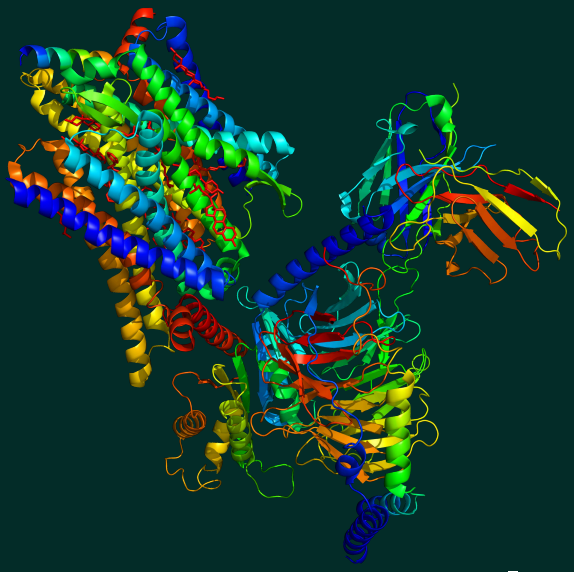


Ronaldo Alves

Biologia Computacional e Bioquímica Quântica dos Opioides

Comparação das Interações do Fentanil e da Morfina Ligados ao Receptor μ-Opioide

ALTA CULTURA

Ronaldo Alves

Biologia Computacional e Bioquímica Quântica dos Opioides

Comparação das Interações do Fentanil e da Morfina Ligados ao Receptor μ-Opioide

Alta Cultura

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A474b Alves, Ronaldo.
Biologia Computacional e Bioquímica Quântica dos Opioides: Comparação das Interações do Fentanil e da Morfina Ligados ao Receptor μ-Opioide / Ronaldo Alves. – 3. ed. – Fortaleza: Publicação Independente, 2026.

190 p. : il. ; 23 cm.

1. Biologia Computacional. 2. Bioquímica Quântica. 3. Opioides – Interações Intermoleculares. 4. Farmacologia Molecular. I. Título.

Publicação Independente
Edições: 1ª ed. (2024), 2ª ed. (2025), 3ª ed. (2026)
ISBN: 979-8-259-14495-8

© *2026 Ronaldo Alves*. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, distribuída ou transmitida por qualquer meio sem a autorização prévia por escrito do autor.

Escrita e Pesquisa: Ronaldo Alves
Revisão Científica: Ronaldo Alves
Diagramação e Capa: Ronaldo Alves

Sumário

Lista de abreviaturas vi

Lista de símbolos ix

Prefácio xviii

1 Introdução 1

1.1 Descoberta da Morfina e Receptores Opioides 1

1.2 Estrutura e Função dos Receptores Opioides . 2

1.3 Estruturas Cristalográficas dos Receptores Opioides 4

1.4 Morfina e Fentanil: Mecanismos de Ação e Efeitos Clínicos 5

1.5 Objetivos do Estudo 8

2 Metodologia 13

2.1 Coleta e Preparação dos Complexos 13

2.2 Docking Molecular 15

2.3 Dinâmica Molecular 17
2.4 Bioquímica Quântica 22
2.4.1 Energia de Interação 23
2.5 Análise das Interações não Covalentes dos Complexos μOR::MOR e μOR::FEN 26
2.5.1 Interações não Covalentes 27

3 Resultados **31**
3.1 Ancoragem Molecular 31
3.2 Dinâmica Molecular 36
3.2.1 RMSD e RMSF dos Complexos μOR::Morfina e μOR::Fentanil 36
3.2.2 Perfil Dinâmico das Ligações de Hidrogênio nos Complexos μOR::MOR e μOR::FEN 41
3.3 Bioquímica Quântica 42
3.3.1 Interações de Energia do Complexo μOR::MOR 44
3.3.2 Interações de Energia no Complexo μOR::FEN 47
3.4 Interações de Energia nos Complexos μOR::MOR e μOR::FEN 55
3.4.1 Regiões do μOR com Menores Energias de Interação 55
3.4.2 Mapeamento das Hélices da Transmembrana de Maior Ativação dos Complexos μOR::MOR e μOR::FEN 62
3.4.3 Energia de Interação dos Complexos μOR::MOR e μOR::FEN 67

4 Discussão **76**

5 Conclusão **89**

A Descrição Matemática e Física **92**
A.1 Ensemble NVT 92
A.2 Ensemble NPT 94
A.3 Termostato V–Rescale 95
A.4 Barostato de Parrinello–Rahman 97
A.5 Método de Ewald em Malha (PME) 99
A.5.1 Interações Eletrostáticas 100
A.5.2 Energia no Espaço Recíproco 101
A.5.3 Termo de Autoenergia 101
A.6 Dinâmica Molecular 103
A.6.1 Equações de Movimento de Newton . . 103
A.6.2 Métodos de Integração 104
A.6.3 Potenciais Interatômicos 105
A.7 Método Leapfrog 107
A.8 Teoria do Funcional da Densidade 109
A.8.1 Princípios Fundamentais do DFT . . . 110
A.8.2 Equações Essenciais do DFT 110
A.9 Aproximação de Gradiente Generalizado (GGA) 113
A.10 Correção de Dispersão Tkatchenko-Scheffler (TS) 115
A.11 Modelo de Solvatação COSMO 116
A.12 Critério de Convergência do Campo Autoconsistente (SCF) 118

B Aminoácidos: Estruturas, Termodinâmica, Propriedades Físico-Químicas e Funções Biológicas **119**

B.1 Aminoácidos Alifáticos, Apolares e a Termodinâmica da Hidrofobicidade 121
B.2 Aminoácidos Aromáticos e as Interações Quânticas do Tipo π 132
B.2.1 Interações π em Modelagem Molecular 133
B.3 Aminoácidos Polares e a Dinâmica Catalítica . 137
B.4 Aminoácidos Carregados e o Equilíbrio Eletrostático 144
B.5 Comportamento Ácido-Base, Titulação e Ponto Isoelétrico 147

Referências **150**

Prefácio

O receptor μ-opioide (μOR) é um dos quatro subtipos de receptores opioides conhecidos (μ, δ, κ e NOP) e desempenha um papel fundamental na sinalização dos efeitos analgésicos dos opioides, tanto endógenos quanto sintéticos. A administração clínica de opioides, como morfina (MOR) e fentanil (FEN), é amplamente utilizada para controlar a dor em pacientes com doenças crônicas, câncer e outras enfermidades. Contudo, esses medicamentos apresentam efeitos colaterais graves, como depressão respiratória e risco de dependência, o que limita seu uso terapêutico.

Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo estudar, em nível molecular, o mecanismo e a energia de interação dos principais opioides, morfina e fentanil, com o μOR. Utilizando ferramentas de biologia computacional (BC) e bioquímica quântica (BQ), esperamos fornecer informações detalhadas sobre a interação molecular entre opioides e o receptor μOR, que poderão ser aplicadas no desenvolvimento de novos fármacos com maior eficiência analgésica e menos efeitos colaterais.

Para tanto, as estruturas dos complexos μOR::MOR e μOR::FEN foram obtidas a partir dos cristais com PDB (Protein Data Bank) IDs 8EF6 e 8EF5, respectivamente. Os complexos foram, então, inseridos em uma bicamada fosfolipídica (POPC). Realizamos simulações independentes de minimização de energia, equilíbrio e dinâmica molecular (DM) em triplicata para os dois sistemas, utilizando o software GROMACS.

Além disso, foram realizados cálculos de bioquímica quântica para quantificar as energias de interação entre as drogas e o receptor, empregando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Os resultados revelaram interações energéticas significativas entre os resíduos do μOR e os ligantes. Para o fentanil, o valor da energia de interação foi de $-74{,}21$ kcal $\cdot$ mol^{-1} (dinâmica 3). Já para a morfina, o valor encontrado foi de $-69{,}43$ kcal $\cdot$ mol^{-1} (dinâmica 1).

Os resíduos críticos identificados para a morfina estão localizados em TM3 (MET153, ASP149, TYR150), TM6 (HIS299, ILE298, TRP295, VAL302) e TM7 (ILE324, TYR328). Em relação ao fentanil, os resíduos mais interativos foram encontrados em TM3 (ASP149, MET153, ILE146, CYS142, TYR150), TM6 (ILE298, TRP295, HIS299), TM7 (ILE324, GLY327, TYR328, TRP320), TM5 (LYS235, VAL238) e TM2 (GLN126).

A média das energias de interação foi de $-65{,}34 \pm 5{,}16$ kcal $\cdot$ mol^{-1} para a morfina e $-63{,}80 \pm 14{,}20$ kcal $\cdot$ mol^{-1} para o fentanil (média $\pm$ desvio-padrão das três réplicas), valores equivalentes dentro da variabilidade entre as réplicas.

Os dados obtidos neste estudo podem contribuir para o desenvolvimento de novos opioides que ofereçam alívio da dor com potencialmente menores riscos de dependência e outros efeitos colaterais indesejados.

Capítulo 1

Introdução

"A diferença entre o remédio e o veneno é a dose."

— Paracelso

1.1 Descoberta da Morfina e Receptores Opioides

No início do século XIX, o pesquisador alemão Friedrich Sertürner fez uma descoberta histórica para a farmacologia ao isolar a morfina, um opioide da classe dos alcaloides obtido a partir do látex extraído das cápsulas da papoula do ópio, *Papaver somniferum* [128, 82]. A morfina tem a capacidade de se ligar a receptores opioides localizados em diversas áreas do sistema nervoso, tanto central quanto periférico. Entre os principais subtipos de receptores — μ (μOR), κ (κOR), δ (δOR) e NOP (receptor de nociceptina/orfanina FQ) —, o μOR

é o mais relevante na mediação dos potentes efeitos analgésicos da substância, devido à sua alta afinidade por esse receptor em comparação com os demais. Essa especificidade pelo subtipo μOR (Figura 1.2A) está diretamente relacionada à robusta atividade antinociceptiva do fármaco [101, 27].

Ao se ligar ao μOR, a morfina desencadeia uma série de processos moleculares que envolvem a ativação de proteínas G intracelulares, levando à inibição da adenilato ciclase e à redução dos níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP). Como consequência, ocorre uma diminuição na liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato e substância P, o que reduz a transmissão dos sinais de dor. Além disso, a ativação do μOR hiperpolariza os neurônios pós-sinápticos, diminuindo a excitabilidade neuronal, o que intensifica os efeitos analgésicos e sedativos da morfina [101, 27].

Entre esses quatro tipos de receptores, todos acoplados à proteína G, o μOR revelou-se bastante suscetível aos efeitos analgésicos da morfina [131, 34, 73].

1.2 Estrutura e Função dos Receptores Opioides

O μOR desempenha um papel essencial na regulação de várias atividades fisiológicas no organismo, especialmente na mediação dos efeitos das endorfinas e encefalinas, que são neurotransmissores endógenos produzidos pelo próprio corpo [86]. Com relação à estrutura, os receptores na membrana acoplados à proteína G (GPCRs) possuem sete hélices transmembranares (TM) e interagem com proteínas G intracelulares (Figura 1.2A). Alguns

desses receptores são conhecidos por sua capacidade de ativar a enzima adenilato ciclase (AC), que aumenta a produção de cAMP [131]. O cAMP ativa a proteína quinase A (PKA), uma família de enzimas que fosforilam resíduos de serina/treonina em diversas proteínas, como canais iônicos, enzimas, resultando na ativação ou inibição dessas moléculas [2, 17, 55, 71, 31, 109, 25]. A ativação de cAMP é regulada negativamente pela proteína G_i, que se acopla ao receptor específico. Quando um agonista opioide (endógeno ou exógeno) se liga ao sítio ortostérico do receptor, localizado no interior do feixe transmembranar e acessível pelo lado extracelular, a subunidade $G_{\alpha i/o}$ no lado intracelular do receptor se associa à guanosina trifosfato (GTP), inibindo a AC e, consequentemente, a produção de cAMP [2, 75]. Os opioides podem ter efeitos inibitórios e excitatórios nas sinapses dos neurônios, tanto pré-sinápticas quanto pós-sinápticas. Eles inibem a liberação de neurotransmissores, como glutamato e substância P, ao reduzir a entrada de cálcio nos terminais nervosos e hiperpolarizam os neurônios pós-sinápticos, aumentando a saída de potássio [127, 31, 100, 2, 75].

Por sua vez, a membrana celular, uma estrutura que envolve todas as células, é composta principalmente por fosfolipídios, proteínas e colesterol [15]. Os fosfolipídios formam uma bicamada, com suas caudas hidrofóbicas, compostas por ácidos graxos, voltadas para o interior da membrana e sua fluidez é influenciada pela natureza dos ácidos graxos (saturados ou insaturados) [15]. Essa fluidez pode influenciar a difusão dos opioides até seus receptores, modulando a intensidade e a duração de seus efeitos. Além disso, a ligação dos opioides aos seus receptores na membrana é afetada pela composição lipídica, pela presença de

microdomínios específicos e pelas interações entre os lipídios e as proteínas receptoras.

1.3 Estruturas Cristalográficas dos Receptores Opioides

Desde 2012, inúmeras estruturas cristalográficas do μOR têm sido resolvidas [78]. A primeira foi descrita por Manglik e colaboradores (2012), que estudaram a estrutura cristalina do μOR ligado a um antagonista morfinano, revelando a organização das hélices transmembrana do receptor. Posteriormente, Huang e colaboradores (2015) resolveram a estrutura cristalina do μOR ligado a um agonista e a um nanocorpo mimético da proteína G [131]. Finalmente, Koehl e colaboradores (2018) apresentaram a estrutura do μOR ligado ao peptídeo agonista DAMGO em complexo com a proteína $G_{\alpha i \beta \gamma}$ por meio de microscopia crio-eletrônica agregando a literatura novas informações a respeito do mecanismo de ligação intracelular ao μOR [78]. Recentemente, Vo e colaboradores (2021) esclareceram o mecanismo de ligação do fentanil ao μOR por meio da análise de uma estrutura cristalina do receptor μ-opioide ligada à morfina. Ademais, Zhuang e colaboradores (2022) por meio de crio-microscopia eletrônica relataram a estrutura dos complexos $\mu OR - G_i$ com fentanil e morfina e, além disso, relataram que esses opioides se ligam ao sítio ortostérico do μOR [131].

O sítio ortostérico do (μOR) é a região primária de ligação de ligantes endógenos, como as endorfinas, e de fármacos opioides, como a morfina e o fentanil. Neste sítio, ocorrem interações diretas entre o ligante e o receptor, resultando na ativação ou

inibição da resposta celular mediada pelo μOR [131]. A estrutura do sítio ortostérico é altamente conservada, com aminoácidos específicos responsáveis pela ligação ao ligante. Esses aminoácidos participam de interações como pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas e, em alguns casos, interações iônicas, dependendo das propriedades químicas do ligante [122].

1.4 Morfina e Fentanil: Mecanismos de Ação e Efeitos Clínicos

Neste contexto, a utilização da morfina (Figura 1.2B) sob anuência da FDA (Administração de Alimentos e Medicamentos) inclui casos de dor moderada a grave, de curso agudo ou crônico, sendo bem indicada em casos terminais e no tratamento contínuo ao câncer [78, 51, 26]. Convém destacar que a FDA é responsável por proteger a saúde pública, garantindo a segurança e qualidade de medicamentos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação (FDA, 2024).

Além disso, a morfina é usada para sedação em pequenos procedimentos, sendo combinada com uma dose baixa de lorazepam e seu efeito na atenuação da dor ocorre devido a uma redução da ativação do sistema nervoso autônomo (SNA) [90]. A morfina é considerada um analgésico opioide clássico e é referência para comparação com outros analgésicos, devido à sua afinidade pelos receptores opioides δ, κ e μ-opioides [128].

Como já mencionado, esta droga exerce a maioria de seus efeitos analgésicos ao se ligar ao receptor μ-opioide tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no sistema nervoso periférico (SNP) [128, 94]. Não obstante, certos fatores indicam o

potencial letal dessa molécula, uma vez que sua atuação interfere em sintomas associados à depressão do SNC [61]. Essa ação interfere nos processos de transmissão e modulação de sinais neurais, importantes na reação a estímulos de perigo.

Em contrapartida, o fentanil é um potente opioide sintético (Figura 1.2C) que proporciona uma analgesia muito mais intensa, ativando o receptor μ-opioide (μOR) com uma potência de 50 a 100 vezes maior do que a da morfina [131, 81, 101, 78, 48, 6]. Este agonista foi sintetizado inicialmente pela empresa Janssen Pharmaceutica no ano de 1959 e sua capacidade de fornecer estabilidade cardiovascular e inibir a resposta ao estresse provocada por estímulos cirúrgicos o tornou essencial na anestesia cardíaca. Portanto, é indicado para casos de analgesia pré-operatória, anestesia regional, anestesia geral e como complemento e potencializador de outras técnicas anestésicas, entre outras aplicações [22, 94, 6]. Seus efeitos colaterais incluem constipação, depressão respiratória, náusea, dependência, entre outros sintomas, inclusive letais [24, 104, 96].

O uso indiscriminado de opioides, especialmente o fentanil e seus análogos, continua sendo o principal problema da crise dos opiáceos na América do Norte [131, 17, 110]. Dados de 2021 demonstram que grande parcela das mortes por overdose resultou da ação de opioides sintéticos, a exemplo do fentanil e de seus análogos, como o acetilfentanil (de potência menor que a do fentanil), o carfentanil e o lofentanil (estes últimos ainda mais potentes que o fentanil) [131, 85, 102, 76, 94]. No referido ano, o número de vítimas de overdose nos Estados Unidos atingiu a alarmante soma de mais de 100.000 óbitos [85, 80, 81, 6].

A administração de naloxona é amplamente utilizada para reverter overdoses de opioides devido à sua eficácia em tratar a

depressão respiratória induzida por opioides e restaurar a respiração normal em questão de minutos. Estudos mostram que este antagonista pode ser administrado de várias formas, incluindo intravenosa, intramuscular e intranasal, sendo a última uma das mais avançadas e licenciadas nos EUA pela FDA para uso em spray nasal concentrado [114, 99, 103, 70]. Em muitos casos, pode ser necessário administrar múltiplas doses deste medicamento para alcançar a reversão completa da overdose devido à alta potência desses opioides [1, 7].

A naloxona atua como um antagonista competitivo nos receptores opioides, principalmente no receptor μOR, onde bloqueia a ação dos opioides ao ocupar o sítio ortostérico, sem ativar o receptor [114]. Essa interação impede que ligantes agonistas, como a morfina ou o fentanil, continuem a exercer seus efeitos, revertendo rapidamente os sintomas de overdose, como a depressão respiratória [70]. Além de sua eficácia clínica, a naloxona possui um perfil de segurança elevado, uma vez que, na ausência de opioides no organismo, ela não produz efeitos adversos significativos. Entretanto, devido à curta meia-vida da naloxona em comparação com opioides mais potentes e de ação prolongada, como o fentanil, pode ser necessária a readministração do antagonista para evitar a recorrência dos sintomas de overdose. Esse fator ressalta a importância de acompanhamento médico contínuo após a administração inicial, especialmente em cenários de abuso de opioides sintéticos de alta potência [114, 99, 103, 70].

1.5 Objetivos do Estudo

No intuito de compreender mais sobre o modo de ação desses opiáceos aos receptores, muitos estudos e diversas estruturas cristalográficas dos receptores μ-opioides têm sido resolvidas e alocadas no RCSB Protein Data Bank (PDB) [12] dentre as quais, as estruturas tridimensionais dos complexos receptor μ-opioide ligado à morfina e ao fentanil presentes nos cristais depositados no PDB com os identificadores 8EF6 e 8EF5, respectivamente [131].

Considerando a proeminência clínica dos opioides e a exigência por fármacos que apresentem eficiência analgésica aliada a poucos efeitos colaterais [79], este trabalho fez uso de ferramentas de biologia computacional, dinâmica molecular e bioquímica quântica para estudar, em nível molecular, o modo de interação entre dois opioides importantes, morfina (MOR) e fentanil (FEN), com o μOR (Figura 1.1 e 1.2).

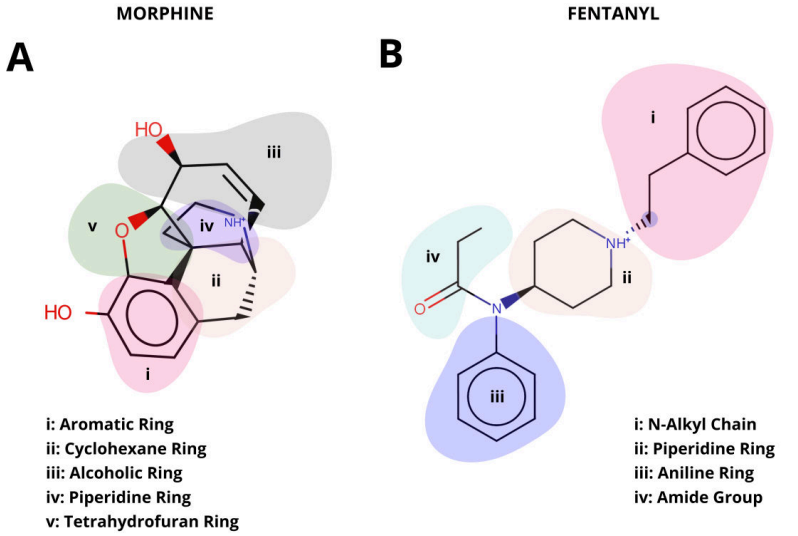
Com respeito à biologia computacional, foram utilizadas técnicas como dinâmica molecular (DM), ancoragem molecular, teoria do funcional da densidade (DFT) e outras ferramentas *in silico*. Em conjunto, essas técnicas têm mostrado grande potencial para uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos de ativação e sinalização do μOR iniciados a partir das estruturas cristalográficas deste receptor [62, 79, 71, 29, 131]. Ademais, o uso de bioquímica quântica fundamentada na DFT, tem sido aplicada para estudar biomoléculas e descobrir novas drogas [4, 113, 117].

Finalmente, no escopo deste estudo, objetiva-se investigar as interações entre os opioides mencionados acima e o receptor μ-opioide (μOR), empregando uma abordagem multidisciplinar

que combina os procedimentos citados, com o intuito de avaliar e comparar a estabilidade presente nas energias de interação dos complexos μOR::MOR e μOR::FEN. Através do presente estudo, foi possível descrever as hélices transmembranas (TM) e alças extracelulares (ECLs) do μOR que apresentam maior energia de interação com os ligantes, MOR e FEN, mediante a análise das energias de interação dos resíduos de aminoácidos presentes no receptor, obtidas pelos cálculos quânticos da DFT. Também, detalhou-se a contribuição energética, uma vez que quanto menor é a energia de interação, mais forte é a interação entre os resíduos específicos do μOR e os ligantes. Além disso, especificamos as interações moleculares não-covalentes formadas nos sistemas supracitados como as ligações de hidrogênio, van der Waals, interações eletrostáticas do tipo carga atrativa, ponte salina e ainda, interações hidrofóbicas do tipo alquil, π-alquil, empilhamento π-π, π-cátion entre outras.

Consequentemente, as informações obtidas por meio dessa abordagem podem ser úteis no desenvolvimento de novos opioides. Portanto, este estudo propõe-se a contribuir com a literatura existente sobre o assunto, oferecendo perspectivas que podem colaborar não apenas para a compreensão dos mecanismos de ação dos opioides, mas também para o desenvolvimento de novos fármacos com maior afinidade e seletividade pelo receptor μ-opioide. Os resultados obtidos podem abrir novas perspectivas na pesquisa farmacêutica, fornecendo informações para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e seguros no tratamento da dor e de outras condições médicas.

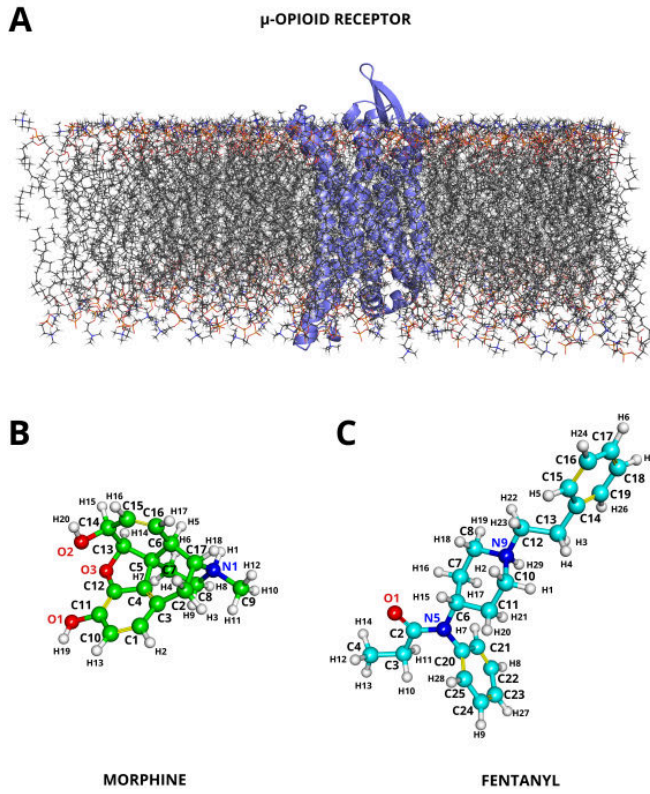
Figura 1.1. Representação bidimensional dos dois principais fármacos antinociceptivos.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Legenda: *Em (A), temos a estrutura química da molécula da morfina visualizada em 2D, caracterizada por seu sistema rígido de cinco anéis fundidos. Em (B), é apresentada a estrutura química da molécula do fentanil em 2D, que exibe uma conformação estrutural mais flexível, dividida em quatro componentes principais.*

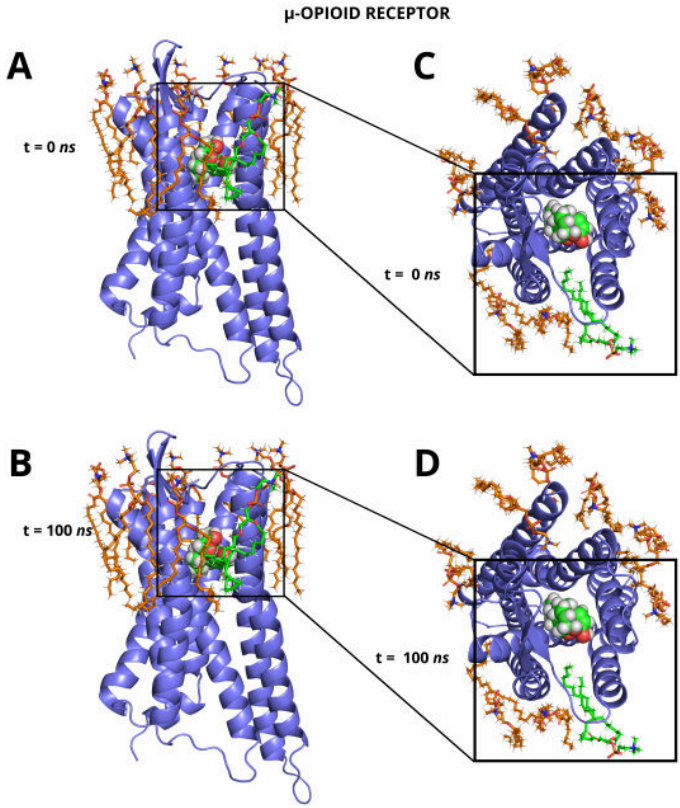
Figura 1.2. Representação tridimensional do receptor μ-opioide (μOR) na bicamada fosfolipídica (POPC) e de dois dos principais fármacos antinociceptivos.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Legenda: *(A) Visualização do μOR na membrana. (B) Molécula da morfina com a representação dos respectivos átomos e suas ligações. (C) Molécula do fentanil com a representação dos respectivos átomos e suas ligações.*

Figura 1.3. Exposição tridimensional do μOR na bicamada fosfolipídica POPC destacando os fosfolipídios que estão em interação próxima com o μOR.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Legenda: *(A) e (C) Ilustração do μOR na membrana no tempo $t = 0$ ns. (B) e (D) Visualização do μOR na membrana no tempo $t = 100$ ns.*

FIM DA AMOSTRA GRATUITA

Gostou?

Continue lendo.

Biologia Computacional e Bioquímica Quântica dos Opioides

Comparação das Interações do Fentanil e da Morfina Ligados ao Receptor μ-Opioide

Ronaldo Alves • 192 páginas

NA SEQUÊNCIA

Capítulo 2: Metodologia. Como o estudo foi feito: ancoragem molecular (AutoDock Vina e HADDOCK), dinâmica molecular (GROMACS, 3 réplicas de 100 ns) e bioquímica quântica (DFT).

NOS CAPÍTULOS 3 E 4

Que resíduos ancoram a morfina e o fentanil no receptor? A energia de interação é diferente entre eles? Resultados e discussão, com figuras e tabelas por resíduo e por hélice.

ONDE COMPRAR

VERSÃO EM PDF

Comprar

pay.kiwify.com.br/rsEklly

VERSÃO IMPRESSA

Comprar

loja.uiclap.com/titulo/ua193932

ALTA CULTURA