à perturbação da via de estruturação neuromodulatória.

A anandamida é uma molécula lipossolúvel (característica dos ácidos graxos) e por isso atravessa a barreira entre cérebro e sangue o que lhe dá a característica de mensageira entre as células nervosas, atuando em diversas atividades do corpo, como o apetite, memória, dor, depressão e fertilidade e como sua característica é manter a homeostase do sistema nervoso sem seu armazenamento prévio vesicular (geração por demanda), sua deficiência ou excesso provocará o desequilíbrio destas funções. Seu excesso poderá induzir ao esquecimento, mas em quantidades pequenas poderá melhorar a memória. O THC é o endocanabinóide exógeno análogo a anandamida, mas cem vezes mais potente, e como a anandamida, ativa o receptor CB1 e se liga parcialmente ao receptor CB2 atuando como um agonista<sup>2</sup> parcial, mas provocando o desequilíbrio nas sinapses cognitivas devido sua intensidade e permanência maior no organismo, causa seus efeitos psicotrópicos alucinógenos e de euforia. Ribeiro, *et al* (2021) explica que os níveis dos neurotransmissores anandamida e da 2-AG são reguladas pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) para anandamida, e a lipase monoacilglicerol (MAGL – monoacylglycerol lipase) para 2-AG. Estas enzimas degradam os neurotransmissores para interromper sua ação.

O CBD tem baixa afinidade de ligação aos receptores CB1 e CB2, e por isso não apresenta propriedades psicotrópicas, mas potencializa os benefícios do THC e da anandamida, pois o canabidiol modula a ação da anandamida e do THC no receptor CB1 por modulação alostérica melhorando as concentrações do FAAH e do 2-AG, controlando e equilibrando estes canabinóides e conseqüentemente seus efeitos. A exemplo de um paciente com depressão por baixos níveis de anandamida, ou com TOC – Transtorno Obsessivo Compulsivo por elevados níveis de anandamida, podem ter os sintomas atenuados, devido ao uso do CBD que promoverá o equilíbrio modulador da ação da AEA no receptor CB1, melhorando as concentrações de FAAH e 2-AG (RIBEIRO, *et al*, 2021).

### 4.3 Funcionamento do Sistema Endocanabinóide

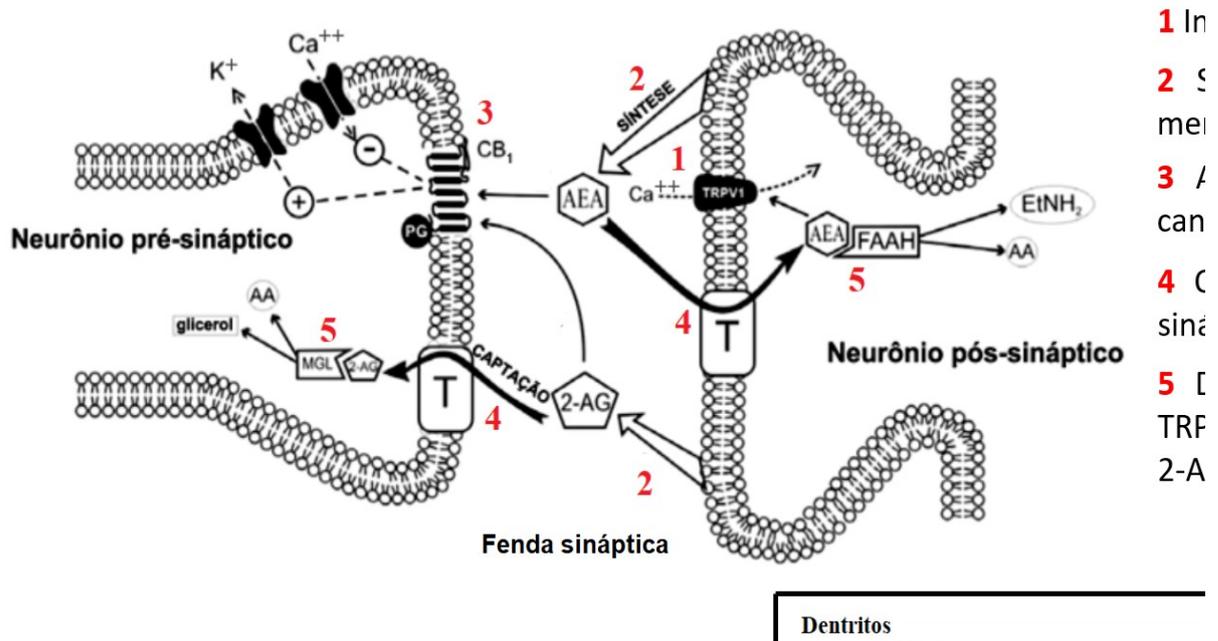
---

<sup>2</sup> Agonista refere-se a uma molécula que ativa a célula ao se ligar em um receptor, causando uma ação. Já o Antagonista refere-se a uma molécula que bloqueia um receptor e inibe sua atividade. HONÓRIO, Kátia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta *cannabis sativa***. São Paulo: 2006. Química Nova. V. 29, n. 2, p. 318-325.

O sistema endocanabinóide recebeu este nome devido sua descoberta ter ocorrido a partir dos estudos da *cannabis*. Os receptores endocanabinóides são encontrados em todo corpo e apresentam várias funções, mas sempre objetivando o equilíbrio homeostático do organismo, ou seja, o equilíbrio interno do organismo apesar das condições externas. Um neurotransmissor (anandamida e 2-AG) se liga a um receptor canabinóide (CB1 e CB2 – conhecidos atualmente), e então é enviado um sinal para o interior da célula que provoca a alteração temporária de seu funcionamento. Os níveis dos neurotransmissores que se ligam aos receptores canabinóides são controlados pelas enzimas amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) que decompõe a anandamida, e pela lipase monoacilglicerol (MAGL – monoacylglycerol lipase) que decompõe a 2-AG (CASTRO, 2018; RIBEIRO, *et al*, 2021).

Piomelli *et al* (2003, *apud*, MOREIRA e CRIPP, 2009, p. 1) esclarece que os receptores CB1 e CB2 “são acoplados a uma proteína G que, quando ativada, inibe a enzima adenilato ciclase, aumenta a atividade de canais de potássio e inibe canais de cálcio modulando a liberação de outros neurotransmissores”. Os neurotransmissores exógenos THC e CBD podem interagir neste mecanismo, seja pela ligação do THC ao receptor CB1 seja pelo CBD interagindo com as enzimas FAAH e MAGL que controlam os níveis dos neurotransmissores anandamida e 2-AG, o que traz uma perspectiva de elaboração de drogas que ajudem no controle de doenças ligadas à desregulação nos níveis destes neurotransmissores, em especial o CBD que já comprovou-se não possuir efeitos psicoativos, mas pelo contrário, contribuindo também para o tratamento de pessoas que fizeram uso indiscriminado de substâncias com altos índices de THC. Compreender as propriedades físico-químicas do CBD na atuação sobre as enzimas que degradam os neurotransmissores poderá contribuir para elaboração de medicamentos e tratamento de doenças vinculadas ao sistema endocanabinóide (SEC). A Figura 7 traz uma representação do mecanismo endocanabinóide.

**Figura 7:** Representação do sistema endocanabinóide.



Fonte: SAITO (2010, p. 9). Adaptado.

#### 4.4 Potencial terapêutico da *Cannabis Sativa*

O potencial químico da *Cannabis Sativa* está relacionado às várias substâncias químicas encontradas neste vegetal, enumerados na Tabela 1, sendo os canabinóides, sua principal classe. Os canabinóides compreendem 61 elementos, das mais de 400 substâncias encontradas na *cannabis sativa*, e apresentam propriedades terapêuticas, mas também possuem efeitos psicotrópicos, ou seja, podem atuar quimicamente no sistema nervoso, em especial os responsáveis pelo comportamento e percepção da realidade, o que lhe atribui uma imagem de vilão quanto ao seu uso medicinal (HONÓRIO, ARROIO, SILVA, 2006). A principal relação do uso da *cannabis sativa* sobre o organismo está relacionada, principalmente, com a proporção de THC e CBD existentes em sua estrutura, sendo que o  $\Delta^9$ -THC provoca dependência e é o componente responsável pela indução de sintomas psicóticos, enquanto o CBD não desencadeia estes efeitos, levando a comunidade científica a concentrar seus estudos neste canabinóide (CBD) (VIEIRA, MARQUES, SOUSA, 2020).

**Tabela 1:** Compostos encontrados na *Cannabis Sativa*.

CLASSE	NÚMERO DE COMPOSTOS ENCONTRADOS NA PLANTA
Canabinóides	61
<i>Canabigerol</i>	6
<i>Canabicromento (CBC)</i>	4
<i>Canabidiol (CBD)</i>	7
<i>Delta-9-THC</i>	9
<i>Delta-8-THC</i>	2
<i>Canabicitrol (CBL)</i>	3
<i>Canabielsoin (CBE)</i>	3
<i>Canabinol (CBN)</i>	6
<i>Canabinodiol (CBND)</i>	2
<i>Canabitriol (CBT)</i>	6
<i>Outros canabinóides</i>	13
Compostos Nitrogenados	20
<i>Bases Quartenárias</i>	5
<i>Amidas</i>	1
<i>Aminas</i>	12
<i>Alcalóides espemidinas</i>	2
Aminoácidos	18
Proteínas, glicoproteínas e enzimas	9
Hidrocarbonetos	50
Álcoois simples	7
Aldeídos simples	12
Cetonas simples	13
Ácidos simples	20
Ácidos graxos	12
Ésteres e lactonas simples	13
Esteróides	11
Açúcares e análogos	34
<i>Monossacarídeos</i>	13
<i>Dissacarídeos</i>	2
<i>Polissacarídeos</i>	5
<i>Ciclitóis</i>	12
<i>Amino-açúcares</i>	2
Terpenos	103
<i>Monoterpenos</i>	58
<i>Sesquiterpenos</i>	38
<i>Diterpenos</i>	1
<i>Triterpenos</i>	2
<i>Mistura de terpenóide</i>	4
Fenóis não-canabinóides	16
Glicosídeos Flavonóide	19
Vitaminas	1
Pigmentos	2
<b>TOTAL</b>	<b>421</b>

Fonte: HONÓRIO, ARROIO, SILVA (2006, p. 319).

Estudos realizados com o isolamento dos principais componentes bioquímicos da planta, a partir da década de 1960, que favoreceram a análise das características físico-químicas da *cannabis sativa*, desenvolvido pelo Professor Raphael Mechoulam, químico orgânico israelense e professor de Química Medicinal na Universidade Hebraica de Jerusalém, permitiram compreender melhor as propriedades psicotrópicas atribuídas ao  $\Delta^9$ -THC, isômero do THC com propriedades psicotrópicas, além de mostrar que o CDB possui efeitos antipsicótico, em oposição ao  $\Delta^9$ -THC (RIBEIRO, 2014).

Apesar de somente nas últimas décadas, o estudo da *cannabis sativa* ter se intensificado, seu uso com fins terapêuticos é milenar (anterior a 2.500 a.C.) e por atuar no sistema endocanabinóide, que segundo COSTA (2017, *apud* VIEIRA, MAQUES, SOUSA, 2020) é responsável por uma série de processos fisiológicos regulatórios, agindo em processos inflamatórios, regulação de apetite, metabolismo, equilíbrio de energia, termogênese, desenvolvimento neurológico, função imune, função cardiovascular, digestão, plasticidade sináptica e aprendizagem, dor, memória, distúrbios psíquicos, movimento, nocicepção/dor, comportamento psicomotor, ciclos do sono/vigília, regulação de estresse e emoção, ela pode apresentar potencial terapêutico em distúrbios de todos estes processos fisiológicos.

Os estudos, até o momento, mostraram que existem dois principais receptores que compõem o sistema endocanabinóide, nominados de CB1 e CB2, e que existe fortes evidências de um terceiro receptor. O CB1 localiza-se nas terminações pré-sinápticas no interior do sistema nervoso, sendo responsável pelos efeitos neurocomportamentais dos canabinóides, enquanto o CB2 é o principal receptor canabinóide do sistema imunológico, com algumas manifestações neurais, por também atuar na defesa do sistema nervoso central. Esses receptores endocanabinóides interagem com agonistas endógenos – substâncias que se ligam aos receptores celulares – para controlarem as reações bioquímicas nestes sistemas mantendo a homeostase do sistema. Destes agonistas, como a etanolamina araquidonoil (anandamida / AEA), o glicerol 2-araquidonoil (2-AG), a dopamina N-araquidonoil (NADA), o éter glicerol 2-araquidonoil (noladina) e a etanolamina O-araquidonoil (virodamina), destacam-se no interesse científico farmacológico até o momento, a anandamida (AEA) e a 2-araquidonoil (2-AG), pois eles imitam os efeitos farmacológicos do  $\Delta^9$ -THC no organismo (porém o  $\Delta^9$ -THC é 100 vezes mais potente, sendo considerado um agonista exógeno), e conhecendo-se como essa substância age no organismo, teremos um potencial terapêutico

enorme no uso da *cannabis sativa* para elaboração de fármacos para controle de disfunções relacionadas a estes processo bioquímicos (VIEIRA, MAQUES, SOUSA, 2020).

O CBD é outro agonista canabinóide exógeno que dá elevado potencial terapêutico a *cannabis sativa*, pois já se sabe que ele atenua a ansiedade e os efeitos psicoticomiméticos causados pelo  $\Delta^9$ -THC, e ainda apresenta efeitos ansiolíticos e/ou antipsicóticos, entre outros, sem provocar a dependência (MATOS *et all*, *apud* VIEIRA, MAQUES, SOUSA, 2020). A hipótese é que o CBD interage com as enzimas FAAH e MAGL que controlam os níveis dos neurotransmissores anandamida e 2-AG, equilibrando seus níveis, uma vez que a produção destas substâncias é por demanda e não há estocagem.

Os fatos observados e os indícios apresentados propiciaram o desenvolvimento de fármacos a base da *cannabis sativa* como os exemplos citados por Honório, Arroio, Silva (2006):

Dois exemplos de fármacos desenvolvidos com base em compostos canabinóides são o Marinol® (Dronabinol, (-)-D9-THC), desenvolvido pelo laboratório Roxane (Columbus - EUA) e o Cesamet® (Nabilone), desenvolvido pelo laboratório Eli Lilly (Indianápolis - EUA) e agora liberado para uso terapêutico no Reino Unido. [...] Estes medicamentos são comercializados para controle de náuseas produzidas durante tratamentos de quimioterapia e como estimulantes do apetite, durante processos de anorexia desenvolvidos em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (HONÓRIO, ARROIO, SILVA, 2006, p. 320).

Além de fármacos, também já é possível produzir e consumir o óleo de canabidiol (CBD) usado para minimizar os efeitos da ansiedade, tratar insônia, inflamação, estresse e epilepsia. Este óleo é extraído sem a presença do THC, o que não lhe confere efeitos psicotrópicos. O óleo é extraído das flores da *cannabis sativa* pois possuem baixos níveis de THC (em torno de 0,3%). As flores são secadas por três a quatro semanas, quando então são submetidas a um processo de extração com etanol e destilação ou dióxido de carbono. Ao se colocar as flores secas de molho em etanol por algum tempo, o CBD, os outros canabinóides e os terpenos se dissolvem no álcool, se separando do material fibroso. Na sequência usando a destilação fracionada é possível separar o CBD das outras substâncias pelos diferentes pontos de ebulição. Já com o dióxido de carbono o processo ocorre a baixas temperaturas requerendo equipamento mais caro, porém que resulta em um produto bem mais puro. O produto é um óleo espesso ou mesmo um sólido, que por estar muito concentrado é diluído em óleos carreadores (óleo vegetal usado para diluir óleos essenciais), como óleo de coco, óleo da semente de cânhamo ou uva, óleo de amêndoas, que ainda podem receber ingredientes adicionais para dar-lhes coloração, aroma, ou associações características (GANJA TALKS, 2021).

O óleo de canabidiol, ou óleo de CBD, é caracterizado por um extrato de *cannabis* ou cânhamo, formulado para apresentar altos níveis de CBD em relação aos outros compostos vegetais ali presentes. Os estudos demonstram que o óleo composto apenas por CBD ou composições com até 0,3% de THC, não é intoxicante (SECHAT, 2019), ratificando que no caso da legislação brasileira, o óleo de CBD deve possuir predominantemente, CBD e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC), podendo ser maior, exclusivamente, para os pacientes que não disponham de alternativas de tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). O CBD é lipossolúvel e ao ser constituído em óleo, favorece a absorção pela membrana plasmática das células, que são constituídas de fosfolipídios, e ao ser associado a um veículo lipofílico (óleo), que apresenta o mesmo caráter físico-químico da membrana celular, facilita a absorção (PEREIRA JUNIOR, 2013). O Quadro 1 relaciona as propriedades físico-químicas do canabidiol (CBD).

**Quadro 1:** Propriedades físico-químicas do canabidiol (CBD)

<b>PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS</b>	<b>VALOR</b>
Peso Molecular	314.466 g/mol
Constante de Dissociação - pKa	9.64
Coefficiente de Partição octanol/água – Log Kow	8.010
Solubilidade em água	250 mg/L a 25 °C
Ponto de ebulição	188,5 °C
Ponto de fusão	67 °C

Fonte: CARMO (2016, p. 32).

## 5 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Nesse trabalho foi adotado o método tanto qualitativo quanto quantitativo para obtenção dos resultados. O método qualitativo é indicado em situações complexas ou estritamente particulares que o método quantitativo pode mensurar, mas não pode explicar, enquanto o método quantitativo caracteriza-se pela quantificação tanto na coleta de dados, quanto no seu tratamento por meio de técnicas estatísticas (MENDONÇA, ROCHA, NUNES, 2008). Dessa maneira, a parte qualitativa se baseou na revisão da literatura, para estudo aprofundado sobre as aplicações terapêuticas da planta *cannabis sativa* e dos compostos canabinóides, como o  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC e CBD, estudos sobre os receptores que interagem com essas moléculas. Essa revisão foi realizada através de uma extensa pesquisa sobre os canabinóides, em particular sobre o canabidiol (CBD), suas propriedades físico-químicas e suas propriedades terapêuticas. Foram consultados livros didáticos e artigos científicos disponíveis nas plataformas Scielo, PubMed, Química Nova, Elsevier, dentre outras. Foram usados os descritores canabidiol, CBD, tetrahydrocannabinol, THC, *cannabis sativa*, anandamida, 2-AG, maconha, cânhamo, receptores canabinoides, endocanabinóides, entre outros que julgamos importantes durante a pesquisa.

Para a parte quantitativa, adotou-se uma experimentação realizada no computador através de programas específicos que realizam cálculos teóricos, tanto para obtenção das propriedades físico-químicas do canabidiol, empregando Teoria do Funcional de Densidade (sigla em inglês DFT), e desse é possível obter, por exemplo, valores de energia, orbitais moleculares, cargas, entre outras propriedades, bem como cálculos específicos para entender as interações que ocorrem entre  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC, CBD e os receptores CB1 e CB2 a nível molecular, realizada através da metodologia de docagem molecular, do inglês *molecular docking*.

Os arquivos das moléculas foram elaborados no GaussView 6 e tiveram suas estruturas tridimensionais otimizadas pelo programa Gaussian 09, disponibilizado através do Cluster Euler do Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (ICMC-USP-São Carlos). O GaussView 6 é utilizado para criação de arquivos de entrada gaussianas, o que possibilita a execução de cálculos a partir de interface gráfica sem a necessidade de passar instruções por linhas de comando, além de ajudar na interpretação dos resultados do arquivo de saída do Gaussian (GAUSSIAN, 2022).

## 5.1 Métodos Computacionais Para Cálculos De Modelagem Molecular

A Química, por natureza, é uma ciência experimental e como tal exige um número muito grande de testes e experimentos laboratoriais para se compreender ou desenvolver uma reação, sistema ou substância, o que demanda tempo e custos elevados. Mas com o advento da tecnologia da informação, popularização dos computadores, desenvolvimento das redes de computadores, em especial a Internet que permitiu a formação dos <sup>3</sup>*clusters* de memória e processamento, a Química Computacional (QC) se desenvolveu e munuiu os químicos de *softwares* capazes de simular comportamentos de ordem atômica, promovendo um avanço na química teórica, levando ao laboratório aqueles experimentos com valores já simulados teoricamente e com resultado esperado nos novos estudos. Morgon (2001, p. 676) explica que “a química teórica, basicamente compreendida em quântica (métodos *ab initio*, semi-empírico, funcional de densidade, ...) e clássica (dinâmica molecular - determinístico e Monte Carlo - estocástico; ...) tem-se tornado bastante popular nas últimas décadas”.

Até o início dos anos 1960, químicos teóricos utilizavam simples modelos analíticos em seus trabalhos, mas que muitas vezes eram incompletos e não resultavam a melhor possibilidade de representação qualitativa da molécula ou aglomerado de moléculas, mas com o avanço computacional e com a velocidade dos cálculos, os químicos teóricos, dispuseram de modelos mais completos e realizando cálculos complexos com maior precisão para os sistemas moleculares (HASE, 2003, *apud* ORTOLAN, 2014, p.1).

As aplicações da química computacional (QC) atinge diversas áreas da química como: Físico-Química – no cálculo de propriedades termodinâmicas, na interpretação do espectro molecular, na determinação de comprimentos e ângulos de ligação, no cálculo de diferenças de energia conformacional e barreiras de energia rotacional; Química Orgânica – no estudo de isômeros, no estudo de aromaticidade dos compostos, na análise de espectros RMN; Química Inorgânica – na teoria do campo ligante – método quantitativo aproximado, no estudo de íons complexos de metais de transição, em catálises homogêneas e heterogêneas e em processos de adsorção; Química-Analítica – em métodos espectroscópicos de análise e no estudo de compostos de interesse ambiental; e na Bioquímica – na análise conformacional de grandes sistemas moleculares de importância biológica (proteínas, enzimas, etc.) no estudo de interação enzima-substrato, em processos sob efeito de solventes; (MORGON, 2001).

---

<sup>3</sup> *Cluster*: são computadores que trabalham em conjunto para executar programas que realizam muitos cálculos, comportando-se como se fossem um único sistema. USP. **Cluster Educacional**. Disponível em: <https://cetirp.sti.usp.br/competencias/cluster-educacional/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

O grande desafio na química computacional, para o cálculo das estruturas eletrônicas, está na solução da equação eletrônica de Schrödinger,  $\hat{H}\Psi = E\Psi$ , onde  $E$  é a energia eletrônica e  $\Psi$  é a função de onda multi-eletrônica, uma função das coordenadas de todos os elétrons e núcleos. Para a solução da equação de Schrödinger utiliza-se a aproximação de Born-Oppenheimer que consiste na separação do movimento eletrônico e nuclear. O hamiltoniano eletrônico, representado por  $\hat{H}$  e que expressa a energia total do sistema, é calculado pela equação 1, onde o termo  $r_{li}$  é a distância do elétron  $i$  ao núcleo  $I$  de carga  $Z_e$  e  $r_{ij}$  é a separação elétron-elétron (ATKINS *et al.*, 2014b).

**Equação 1:** Equação do Hamiltoniano ( $\hat{H}$ ).

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{N_e} \nabla_i^2}_{\text{Energia cinética dos elétrons}} - \underbrace{\sum_{i=1}^{N_e} \sum_{I=1}^{N_n} \frac{Z_I e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{li}}}_{\text{Energia potencial de atração de cada elétron a cada um dos núcleos}} + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{i \neq j}^{N_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}}_{\text{Energia potencial de repulsão entre dois elétrons separados por } r_{ij}}$$

Fonte: Atkins *et al.* (2014b, p. 238).

O fator  $\frac{1}{2}$  na soma do último termo assegura que cada repulsão seja contada apenas uma vez. A combinação  $\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$  ocorre em toda a química computacional, sendo comum denotá-la com  $j_0$ , fazendo com que o hamiltoniano seja expresso conforme a equação 2. O Quadro 2 traz o detalhamento dos termos do Hamiltoniano (ATKINS *et al.*, 2014b).

**Equação 2:** Equação do Hamiltoniano ( $\hat{H}$ ) em termo de  $j_0$ .

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{N_e} \nabla_i^2 - j_0 \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{I=1}^{N_n} \frac{Z_I}{r_{li}} + \frac{1}{2} j_0 \sum_{i \neq j}^{N_e} \frac{1}{r_{ij}}$$

Fonte: Atkins *et al.* (2014b, p. 239).

**Quadro 2:** Termos da Equação do Hamiltoniano ( $\hat{H}$ ) para cálculo da equação eletrônica de Schrödinger,  $\hat{H}\Psi = E\Psi$ .

TERMO	DESCRIÇÃO
$\hat{H}$	Hamiltoniano

TERMO	DESCRIÇÃO
$-\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{N_e} \nabla_i^2$	O primeiro termo representa a energia cinética de $N_e$ elétrons.
$\sum_{i=1}^{N_e} \sum_{I=1}^{N_n} \frac{Z_I e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{Ii}}$	O segundo termo é a energia potencial de atração entre cada elétron ( $N_e$ ) e cada um dos núcleos ( $N_n$ ) da molécula, com o elétron $i$ na distância $r_{Ii}$ do núcleo $I$ de carga $Z_I e$ .
$\frac{1}{2} \sum_{i \neq j}^{N_e} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$	O terceiro termo traz a energia potencial de repulsão entre dois elétrons separados por $r_{ij}$ .
$i$ e $j$	Representam os elétrons
$I$	Representa os núcleos
$\hbar$	Constante de Planck: $1,05457 \times 10^{-34}$ J.s
$m_e$	Massa do elétron: $9,10938 \times 10^{-31}$ Kg
$\epsilon_0$	Permissividade do vácuo: $8,85419 \times 10^{-12}$ J <sup>-1</sup> .C <sup>2</sup> .m <sup>-1</sup>
$e$	Carga elementar do elétron: $1,602176 \times 10^{-19}$ C
$\nabla_i^2$	Operador Laplaciano: $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ Coordenadas cartesianas
$Z_I$	Carga do núcleo do átomo
$E$	Energia eletrônica
$\Psi$	Função de onda multi-eletrônica

Fonte: Atkins *et al.* (2014b, p. 239) e Ortolan (2014).

Existem diferentes métodos para cálculos dentro da química computacional, caracterizados conforme os sistemas de análise. Esses métodos podem ser classificados em métodos Semiempíricos, métodos *Ab Initio* ou não-empíricos e métodos da Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Nos métodos Semiempíricos os cálculos são realizados a partir de parâmetros experimentais e são estimados de dados espectroscópicos ou propriedades físicas, como as energias de ionização, e são métodos aplicados a moléculas com grande número de átomos devido sua velocidade computacional, mas podendo haver

sacrifícios da precisão dos resultados (ATKINS *et al.*, 2014b). O método *Ab Initio* traz bons resultados quando busca descrever sistemas pequenos, com poucos átomos, não sendo apropriado para moléculas maiores como proteínas, ácidos nucleicos e polímeros, devido seu elevado consumo de tempo nos cálculos computacionais, sendo a metodologia mais simples usada em seus cálculos a Hartree-Fock (SÁ *et al.*, 2020). Já o método da Teoria do Funcional da Densidade, conhecido pela sigla DFT, do inglês *Density Functional Theory*, é a técnica mais utilizada, cujas vantagens incluem menor esforço computacional, menos tempo de computador e – em alguns casos, particularmente para complexos de d-metal – melhor concordância com valores experimentais do que os obtidos a partir de métodos baseados na teoria Hartree-Fock (ATKINS *et al.*, 2014b).

Métodos de mecânica quântica têm sido muito utilizados para otimização da estrutura de ligantes e obtenção de propriedades moleculares relevantes para a descrição da interação entre ligantes e receptor biológico (FRIESNER, 1998; MORREALE, 2002). Os métodos de cálculos baseados em mecânica quântica utilizam o princípio de que todo o fenômeno de ação das substâncias bioativas se deve às estruturas molecular e eletrônica que estas substâncias possuem, assim como os tipos de interação no meio biológico. Neste trabalho foram empregados os métodos de cálculos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (KHON, 1996), conforme implementados no programa Gaussian (MARQUES, BOTTI, 2006). Os cálculos quânticos foram realizados, via acesso remoto, no programa Gaussian, instalado no Cluster Euler, localizado no Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (ICMC-USP-São Carlos), após cadastramento de conta e autorização de uso pelos responsáveis do cluster.

O funcional B3LYP com a função de base 6-31g(d,p) (LEE, 1988) foi utilizado para a otimização da molécula e também para o cálculo de cargas CHELPG, que são cargas derivadas do potencial eletrostático e importantes nas interações ligante-receptor biológico durante a formação de complexos nos estudos de docagem molecular.

## **5.2 Interações ligante-Receptor - Docagem Molecular**

Um método concebido para prever a configuração e afinidade de ligação de um ligante por um receptor específico é conhecido como docagem molecular, ou atracagem molecular, ou acoplamento molecular (do inglês, *molecular docking*). Métodos de docagem

são computacionalmente menos exigentes do que métodos de simulação baseados em energia livre (calculados com base na equação termodinâmica da energia livre de Gibbs:  $G = -k_B T \ln Z(N, P, T)$ , como no método Monte Carlo e teoria da perturbação termodinâmica adotada na metodologia *Ab Initio*) e são usados na triagem virtual de grandes bibliotecas de substâncias químicas, com o objetivo de identificar novos compostos potencialmente ativos que se liguem ao receptor-alvo. Durante todo o processo de docagem, muitas orientações e conformações diferentes dos ligantes são geradas no sítio ativo da proteína utilizando um algoritmo de busca. A energia livre de ligação de cada conformação é subsequentemente estimada usando uma função de *scoring* (LILL, 2011). Na verdade, o complexo gerado por um programa de docagem é o resultado da busca que o algoritmo faz pela energia de ligação mais baixa proveniente do modo de ligação do composto no sítio pré-definido da proteína. Desta forma, esta abordagem pode ser muito útil para prever e interpretar o modo de ligação de um composto no sítio receptor e estimar a energia livre de ligação por meio das interações intermoleculares. Neste trabalho, o estudo de docagem dos compostos canabinóides  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC e CBD na estrutura dos receptores canabinóides foi realizado com o programa GOLD, acrônimo de termo em inglês *Genetic Optimisation for ligand Docking* - Otimização Genética para Acoplamento de Ligantes (JONES, 1995; 1997).

GOLD é um programa automatizado de acoplamento de ligantes que usa um algoritmo genético para explorar toda a gama de flexibilidade conformacional do ligante com flexibilidade parcial da proteína utilizando os termos de avaliação de ligações de hidrogênio baseado em valores empíricos para a força de ligação entre diferentes átomos de hidrogênio (JONES, 1995; 1997). Portanto, a função implementada no *software* utiliza termos baseados nos campos de força molecular, um campo vetorial que descreve as forças agindo sobre uma partícula em várias posições no espaço, quantificando a soma das energias de interação receptor ligante e da energia interna do ligante, mas com a aplicação de pesos que são obtidos experimentalmente (MORRIS *et al.*, 1998 *apud* OLIVEIRA, 2016, p. 24).

O método de docagem tem dois pontos centrais: o algoritmo de busca que explora a superfície de energia livre da proteína, procurando as melhores conformações para o ligante, e a função de avaliação de energia, ou pontuação de aptidão, que avalia as conformações do ligante à proteína e suas afinidades, ranqueando-as conforme parâmetros pré-definidos. Existem três principais abordagens no algoritmo de busca no que refere-se a flexibilidade do receptor-ligante: ligante e receptor rígidos, onde o receptor é mantido rígido e apenas os graus de liberdade rotacionais e translacionais do ligante são testados; ligante flexível e receptor rígido, onde o receptor é mantido rígido e todos os graus de liberdades do ligante (rotacional,

translacional e conformacional) são considerados; e ligante e receptor flexível, quando o receptor é considerado totalmente ou parcialmente flexível e todos os graus de liberdades do ligante (rotacional, translacional e conformacional) são considerados. A abordagem ligante e proteína flexíveis é considerada de melhor precisão, porém com maior consumo computacional (MENG *et al.*, 2011).

Os graus de liberdades translacional, rotacional, e conformacional do ligante e da proteína, proporcionam um número expressivo de possibilidades de ligação entre estas moléculas (ligante e receptor). Os algoritmos de amostragem no processo de docagem molecular, buscam mapear um ligante em um sítio ativo de uma proteína a partir da geometria e das informações químicas, para se estabelecer o composto com maior afinidade (menor energia) ao sítio ativo da proteína. Identificada o composto de maior afinidade, ele poderá ser usado tanto para ativar quanto para inativar a proteína, favorecendo a produção de fármacos.

Métodos estocásticos como Monte Carlo e algoritmos genéticos pesquisam o espaço conformacional modificando aleatoriamente uma conformação de ligante ou uma população de ligantes para realização do mapeamento (MENG *et al.*, 2011). O método de Monte Carlo gera poses do ligante à medida que rotaciona sua ligação e translada o corpo rígido. Cada conformação obtida é testada por um critério baseado em energia. Os algoritmos genéticos, por sua vez, derivam da teoria da evolução de Darwin e tem os graus de liberdades codificados como cadeias binárias nominadas de genes, que comporá o “cromossomo” representando a conformação do ligante. Então o algoritmo genético, por analogia à biologia, simulará mutação e cruzamentos (operadores genéticos) destes genes gerando novas estruturas que serão avaliadas por uma função de pontuação. As novas estruturas sendo consideradas possíveis, dentro de uma referência de energia, poderão ser usadas em uma nova geração (MENG *et al.*, 2011). O software GOLD, adotado neste estudo para realização do *docking*, utiliza o algoritmo genético, sendo que o “cromossomo” no GOLD detém informações como as ligações de hidrogênio e interações lipofílicas entre receptor-ligante de algumas partes flexíveis da proteína, caracterizando assim um método de docagem com ligantes flexíveis e com receptor parcialmente flexível (KROEMER, 2007).

As funções de pontuação objetivam distinguir as conformações corretas das incorretas, ou ligantes de compostos inativos. Pode ser dividida em funções de pontuação baseadas em campo de força, empíricas e *knowledge-based* (baseadas em conhecimento). As funções clássicas de pontuação baseadas em campo de força avaliam a energia de ligação do complexo receptor-ligante, calculando a soma das interações dos termos ligados e não ligados

(eletrostática e Van Der Waals). Nas funções de pontuação empírica a energia de ligação se decompõe em vários componentes de energia, como ligação de hidrogênio, interação iônica, efeito hidrofóbico e entropia de ligação. Cada componente é multiplicado por um coeficiente, obtidos através da análise de afinidades de ligação conhecidas, e então somado para dar um resultado. Funções *knowledge-based* são baseadas na análise estatística de estruturas cristalinas de complexos receptor-ligante na interação entre pares de átomo do complexo. Nesta função supõem-se que quanto mais favorável for uma interação, maior será a frequência de ocorrência (MENG *et al.*, 2011).

A validação do processo de *docking*, para determinar se o software é capaz de prever assertivamente a posição do ligante no sítio ativo da proteína, é conhecido por *redocking* e consiste em comparar a posição de um ligante cristalizado juntamente com a proteína com a posição de um ligante que foi docado no sítio ativo desta mesma proteína (UFRGS, 2021). A fim de escolher a função de pontuação do software GOLD, que melhor prediz as interações observadas na estrutura cristalográfica utilizada neste estudo, realizou-se simulações por *redocking* no qual as estruturas 6KPG e 6KPF foram submetidas às análises de *docking* com o seu ligante co-cristalizado (8D0), utilizando as funções de pontuação GoldScore, ChemScore, ChemPLP e ASP.

O *docking* foi realizado simulando computacionalmente a exclusão do ligante das proteínas CB1 e CB2 (8D0), e suas coordenadas usadas pelo software para se buscar a melhor conformação (menor nível de energia) para que os canabnóides  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC e CBD estabelecessem a ligação neste sítio ativo da proteína. Para seleção das conformações a serem analisadas, foi considerado a de maior *Score Fitness* (pontuação de aptidão) dentre as dez que foram geradas conforme parametrizado e observado a referência RMSD (*Root Mean Square Deviation*) que mede o desvio quadrático médio previsto pelo modelo e os valores observados. A abordagem de flexibilidade do receptor-ligante adotada foi com ligante flexível e receptor rígido, devido sua boa relação entre precisão e custo computacional.

### 5.3 Banco de Dados de Estruturas Biológicas

Existem banco de dados com a representação computacional de estruturas biológicas que são disponibilizadas à comunidade em geral para estudos científicos e pesquisas educacionais, como é o caso da *Protein Data Bank* – PDB, que utiliza de técnicas como a

cristalografia de raio-X, técnica que consiste em passar ondas de raio-X pelo cristal da substância em estudo pela difusão e difração do feixe, por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), técnica analítica usada para determinar a estrutura molecular e composição química de um composto, analisando a interação dos núcleos em rotação em um forte campo magnético, e modelagem comparativa, também chamada de modelagem por homologia, técnica que se baseia no alinhamento dos aminoácidos idênticos entre proteína-alvo e proteína-molde e no compartilhamento da conformação espacial entre esses resíduos (CALIXTO, 2013).

As técnicas adotadas pelos bancos de dados de estruturas biológicas, torna possível a interpretação de padrões que dão a estrutura molecular do complexo, usada por vários pesquisadores para realização dos ensaios como a docagem computacional (OLIVEIRA, 2016). O RCSB PDB (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* PDB) opera o centro de dados dos EUA para o arquivo global de PDB e disponibiliza os dados de PDB gratuitamente para todos os consumidores de dados sem limitações de uso. Sua visão é permitir o acesso aberto ao conhecimento acumulado da estrutura 3D, função e evolução das macromoléculas biológicas, expandindo as fronteiras da biologia fundamental, biomedicina e biotecnologia. O PDB foi instituído em 1971 no *Brookhaven National Laboratories* – Laboratório Nacional de Brookhaven – sob a condução de Walter Hamilton e originalmente continha apenas 7 estruturas (atualmente, em fevereiro de 2022, possui 187.423 estruturas). Após a morte de Hamilton, Tom Koetzle começou a liderar o PDB em 1973, e depois Joel Sussman em 1994. Liderado por Helen M. Berman, o RCSB – *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* tornou-se responsável pela gestão do PDB em 1998. As estruturas 3D das biomoléculas são disponibilizadas para consulta e captura no sítio <https://www.rcsb.org/> (RCSB PDB, 2022).

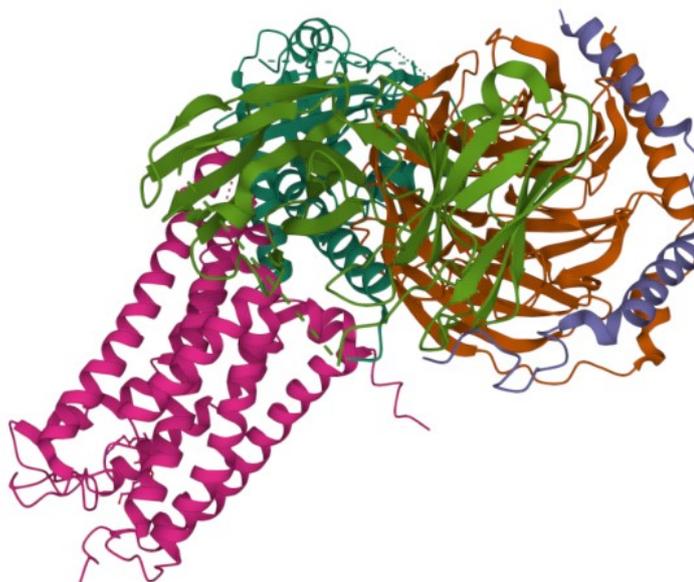
Para realização deste trabalho foi usado o banco de dados da PDB, que é líder global em dados experimentais e repositório de dados estruturais de biomoléculas para pesquisa científica, para capturar as estruturas tridimensionais dos receptores CB1, ilustradas na Figura 8, e CB2, ilustradas na Figura 9, usadas no *docking* com o CBD,  $\Delta^8$ -THC e com o  $\Delta^9$ -THC.

**Figura 8:** Estrutura Cryo-EM do complexo proteico CB1-G (código PDB 6KPG).



Fonte: <https://www.rcsb.org>.

**Figura 9:** Estrutura Cryo-EM de um GPCR classe A com complexo de proteína G – CB2 (código PDB 6KPF).



Fonte: <https://www.rcsb.org>.

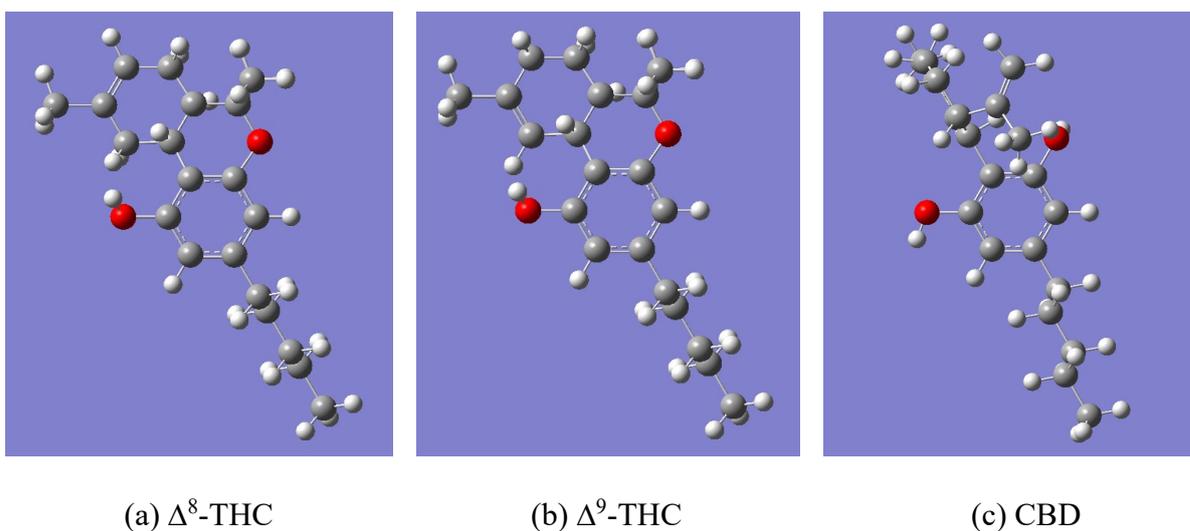
O banco de dados da PDB, disponibiliza os arquivos em extensão PDB, disponíveis para *download*, que podem ser importados em *softwares* de docagem molecular ou mesmo

visualizado em softwares de imagem específico, identificando o sítio ativo da molécula que será objeto de estudo.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

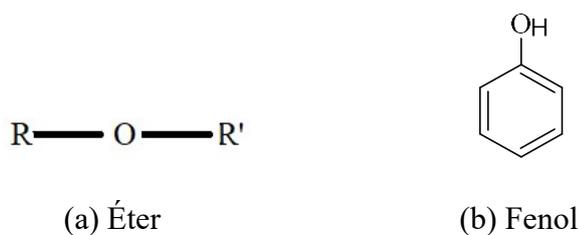
Para realização deste trabalho, após revisão bibliográfica, plotamos a representação das moléculas CBD,  $\Delta^8$ -THC e  $\Delta^9$ -THC, conforme ilustrado na Figura 10, usando o aplicativo GaussView 6, um *software* que faz interação para interface gráfica com o Gaussian disponibilizado pelo Instituto de Química de São Carlos-USP. Observamos que a estrutura química das moléculas CBD,  $\Delta^8$ -THC e  $\Delta^9$ -THC apresentam grupos funcionais éter e fenol, caracterizados pelas estruturas dispostas na Figura 11, grupos funcionais polares (SM, 2014). Porém as moléculas de canabinóides neutros de CBD,  $\Delta^8$ -THC e  $\Delta^9$ -THC apresentam maior solubilidade em lipídios ou compostos apolares, por apresentarem a maior parte de sua estrutura com caráter apolar, tendo em vista que possuem mais átomos de carbono e hidrogênio (REVERCHON *apud* VARGA, 2021).

**Figura 10:** Estrutura  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC e CBD, elaborada no GaussView 6 pelo autor.



Fonte: GaussView 6 - Autor.

**Figura 11:** Grupo funcional de caracterização do éter e do fenol.



Fonte: SM (2014).

Por acesso remoto ao Cluster, as estruturas em seu estado neutro foram otimizadas utilizando o método com o funcional híbrido B3LYP (ver item 5.2) e função de base 6-31g(d,p), adotando o software Gaussian 09.

Da otimização das moléculas dos canabinóides, extraímos algumas das principais propriedades físico-químicas destes compostos, como a Energia Eletrônica (Hartree), Norma de Gradiente RMS, Momento Dipolo (Carga), Polarizabilidade  $\alpha$ , Temperatura e Pressão atribuídas para otimização, E (Energia Térmica), Capacidade Calorífica, Entropia (S), Frequência de Vibração, Orbital HOMO e Orbital LUMO, com as quais elaboramos a Tabela 2 para o CBD e para o  $\Delta^9$ -THC, além de ilustramos os vetores de vibração pela Figura 12.

**Tabela 2:** Propriedades físico-químicas das moléculas CBD e  $\Delta^9$ -THC.

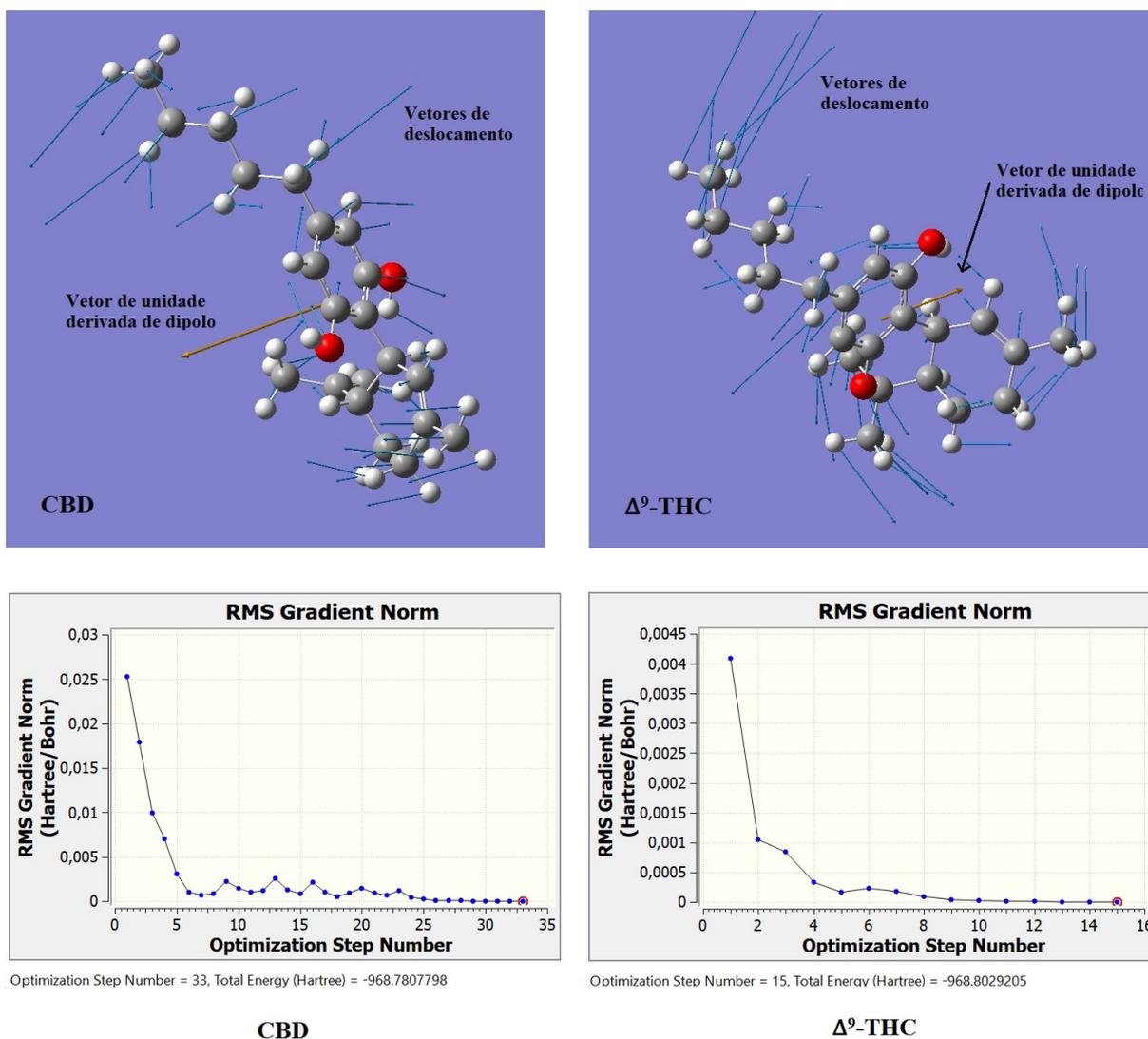
Propriedade	Descrição da Propriedade	CBD	$\Delta^9$ -THC
Energia Eletrônica (Hartree) 1 Hartree $\approx$ 627,51 Kcal/mol	Solução aproximada para equação de Schrödinger.	-968,78077	-968,80292
Norma de Gradiente RMS (Hartree/Bohr)	Revelam as regiões ao longo do caminho da reação onde ocorrem os principais eventos químicos (por exemplo, quebra/formação de ligações). Figura 12.	0,000004	0,000001
Momento Dipolo (Carga) (Debye)	Cálculo teórico da carga total da molécula a partir da soma das cargas parciais. 1 debye = $3,336 \times 10^{30}$ Coulomb/Metro.	2,472092	2,688732
Polarizabilidade $\alpha$ (u.a.)	Capacidade de formar dipolos instantâneos. Tendência de formar um dipolo elétrico quando submetida a um campo elétrico, distorcendo sua nuvem eletrônica. $\alpha$ é o raio do átomo, u.a. é unidade atômica. 1 a.u. = $8,6393 \cdot 10^{-33} \text{ cm}^5 \cdot \text{esu}^{-1}$ e 1 esu = $3,335641 \cdot 10^{-10} \text{ C}$ .	231,657333	227,453333
Temperatura (Kelvin)	298,15 K = 25 °C	298,15	298,15
Pressão (atm)		1	1
E (Energia Térmica) (Kcal/mol)	Resultado da soma da energia cinética e potencial de todas as partículas constituintes de um corpo.	308,336	309,172
Capacidade Calorífica (cal/mol * kelvin)	Grandeza física que determina a relação entre a quantidade de calor fornecida a um corpo e a variação de temperatura observada neste corpo.	94,640	92,028
Entropia (S) (cal/mol * kelvin)	Grandeza termodinâmica que mede o grau de desordem ou de aleatoriedade de um sistema físico.	170,580	162,621

Propriedade	Descrição da Propriedade	CBD	$\Delta^9$ -THC
Frequência de Vibração (Hz)	Figura 12	Varia de 16,97 a 3.819,26 ciclos	Varia de 13,14 a 3.845,94 ciclos
Orbital HOMO (eV)	HOMO = Orbital Molecular Ocupado Mais Alto (em inglês <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> ). Tratados como orbitais de fronteira. A diferença de energias do HOMO e LUMO, denominada salto de banda, algumas vezes pode servir como uma medida da excitabilidade da molécula: a menor energia, mais facilmente pode ser excitada	-0,20674	-0,20113
Orbital LUMO (eV)	LUMO = Orbital Molecular Não Ocupado Mais Baixo (em inglês <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> ). Tratados como orbitais de fronteira. A diferença de energias do HOMO e LUMO, denominada salto de banda, algumas vezes pode servir como uma medida da excitabilidade da molécula: a menor energia, mais facilmente pode ser excitada	0,00658	0,00981

Fonte: Autor; Atkins, Paula, Friedman (2014b); Gaussian (2022);

Atkins e Paula (2014a), explicam que pela Teoria do Orbital Molecular (TOM), criada para explicar alguns comportamentos experimentais que a Teoria de Ligação da Valência (TVL) não consegue, aceitamos que os elétrons não pertencem a determinadas ligações, mas devem ser tratados como pertencentes à totalidade da molécula. Quando os átomos formam uma ligação, seus orbitais atômicos se superpõem e dão lugar aos orbitais moleculares. O orbital molecular ocupado mais alto, em referência ao orbital ligante, trará a energia na formação da ligação, enquanto o orbital molecular não ocupado mais baixo, em referência ao orbital antiligante, tenderá a degeneração da ligação. A diferença entre os orbitais moleculares nos permite estipular o salto de banda e pode servir como uma medida da excitabilidade da molécula: a menor energia, mais facilmente pode ser excitada. Estes orbitais de fronteira da camada de valência, tenderão a promover ligações entre átomos do receptor e ligante.

**Figura 12:** Vetores de deslocamento e vetor de unidade derivada do dipolo na frequência vibracional e Norma de Gradiente RMS.



Fonte: Autor

As estruturas dos receptores canabinóides CB1 e CB2, presentes no SNC, foram capturados do repositório de biomoléculas RCSB PDB – *Protein Data Bank* (banco de dados de proteínas) acessível pelo endereço <https://www.rcsb.org/>. Foram feitos os *downloads* dos arquivos (extensão \*.pdb) de identidade 6KPG (receptor CB1), ilustrado na Figura 8 e 6KPF (receptor CB2) ilustrado na Figura 9. No Quadro 3 transcrevemos as informações disponibilizadas no repositório RCSB PDB como síntese das biomoléculas e a seguir o resumo disponibilizado pelo RCSB PDB em seu sitio, transcrito da plataforma Pubmed, um portal de busca de acesso livre à plataforma MEDLINE, sobre citações e resumos de artigos de investigação em biomedicina:

Resumo do PubMed: Os sistemas endocanabinóides humanos modulam múltiplos processos fisiológicos principalmente através da ativação dos receptores canabinóides CB1 e CB2. Sua alta similaridade de sequência, baixa seletividade agonista e falta de conhecimento de ativação e acoplamento de proteína G têm dificultado o desenvolvimento de aplicações terapêuticas. É importante ressaltar que a falta de informações estruturais restringiu significativamente o desenvolvimento de medicamentos agonistas seletivos de CB2 promissores para o tratamento de dores inflamatórias e neuropáticas sem a psicoatividade de CB1. Aqui, relatamos as estruturas de microscopia crioelétrica de CB2 e CB1 ligados a canabinóides sintéticos em complexo com G(i), bem como estrutura cristalina CB2 ligada a agonista. De importante benefício científico e terapêutico, nossos resultados revelam um mecanismo diversificado de ativação e sinalização, a base estrutural do design de agonistas seletivos de CB2 e a interação inesperada do colesterol com CB1, sugestivo de seu papel modulador alostérico endógeno. (RCSB PDB, 2022, p. 1).

**Quadro 3:** Resumo das moléculas 6KPG (receptor CB1), e 6KPF (receptor CB2).

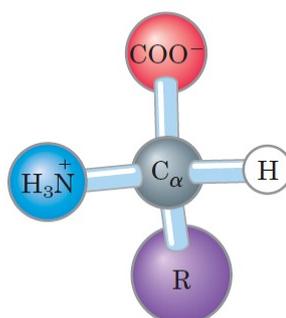
Item	6KPG (receptor CB1)	6KPF (receptor CB2)
<b>Estrutura Cryo-EM</b>		
<b>Classificação</b>	Proteína de membrana	Proteína de membrana
<b>Organismo</b>	Homo Sapiens	Homo Sapiens
<b>Sistema de Expressão</b>	Spodoptera frugiperda, vetor de expressão de mamífero: HA-MCS-pcDNA3.1	Spodoptera frugiperda
<b>Mutações</b>	Sim	Nao
<b>Protina da membrana</b>	Sim	Sim
<b>DOI</b>	<a href="http://doi.org/10.2210/pdb6KPG/pdb">http://doi.org/10.2210/pdb6KPG/pdb</a>	<a href="http://doi.org/10.2210/pdb6KPF/pdb">http://doi.org/10.2210/pdb6KPF/pdb</a>
<b>Dados experimentais</b>		
<b>Método</b>	Microscopia Eletrônica	Microscopia Eletrônica
<b>Resolução</b>	3,00 Å	2,90 Å
<b>Estado de agregação</b>	Partícula	Partícula
<b>Método de Reconstrução</b>	Partícula única	Partícula única

Fonte: RCSB PDB (2012).

Foram copiados da plataforma RCSB PDB os arquivos de domínio público em formato fasta (extensão \*.fasta) dos receptores CB1 (6KPG) e CB2 (6KPF), formato de arquivo que contém a sequência de cada cadeia de aminoácidos ou nucleotídeos padrão ou alterados, oferecendo detalhes básicos da sequência de uma proteína específica (QUARESMA JUNIOR, 2019). As proteínas são macromoléculas que controlam todos os processos que ocorrem em uma célula, com enorme diversidade de funções e capazes de formar os mais variados constituintes biológicos, sendo as proteínas de todos os organismos (da bactéria à baleia) formadas a partir de um conjunto de 20 aminoácidos, que possuem uma cadeia lateral de propriedades químicas características e apresentam uma estrutura geral que consiste num grupo amino, um grupo carboxílico e uma cadeia lateral R, de dimensão e características variáveis, ligados a um carbono saturado ( $C_{\alpha}$ ), ilustrado na Figura 13. Nove dos 20

aminoácidos são considerados essenciais aos seres humanos, recebendo a denominação de aminoácidos essenciais, pois nosso organismo não é capaz de sintetizá-los, devendo ser adquiridos pela alimentação: Histidina, Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Treonina, Triptofano, Valina. Representados por abreviação de três letras e um símbolo de uma letra, conforme mostrado no Quadro 4, a combinação destes 20 aminoácidos ligados de forma covalente em uma sequência linear é capaz de produzir proteínas com propriedades completamente diferentes (NELSON, COX, 2014).

**Figura 13:** Estrutura geral de um aminoácido.



Fonte: Nelson, Cox (2014, p. 76). Esta estrutura é comum a todos os tipos de  $\alpha$ -aminoácidos, exceto um (a prolina, aminoácido cíclico, é a exceção). O grupo R, ou cadeia lateral (roxo), ligado ao carbono  $\alpha$  (cinza) é diferente em cada aminoácido.

**Quadro 4:** Relação de aminoácidos.

Aminoácido	Abreviação	Símbolo	Valores de pK <sub>a</sub>			Grupos R
			pK <sub>1</sub> (-COOH)	pK <sub>2</sub> (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	pK <sub>R</sub> (grupo R)	
Glicina	GLY	G	2,34	9,6		alifáticos, apolares
Alanina	ALA	A	2,34	9,69		alifáticos, apolares
Prolina	PRO	P	1,99	10,96		alifáticos, apolares
Valina	VAL	V	2,32	9,62		alifáticos, apolares
Leucina	LEU	L	2,36	9,6		alifáticos, apolares
Isoleucina	ILE	I	2,36	9,68		alifáticos, apolares
Metionina	MET	M	2,28	9,21		alifáticos, apolares
Fenilalanina	PHE	F	1,83	9,13		aromáticos
Tirosina	TYR	Y	2,2	9,11	10,07	aromáticos
Triptofano	TRP	W	2,38	9,39		aromáticos
Serina	SER	S	2,21	9,15		polares, não carregados
Treonina	THR	T	2,11	9,62		polares, não carregados
Cisteína <sup>4</sup>	CYS	C	1,96	10,28	8,18	polares, não carregados

<sup>4</sup> Em geral, a cisteína é classificada como polar apesar de apresentar um índice hidropático positivo. Isso reflete a capacidade do grupo sulfidril em atuar como ácido fraco e formar uma fraca ligação de hidrogênio com o oxigênio ou nitrogênio.

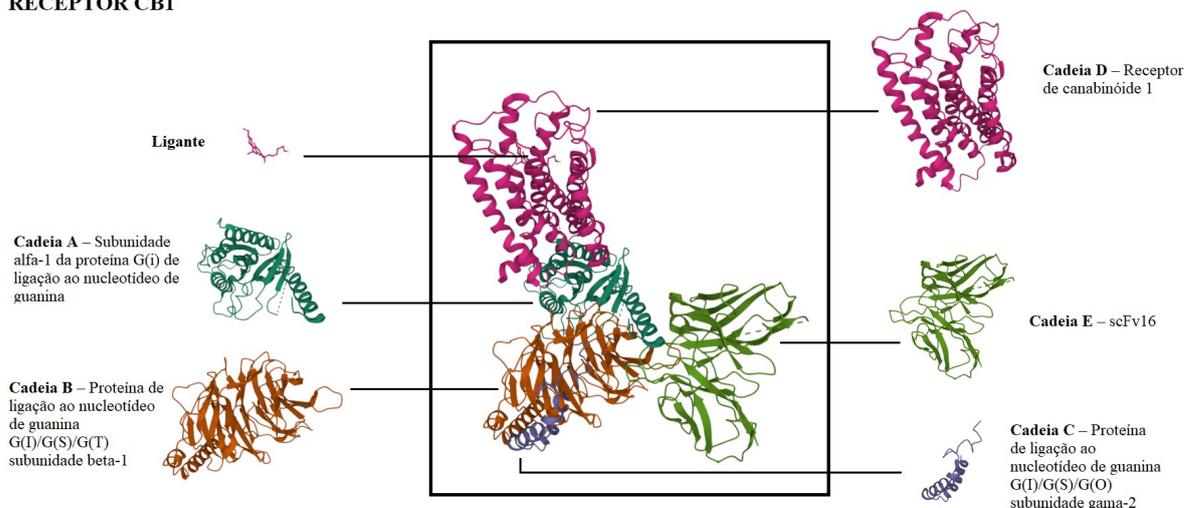
Aminoácido	Abreviação	Símbolo	Valores de pK <sub>a</sub>			Grupos R
			pK <sub>1</sub> (-COOH)	pK <sub>2</sub> (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	pK <sub>R</sub> (grupo R)	
Asparagina	ASN	N	2,02	8,8		polares, não carregados
Glutamina	GLN	Q	2,17	9,13		polares, não carregados
Lisina	LYS	K	2,18	8,95	10,53	carregados positivamente
Histidina	HIS	H	1,82	9,17	6	carregados positivamente
Arginina	ARG	R	2,17	9,04	12,48	carregados positivamente
Aspartato	ASP	D	1,88	9,6	3,65	carregados negativamente
Glutamato	GLU	E	2,19	9,67	4,25	carregados negativamente

Fonte: Nelson, Cox (2014, p. 77).

O receptor CB1 possui cinco cadeias de aminoácidos ilustradas na Figura 14, sendo que o ligante faz parte da cadeia D. A Tabela 3 contabiliza o número de aminoácidos por cadeia do receptor CB1.

**Figura 14:** Representação tridimensional das cadeias de aminoácido do receptor canabinóide CB1.

#### RECEPTOR CB1



Fonte: Arquivo RCSB PDB editado pelo autor.

**Tabela 3:** Quantidade de aminoácidos por cadeia do receptor CB1.

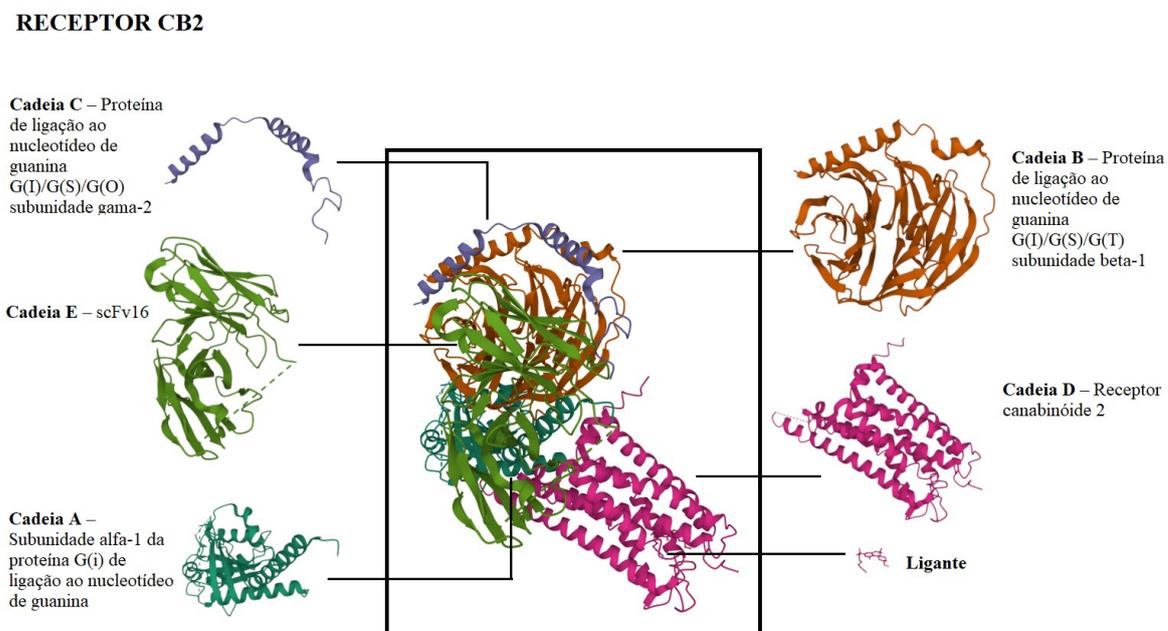
Aminoácido	Sigla	Chain-A Qtde	Chain-B Qtde	Chain-C Qtde	Chain-R Qtde	Chain-S Qtde	Total
Alanina	ALA	15	30	10	21	11	87
Arginina	ARG	8	22	3	15	11	59
Asparagina	ASN	10	17	2	7	4	40
Aspartato	ASP	17	30	3	9	8	67
Cisteína	CYS	8	14	1	9	4	36
Glutamina	GLN	5	12	2	4	10	33
Glutamato	GLU	20	9	6	4	8	47

Aminoácido	Sigla	Chain-A Qtde	Chain-B Qtde	Chain-C Qtde	Chain-R Qtde	Chain-S Qtde	Total
Glicina	GLY	10	27	0	11	24	72
Histidina	HIS	5	8	1	9	3	26
Isoleucina	ILE	15	18	3	26	8	70
Leucina	LEU	18	30	5	42	21	116
Lisina	LYS	24	10	5	12	6	57
Metionina	MET	6	7	2	10	6	31
Fenilalanina	PHE	15	11	1	19	11	57
Prolina	PRO	2	5	4	8	10	29
Serina	SER	11	27	3	21	35	97
Treonina	THR	16	28	1	13	18	76
Triptofano	TRP	2	8	0	5	4	19
Tirosina	TYR	6	8	1	10	14	39
Valina	VAL	12	17	3	30	15	77
<b>TOTAL</b>		<b>225</b>	<b>338</b>	<b>56</b>	<b>285</b>	<b>231</b>	<b>1135</b>

Fonte: Autor.

O receptor CB2 também possui cinco cadeias de aminoácidos ilustradas na Figura 15, sendo que o ligante faz parte da cadeia D. A Tabela 4 contabiliza o número de aminoácidos por cadeia do receptor CB2.

**Figura 15:** Representação tridimensional das cadeias de aminoácido do receptor canabinóide CB2.



Fonte: Arquivo RCSB PDB editado pelo autor.

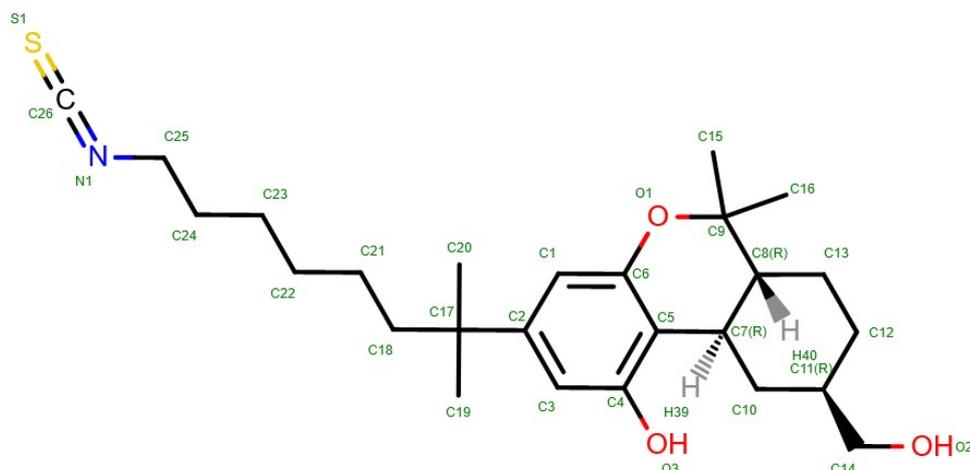
**Tabela 4:** Quantidade de aminoácidos por cadeia do receptor CB2.

Aminoácido	Sigla	Chain-A Qtde	Chain-B Qtde	Chain-C Qtde	Chain-R Qtde	Chain-S Qtde	Total
Alanina	ALA	14	30	11	27	11	93
Arginina	ARG	8	22	3	11	11	55
Asparagina	ASN	10	17	2	5	4	38
Aspartato	ASP	16	30	3	7	8	64
Cisteína	CYS	8	14	1	10	4	37
Glutamina	GLN	5	12	2	5	10	34
Glutamato	GLU	17	9	6	3	9	44
Glicina	GLY	10	27	0	15	24	76
Histidina	HIS	5	8	1	11	3	28
Isoleucina	ILE	15	18	3	14	8	58
Leucina	LEU	17	30	5	53	21	126
Lisina	LYS	24	10	5	12	6	57
Metionina	MET	6	7	2	9	6	30
Fenilalanina	PHE	15	11	1	15	11	53
Prolina	PRO	2	5	4	12	10	33
Serina	SER	11	27	3	27	35	103
Treonina	THR	16	28	1	13	18	76
Triptofano	TRP	2	8	0	6	4	20
Tirosina	TYR	6	8	1	11	14	40
Valina	VAL	11	17	3	24	15	70
<b>TOTAL</b>		218	338	57	290	232	1135

Fonte: Autor.

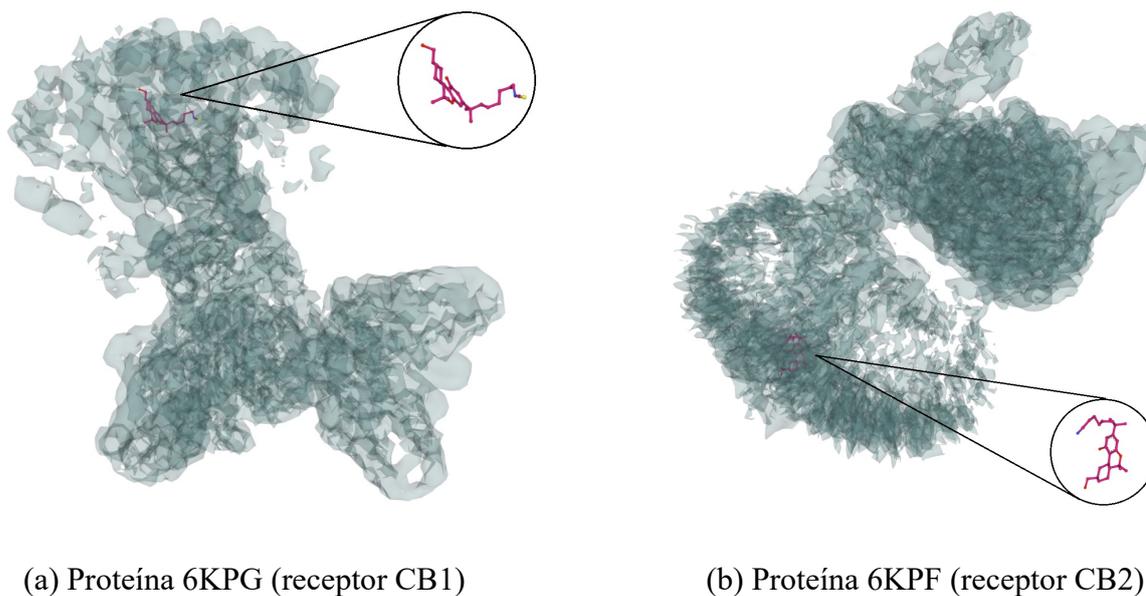
O *redocking* e o *docking* molecular foram realizados com o software GOLD 5.0, com a colaboração de uma aluna de Doutorado do grupo de Química Quântica desse instituto, a aluna Laíse Pellegrini Alencar Chiari. Os arquivos PDB dos receptores tiveram suas estruturas construídas por microscopia crioeletrônica (Cryo-EM, do inglês *cryoelectron microscopy*), com resolução de 3,00 Å para a proteína 6KPG (receptor CB1) e 2,9 Å para a proteína 6KPF (receptor CB2) (RCSB PDB, 2012; CHIARI, 2021). Para realização do *docking* optou-se por baixar as coordenadas do ligantes cristalizados dos sítios de ligação dos receptores CB1 e CB2, através do repositório de biomoléculas RCSB PDB, sendo capturado o ligante 8D0 ilustrado na Figura 16. Já sua localização na proteína é ilustrada na Figura 17, onde o ligante está inserido em um mapa de densidade molecular.

**Figura 16:** Ligante cristalizados 8D0 dos sítios de ligação dos receptores canabinóides CB1 e CB2.



Fonte: RCSB PDB.

**Figura 17:** Cryo-EM do ligantes 8D0 disposto na proteína dos receptores canabinóides CB1 e CB2 em mapa de densidade.



Fonte: RCSB PDB.

Dos cálculos de *redocking* das proteínas com seus ligantes co-cristalizados, foi possível verificar o valor de *fitnes* e a pontuação e RMSD para as funções ChemPLP, GoldScore, ChemScore e ASP, estampado na Quadro 5. Como todas as funções apresentaram RMSD inferior a 2, qualquer uma das funções poderia ser utilizada na docagem, mas optou-se pela ChemPLP por apresentar a menor pontuação RSMD dentre as demais funções para ambos os receptores.

**Quadro 5:** Valores de pontuação *GOLD Score Fitness* e *RSMD* para as funções ChemPLP, GoldScore, ChemScore e ASP.

RECEPTOR	FUNÇÃO DE PONTUAÇÃO	GOLD Referência RMSD	GOLD <i>Score Fitness</i>
CB1	<b>ChemPLP</b>	<b>0,4360</b>	<b>94,5571</b>
	GoldScore	0,4954	80,1297
	ChemScore	0,7546	48,8222
	ASP	0,7135	51,3468
CB2	<b>ChemPLP</b>	<b>0,8508</b>	<b>94,7865</b>
	GoldScore	0,7087	82,4428
	ChemScore	0,9451	50,0509
	ASP	0,4606	55,5946

Fonte: Chiari (2021).

Para esse estudo, foram realizados *docking* para as moléculas ligantes  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC e CBD para os receptores CB1 e CB2. Destes *docking* foram geradas 10 possíveis soluções, onde tratamos da solução que apresentou o maior *Score Fitness* (pontuação de aptidão) calculada pelo GOLD, função que indica quantitativamente a estabilidade do complexo proteína-ligante a partir de soluções de *docking*, com foco no CBD devido suas propriedades não psicotrópicas.

O raio VDW (Van der Waals) é um raio padrão do átomo atribuído a partir da presença de átomos específicos, como por exemplo para átomos de Oxigênio, Carbono, Nitrogênio e Enxofre, onde os raios dependerão da presença ou não de Hidrogênio explícito, ou no caso da presença de átomo de Fósforo, Flúor, Cloro, Bromo e Iodo, os raios atômicos são derivados do parâmetro Amber parm99, enquanto para demais átomos o raio VDW seria duas vezes os raios de ligação covalente listados em uma tabela de referência (UCSF CHIMERA, 2008). Os raios VDW são usados pelo software Chimera para calcular as superfícies de interação entre os átomos e encontrar contatos próximos entre eles. A função *overlap* (sobreposição) reflete a sobreposição das superfícies de VDW dos átomos. Se pensarmos nos átomos como esferas, onde as esferas se interpenetram teríamos uma sobreposição positiva; já onde as esferas se tocam exatamente, teríamos sobreposição zero; e onde as esferas não entram em contato, a distância entre suas superfícies é a magnitude de sobreposição negativa. Pela função *overlap* podemos filtrar as interações de conflito e contato entre os átomos de uma cadeia específica da molécula, sendo a sobreposição entre dois átomos calculada pela soma de seus raios VDW menos a distância entre eles e menos uma permissão para pares potencialmente ligados por hidrogênio:  $sobreposição_{ij} = r_{VDW_i} + r_{VDW_j} - d_{ij} - permissão_{ij}$  (UCSF CHIMERA, 2014). A seguir trataremos os cálculos de *overlap*

gerados nas interações dos ligantes ( $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC e CBD) às proteínas receptoras (CB1 e CB2).

Usando os parâmetros considerados razoáveis e sugeridos no tutorial do *software* Chimera (UCSF CHIMERA, 2014) de 0,6 Å (intervalo de corte sugerido: 0,4 a 1,0 Å) para interferência padrão, adotando tolerância de 0,4 Å (intervalo de tolerância sugerido: 0,2 a 0,6 Å) para detectar as interferências/conflitos (*clash*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, e de -0,4 Å (intervalo de corte sugerido: 0,0 a -1,0 Å) para o contato padrão, adotando tolerância de 0,0 Å (intervalo de corte sugerido: apenas 0,0 Å) para detectar os contatos (*contact*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, geramos o *overlap* dos receptores com o ligante endógeno capturado da plataforma PDB (8D0). Também apuramos as ligações de hidrogênio realizada pelo ligante, calculando-se com flexibilização de até 0,4 Å e 20° e transcrevemos nos tópicos a seguir.

## 6.1 Docking molecular - receptor CB1

Foi realizado o *docking* molecular com as moléculas  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC e CBD para o receptor CB1, encontrado principalmente no SNC, onde foram propostos dez arquivos de possíveis soluções, sendo detalhada a conformação com maior *Score Fitness* (pontuação de aptidão), destacado em vermelho nas Tabelas 5, 8 e 11, referentes aos valores de pontuação *GOLD Score Fitness* das soluções propostas pelo GOLD, nominadas pela ordem de saída do software, mas classificadas em função do *Score Fitness* (pontuação de aptidão) e, conforme verificado no arquivo “*bestranking.lst*” gerado pelo GOLD, que traz a indicação da simulação da conformação mais próxima do ligante original da molécula.

### 6.1.1 Docking molecular - receptor CB1 e canabinóide $\Delta^8$ -THC

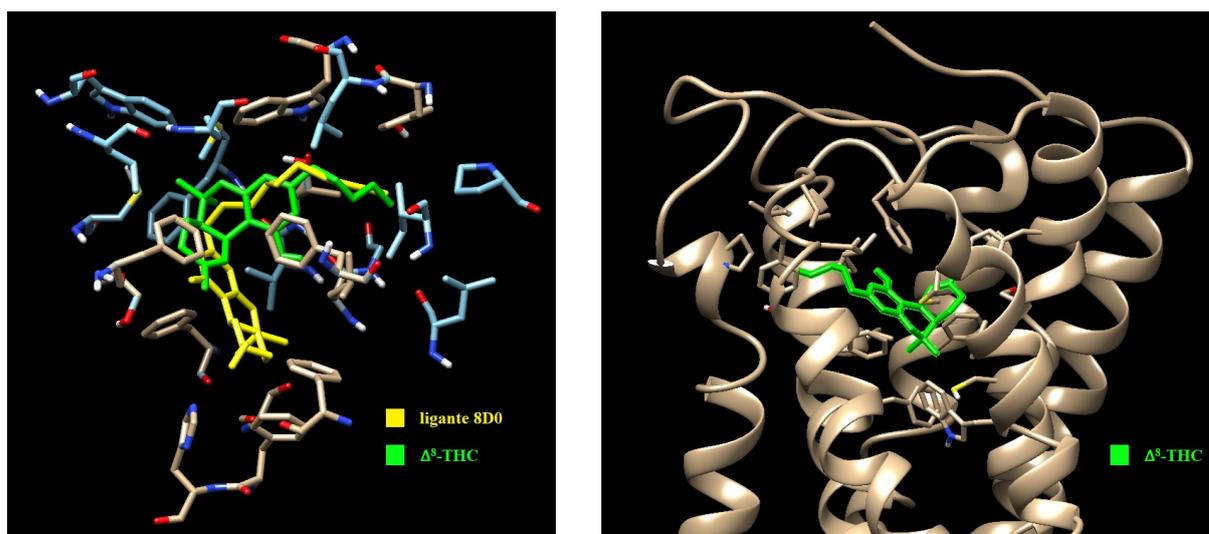
Para o canabinóide  $\Delta^8$ -THC e receptor CB1 as soluções geradas pelo GOLD constam da Tabela 5. A conformação contida no arquivo “*gold\_soln\_8THC\_m1\_10.mol2*” é, teoricamente, a mais ajustada ao receptor. Realizamos uma verificação visual pelo software Chimera da disposição espacial contida no arquivo “*gold\_soln\_8THC\_m1\_10.mol2*” sobreposta ao ligante original para confirmação da semelhança de ambos os ligantes, que está mostrada na Figura 18.

**Tabela 5:** Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante  $\Delta^8$ -THC e o CB1.

SOLUÇÃO	GOLD Score Fitness	GOLD Referência RMSD
<b>gold_soln_8THC_m1_10.mol2</b>	<b>76,9860</b>	<b>6,3754</b>
gold_soln_8THC_m1_8.mol2	76,1681	6,0536
gold_soln_8THC_m1_9.mol2	74,3449	6,0612
gold_soln_8THC_m1_7.mol2	73,4170	6,1116
gold_soln_8THC_m1_2.mol2	67,5079	6,7427
gold_soln_8THC_m1_4.mol2	67,2716	6,2058
gold_soln_8THC_m1_1.mol2	67,1810	6,8691
gold_soln_8THC_m1_5.mol2	66,8197	6,8026
gold_soln_8THC_m1_3.mol2	66,5547	6,2467
gold_soln_8THC_m1_6.mol2	66,1967	6,2030

Fonte: Autor.

**Figura 18:** Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao  $\Delta^8$ -THC disposto na proteína do receptor canabinóide CB1.



Fonte: autor.

Das interferências/conflitos (*clash*) dos átomos da molécula ligante ao receptor e dos contatos (*contact*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, geramos o *overlap* do receptor CB1 com o ligante endógeno capturado da plataforma PDB (8D0) e do CB1 docado com o  $\Delta^8$ -THC e elaboramos a Tabela 6, que lista a quantidade de contatos e interferências. Também apuramos as ligações de hidrogênio realizada pelo ligante e transcrevemos na Tabela 7.

**Tabela 6:** sobreposição (*Overlap*) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB1 em comparação com o ligante  $\Delta^8$ -THC e o receptor CB1.

	Contatos ( <i>contact</i> ): Padrão -0,4 Å e Tolerância 0,0 Å		Conflitos/Interferência ( <i>clash</i> ): Padrão 0,6 Å e Tolerância 0,4 Å	
	Quantidade	Intervalo (Å)	Quantidade	Intervalo (Å)
CB1 - ligante endógeno - 8D0 (PDB)	61	-0,376877 a 0,154445	0	-
$\Delta^8$ -THC	140	-0,395323 a 0,787904	2	0,748015 a 0,787904

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

**Tabela 7:** Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB1 e o  $\Delta^8$ -THC - CB1 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).

Doador	Receptor	Hidrogênio	Distância (Å) Doador-Receptor	Distância (Å) Doador-Hidrogênio
8D0 (PDB) – CB1				
TYR 275.R OH	8D0 501.R S1	<i>no hydrogen</i>	3.905	N/A
8D0 501.R O2	HIS 178.R NE2	<i>no hydrogen</i>	3.186	N/A
$\Delta^8$ -THC - CB1				
-	-	-	-	-

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

### 6.1.2 Docking molecular - receptor CB1 e canabinóide $\Delta^9$ -THC

Para o canabinóide  $\Delta^9$ -THC e receptor CB1 as soluções geradas pelo GOLD constam da Tabela 8. A conformação contida no arquivo “gold\_soln\_9THC\_m1\_4.mol2” é, teoricamente, a mais ajustada ao receptor. Realizamos uma verificação visual pelo software Chimera da disposição espacial contida no arquivo “gold\_soln\_9THC\_m1\_4.mol2” sobreposta ao ligante original para confirmação da semelhança de ambos os ligantes, que está mostrada na Figura 19.

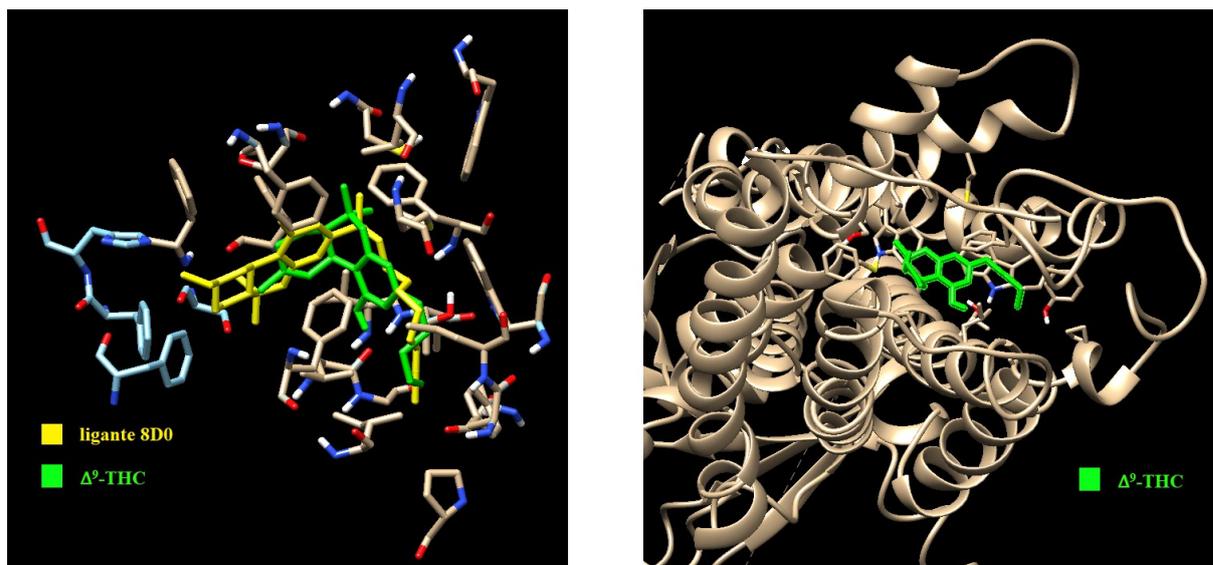
**Tabela 8:** Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante  $\Delta^9$ -THC e o receptor CB1.

SOLUÇÃO	GOLD Score Fitness	GOLD Referência RMSD
<b>gold_soln_9THC_m1_4.mol2</b>	<b>74,1691</b>	<b>6,1293</b>
gold_soln_9THC_m1_2.mol2	72,1104	6,0214
gold_soln_9THC_m1_6.mol2	71,0935	6,0835
gold_soln_9THC_m1_1.mol2	66,6288	6,2217
gold_soln_9THC_m1_5.mol2	66,5518	6,1245
gold_soln_9THC_m1_3.mol2	66,3646	6,2408

SOLUÇÃO	GOLD Score Fitness	GOLD Referência RMSD
gold_soln_9THC_m1_8.mol2	66,3306	6,3224
gold_soln_9THC_m1_10.mol2	66,0466	6,2990
gold_soln_9THC_m1_9.mol2	65,9239	6,1810
gold_soln_9THC_m1_7.mol2	65,8254	6,2985

Fonte: Autor.

**Figura 19:** Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao  $\Delta^9$ -THC disposto na proteína do receptor canabinóide CB1.



Fonte: autor.

Das interferências/conflitos (*clash*) dos átomos da molécula ligante ao receptor e dos contatos (*contact*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, geramos o *overlap* do receptor CB1 com o ligante endógeno capturado da plataforma PDB (8D0) e do CB1 docado com o  $\Delta^9$ -THC elaboramos a Tabela 9 que lista a quantidade de contatos e interferências. Também apuramos as ligações de hidrogênio realizadas pelo ligante e transcrevemos na Tabela 10.

**Tabela 9:** sobreposição (*Overlap*) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB1 em comparação com o ligante  $\Delta^9$ -THC e o receptor CB1.

	Contatos ( <i>contact</i> ): Padrão -0,4 Å e Tolerância 0,0 Å		Conflitos/Interferência ( <i>clash</i> ): Padrão 0,6 Å e Tolerância 0,4 Å	
	Quantidade	Intervalo (Å)	Quantidade	Intervalo (Å)
CB1 - ligante endógeno - 8D0 (PDB)	61	-0,376877 a 0,154445	0	-
$\Delta^9$ -THC	110	-396937 a 0,584674	0	-

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

**Tabela 10:** Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB1 e o  $\Delta^9$ -THC - CB1 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).

Doador	Receptor	Hidrogênio	Distância (Å) Doador-Receptor	Distância (Å) Doador-Hidrogênio
8D0 (PDB) – CB1				
TYR 275.R OH	8D0 501.R S1	<i>no hydrogen</i>	3.905	N/A
8D0 501.R O2	HIS 178.R NE2	<i>no hydrogen</i>	3.186	N/A
$\Delta^9$ -THC - CB1				
-	-	-	-	-

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

### 6.1.3 Docking molecular - receptor CB1 e canabidiol CBD

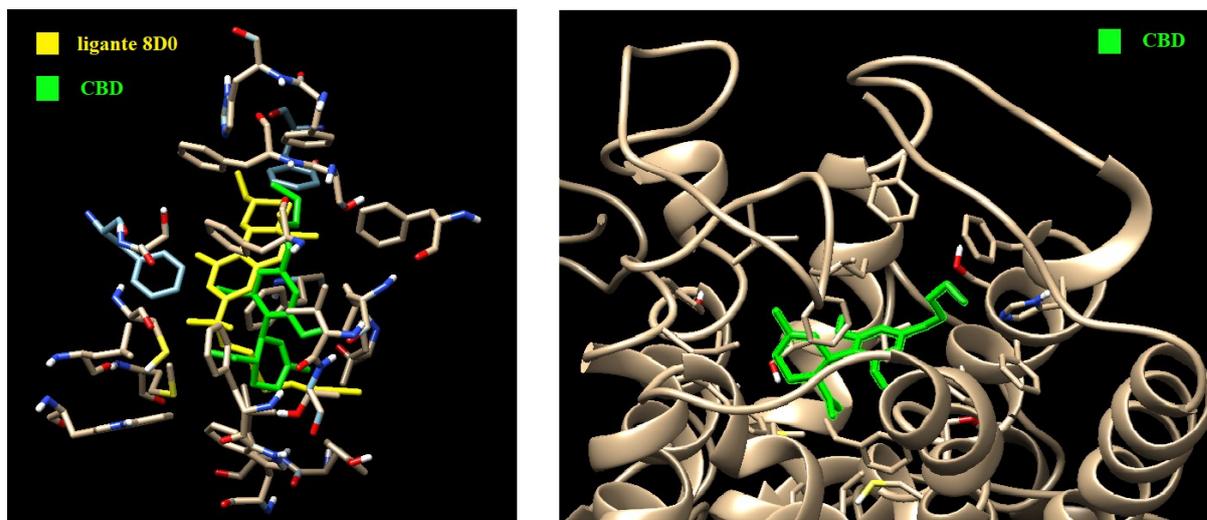
Para o CBD e receptor CB1 as soluções geradas pelo GOLD constam da Tabela 11. A conformação contida no arquivo “gold\_soln\_CBDnew\_m1\_2.mol2” é, teoricamente, a mais ajustada ao receptor. Realizamos uma verificação visual pelo software Chimera da disposição espacial contida no arquivo “gold\_soln\_CBDnew\_m1\_2.mol2” sobreposta ao ligante original para confirmação da semelhança de ambos os ligantes, que está mostrada na Figura 20.

**Tabela 11:** Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante CBD e o receptor CB1.

SOLUÇÃO	GOLD Score Fitness	GOLD Referência RMSD
<b>gold_soln_CBDnew_m1_2.mol2</b>	<b>75,3076</b>	<b>6,2671</b>
gold_soln_CBDnew_m1_5.mol2	71,0959	6,5881
gold_soln_CBDnew_m1_8.mol2	71,0684	6,5014
gold_soln_CBDnew_m1_1.mol2	70,9533	6,5831
gold_soln_CBDnew_m1_6.mol2	70,8804	6,5.951
gold_soln_CBDnew_m1_9.mol2	70,4592	6,6172
gold_soln_CBDnew_m1_7.mol2	70,4429	6,6143
gold_soln_CBDnew_m1_10.mol2	70,0095	6,6287
gold_soln_CBDnew_m1_4.mol2	69,7926	6,3982
gold_soln_CBDnew_m1_3.mol2	68,4505	6,4281

Fonte: Autor.

**Figura 20:** Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao CBD disposto na proteína do receptor canabinóide CB1.



Fonte: autor.

Das interferências/conflitos (*clash*) dos átomos da molécula ligante ao receptor e dos contatos (*contact*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, geramos o *overlap* do receptor CB1 com o ligante endógeno capturado da plataforma PDB (8D0) e do CB1 docado com o CBD e elaboramos a Tabela 12, que lista a quantidade de contatos e interferências. Também apuramos as ligações de hidrogênio realizadas pelo ligante, calculando-se com flexibilização de até 0,4 Å e 20° e transcrevemos na Tabela 13.

**Tabela 12:** sobreposição (*Overlap*) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB1 em comparação com o ligante CBD e o receptor CB1.

	Contatos ( <i>contact</i> ): Padrão -0,4 Å e Tolerância 0,0 Å		Conflitos/Interferência ( <i>clash</i> ): Padrão 0,6 Å e Tolerância 0,4 Å	
	Quantidade	Intervalo (Å)	Quantidade	Intervalo (Å)
CB1 - ligante endógeno - 8D0 (PDB)	61	-0,376877 a 0,154445	0	-
CBD	126	-0,390227 a 0,58352	0	-

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

**Tabela 13:** Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB1 e o CBD - CB1 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).

Doador	Receptor	Hidrogênio	Distância (Å) Doador-Receptor	Distância (Å) Doador-Hidrogênio
8D0 (PDB) – CB1				
TYR 275.R OH	8D0 501.R S1	<i>no hydrogen</i>	3.905	N/A
8D0 501.R O2	HIS 178.R NE2	<i>no hydrogen</i>	3.186	N/A

CBD - CB1				
UNK 1.het O	LEU 193.R O	UNK 1.het H	2.775	1.914

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

## 6.2 Docking molecular - receptor CB2

Assim como para a proteína CB1, foi realizado o *docking* molecular com as moléculas  $\Delta^9$ -THC,  $\Delta^8$ -THC e CBD para o neuro receptor CB2, encontrado em células periféricas, principalmente no Sistema Imunológico, onde foram propostos dez arquivos de possíveis soluções sendo detalhada a conformação com maior Score Fitness (pontuação de aptidão), destacado em vermelho nas Tabelas 14, 17 e 20 referentes aos valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD, nominadas pela ordem de saída do software, mas classificadas em função do *Score Fitness* (pontuação de aptidão) e, conforme verificado no arquivo “*bestranking.lst*” gerado pelo GOLD, que traz a indicação da simulação da conformação mais próxima do ligante original da molécula.

### 6.2.1 Docking molecular - receptor CB2 e canabinóide $\Delta^8$ -THC

Para o canabinóide  $\Delta^8$ -THC e receptor CB2 as soluções geradas pelo GOLD constam da Tabela 14. A conformação contida no arquivo “gold\_soln\_8THC\_m1\_7.mol2” é, teoricamente, a mais ajustada ao receptor. Realizamos uma verificação visual pelo software Chimera da disposição espacial contida no “gold\_soln\_8THC\_m1\_7.mol2” sobreposta ao ligante original para confirmação da semelhança de ambos os ligantes, que está mostrada na Figura 21.

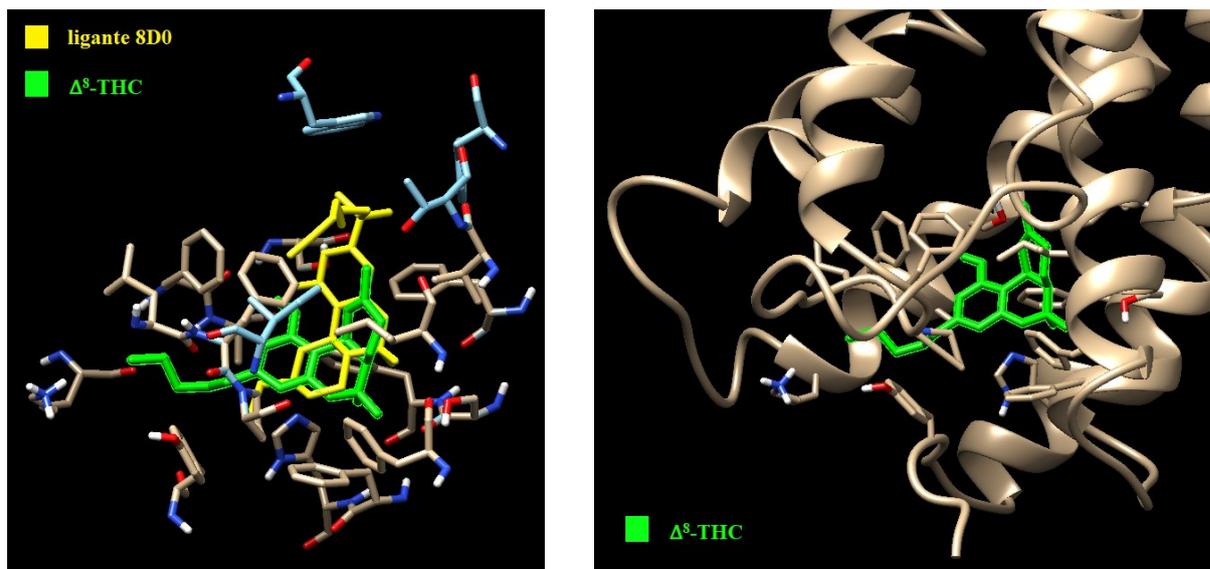
**Tabela 14:** Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante  $\Delta^8$ -THC e o CB2.

SOLUÇÃO	GOLD Score Fitness	GOLD Referência RMSD
<b>gold_soln_8THC_m1_7.mol2</b>	<b>75,1289</b>	<b>6,6688</b>
gold_soln_8THC_m1_8.mol2	75,1232	6,6582
gold_soln_8THC_m1_1.mol2	75,1155	6,6641
gold_soln_8THC_m1_6.mol2	75,0115	6,6721
gold_soln_8THC_m1_10.mol2	74,9450	6,6469
gold_soln_8THC_m1_2.mol2	74,7887	6,6588

SOLUÇÃO	GOLD Score Fitness	GOLD Referência RMSD
gold_soln_8THC_m1_4.mol2	74,7042	6,6633
gold_soln_8THC_m1_3.mol2	74,6306	6,6538
gold_soln_8THC_m1_5.mol2	74,2533	6,6692
gold_soln_8THC_m1_9.mol2	74,1438	6,6630

Fonte: Autor.

**Figura 21:** Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao  $\Delta^8$ -THC disposto na proteína do receptor canabinóide CB2.



Fonte: autor.

Das interferências/conflitos (*clash*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, e dos contatos (*contact*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, geramos o *overlap* do receptor CB2 com o ligante endógeno capturado da plataforma PDB (8D0) e do CB2 docado com o  $\Delta^8$ -THC e elaboramos a Tabela 15, que lista a quantidade de contatos e interferências. Também apuramos as ligações de hidrogênio realizada pelo ligante, e transcrevemos na Tabela 16.

**Tabela 15:** sobreposição (*Overlap*) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB2 em comparação com o ligante  $\Delta^8$ -THC e o receptor CB2.

	Contatos ( <i>contact</i> ): Padrão -0,4 Å e Tolerância 0,0 Å		Conflitos/Interferência ( <i>clash</i> ): Padrão 0,6 Å e Tolerância 0,4 Å	
	Quantidade	Intervalo (Å)	Quantidade	Intervalo (Å)
CB2 - ligante endógeno - 8D0 (PDB)	72	-0,394642 a 0,187087	0	-
$\Delta^8$ -THC	113	-0,397605 a 0,520801	0	-

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

**Tabela 16:** Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB2 e o  $\Delta^8$ -THC – CB2 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).

Doador	Receptor	Hidrogênio	Distância (Å) Doador-Receptor	Distância (Å) Doador-Hidrogênio
8D0 (PBG) – CB1				
SER 285.R OG	8D0 401.R O3	<i>no hydrogen</i>	3.072	N/A
$\Delta^8$ -THC – CB2				
-	-	-	-	-

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

### 6.2.2 Docking molecular - receptor CB2 e canabinóide $\Delta^9$ -THC

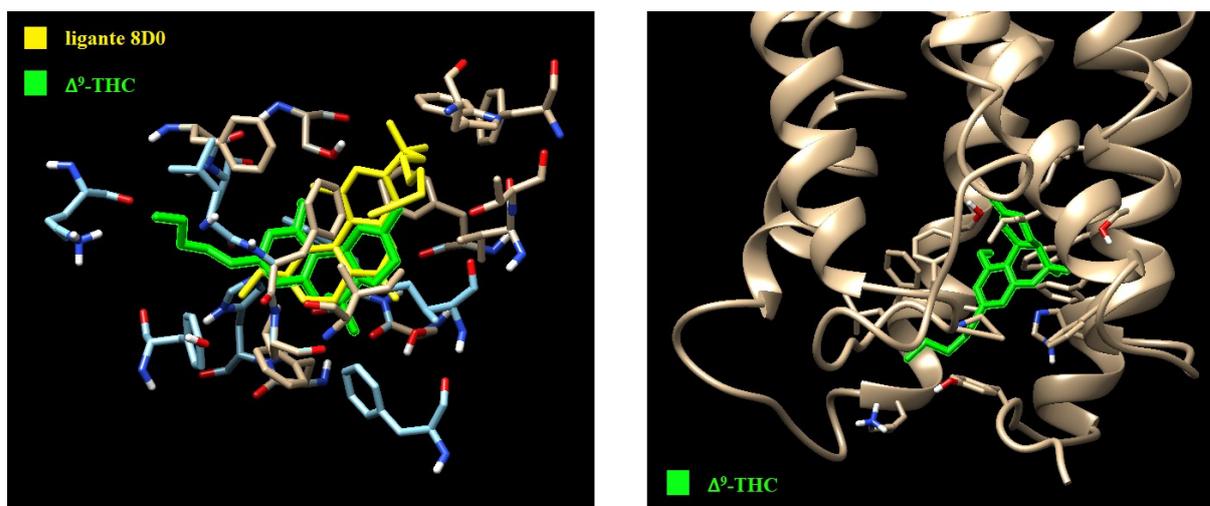
Para o canabinóide  $\Delta^9$ -THC e receptor CB2 as soluções geradas pelo GOLD constam da Tabela 17. A conformação contida no arquivo “gold\_soln\_9THC\_m1\_9.mol2” é, teoricamente a mais ajustada ao receptor. Realizamos uma verificação visual pelo software Chimera da disposição espacial contida no “gold\_soln\_9THC\_m1\_9.mol2” sobreposta ao ligante original para confirmação da semelhança de ambos os ligantes, que está mostrada na Figura 22.

**Tabela 17:** Valores de pontuação GOLD Score Fitness das soluções propostas pelo GOLD para o ligante  $\Delta^9$ -THC e o CB2.

SOLUÇÃO	GOLD Score Fitness	GOLD Referência RMSD
<b>gold_soln_9THC_m1_9.mol2</b>	<b>74,9720</b>	<b>6,6714</b>
gold_soln_9THC_m1_3.mol2	74,8935	6,6586
gold_soln_9THC_m1_10.mol2	74,8918	6,6493
gold_soln_9THC_m1_5.mol2	74,8042	6,6773
gold_soln_9THC_m1_4.mol2	74,7791	6,6705
gold_soln_9THC_m1_7.mol2	74,5930	6,6498
gold_soln_9THC_m1_6.mol2	73,9244	6,6711
gold_soln_9THC_m1_1.mol2	73,8325	6,6590
gold_soln_9THC_m1_2.mol2	73,6229	6,6729
gold_soln_9THC_m1_8.mol2	73,3975	6,6700

Fonte: Autor.

**Figura 22:** Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao  $\Delta^9$ -THC disposto na proteína do receptor canabinóide CB2.



Fonte: autor.

Das interferências/conflitos (*clash*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, e dos contatos (*contact*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, geramos o *overlap* do receptor CB2 com o ligante endógeno capturado da plataforma PDB (8D0) e do CB2 docado com o  $\Delta^9$ -THC e elaboramos a Tabela 18, que lista a quantidade de contatos e interferência. Também apuramos as ligações de hidrogênio realizada pelo ligante, calculando-se com flexibilização de até 0,4 Å e 20° e transcrevemos na Tabela 19.

**Tabela 18:** sobreposição (*Overlap*) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB2 em comparação com o ligante  $\Delta^9$ -THC e o receptor CB2.

	Contatos ( <i>contact</i> ): Padrão -0,4 Å e Tolerância 0,0 Å		Conflitos/Interferência ( <i>clash</i> ): Padrão 0,6 Å e Tolerância 0,4 Å	
	Quantidade	Intervalo (Å)	Quantidade	Intervalo (Å)
CB2 - ligante endógeno - 8D0 (PDB)	72	-0,394642 a 0,187087	0	-
$\Delta^9$ -THC	121	-0,383994 a 0,636313	0	-

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

**Tabela 19:** Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB2 e o  $\Delta^9$ -THC – CB2 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).

Doador	Receptor	Hidrogênio	Distância (Å) Doador-Receptor	Distância (Å) Doador-Hidrogênio
8D0 (PBG) – CB1				
SER 285.R OG	8D0 401.R O3	<i>no hydrogen</i>	3.072	N/A
$\Delta^9$ -THC – CB2				

-	-	-	-	-
---	---	---	---	---

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

### 6.2.3 Docking molecular - receptor CB2 e canabinóide CBD

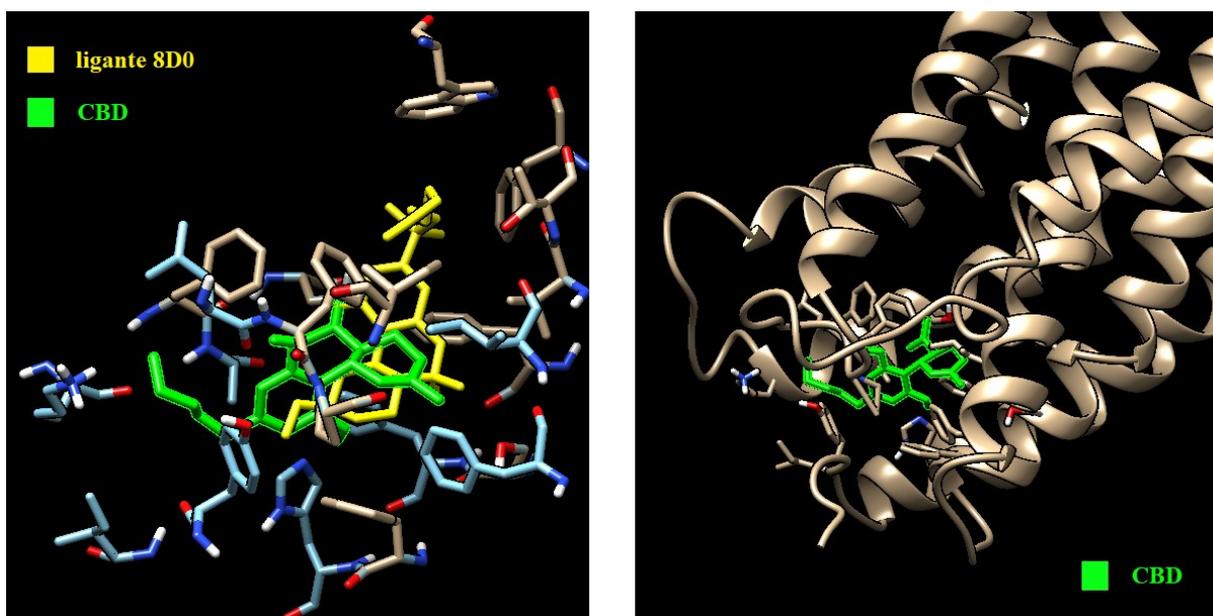
Para o canabinóide CBD e receptor CB2 as soluções geradas pelo GOLD constam da Tabela 20. A conformação contida no arquivo “gold\_soln\_CBDnew\_m1\_7.mol2” é, teoricamente, a mais ajustada ao receptor. Realizamos uma verificação visual pelo software Chimera das conformação do arquivo “gold\_soln\_CBDnew\_m1\_7.mol2” sobreposta ao ligante original para confirmação da semelhança de ambos os ligantes, que está mostrada na Figura 23.

**Tabela 20:** Valores de pontuação *GOLD Score Fitness* das soluções propostas pelo GOLD para o ligante CBD e o receptor CB2.

SOLUÇÃO	GOLD Score Fitness	GOLD Referência RMSD
<b>gold_soln_CBDnew_m1_7.mol2</b>	<b>72,8669</b>	<b>9,3787</b>
gold_soln_CBDnew_m1_4.mol2	71,5015	5,2380
gold_soln_CBDnew_m1_3.mol2	71,3266	5,0859
gold_soln_CBDnew_m1_8.mol2	71,0659	5,0433
gold_soln_CBDnew_m1_2.mol2	70,0779	5,2766
gold_soln_CBDnew_m1_5.mol2	69,6193	4,6795
gold_soln_CBDnew_m1_6.mol2	69,3835	9,7705
gold_soln_CBDnew_m1_10.mol2	69,1220	4,7632
gold_soln_CBDnew_m1_1.mol2	66,1645	9,1098
gold_soln_CBDnew_m1_9.mol2	65,3066	8,9959

Fonte: Autor.

**Figura 23:** Sobreposição do ligantes 8D0 (RCSB PDB) em sobreposição ao CBD disposto na proteína do receptor canabinóide CB2.



Fonte: autor.

Das interferências/conflitos (*clash*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, e dos contatos (*contact*) dos átomos da molécula ligante ao receptor, geramos o *overlap* do receptor CB2 com o ligante endógeno capturado da plataforma PDB (8D0) e do CB2 docado com o CBD e elaboramos a Tabela 21, que lista a quantidade de contatos e interferências. Também apuramos as ligações de hidrogênio realizada pelo ligante e transcrevemos na Tabela 22.

**Tabela 21:** sobreposição (*Overlap*) das ligações formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) e o CB2 em comparação com o ligante CBD e o receptor CB2.

	Contatos ( <i>contact</i> ): Padrão -0,4 Å e Tolerância 0,0 Å		Conflitos/Interferência ( <i>clash</i> ): Padrão 0,6 Å e Tolerância 0,4 Å	
	Quantidade	Intervalo (Å)	Quantidade	Intervalo (Å)
CB2 - ligante endógeno - 8D0 (PDB)	72	-0,394642 a 0,187087	0	-
CBD	112	-0,391599 a 0,962978	5	0,607214 a 0,962978

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

**Tabela 22:** Ligações de hidrogênio formadas entre o ligante endógeno - 8D0 (PDB) – CB2 e o CBD – CB2 (flexibilização de até 0,4 Å e 20°).

Doador	Receptor	Hidrogênio	Distância (Å) Doador-Receptor	Distância (Å) Doador-Hidrogênio
8D0 (PBG) – CB1				

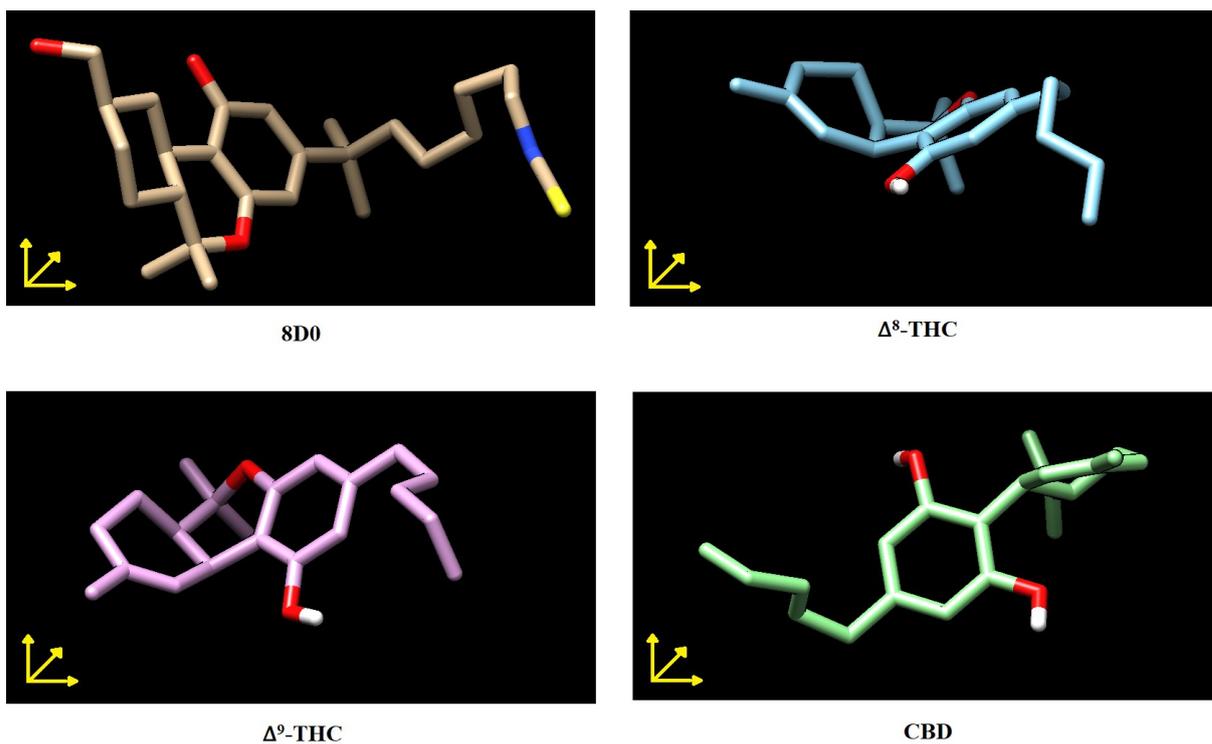
SER 285.R OG	8D0 401.R O3	no hydrogen	3.072	N/A
CBD – CB2				
UNK 1.het O	HIS 95.R NE2	UNK 1.het H	3,030	2,112
UNK 1.het O	LEU 182.R O	UNK 1.het H	2,679	1,752

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

### 6.3 Análise do *molecular Docking*

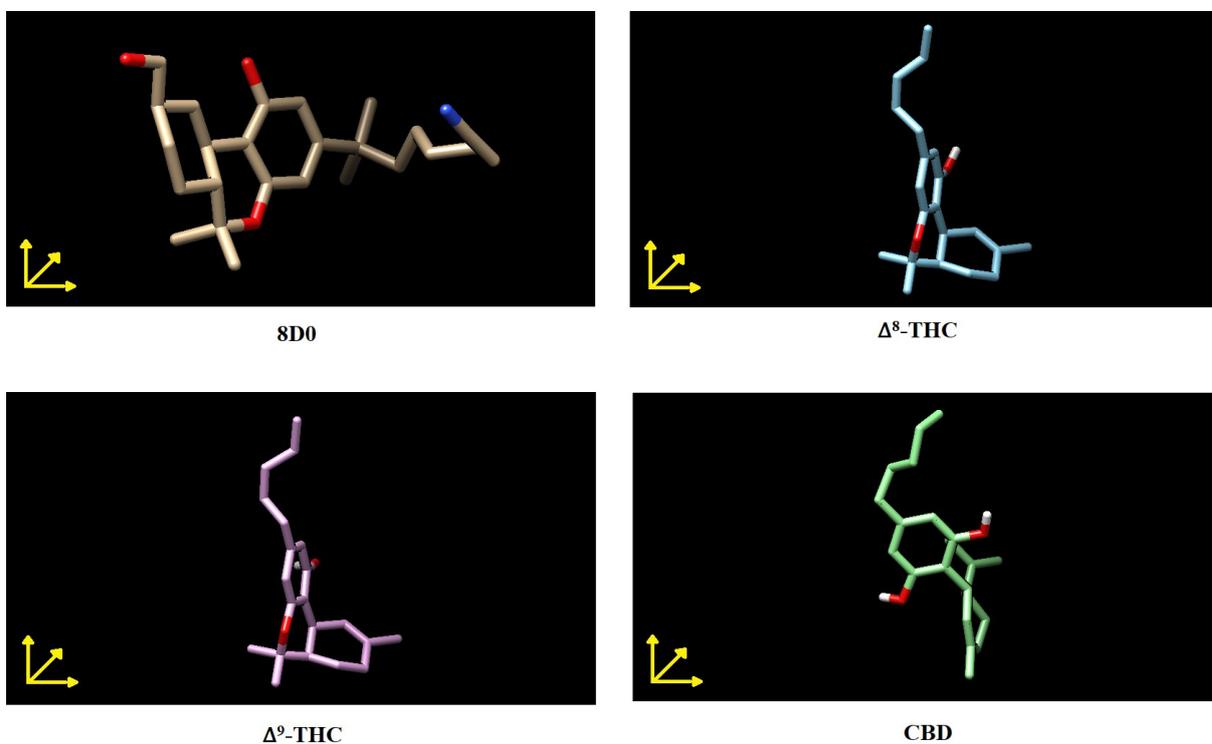
Para a proteína do receptor canabinóide CB1 verifica-se que as soluções propostas no *docking* apresentam a disposição espacial semelhante para o  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC, e para o ligante endocanabinóide 8D0, enquanto o CBD apresenta conformações com o radical pentil em oposição ao grupo da cadeia cíclica em comparação aos demais ligantes, como pode ser visto na Figura 24. Porém, para o receptor canabinóide CB2, as soluções propostas no *docking*, apresentam disposição espacial similar para os três canabinóides exógenos ( $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC e CBD), enquanto para o ligante 8D0, apresenta disposição espacial na horizontal quando comparado com os canabinóides exógenos, que se apresentam na vertical, como pode ser visto na Figura 25. Para ambos os receptores, CB1 e CB2, se tem todos os ligantes no mesmo plano quando sobrepostos na proteína. Com diferentes disposições dos endocanabinóides no espaço dentro do sítio ativo da proteína, teremos diferentes interações com os aminoácidos que formam seu sítio, dando-lhe diferentes propriedades, abordagem que não foi explorada neste trabalho, devido à complexidade desta discussão.

**Figura 24:** Disposição espacial dos ligantes canabinóides no receptor CB1.



Fonte: autor.

**Figura 25:** Disposição espacial dos ligantes canabinóides no receptor CB2.



Fonte: autor.

A atividade biológica dos compostos que interagem com os receptores CB1 e CB2 podem ser analisadas em termos de constante de dissociação do inibidor em sua forma

logarítmica (pKi), que podem ser capturadas em bancos de dados de biomoléculas, como o ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), NCBI Genome (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/>), GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) que reúnem dados químicos, de bioatividade e de genoma para auxiliar na elaboração de novos medicamentos e medicamentos mais eficazes a partir desta informações.

Pode-se realizar uma avaliação dos descritores moleculares extraídos dos cálculos de otimização e frequência da geometria, mostrados na Tabela 2, onde observamos que a energia do orbital LUMO do CBD é 67% menor que a energia do  $\Delta^9$ -THC, enquanto esta diferença para o orbital HOMO do CBD é 2,71% maior que a energia do  $\Delta^9$ -THC. A diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO pode sinalizar a reatividade da molécula. Calculando-se a variação entre a energia LUMO e HOMO para os receptores exógenos chegamos aos valores da Tabela 23 e sugere que o CBD é minimamente mais propício a realização de ligações que o  $\Delta^9$ -THC, uma vez que sua variação de energia foi menor.

**Tabela 23:** Variação entre energia dos orbitais HOMO e LUMO do CBD e  $\Delta^9$ -THC.

PROPRIEDADE	CBD	$\Delta^9$ -THC
Orbital HOMO (eV)	-0,20674	-0,20113
Orbital LUMO (eV)	0,00658	0,00981
$\Delta$ (HOMO-LUMO) (Ev)	-0,21332	-0,21094

Fonte: Autor: gerado a partir do Chimera.

Essas propriedades elencadas podem se relacionar com os resultados destacados na docagem molecular dos canabinoides com os receptores CB1 e CB2. Observa-se que a pontuação RMSD no *redocking* é expressivamente menor para os ligantes endógeno 8D0 que no *docking* para os ligantes exógenos  $\Delta^9$ -THC e CBD com os receptores CB1 e CB2. Isso demonstra que os ligantes exógenos requerem mais energia para se ligar ao receptor do que os endógenos, o que desfavorece o  $\Delta^9$ -THC e o CBD. Sabemos que a quantidade de energia requerida para que um ligante se conecte com o alvo molecular reflete na atividade biológica desta molécula, pois quanto mais fácil for a interação entre o composto e o alvo, ou seja, quanto mais estável for o complexo formado, menor será a energia necessária para que esta interação ocorra (BARROS, 2015).

Sabe-se da literatura que o CBD possui maior reatividade com o receptor CB2 ao receptor CB1 e analisando os resultados da quantidade de ligações de hidrogênio formadas entre os ligantes endógenos e exógenos, percebemos que o CBD realiza três ligações de

hidrogênio ao parâmetro de flexibilização de até 0,4 Å e 20°, enquanto os demais não as realizam. Vale esclarecer que aumentando a flexibilização das ligações de hidrogênio são visualizadas outras ligações de hidrogênio pelo Chimera, porém optamos por uma flexibilização não muito alta, condizente com o que se vê na literatura (UCSF CHIMERA, 2008; UCSF CHIMERA, 2014).

Em continuidade a este trabalho, pode-se aprofundar no estudo dos descritores moleculares, extraídos dos cálculos de otimização da geometria e frequências vibracionais como a energia da molécula, energia no ponto zero, polarizabilidade isotrópica, momento dipolo final, energias de orbitais de fronteira HOMO e LUMO e forças intermoleculares (forças de Van der Waals, ligações de hidrogênio), a exemplo de trabalhos como de Chiari (2021), Pereira Junior (2013) e Ribeiro (2014), realizados em pesquisas de mestrado e doutorado.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esse trabalho foi possível, realizar um estudo teórico dos compostos canabinóides e da planta *cannabis sativa* e através de métodos computacionais, verificar as características físico-químicas dos canabinóides bem como a maneira como esses compostos interagem com os receptores CB1 e CB2.

Verificamos que apesar de possuir mais de 400 substâncias, sendo em torno de 60 canabinóides, a *cannabis sativa*, até onde se sabe, se destaca por dois canabinóides com maior potencial terapêutico, o CBD por ser o único canabinóide sem propriedades psicotrópicas e o  $\Delta^9$ -THC, por interagir mais intensamente com o receptor CB1, presente no SNC e que interfere em atividades cognitivas. As propriedades físico-químicas relacionam-se com as propriedades biológicas dos canabinóides, pois elas vão ditar as condições em que ocorrerão interações intermoleculares entre os átomos mais eletronegativos dos canabinóides e os aminoácidos dos receptores CB1 e CB2.

Foi possível ainda com este trabalho a realização dos cálculos de algumas das propriedades físico-químicas do CBD, do  $\Delta^8$ -THC e do  $\Delta^9$ -THC (mesmo que o objetivo fosse apenas o CBD), com o uso de ferramentas da química computacional, como a otimização de moléculas e docagem molecular (no inglês *molecular docking*), permitindo um paralelo entre estas propriedades e a interação destes canabinóides e seus receptores CB1 e CB2. Já para a definição das propriedades terapêuticas associadas ao tratamento com CBD, foi possível através da revisão bibliográfica, onde já se sabe que o óleo de CBD pode ser utilizado para tratamento da ansiedade e dos efeitos psicotomiméticos causados pelo  $\Delta^9$ -THC (comprometimento da memória, apatia, desmotivação, crises alucinógenas, pânico, convicções delirantes etc.), e ainda apresenta efeitos ansiolíticos, antipsicóticos, analgésico para dor crônica, auxilia no combate a dependência do tabagismo e opioides, insônia, epilepsia, esquizofrenia, entre outros.

Após revisão bibliográfica sobre o tema *Cannabis Sativa* e química computacional foram plotadas e otimizadas as moléculas  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC e CBD. Com as moléculas dos receptores canabinóides CB1 e CB2, realizamos o *docking* molecular. A partir do *docking* molecular foram realizadas comparações de modelagem e algumas de suas propriedades que permitiram notar que a molécula é sutilmente mais estável que a molécula de  $\Delta^9$ -THC, pois apresenta menor energia eletrônica.

Dos cálculos realizados observou-se no *redocking*, pela pontuação RMSD, que  $\Delta^9$ -THC e o CBD requerem mais energia para se ligarem receptor CB1 e CB2, quando comparado ao ligante natural dos receptores (8D0), o que nos sugere que a geometria das moléculas do  $\Delta^9$ -THC e do CBD desfavorece essa ligação em relação ao ligante endógeno, o que pode colaborar para explicar sua potência 100 vezes maior do  $\Delta^9$ -THC à anandamida, além de seu maior tempo de permanência no organismo.

O cálculo da diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO pode, em muitos casos, sinalizar a reatividade da molécula. O valor apurado na diferença de energia destes orbitais sugere que o CBD tem 10% menos energia que o  $\Delta^9$ -THC, o que deveria propiciar maior afinidade para ligações do CBD aos receptores que o  $\Delta^9$ -THC, fato que se opõe aos dados experimentais, visto que se sabe que o CBD tem menor afinidade aos receptores CB1 e CB2 que o  $\Delta^9$ -THC.

Há átomos de oxigênio presentes em todos os receptores, mas do estudo computacional, adotando-se o parâmetro de flexibilização de 0,4 Å e 20°, apenas o CBD realiza ligações de hidrogênio, sendo uma entre o hidrogênio do CBD e o oxigênio do aminoácido LEU.193.R do receptor CB1 e outras duas entre o hidrogênio do CBD e os átomos de nitrogênio do aminoácido HIS.95.R e o átomo de oxigênio do aminoácido LEU.182.R, ambos do receptor CB2, o que mais uma vez demonstra um comportamento destoante da prática experimental, já que as pontes de hidrogênio são forças intermoleculares intensas, o que sugere prover maior afinidade entre os ligantes, o que deveria trazer maior afinidade entre o CBD e os receptores CB1 e CB2 e não com o  $\Delta^9$ -THC.

Dos resultados apurados, abre-se um norte para aprofundarmos na pesquisa sobre as propriedades físico-químicas e o comportamento biológico dos ligantes canabinóides CBD e  $\Delta^9$ -THC, pois tais propriedades sinalizam a afinidade do CBD e não do  $\Delta^9$ -THC aos receptores canabinóides CB1 e CB2, o que pode nos sugerir que o comportamento biológico causados por estes ligantes esteja mais associado às reações que ocorrem após a ligação receptor-ligante, que a sua afinidade de ligação, ou mesmo indiciar a existência de outro receptor endocanabinóide, como já se suspeita em estudos mais avançados.

Este trabalho, permitiu a construção do conhecimento pessoal do autor sob dois vieses: o primeiro sobre o potencial terapêutico da *Cannabis Sativa* propriamente dito e o segundo sobre a química computacional, temas que se tinha-se pouco ou nenhum conhecimento, mas que despertou um desejo ainda maior pela Ciência. Portanto finalizo concluindo que talvez a

maior vitória deste trabalho, foi o norte dado à Ciência, pelo qual vale-se ousar, assim como a curva, que um dia pode ter sido uma reta que ousou.

## REFERÊNCIAS

- ATKINS, Peter; PAULA, Júlio de. **Físico-Química**. Volume 1. Rio de Janeiro. LTC: 2014a.
- ATKINS, Peter; PAULA, Júlio de; FRIEDMAN, Ronald. **Physical Chemistry: Quanta, matter, and change**. 2. ed. New York: W. H. Feeman and Company, 2014b.
- BARROS, Maria Estér de Sá Barreto. **Estudos de Docking Molecular, Síntese e Atividade Biológica de Análogos da (-)-Massoialactona e da Combretastatina A-4**. 2015. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.
- BURKE, Kieron. Perspective on density functional theory. **The Journal Of Chemical Physics**. v. 136, n. 15, p. 150901. 2012. Disponível em: <https://aip.scitation.org/doi/pdf/10.1063/1.4704546>. Acesso em: 20 fev. 2022.
- CALIXTO, Paulo Henrique Matayoshi. Aspectos gerais sobre a modelagem comparativa de proteínas. **Revista Ciência Equatorial**; v. 3, n. 1, 2013. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/cienciaequatorial/article/download/700/504>. Acesso em: 30 abr. 2022.
- CARMO, Juliana dos Santos. **Avaliação de segurança toxicológica do extrato medicinal de cannabis utilizado no tratamento da epilepsia: aspecto regulatório**. Rio de Janeiro, 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.
- CASTRO, Luiz Henrique Almeida. **Sistema endocanabinóide: conceitos, história e possibilidades terapêuticas**. Dourados: 2018. Neurociências em Debate. Disponível em: <http://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/4365>. Acesso em: 08 ago. 2021.
- CHIARI, Laise Pellegrini Alencar. **Estudos teóricos de compostos canabinoides e suas interações com os receptores CB1 e CB2**. 2021. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo. São Carlos, 2021.
- COHEN, Aron J.; MORI-SANCHEZ, Paula; YANG, Weitao. Challenges for Density Functional Theory. **Chemical Reviews**; v. 112, n. 1, p. 289-320, 2012. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/cr200107z>. Acesso em: 20 fev. 2022.
- FRIESNER R.A., Beachy M.D. Current Opinion Structure Biology, 1998, 8, 257-262.
- GANJA TALKS. **Você sabe como é feito o óleo de CBD?** São Paulo: 2021. Disponível em: <https://ganjatalks.com/2021/09/26/voce-sabe-como-e-feito-o-oleo-de-cbd/>. Acesso em: 13 fev. 2022.
- GAUSSIAN, Inc. **Gauss View 6**. Wallingford, CT USA: 2022. Disponível em: <https://gaussian.com/gaussview6/>. Acesso em: 19 mar. 2022.
- HONÓRIO, Káthia Maria; ARROIO, Agnaldo; SILVA, Albérico Borges Ferreira da. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta *cannabis sativa***. São Paulo: 2006. Química Nova. V. 29, n. 2, p. 318-325.

JONES G.; Willett P.; Glen R. C. Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation. **Journal of Molecular Biology**, 1995, v. 245, p. 43-53.

JONES G., Willett P.; Glen R. C.; Leach A. R.; Taylor R.. Development and Validation of a Genetic Algorithm for Flexible Docking. **Journal of Molecular Biology**, 1997, v. 267, p. 727-748.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G.. **Physical Review B**, n. 37, v. 785, 1988.

LI, Xiaoting; *et al.* **Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2**. Shanghai: 2019. Cell. V. 176, p. 459-467. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.011>. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(18\)31625-8.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(18)31625-8.pdf). Acesso em: 01 ago. 2021.

LILL M. A. Biochemistry 2011, 50, 6157–6169.

MARQUES, Miguél A. L., BOTTI, Silvana. O que é e para que serve a teoria dos funcionais da densidade? Coimbra: 2006. **Rev. Gazeta de Física**, vol. 29, fasc. 4.

MEISSNER, Hannah; CASCELLA, Marco. **Cannabidiol (CBD)**. Flórida: 2021. PubMed. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556048/?report=printable>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MENDONÇA, Alzino Furtado de; ROCHA, Cláudia Regina Ribeiro; NUNES, Heliane Prudente. **Trabalhos acadêmicos: planejamento, execução e avaliação**. Goiânia: Faculdade Alves Faria, 2008.

MENG, X. Y., ZHANG, H. X., MEZEI, M.; CUI, M. **Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery**. Current Computer-Aided Drug Design, v. 7, p. 146-157, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21534921/>. Acesso em: 30 abr. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução da diretoria colegiada: RDC N° 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, edição 239, p. 194, 11 dezembro 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em: 27 de jun. 2021.

MORAIS, Carlos Eduardo; SILVA, Everson pereira da; LIMA, Rosa Silva. **O uso do canabidiol como medicamento no Brasil para tratar doenças crônicas**. Rio Grande do Sul: 2021. Pubsáude, v. 5, n. 087. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsau5.a087>. Disponível em: [https://pubsauce.com.br/wp-content/uploads/2021/02/087-Uso-do-canabidiol-como-medicamento-no-Brasil-para-tratar-doencas-cronicas\\_em-correcao-1-20.01.21.pdf](https://pubsauce.com.br/wp-content/uploads/2021/02/087-Uso-do-canabidiol-como-medicamento-no-Brasil-para-tratar-doencas-cronicas_em-correcao-1-20.01.21.pdf). Acesso em: 27 jun. 2021.

MOREIRA, Fabrício de Araújo; CRIPPA, José Alexandre de Souza. **O sistema canabinoide endógeno**. São Paulo: 2009. UNIAD. Disponível em: [https://www.uniad.org.br/wp-content/uploads/2009/08/O\\_Sistema\\_Canabinoide\\_Endogeno.pdf](https://www.uniad.org.br/wp-content/uploads/2009/08/O_Sistema_Canabinoide_Endogeno.pdf). Acesso em 07 ago. 2021.

MORGON, Nelson Henrique. *Computação em química teórica: informações técnicas*. Campinas: 2001. **Revista Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 676-682. Disponível em: <http://submission.quimicanova.s bq.org.br/qn/qnol/2001/vol24n5/14.pdf?agreq=qu%C3%ADmica%20computacional&agrep=jbcs,qn,qnesc,qnint,rvq>. Acesso em: 23 jan. 2022.

MORGON, Nelson Henrique; CUSTÓDIO, Rogério. *Funções de base: o ajuste variacional*. Campinas: 2001. **Rev. Chemkeys**, n. 2, p. 1-11. Disponível em: <https://econtents.bc.unicamp.br/inpec/index.php/chemkeys/article/download/9636/5055/13909>. Acesso em: 20 mar. 2022.

MORREALE A.; MASERAS F.; IRIEPA I., GALVEZ E. Ligand-receptor interaction at the neural nicotinic acetylcholine binding site: a theoretical model. **Journal of Molecular Graphical Modeling**, 2002, v. 21, p. 111-118. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1093-3263\(02\)00124-9](https://doi.org/10.1016/S1093-3263(02)00124-9).

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger** [recurso eletrônico]. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

OLIVEIRA, Cadu. **Fibra e sementes da maconha podem fazer papel, corda, tecido e até óleo combustível**. São Paulo: 2019. Revista Carta Capital. Disponível em: <https://www.cartacapital.com.br/blogs/hempadao/fibra-e-sementes-da-maconha-podem-fazer-papel-corda-tecido-e-ate-oleo-combustivel/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

OLIVEIRA, Eduardo Spieler de. **Um algoritmo genético de chaves aleatórias viciadas para o problema de atracamento molecular**. 2016. Tese (Mestrado em Ciência da Computação) – Instituto de Informática, Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/150205/001008173.pdf?sequence=1>. Acesso em 26 fev. 2022.

OLIVEIRA, Natália Cruz; BITENCOURT, Rafael Mariano de. **Possibilidades futuras na terapêutica de diversas patologias utilizando compostos canabinóides**. São Paulo: 2021. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 7, n. 5, p. 12–28. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i5.1171>. Disponível em: <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/1171/506>. Acesso em: 27 jun. 2021.

ORTOLAN, Alexandre Osmar. **Apostila de práticas de química computacional**. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2014.

PEREIRA JUNIOR, Luiz Carlos. **Avaliação da administração oral do Canabidiol em voluntários saudáveis**. 2013. 86p. Tese (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

QUARESMA JUNIOR, Wolmer Dias. **ESSEX: Identificação de um aminoácido de interesse em sequências biológicas de origens diferentes**. 2019. 97 p. Tese (Mestrado em Engenharia da Computação) – Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2019.

RIBEIRO, Gabriela Ramos; *et al.* **Potencial uso terapêutico dos compostos canabinóides – canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol**. Vargem Grande Paulista: 2021. Research, Society

and Development, v. 10, n. 4. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13844>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13844>. Acesso em: 08 ago. 2021.

RIBEIRO, José Antônio Curral. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. 2014. 65 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

ROCHA, Sérgio Barbosa Ferreira. **Cannabis sativa L.**: Potencial de cultivo para fins medicinais e industriais no Brasil. Universidade Federal de Viçosa. 2019. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/capadr/apresentacoes-em-eventos/audiencias-publicas-2019/audiencia-publica-20-de-novembro-de-2019-ufv>. Acesso em 13 fev. 2022.

RCSB PDB. **About us**. 2012. Disponível em: <https://www.rcsb.org/pages/about-us/index>. Acesso em: 26 fev. 2022.

RCSB PDB. **6KPG: Cryo-EM structure of CBI-G protein complex**. 2020. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/6KPG>. Acesso em: 20 mar. 2022.

SÁ, Ézio Raul A. de; *et al.* Introdução a cálculos quânticos computacionais em sistemas iônicos e moleculares. Boa Vista: 2020. **RCT – Revista de Ciência e Tecnologia**, v. 6. Disponível em: <https://revista.ufr.br/rct/article/download/6416/3120>. Acesso em: 20 fev 2022.

SAITO, Viviane M et al. **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?** Belo Horizonte. UFMG: 2010. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dPP9G5tCc8NNkbBj6cbjcwk/?lang=pt#>. Acesso em 17 abr. 2022.

SECHAT. **Conheça o Delta-8 THC e saiba por que sua popularidade está aumentando**. São Paulo: 2021. Disponível em: <https://www.sechat.com.br/conheca-o-delta-8-thc-e-saiba-por-que-sua-popularidade-esta-aumentando/>. Acesso em: 12 mar 2022.

SECHAT. **O que é óleo de CBD: guia para iniciantes sobre extratos de canabidiol**. São Paulo: 2019. Disponível em: <https://www.sechat.com.br/o-que-e-oleo-de-cbd-guia-para-iniciantes-sobre-extratos-de-canabidiol/>. Acesso em: 13 mar 2022.

SM, Edições Ltda (org.). **Ser protagonista box: química, ensino médio volume único**. 1. ed. São Paulo: Edições SM, 2014.

UFRGS. **Docking molecular, triagem virtual e predição de toxicidade**. Porto Alegre: 2021. Disponível em: <http://web.iq.ufrgs.br/biolab/images/courses/qui2021/aulaspraticas/Roteiro-QF-Aula-Prtica-03---Docking-e-ADMETox.pdf>. Acesso em: 30 abr 2022.

UCSF CHIMERA. **Chimera tutorials: VDW radii**. Universit of California, San Francisco: 2008. Disponível em: <http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/docs/UsersGuide/midas/vdwradii.html>. Acesso em 02 abr. 2022.

UCSF CHIMERA. **Chimera tutorials: Find Clashes/Contacts**. Universit of California, San Francisco: 2014. Disponível em:

<http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/docs/ContributedSoftware/findclash/findclash.html>. Acesso em 02 abr. 2022.

VARGA, Bruna Musacchio. **Comparação dos processos de extração dos canabinoides da cannabis medicinal – revisão literária**. 2021. 47 p. Dissertação (TCC) – Universidade Federal do Pampa, Bagé: 2021. Disponível em: [https://dspace.unipampa.edu.br/bitstream/riu/5773/1/TCC\\_Bruna\\_Musacchio\\_Vargas\\_2021.pdf](https://dspace.unipampa.edu.br/bitstream/riu/5773/1/TCC_Bruna_Musacchio_Vargas_2021.pdf). Acesso em 20 mar. 2022.

VIEIRA, Lindicácia Soares; MARQUES, Ana Emília Formiga; SOUSA, Vagner Alexandre de. O uso de *Cannabis Sativa* para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura. Rio Branco: 2020. **Revista Scientia Naturalis**, v. 2, n. 2, p. 901-919. Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/SciNat/issue/view/181>. Acesso em: 13 fev. 2021.

ZUARD, Antônio Waldo. History of cannabis as a medicine: a review. São Paulo: 2005. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 2, p. 153-157. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZcwCkpVxkDVRdybmBGGd5NN/?lang=en>. Acesso em 07 ago 2021.