



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS BLUMENAU
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS E EDUCAÇÃO
CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA

THAYNA ALVES DE LIMA

**Análise da interação entre feniletilaminas e receptores hidroxitriptamínicos
através de *docking* molecular para possíveis fármacos contra doenças
psicológicas**

Blumenau

2025

Thayna Alves de Lima

**Análise da interação entre feniletilaminas e receptores hidroxitriptamínicos
através de *docking* molecular para possíveis fármacos contra doenças
psicológicas**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Bacharelado em Química do Campus de Blumenau da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador(a): Prof. Dr. Glaucio Régis Nagurniak

Blumenau

2025

Lima, Thayna Alves de

Análise da interação entre feniletilaminas e receptores hidroxitriptamínicos através de docking molecular para possíveis fármacos contra doenças psicológicas / Thayna Alves de Lima ; orientador, Glaucio Régis Nagurniak, 2025.

77 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Blumenau, Graduação em Química - Bacharelado, Blumenau, 2025.

Inclui referências.

1. Química - Bacharelado. 2. Feniletilaminas. 3. Doenças Psíquicas. 4. Docking molecular. 5. Forças intermoleculares. I. Nagurniak, Glaucio Régis. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Química - Bacharelado. III. Título.

Thayna Alves de Lima

**Análise da interação entre feniletilaminas e receptores hidroxitriptamínicos
através de *docking* molecular para possíveis fármacos contra doenças
psicológicas**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de
Bacharel em Química e aprovado em sua forma final pelo Curso de Bacharelado em
Química

Blumenau, 05 de dezembro de 2025

Insira neste espaço
a assinatura

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Insira neste espaço
a assinatura

Prof. Dr. Glaucio Régis Nagurniak
Orientador(a)

Insira neste espaço
a assinatura

Profª. Drª Daniela Pires Gouvêa
UFSC Blumenau

Insira neste espaço
a assinatura

Prof. Dr. José Wilmo da Cruz Júnior
UFSC Blumenau

Blumenau, 2025.

Aos meus pais Silvana e Luiz, e
minha irmã Thais, que em momento
algum desacreditaram de mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pela sabedoria, força e proteção em cada etapa desta jornada. Sem Sua presença e cuidado constantes, não teria chegado até aqui.

À meus pais, Silvana e Luiz, que sempre estiveram comigo de alguma forma me apoiando, incentivando e dando todo o suporte necessário para que me ajudasse a construir parte do meu sonho.

À minha irmã e melhor amiga Thais, minha melhor inspiração e exemplo de pessoa. Ao seu lado aprendi que só dependemos de nós mesmos para conquistarmos nossos sonhos. Obrigada por todos os conselhos e amor compartilhado.

Ao meu professor e orientador Gláucio Régis Nagurniak, pela confiança, paciência e ensino compartilhado. Graças a você, passei a enxergar a pesquisa com um olhar mais dedicado e inspirador.

À todos meus professores da UFSC Blumenau que contribuíram de certa forma para minha formação tanto acadêmica, quanto pessoal.

À todos meus colegas de classe e amigos, em especial: Jeison, Vanessa, Brenda, Evelyn, Kamile e Rúbia, deixo minha profunda gratidão. Vocês foram fundamentais no apoio à minha vida acadêmica e emocional. Obrigada por ouvirem minhas dificuldades, celebrarem comigo cada conquista e tornarem essa jornada muito mais leve e significativa.

À minha psicóloga Bruna, que me acolheu nos dias difíceis, me ouviu com paciência e me ajudou a encontrar força quando eu mesma duvidava dela. Obrigada por me guiar com sensibilidade e por me mostrar novos caminhos quando tudo parecia pesado demais.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) por ter me proporcionado um estudo gratuito e de excelente qualidade facilitando parte do meu almejado sonho.

E, por fim, agradeço a mim mesma, que entre choros, dificuldades e saudades, nunca desistiu no meio do caminho. Que manteve vivo o sonho da adolescência, persistiu, batalhou e agora tem orgulho de alcançar esta conquista. Que este momento seja apenas uma vírgula em um capítulo ainda mais bonito que está por vir.

*“O choro pode durar uma noite,
mas a alegria vem pela manhã”
(Salmos 30:5)*

RESUMO

As doenças psíquicas, como depressão e ansiedade, representam desafios globais à saúde pública. Nesse sentido, este trabalho de pesquisa explora o potencial terapêutico de compostos derivados de feniletilaminas no tratamento dessas condições, com base em sua semelhança estrutural com o LSD e a serotonina, este último sendo o neurotransmissor essencial na regulação do bem-estar. Esta investigação utiliza abordagens de química teórica, incluindo técnicas de *docking* molecular e análise de orbitais de fronteira, para estudar as interações entre 14 moléculas de feniletilaminas e receptores hidroxitriptamínicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}). O objetivo é identificar os requisitos estruturais que promovem o agonismo desses receptores e compreender os mecanismos de interação entre o sistema enzima-substrato, diferenciando os três receptores serotoninérgicos. Os resultados de *docking* se mostraram satisfatórios quando comparados a estudos do LSD, as interações de hidrogênio e do tipo π - π se mostraram significativas nas análises, as quais se corroboraram com a literatura. Acerca do estudo de orbitais de fronteira, foi possível visualizar que a região que possui maior densidade eletrônica é a mesma que fornece as principais ligações para o sistema enzima-substrato. Assim, estudos futuros sobre essas moléculas podem contribuir para identificação de novos candidatos para tratamentos psiquiátricos mais eficazes. Esse avanço pode contribuir para o desenvolvimento de terapias direcionadas, promovendo melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Feniletilaminas; Doenças Psíquicas; *Docking* molecular; 5-HT; Forças intermoleculares.

ABSTRACT

Mental illnesses, such as depression and anxiety, represent global challenges for public health. In this sense, this research explores the therapeutic potential of phenylethylamine compounds in the treatment of these conditions, based on their structural similarity to LSD and serotonin, the latter being the essential neurotransmitter in the regulation of well-being. This investigation uses theoretical chemistry approaches, including molecular docking techniques and frontier orbital analysis, to study the interactions between 14 phenylethylamine molecules and hydroxytryptamine receptors (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, and 5-HT_{2C}). The objective is to identify the structural requirements that promote the agonism of these receptors and to understand the interaction mechanisms between the enzyme-substrate system, differentiating the three serotonergic receptors. The docking results proved convincing when compared to serotonin studies, hydrogen and π - π type interactions, which were corroborated by the literature. Regarding the study of frontier orbitals, it was possible to visualize that the region with the highest electron density is the same one that provides the main bonds for the enzyme-substrate system. Thus, future studies on these molecules may contribute to the identification of new candidates for more effective psychiatric treatments. This advancement may contribute to the development of targeted therapies, promoting significant improvements in the quality of life of patients.

Keywords: Phenylethylamines; Psychic Diseases; Molecular *Docking*; 5-HT; Intermolecular forces.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da feniletilamina.	19
Figura 2: Síntese do 5-HT.	20
Figura 3: Uma visão integrada da sinalização em neurônios serotoninérgicos.	23
Figura 4: Sistema Límbico.	24
Figura 5: Interação do LSD com receptor 5-HT.	26
Figura 6: Representação do complexo ligante-receptor (LSD-5-HT1A).	32
Figura 7: Moléculas de 2C-T.	34
Figura 8: Relação entre a Energia de Ligação e K_i das moléculas de 2C-T e LSD para o receptor 5-HT1A.	35
Figura 9: Estruturas moleculares do LSD, serotonina, feniletilamina substituída do tipo 2C-T e psilocina.	36
Figura 10: Representação do ligante 2C-T-4 com receptor 5-HT1A.	37
Figura 11: Representação do ligante 2C-T-21.5 com receptor 5-HT1A.	39
Figura 12: Representação do ligante 2C-T-30 com receptor 5-HT1A.	40
Figura 13: Diferença de planaridade entre a molécula do LSD e o composto 2C-T-30.	42
Figura 14: Representação do complexo ligante-receptor (LSD-5-HT2A).	43
Figura 15: Relação entre a Energia de Ligação e K_i das moléculas de 2C-T e LSD para o receptor 5-HT2A.	45
Figura 16: Representação do ligante 2C-T-7 com receptor 5-HT2A.	46
Figura 17: Representação 2D do ligante 2C-T-1 e 2C-T-4 com receptor 5-HT2A.	48
Figura 18: Estruturas moleculares que apresentam valores de K_i inferiores aos do LSD.	50
Figura 19: Visualização 2D das interações ligante-receptor entre a proteína 5-HT2A e 2C-T-27, 2C-T-31 e 2C-T-33.	52
Figura 20: Visualização 3D das interações ligante-receptor entre a proteína 5-HT2A e 2C-T-27, 2C-T-31 e 2C-T-33.	53
Figura 21: Diferença de planaridade entre as moléculas 2C-T-27, 2C-T-31 e 2C-T-33.	54
Figura 22: Representação do complexo ligante-receptor (Psilocina-5-HT2C).	56
Figura 23: Relação entre K_i do LSD e a Energia de Ligação das moléculas de 2C-T e para o receptor 5-HT2C.	57
Figura 24: Representação do ligante 2C-T-1 com receptor 5-HT2C.	58
Figura 25: Representação do ligante 2C-T-3 com receptor 5-HT2C.	59
Figura 26: Representação do ligante 2C-T-28 com receptor 5-HT2C.	61
Figura 27: Orbitais moleculares de fronteira, HOMO do 2C-T-1, 2C-T-4 e 2C-T-7.	63
Figura 28: Representação do ligante 2C-T-16 com receptor 5-HT1A.	72
Figura 29: Representação do ligante 2C-T-19 com receptor 5-HT1A.	72
Figura 30: Representação do ligante 2C-T-28 com receptor 5-HT1A.	73
Figura 31: Diferença de planaridade entre as moléculas 2C-T-7 e 2C-T-16.	73

Figura 32: Representação do ligante 2C-T-16 com receptor 5-HT2A.....	74
Figura 33: Representação do ligante 2C-T-25 com receptor 5-HT2A.....	74
Figura 34: Representação do ligante 2C-T-4 com receptor 5-HT2C.....	75
Figura 35: Representação do ligante 2C-T-7 com receptor 5-HT2C.....	75
Figura 36: Representação do ligante 2C-T-16 com receptor 5-HT2C.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Relação entre Energia e K_i para Receptor 5-HT _{2A}	51
Tabela 2: Energia dos orbitais moleculares(HOMO) e (LUMO).....	63
Tabela 3: Energia de ligação e valores de K_i (em nM) para os três receptores	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT 5-Hidroxitriptamina (serotonina)

DFT - *Density Functional Theory*

LSD Ácido Lisérgico

MAO-A Monoamina oxidase

MAO-B Monoamina oxidase tipo B

OMS Organização Mundial da Saúde

PDB *Protein Data Bank*

SAR Relação Estrutura-Atividade

SNC Sistema Nervoso Central

TMC Transtorno Mental Comum

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	18
1.1.DESORDENS PSICOLÓGICAS.....	18
1.2. FENILETILAMINAS.....	19
1.3. 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA).....	21
1.4. RECEPTORES 5-HT1 e 5-HT2.....	22
1.5. DOCKING MOLECULAR	27
1.6. DFT	29
2. OBJETIVOS.....	31
2.1. OBJETIVO GERAL	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3. METODOLOGIA	32
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1. RECEPTOR 5-HT1A	34
4.2. RECEPTOR 5-HT2A	45
4.3. RECEPTOR 5-HT2C	57
4.4. ORBITAIS MOLECULARES.....	63
5. CONCLUSÃO	66
6. REFERÊNCIAS.....	67
7. APÊNDICE.....	73

1.INTRODUÇÃO

1.1.DESORDENS PSICOLÓGICAS

O conceito de saúde mental é multidimensional e deve ser compreendido em um contexto sociocultural. Ele enfatiza a importância de distinguir entre "patologia" (alterações biológicas) e "enfermidade" (experiência subjetiva e percepção individual). A saúde mental não é apenas a ausência de doença, mas envolve a capacidade de adaptação e a construção de significados dentro de um contexto social e cultural específico (Filho, 1999)

Em 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022) divulgou sua maior revisão mundial sobre saúde mental, onde informava que quase 1 bilhão de pessoas possuem algum tipo de transtorno mental. Sendo que, 14% desse número está relacionado à adolescentes e tendo como consequência, o suicídio que foi responsável por mais de uma em cada 100 mortes e 58% dos suicídios ocorreram antes dos 50 anos de idade.

Dentre as desordens psicológicas mais comuns estão a depressão e a ansiedade, e em menor escala, cerca de menos de 1% da população global, estão os casos de esquizofrenia, porém quando apresentados possuem grande relevância (OMS, 2022; Lindström, 1997). O transtorno mental comum (TMC) é mais elevado no caso de mulheres, e pode ser explicado devido às alterações hormonais que ocorrem no período menstrual, às desigualdade de gênero, que engloba os afazeres fora do ambiente de trabalho, e às altas taxas de violência (Senicato, 2018). Além disso, são incluídos os fatores biológicos e sociais, como a situação socioeconômica, estilo de vida e saúde (Boing, 2012).

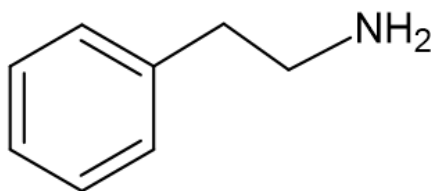
Os jovens representam a maioria das pessoas com essas desordens, pois é nesse período da vida que enfrentam intensas mudanças físicas, hormonais e sociais. Essas condições podem gerar estresse, isolamento e dificuldades de aprendizagem, prejudicando a saúde mental (OMS, 2022). Essa vulnerabilidade juvenil torna-se ainda mais preocupante em contextos de baixa renda, onde a prevalência de transtornos mentais cresce com o aumento populacional. Somando-se à falta de

serviços de saúde mental, vulnerabilidade socioeconômica, conflitos e dificuldades de tratamento, o que intensifica a carga de ansiedade e depressão, e, é agravado pela escassez de recursos e intervenções adequadas (Zhang, 2025)

1.2. FENILETILAMINAS

As feniletilaminas constituem uma ampla classe de compostos orgânicos derivados da β -feniletilamina, cuja estrutura básica é composta por um anel aromático benzênico ligado a uma cadeia etilamínica ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) (Figura 1). Essa estrutura simples serve como esqueleto central para uma variedade de moléculas bioativas, incluindo neurotransmissores, estimulantes e alucinógenos (Nieto *et al.*, 2023).

Figura 1: Estrutura química da feniletilamina.



Fonte: Autoria própria (2025)

Do ponto de vista químico, as feniletilaminas pertencem ao grupo das aminas aromáticas e apresentam comportamento básico devido à presença do grupo amino terminal, o qual pode ser protonado em meio fisiológico. A substituição de átomos ou grupos funcionais no anel aromático (como metoxi, halogênios ou grupos alquila) e na amina (por exemplo, substituições N-benzílicas) resulta em profundas alterações nas propriedades físico-químicas e farmacológicas desses compostos (Hansen *et al.*, 2014). Dessa forma, pequenas variações estruturais podem modificar a lipofilicidade, a afinidade por receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos e a resistência ao metabolismo enzimático.

A relação estrutura-atividade (SAR) das feniletilaminas é amplamente estudada, sobretudo em compostos psicodélicos e estimulantes. A introdução de grupos metoxi nas posições 2 e 5 do anel aromático, por exemplo, é característica de derivados da série 2C, que atuam como agonistas parciais dos receptores 5-HT_{2A} e

5-HT_{2C}, associados a efeitos alucinógenos (Hansen *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2023). Já a adição de substituintes volumosos no nitrogênio, como o grupo N-benzil, aumenta significativamente a afinidade por receptores serotoninérgicos e a potência farmacológica, mas também eleva a toxicidade (Martins *et al.*, 2023).

Do ponto de vista sintético, as feniletilaminas podem ser obtidas por redução de nitrocompostos aromáticos, reação de aminação redutiva de aldeídos ou cetonas aromáticas, ou via condensação de benzaldeídos com nitroetanos, seguida de redução catalítica. A escolha da rota sintética depende da substituição desejada no anel e da configuração do grupo amino, visto que a estereoquímica influencia a atividade biológica. Por exemplo, o enantiômero (S) de algumas anfetaminas apresenta maior atividade estimulante em comparação ao enantiômero (R) (Nieto *et al.*, 2023).

Em termos de propriedades físico-químicas, a presença do grupo amino confere caráter básico e capacidade de formar sais com ácidos, o que influencia a solubilidade em água e a biodisponibilidade. Compostos mais lipofílicos, geralmente com cadeias laterais maiores ou substituições hidrofóbicas, atravessam mais facilmente a barreira hematoencefálica, o que é determinante para a ação no sistema nervoso central (Hansen *et al.*, 2014).

O metabolismo das feniletilaminas endógenas, como a β -feniletilamina, é predominantemente mediado pela enzima monoamina oxidase tipo B (MAO-B), resultando em rápida degradação e baixa meia-vida no organismo. Entretanto, modificações estruturais - como substituições em posições *orto* ou *para* - podem dificultar a ação da MAO, prolongando a atividade farmacológica (Martins *et al.*, 2023).

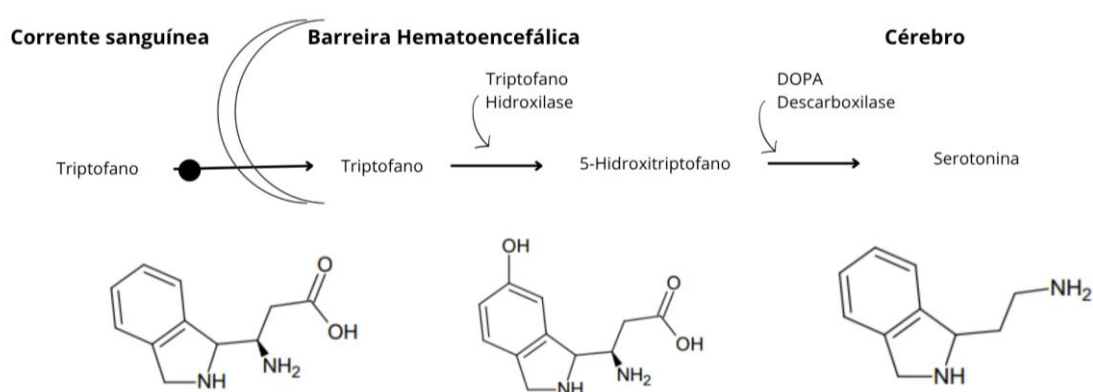
Devido à sua versatilidade estrutural, as feniletilaminas continuam sendo de grande interesse em química medicinal e farmacologia molecular, servindo como modelos para o desenvolvimento de agonistas seletivos, compostos psicoativos e potenciais candidatos terapêuticos para distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Essa plasticidade química demonstra a importância da compreensão da relação entre estrutura, função e interação molecular para o avanço de fármacos baseados no esqueleto feniletilamínico.

1.3. 5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA)

A 5-hidroxitriptamina (5-HT), mais conhecida como serotonina, é uma molécula que contém uma amina biogênica derivada do aminoácido essencial triptofano. Sua síntese ocorre predominantemente nos neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso central (SNC) e nas células enterocromafins do trato gastrointestinal, representando um neurotransmissor e neuromodulador de grande relevância fisiológica. Estima-se que cerca de 90% da serotonina corporal esteja localizada no intestino, enquanto apenas uma fração menor atua no cérebro (Nestler; Hesse; Kaplan, 2015).

A biossíntese da 5-HT, representada na Figura 2, inicia-se com a hidroxilação do triptofano pela enzima triptofano-hidroxilase (TPH), gerando 5-hidroxitriptofano (5-HTP), que subsequentemente sofre descarboxilação pela descarboxilase de aminoácidos aromáticos, formando a serotonina (Cooper; Bloom; Roth, 2003). Após sua liberação na fenda sináptica, a 5-HT é recaptada por transportadores específicos, sendo armazenada em vesículas sinápticas ou metabolizada pela enzima monoamina oxidase (MAO-A) em 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabólito urinário.

Figura 2: Síntese do 5-HT



Fonte: Adaptado de Hussain e Mitra (2000)

No SNC, a serotonina participa da modulação de humor, sono, apetite, aprendizagem, memória e percepção da dor. Alterações nos níveis de 5-HT ou em seus receptores estão associadas a transtornos neuropsiquiátricos como depressão, ansiedade e esquizofrenia (Cowen; Browning, 2015). Já no sistema periférico, a 5-HT

desempenha funções em processos como motilidade gastrointestinal, agregação plaquetária, regulação cardiovascular e resposta inflamatória (Káňová; Kohout, 2021).

A serotonina exerce seus efeitos através de uma ampla família de receptores denominados 5-HT₁ a 5-HT₇, divididos em diferentes subtipos, que estão acoplados a proteínas G ou atuam como canais iônicos. A diversidade desses receptores explica a grande variedade de funções moduladas pela serotonina e sua importância farmacológica. Medicamentos como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina são amplamente usados no tratamento da depressão e da ansiedade, o que exemplifica a relevância clínica desse neurotransmissor (Cortes-Altamirano, 2018).

Assim, a 5-hidroxitriptamina constitui um dos mediadores químicos mais importantes do organismo, com impacto tanto na regulação de funções fisiológicas básicas quanto no desenvolvimento de patologias complexas, sendo alvo central de pesquisas em neurociência e farmacologia.

1.4. RECEPTORES 5-HT₁ e 5-HT₂

A família de receptores 5-HT₁ é uma subfamília de receptores 5-HT que desempenha funções inibitórias no SNC. Os cinco subtipos identificados são 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F}, com o 5-HT_{1A} sendo o mais extensivamente estudado. Para a família 5-HT₂ também possuem alguns subtipos nomeados como 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. Ambos pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G e apresentam a estrutura hepta-helicoidal típica de um monômero de proteína de membrana integral (Baxter, 1995).

Os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} são alvos terapêuticos para o tratamento de enxaquecas, com triptanos atuando como agonistas para causar vasoconstrição em artérias cerebrais e aliviar a dor (Cortes-Altamirano, 2018). Já os receptores 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F} também estão presentes no cérebro, mas suas funções específicas são menos compreendidas. A pesquisa continua a explorar o papel de todos os subtipos 5-HT₁ em diversas funções, desde o controle da dor até a regulação da cognição (Briones-Aranda, 2025; Barnes, 1999).

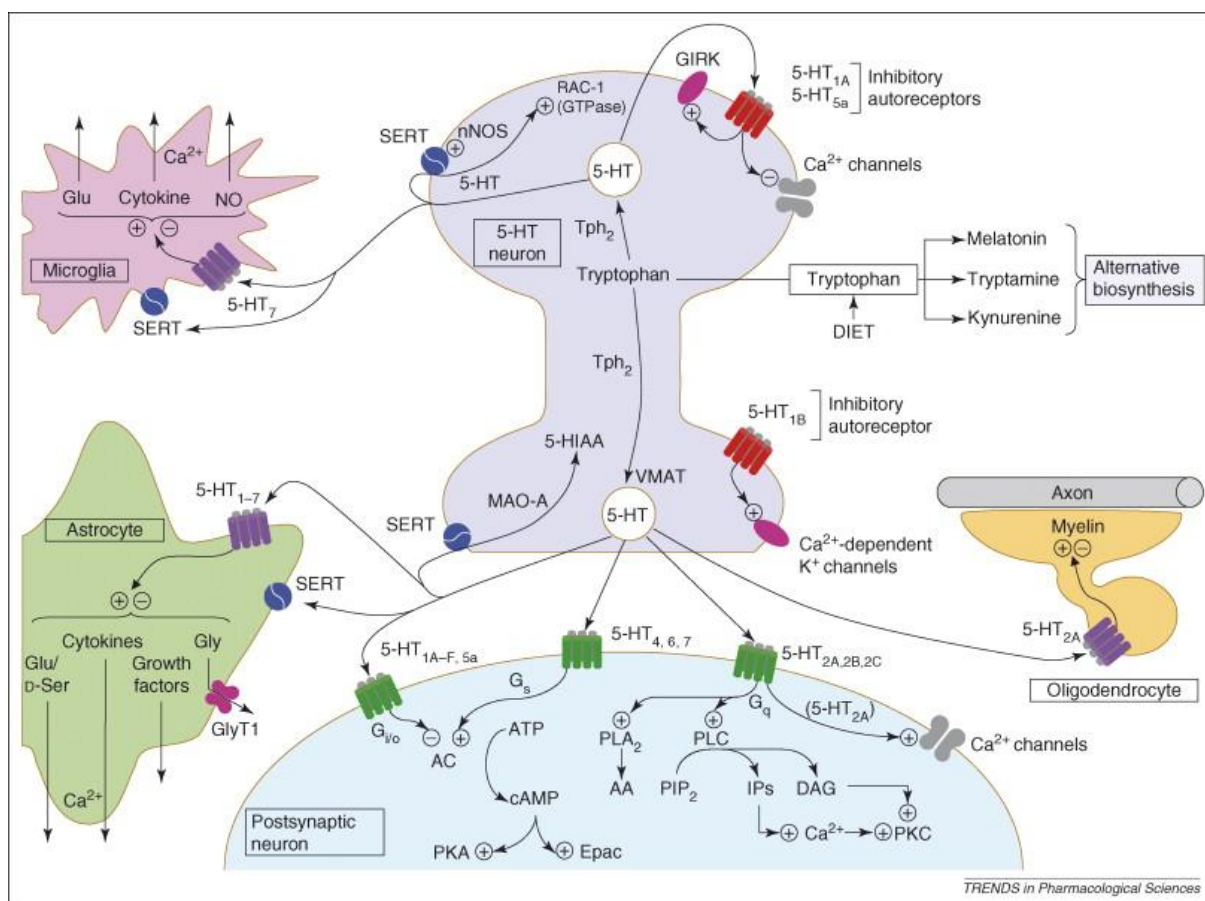
A classificação e o entendimento mais refinado dos receptores 5-HT₂ são essenciais para o desenvolvimento de fármacos com maior eficácia e menor efeito colateral, contribuindo para avanços no tratamento de condições psiquiátricas e cardiovasculares envolvendo a serotonina. Alguns antipsicóticos atípicos, como a clozapina e a risperidona, atuam como antagonistas ou agonistas parciais neste receptor, o que sugere sua relevância terapêutica (Meltzer *et al.*, 2012).

Os receptores 5-HT_{1A} estão amplamente distribuídos no SNC, podendo atuar como autorreceptores pré-sinápticos nos núcleos da *rafe*, que é o conjunto de neurônios serotoninérgicos que agem como heterorreceptores pós-sinápticos. Esses receptores são ativados por neurotransmissores liberados por outros tipos de neurônios em áreas como o hipocampo, córtex e amígdala (Barnes, 1999; Guzmán, 2014). Além disso, a ativação desses receptores pré-sinápticos inibe o disparo neuronal e a liberação de serotonina (Guzmán, 2014).

A disfunção dos receptores 5-HT_{1A} está implicada na fisiopatologia de transtornos de ansiedade e humor, incluindo depressão e transtorno do pânico (Garcia, 2014; Strauss, 2006). Sendo que, a dessensibilização dos autorreceptores 5-HT_{1A} é considerada um mecanismo-chave de ação de muitos antidepressivos (Garcia, 2014).

Do ponto de vista estrutural, o receptor 5-HT_{2A} é composto por sete domínios transmembranares típicos de receptores acoplados à proteína G, e sua ativação ocorre por meio da ligação da serotonina endógena ou de agonistas exógenos. Essa ativação leva ao acoplamento com subtipos da proteína G, que estimulam a fosfolipase, resultando na produção de inositol trifosfato (IP₃) e diacilglicerol. Esses segundos mensageiros promovem a liberação de cálcio intracelular e a ativação da proteína quinase, modulando uma série de respostas celulares (Millan *et al.*, 2008). Assim na Figura 3 é possível observar como acontece o mecanismo de ação entre esses subtipos de receptores serotoninérgicos.

Figura 3: Uma visão integrada da sinalização em neurônios serotoninérgicos.



Fonte: Millan *et al.*, 2008

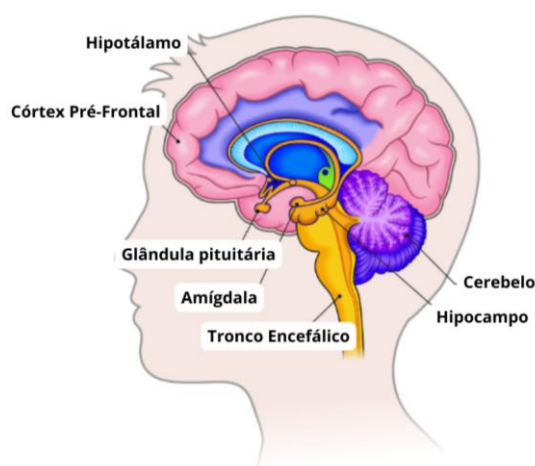
Diferente do 5-HT_{2A}, o receptor 5-HT_{2B} apresenta uma expressão predominante em tecidos periféricos, como músculo liso vascular, trato gastrointestinal, pulmões e, principalmente, no coração (Fitzgerald *et al.*, 2000). No SNC, sua presença é mais discreta, mas já foi identificada em uma região de neurônios serotoninérgicos também no hipotálamo, onde pode modular a liberação de serotonina e contribuir para o controle do apetite, humor e sono (Duxon *et al.*, 1997).

Do ponto de vista fisiológico, o receptor 5-HT_{2B} participa da regulação do tônus vascular, da motilidade gastrointestinal e de processos de proliferação celular. Contudo, sua ativação excessiva tem sido associada a efeitos patológicos, especialmente valvulopatias cardíacas. Drogas como a fenfluramina e a pergolidina, que atuam como agonistas potentes do 5-HT_{2B}, foram retiradas do mercado após serem associadas ao desenvolvimento de fibrose e hipertrofia das válvulas cardíacas (FITZGERALD, 2000). Esse efeito ocorre devido à estimulação crônica do receptor

em células intersticiais valvulares, levando à produção exagerada de matriz extracelular.

O receptor 5-HT_{2C} é amplamente expresso no sistema nervoso central, com maior concentração em regiões como o córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo, núcleo accumbens e hipotálamo, apresentadas na Figura 4. Essas áreas estão intimamente relacionadas à regulação de humor, comportamento alimentar e respostas emocionais (Mccorvey; Roth, 2015). A expressão periférica do 5-HT_{2C} é limitada, o que reforça seu papel essencialmente neuromodulador (Berger; Gray; Roth, 2009).

Figura 4: Sistema Límbico.



Fonte: Imagem adaptada de University of Queensland,

Assim como 5-HT_{2B}, o subtipo 5-HT_{2C} também é composto por sete hélices transmembranares, típicas dessa classe de receptores. Essas hélices formam um domínio transmembranar hidrofóbico, responsável pelo sítio de ligação ao ligante, no qual ocorre o reconhecimento molecular e a ativação do receptor (Nichols; Nichols, 2008).

Os ligantes do receptor 5-HT_{2C} geralmente compartilham um esqueleto de feniletilamina, que confere a conformação necessária para o encaixe nas regiões aromáticas e polares do receptor. Modificações estruturais nesse esqueleto - como substituições nos anéis aromáticos ou variações na cadeia lateral - podem alterar significativamente o perfil de ligação e a energia de interação dos compostos,

refletindo em diferenças de seletividade entre os subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C} (Cornell *et al.*, 2020). Tais variações estruturais são investigadas extensivamente por meio de estudos de modelagem molecular e *docking*, que permitem compreender a relação estrutura-atividade (SAR) e prever o comportamento de novas moléculas análogas.

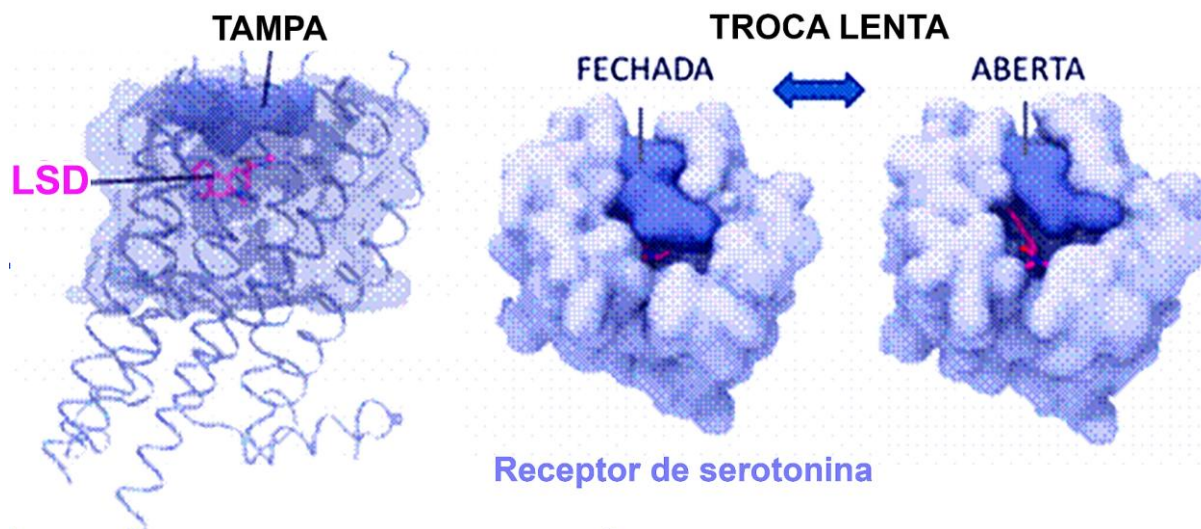
Do ponto de vista farmacológico, o receptor 5-HT_{2C} está envolvido na modulação da neurotransmissão serotoninérgica e desempenha papel importante em processos como regulação do apetite, humor e comportamento ansioso. Entretanto, a abordagem química do receptor busca compreender como pequenas alterações moleculares em agonistas ou antagonistas podem modular seletivamente esse receptor, minimizando efeitos adversos associados à ativação de outros subtipos serotoninérgicos (Roth, 2011). Assim, o estudo do 5-HT_{2C} é de grande relevância para o desenvolvimento racional de novos fármacos, especialmente no contexto de compostos derivados de feniletilaminas e triptaminas, que apresentam potencial terapêutico e psicofarmacológico.

Apesar do LSD ser mais conhecido por sua ação potente no receptor 5-HT_{2A}, que é o principal responsável por seus efeitos alucinógenos (Strauss, 2006; Leoncio, 2024), o psicodélico também interage de forma significativa com o receptor 5-HT_{1A}. Essa interação, embora não seja a principal mediadora das alucinações, desempenha um papel importante na modulação dos efeitos neuropsiquiátricos da droga, tais como alteração no humor e percepção (Penington, 1994).

O LSD atua como um agonista (total ou parcial) do receptor 5-HT, imitando a ação da serotonina, o ligante natural do receptor (Reissig, 2005). Essa molécula se encaixa em uma "bolsa de ligação" (*binding pocket*) no receptor, que é uma estrutura tridimensional formada pelas hélices transmembrana da proteína (Pinheiro, 2002).

A característica mais notável da ligação do LSD é a sua lenta taxa de dissociação, ou seja, a droga permanece ligada ao receptor por um período muito mais longo do que a serotonina. Isso se deve a uma parte do receptor 5-HT, uma "alça extracelular", que atua como uma "tampa" ou "fechadura" que aprisiona a molécula de LSD na bolsa de ligação, como mostrado na Figura 5. Essa propriedade é uma das razões para os efeitos prolongados do LSD em comparação com outros alucinógenos.

Figura 5: Interação do LSD com receptor 5-HT.



Fonte: Guilherme Razzera, 2017

Enquanto o agonismo no receptor 5-HT_{2A} é o principal mecanismo para os efeitos alucinógenos, a ação no 5-HT_{1A} pode modular outros efeitos psicológicos do LSD (Kraehenmann, 2017). A ativação dos receptores 5-HT_{1A} no córtex pré-frontal e no hipocampo pode influenciar o humor, a ansiedade e a cognição (Strauss, 2005; Guzmán, 2014).

Nesse sentido, pesquisas sugerem que a interação do LSD com os receptores 5-HT_{1A} contribui para a complexidade da experiência psicodélica, podendo estar ligada a estados de introspecção e alterações na percepção do eu. Embora seu papel exato na modulação dos efeitos subjetivos da droga ainda seja objeto de estudo intensivo (Kraehenmann, 2017).

1.5. DOCKING MOLECULAR

O acoplamento molecular, ou *molecular docking*, é uma técnica computacional fundamental na química medicinal e no design racional de fármacos, que permite prever a orientação preferencial e as interações entre uma pequena molécula (ligante) e uma macromolécula-alvo, normalmente uma proteína ou ácido nucleico (Pinzi; Rastelli, 2019).

Sob o aspecto químico, o processo baseia-se na exploração da complementaridade estérica e eletrostática entre o ligante e a cavidade de ligação do

alvo, buscando minimizar a energia total do complexo e estimar a afinidade de ligação (Pagadala *et al.*, 2017).

A metodologia de *docking* normalmente envolve duas etapas principais: a geração de possíveis conformações ou orientações relativas (fase de busca), seguida de uma avaliação ou classificação dessas conformações por meio de uma função de pontuação (*scoring function*). Essa etapa estima a energia livre de interação ou outra métrica correlata à afinidade.

Na química medicinal, o *docking* é amplamente utilizado para racionalizar a estrutura-atividade (SAR) de séries de ligantes, orientar modificações estruturais e filtrar compostos em triagens virtuais antes de sínteses e ensaios experimentais (Pinzi; Rastelli, 2019; Gautam *et al.*, 2024).

Entretanto, apesar dos avanços em algoritmos de busca, as funções de pontuação e poder computacional existem desafios importantes, tais como a incorporação da flexibilidade estrutural do receptor, o tratamento explícito de moléculas de água no sítio de ligação, efeitos entropia e a precisão da predição para ligantes novos ou pouco estudados (Pagadala *et al.*, 2017).

O AutoDock Vina é um dos programas mais utilizados em estudos de *docking* molecular, sendo uma ferramenta fundamental para prever a orientação preferencial dos ligantes ao se acoplarem a macromoléculas biológicas.

O programa utiliza um algoritmo de busca global baseado em métodos estocásticos e um campo de força empírico que avalia a energia de ligação entre o ligante e o receptor. Essa abordagem permite estimar as afinidades de ligação e prever as melhores conformações espaciais do complexo molecular. Um dos principais diferenciais do AutoDock Vina é a sua capacidade de realizar cálculos mais rapidamente, devido à otimização de código e ao uso eficiente de múltiplos núcleos de processamento, sem comprometer a qualidade dos resultados (Huey; Morris, 2011).

Além disso, o AutoDock Vina é amplamente empregado em estudos de descoberta de fármacos, química medicinal e biologia estrutural, pois possibilita a triagem virtual de grandes bibliotecas de compostos, auxiliando na identificação de potenciais candidatos a fármacos. A interface gráfica AutoDockTools é comumente utilizada em conjunto com o programa, permitindo a preparação dos arquivos do receptor e do ligante, a definição da caixa de busca (*grid box*) e a análise visual dos resultados.

Assim, o *docking* molecular representa uma ponte entre a química estrutural e a biologia molecular, oferecendo uma ferramenta eficaz para o design de novos compostos com base em dados estruturais, mas que requer interpretação crítica e complementação experimental.

1.6. DFT

A fim de compreender e prever as interações moleculares que ocorrem em processos biológicos e farmacológicos, é essencial considerar também os cálculos mecânico-quânticos, que permitem descrever o comportamento dos elétrons em sistemas atômicos e moleculares. A base teórica dessa descrição é a equação de Schrödinger, formulada em 1926 por Erwin Schrödinger. Essa equação é fundamental para a mecânica quântica, pois relaciona a função de onda de uma partícula (ou sistema de partículas) à sua energia total, possibilitando determinar propriedades como distribuição eletrônica, níveis de energia e estabilidade molecular (Schrödinger, 1926).

Contudo, a equação de Schrödinger só pode ser resolvida de forma exata para sistemas extremamente simples, como o átomo de hidrogênio, que possui apenas um elétron. Quando há mais de um elétron, surgem termos de repulsão eletrônica que tornam a equação insolúvel de maneira analítica. Assim, para sistemas polieletrônicos, são necessárias aproximações matemáticas e métodos computacionais que possibilitem tratar a interação entre os elétrons de forma eficiente, sem comprometer significativamente a precisão dos resultados (Lewars, 2016).

Diante dessa limitação, surgiram diversas abordagens aproximadas, entre as quais se destaca a Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* – DFT). Diferentemente dos métodos tradicionais baseados na função de onda, a DFT utiliza a densidade eletrônica como variável fundamental, o que reduz consideravelmente a complexidade computacional. A teoria é baseada no teorema de Hohenberg e Kohn (1964), que estabelece que todas as propriedades de um sistema podem ser determinadas a partir de sua densidade eletrônica, e no formalismo de Kohn e Sham (1965), que introduziu equações que permitem calcular essa densidade de forma prática e precisa.

A DFT tornou-se um dos métodos mais utilizados em química teórica e modelagem molecular, pois oferece um equilíbrio ideal entre custo computacional e acurácia, permitindo calcular geometrias otimizadas, energias de interação e propriedades eletrônicas com grande confiabilidade. Dessa forma, a combinação de métodos de *docking* molecular com cálculos mecânico-quânticos baseados em DFT representa uma estratégia poderosa para a compreensão detalhada das interações entre ligantes e receptores, fornecendo uma base teórica sólida para o desenvolvimento racional de fármacos e para a interpretação dos resultados obtidos em simulações computacionais.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Compreender a natureza da interação de um conjunto de 14 moléculas derivadas da 4-tio-feniletilamina obtidas do trabalho de Luethi, *et al* (2018) com receptores 5-HT através de cálculos de *Docking* molecular e cálculos mecânico-quânticos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil de interação das 14 estruturas de 4-tio-feniletilaminas substituídas com os receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}.
- Correlacionar as informações obtidas no item anterior com a atividade biológica apresentada pelas 4-tio-feniletilaminas;
- Investigar quais fenômenos mecânico-quânticos presentes na estrutura das 4-tio-feniletilaminas podem estar relacionados com a interação destas moléculas com os receptores 5-HT.
- Prever quais modificações estruturais podem ser feitas no sentido de modular a interação entre as 4-tio-feniletilaminas substituídas com os receptores 5-HT.

3. METODOLOGIA

Os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} foram obtidos através do *Protein Data Bank (PDB)*. Tais receptores foram nomeados por 8FYT (Warren, *et al.*, 2024), 7WC6 (Dongmei Cao *et al.*, 2022) e 8DPG (Gumpper *et al.*, 2022), respectivamente e foram cristalizados a partir da expressão proteica de um organismo humano (*Homo-sapiens*) contendo como ligante a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e Psilocina para o 5-HT_{2C}. Para 8FYT foi realizado a resolução do cristal através de microscopia eletrônica, com resolução de 2,64 Å, para 7WC6 e 8DPG foi realizado pelo método de difração de Raio-X com resolução de 2,60 Å e 3,60 Å, respectivamente. De posse da estrutura cristalográfica do cristal, foi preparado o arquivo de entrada para o *docking* molecular. Esse arquivo foi gerado on-line através do site (<http://molprobit.biochem.duke.edu/>) que hospeda a ferramenta MolProbit (versão 4.5.2) (William *et al.*, 2017). Essa ferramenta permitiu a adição de hidrogênios na estrutura, a correção de orientações ambíguas dos aminoácidos asparagina (Asn), glutamina (Gln) e histidina (His), o preenchimento de gaps estruturais, a rotação de cadeias laterais e o ajuste fino da estrutura cristalográfica.

Com o arquivo de entrada preparado, foram feitos os cálculos de *docking* molecular no AutoDock Vina (versão 1.2.7) (Trott; Olson, 2010; Eberhardt *et al.*, 2021). Para ambas as proteínas, o sítio ativo foi examinado por uma caixa de 10 x 10 x 10, com espaçamento de tela (grid) de 0,375Å, função de *scores* padrão do software vina e exaustividade das posições igual a 40.

A estrutura eletrônica das moléculas investigadas foi calculada por meio da Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory*, DFT), utilizando o funcional de troca e correlação BP86. Esse funcional combina a aproximação de troca proposta por Becke (1988), baseada em gradiente generalizado (GGA), com a aproximação de correlação desenvolvida por Perdew, Burke e Ernzerhof (1996), também fundamentada no formalismo GGA. O funcional BP86 apresenta um bom compromisso entre custo computacional e precisão, sendo amplamente empregado na descrição de propriedades estruturais e eletrônicas de sistemas moleculares.

Para a expansão das funções orbitais atômicas, foi utilizado o conjunto de funções de base def2-TZVPPD, pertencente à família de bases desenvolvidas por Weigend e Ahlrichs (2205). Esse conjunto corresponde a uma base de qualidade *triple-zeta* para a valência, acrescida de funções de polarização duplas e funções

difusas, permitindo uma representação mais flexível e acurada da densidade eletrônica, especialmente em regiões de baixa densidade e na descrição de efeitos de polarização e interações fracas. Além disso, as bases def2 são compatíveis com técnicas de ajuste coulombiano, contribuindo para maior eficiência computacional e confiabilidade dos resultados obtidos (Becke, 1988; Perdew; Burke; Ernzerhof, 1996; Grimme *et al.*, 2010).

Adicionalmente, para uma descrição mais realista das interações de dispersão de longo alcance, foi empregada a correção empírica de dispersão D3J com função de amortecimento de Becke–Johnson (D3BJ), conforme proposta por Grimme e colaboradores (2011). Essa correção adiciona um termo à energia total calculada por DFT, permitindo a inclusão explícita das interações de van der Waals, que não são adequadamente descritas por funcionais do tipo GGA. A função de amortecimento de Becke–Johnson evita a superestimação das interações em curtas distâncias interatômicas, contribuindo para a obtenção de parâmetros estruturais e energéticos mais confiáveis, conforme implementado no programa ORCA (versão 5.0.3) (Nesse, 2012).

As imagens das estruturas foram confeccionadas nos softwares: Avogadro (versão 1.8), Chemcraft (versão 1.8) e Discovery Studio Visualizer (versão 25) (Biovia, 2025).

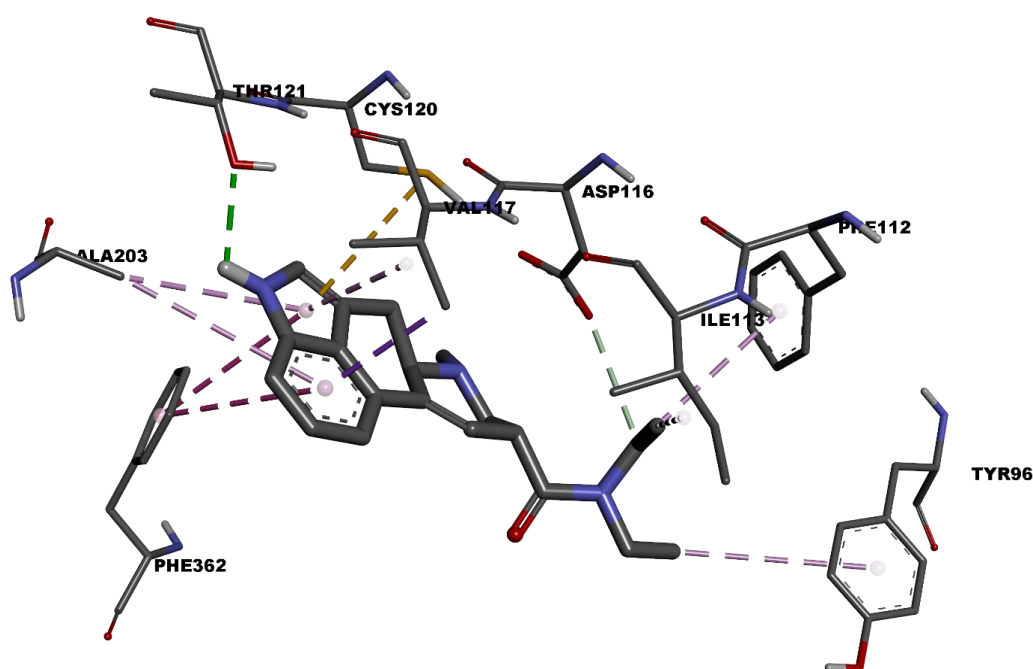
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. RECEPTOR 5-HT_{1A}

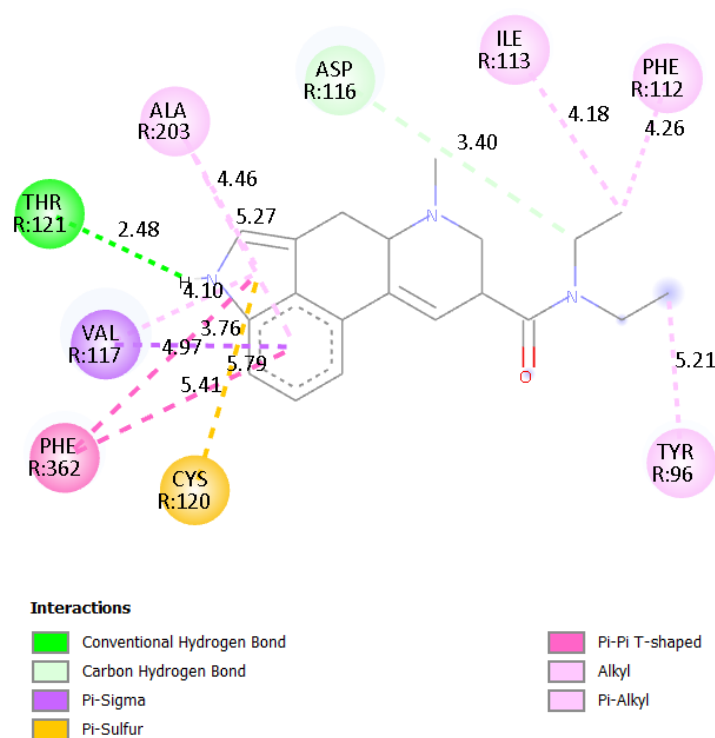
A estrutura cristalográfica do LSD com receptor 5-HT_{1A} é mostrada na Figura 6, onde são demonstradas as principais interações ligante-receptor. Isso evidenciou um conjunto de interações não covalentes relevantes para a estabilidade do complexo ligante-receptor. Observa-se a formação de ligações de hidrogênio convencionais com os resíduos Thr121 (2,48 Å) e Asp116 (3,40 Å), o que sugere uma ancoragem importante para o posicionamento da molécula dentro do sítio ortostérico. Essa interação é consistente com estudos anteriores, que indicam a participação do resíduo de treonina atua na estabilização de agonistas de receptores serotoninérgicos por meio de doadores e aceptores de hidrogênio na região do anel indólico (Wang *et al.*, 2019).

Figura 6: Representação do complexo ligante-receptor (LSD-5-HT_{1A}).

Representação 3D (a) e 2D com valores de interações em Å (b). Os tracejados verde, roxo, amarelo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π - σ , π - π e π -alquil.



(a)



(b)

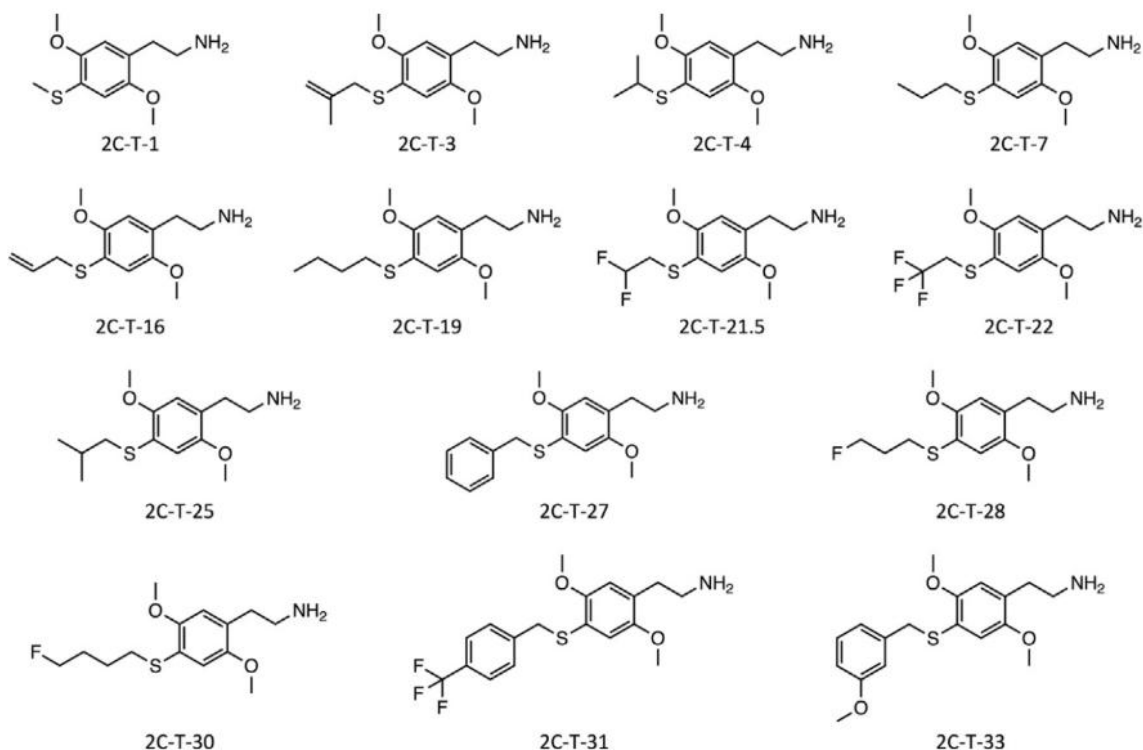
Fonte: Autoria própria (2025)

Além disso, o LSD apresenta interações hidrofóbicas do tipo π - π T-especial com Phe362, a qual contribui significativamente para o empacotamento aromático do ligante. Esse tipo de contato tem sido relatado como um fator determinante na alta afinidade do LSD por receptores da família 5-HT, especialmente devido à sobreposição dos orbitais π do anel indólico com resíduos aromáticos do sítio ativo. A presença de uma interação π -enxofre com Cys120, a uma distância de 5,79 Å, reforça a hipótese de uma contribuição estabilizadora adicional através de efeitos de dispersão entre o anel aromático do LSD e o átomo de enxofre da cisteína.

O ligante também estabelece interações do tipo π - σ com Val117 e π -alquil/alquil com Tyr96, Ala203, Ile113 e Phe112, indicando uma acomodação eficiente do anel tetraidroergolínic na cavidade hidrofóbica. Esses tipos de interações são típicos de ligantes aromáticos e contribuem significativamente para a estabilidade conformacional do complexo, uma vez que exploram forças de dispersão de London e efeitos de empilhamento entre orbitais π , que, embora mais fracos que as ligações de hidrogênio (em torno de 2-5 kcal/mol), são altamente cooperativos quando múltiplos (Müller-Dethlefs; Hobza, 2000).

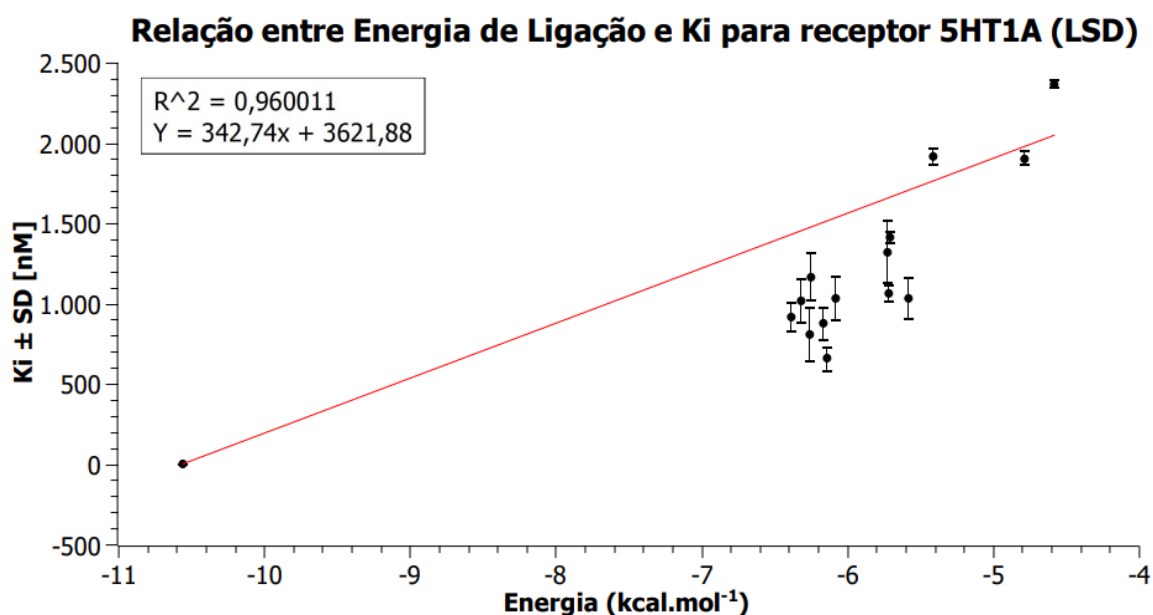
Ao realizar o *docking* molecular das 14 moléculas de 2C-T (Figura 7) com o receptor 5-HT_{1A} foi possível determinar dentre todas as poses qual apresentou maior similaridade de posição com a molécula do LSD. A partir de seu valor de energia e K_i (parâmetro que mede a afinidade de um fármaco por seu alvo biológico, obtido experimental) foi elaborado o gráfico da Figura 8, o qual apresentou um R^2 de 0,96.

Figura 7: Moléculas de 2C-T.



Fonte: (Luethi *et al.*, 2018)

Figura 8: Relação entre a Energia de Ligação e K_i das moléculas de 2C-T e LSD para o receptor 5-HT_{1A}

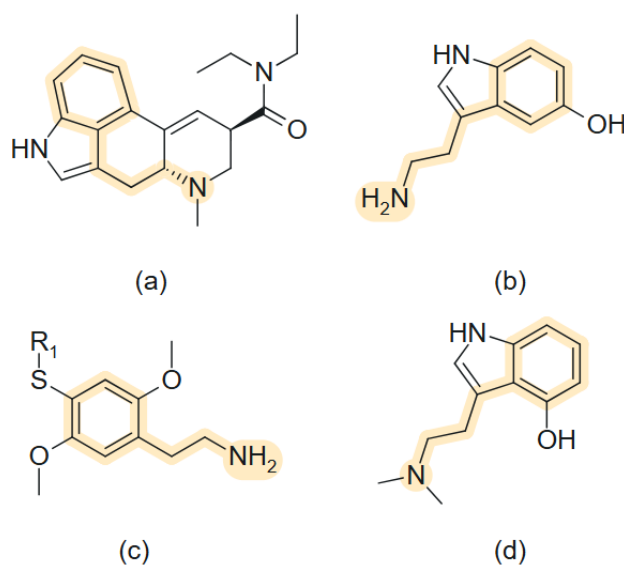


Fonte: Autoria própria (2025)

A energia de interação obtida da pose do LSD com o receptor 5-HT_{1A} demonstrado na Figura 6 é igual à $-10,56 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, enquanto o ligante 2C-T-4 que apresentou menor valor de energia foi de $-6,383 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, demonstrando obter uma ligação forte, porém ainda não melhor que o LSD. Os valores de energia e K_i do conjunto de moléculas 2C-T foram compilados na Tabela 1 que se encontra no Apêndice.

Como as 14 moléculas 2C-T compartilham o mesmo esqueleto indólico/anfetaminoide do LSD e do 5-HT, eles ocupam essencialmente o mesmo bolsão da proteína (Figura 9), estabelecendo um conjunto recorrente de interações não-covalentes.

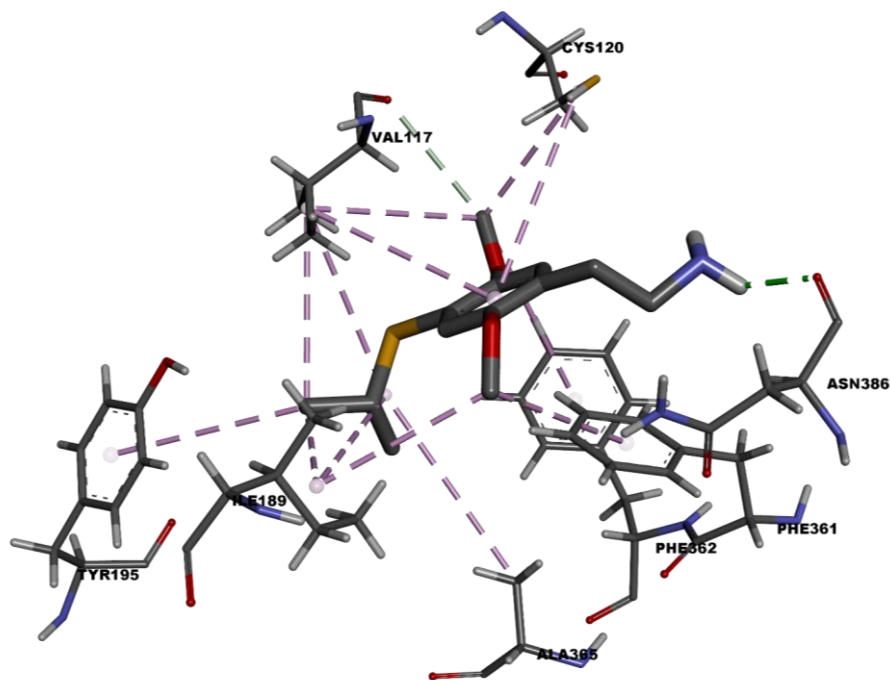
Figura 9: Estruturas moleculares, com região em comum destacada em amarelo: (a) Ácido lisérgico (LSD); (b) 5-HT (serotonina); (c) Feniletilamina substituída do tipo 2C-T (exemplo genérico da série, com R¹ representando diferentes substituintes tioéter); (d) Psilocina.



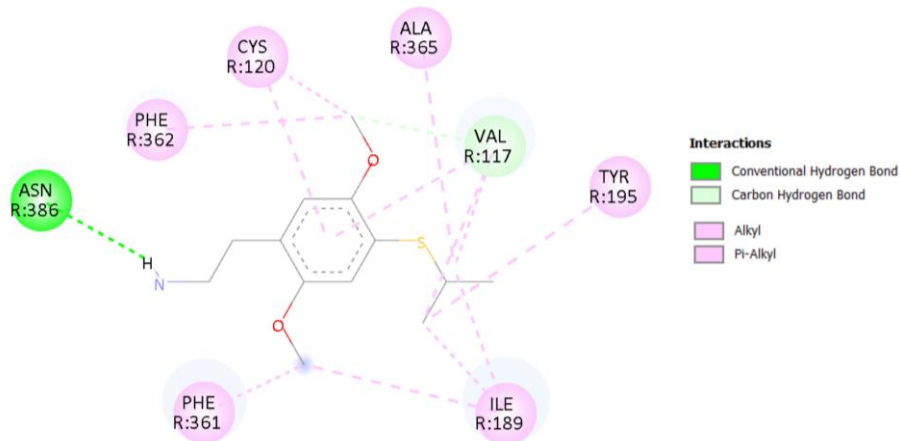
Fonte: Autoria própria (2025)

De modo similar, o composto 2C-T-4, o qual apresentou baixo valor de energia e K_i , demonstrou também interações π -alquil e alquil com resíduos hidrofóbicos, como Val117, Phe361, Phe362, Ile189, Ala365, Cys120 e Tyr195, além de duas ligações de hidrogênio convencionais com Asn386 e também Val117. A presença dessas ligações de hidrogênio, com energia típica entre $1-7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ (JEFFREY, 1997), sugere uma ancoragem adicional do ligante ao sítio, complementando as interações hidrofóbicas (Figura 10).

Figura 10: Representação do ligante 2C-T-4 com receptor 5-HT_{1A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio e π -alquil.



(a)



(b)

Fonte: Autoria própria (2025)

A comparação direta entre os complexos evidencia que ambos os ligantes compartilham resíduos-chave de interação, como Val117, Phe362 e Cys120, indicando um modo de ancoragem conservado. Ainda cabe ressaltar a diferença entre as distâncias, pois com o LSD encontrou-se um valor de 3,76 Å da Val117 ao anel

aromático e do composto 2C-T-4 um valor de 4,98 Å, indicando que quanto mais curtas as ligações mais fortes elas tendem a ser devido à maior superposição dos orbitais atômicos (Atkins, 2012).

Outro fator a se considerar é a alteração dos tipos de interações entre esses resíduos em comum. No LSD o Phe362 indica π - π T-especial, uma configuração específica de interação π - π , onde o anel da fenilalanina forma uma disposição em T com o anel benzênico do LSD, já no composto 2C-T-4, apresenta interação do tipo π -alquil, demonstrando que embora que ligue similarmente, não há uma interação tão forte, pois essa última por ser tipicamente mais fraca com energias experimentais e teóricas na ordem de 1,0-1,5 kcal·mol⁻¹, e para do tipo π - π T-especial da ordem de ~2-6 kcal·mol⁻¹ (Ugozzoli; Massera, 2005).

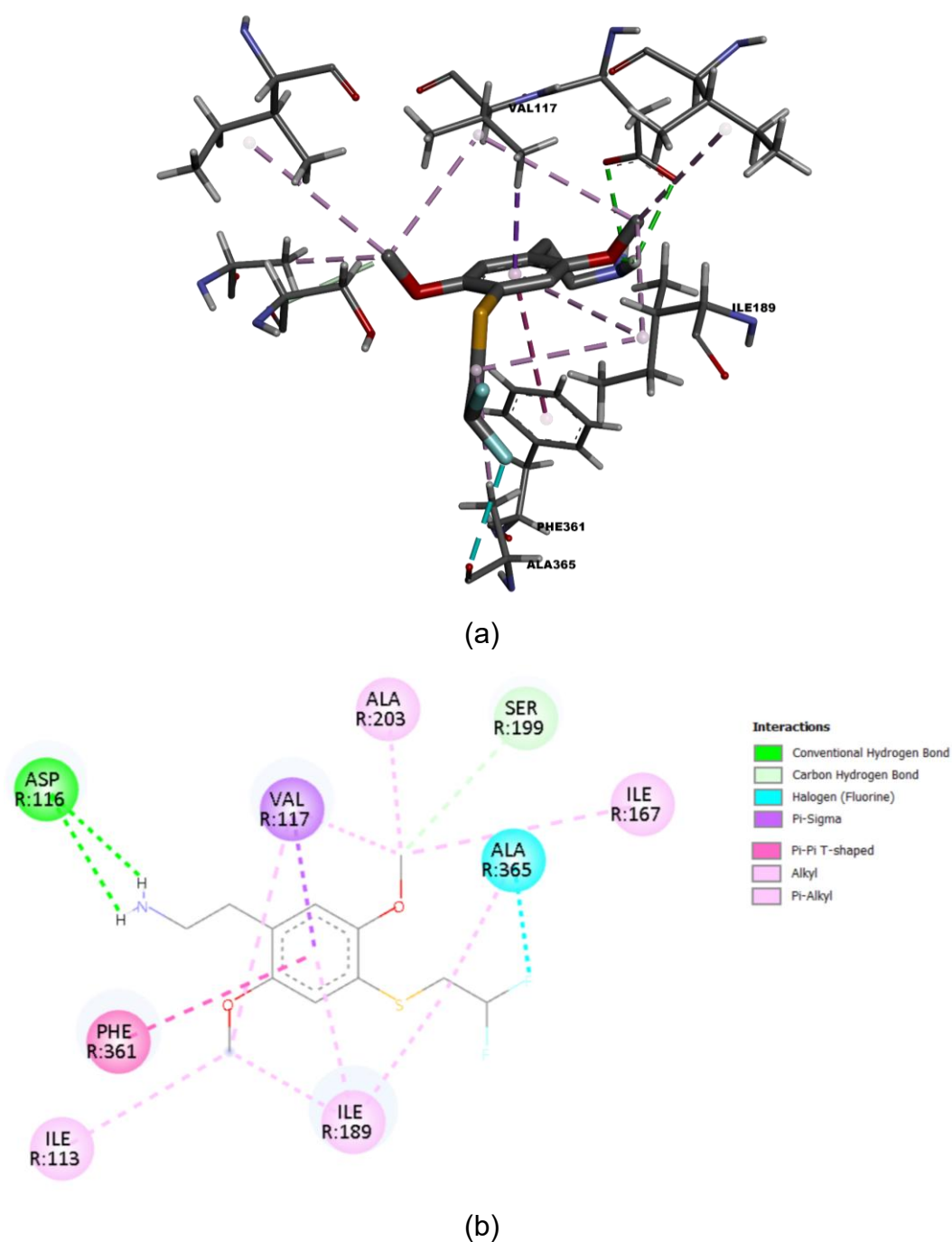
Para Cys120 é notado uma alteração do tipo π -tiol para π -alquil, diminuindo um pouco mais a energia de ligação total da molécula, pois com o átomo de enxofre há uma força de dispersão e polarização alta. Como se alterou o ângulo de ligação do composto de referência, o átomo de interação passou de enxofre para um grupo metila (Tsuzuki *et al.*, 2002)

Assim, as interações π - π , π -alquil e hidrogênio observadas em ambos os ligantes sugerem que o análogo mantém o mesmo padrão de reconhecimento molecular do LSD, com potencial diferença apenas na intensidade global das forças envolvidas, devido à introdução de novos grupos doadores e aceptores de elétrons que modulam a densidade eletrônica do sistema aromático.

O composto 2C-T-21.5 foi analisado por apresentar um valor intermediário de K_i em relação ao conjunto de moléculas dispostas e apresenta um número reduzido de interações e uma predominância de contatos hidrofóbicos (π -alquil e alquil), observados com os resíduos Phe361, Ile113, Ile189, Val117, Ala203, Ala365 e Ile167. Apesar de possuir duas ligações de hidrogênio convencional com os resíduos Asp116 e Ser 199 e interações do tipo π - π T-especial com Phe361, o conjunto de interações é menos diversificado e apresenta menores contribuições eletrostáticas. Além disso, a presença de ligações de halogênio (F...O ou F...H) é observada, mas essas interações possuem energia intermediária, geralmente entre 1-5 kcal·mol⁻¹, e caráter

direcional menos estável quando comparadas às ligações de hidrogênio (Politzer; Murray; Clark, 2013) (Figura 11).

Figura 11: Representação do ligante 2C-T-21.5 com receptor 5-HT_{1A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, ciano, roxo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, ligações de halogênio, π - σ e π -alquil.

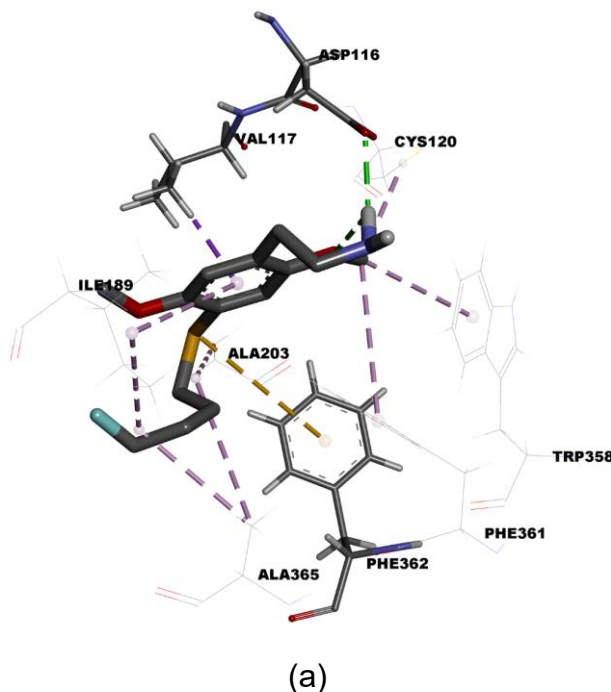


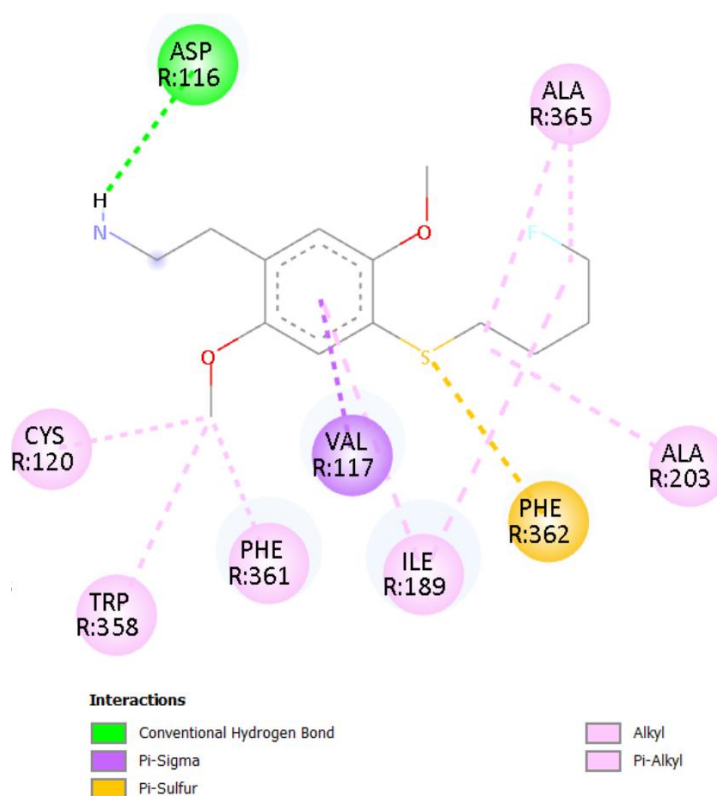
Fonte: Autoria própria (2025)

Esses resultados indicam que o 2C-T-21.5 interage de forma menos intensa com o sítio ativo em relação ao LSD e a 2C-T-4, o que pode refletir uma menor afinidade e estabilidade do complexo ligante-receptor. A substituição dos grupos aromáticos e a introdução do átomo de enxofre, embora mantenham algumas interações π , reduzem o potencial de empilhamento e o número de contatos polares, resultando em um perfil de ligação predominantemente hidrofóbico.

Por fim, para a análise do composto 2C-T-30 frente ao receptor 5-HT_{1A} revela um padrão de interação com diferenças significativas daquela observada para o LSD, o que contribui para uma maior redução de sua afinidade e potencial atividade agonista. No complexo formado, o 2C-T-30 também estabelece uma ligação de hidrogênio com o resíduo Asp116, fundamental para o ancoramento de ligantes serotoninérgicos no sítio ortostérico do 5-HT_{1A} (Wang *et al.*, 2019). No entanto, observa-se que essa é a única ligação polar relevante, contrastando com o LSD, que apresenta múltiplas ligações adicionais estabilizadoras, incluindo interações π - π e π -cátion com resíduos aromáticos próximos, como Phe362 e Tyr96 (Figura 12).

Figura 12: Representação do ligante 2C-T-30 com receptor 5-HT_{1A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, ciano, roxo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, ligações de halogênio, π - σ e π -alquil.



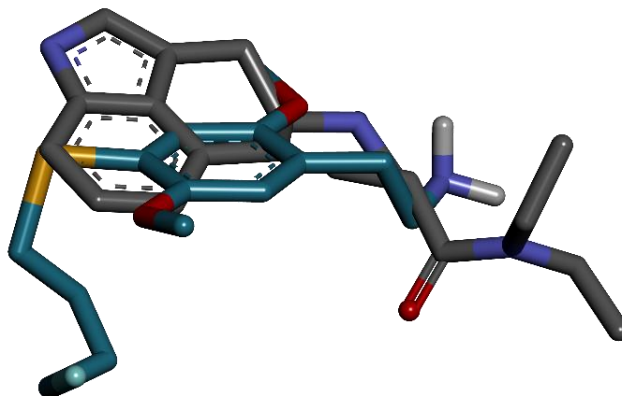


(b)

Fonte: Autoria própria (2025)

No caso do 2C-T-30, assim como 2C-T-21.5, predominam interações hidrofóbicas do tipo π -alquil e π -sulfeto envolvendo Phe361, Val117, Ala365, Trp358, Ile189, Cys120 e Ala203, as quais para melhor visualização foram modificadas para a configuração em linhas, sugerindo uma estabilização mais fraca e menos direcionada no sítio ativo. As distâncias médias dessas interações (entre 4,02 - 5,02 Å) são superiores às observadas nas interações π - π do LSD (3,76 Å), indicando menor sobreposição orbital e, portanto, menor energia de ligação. Essa perda de complementaridade eletrônica reduz a estabilidade do complexo e pode estar associada à diminuição da afinidade e da eficácia agonista, assim como a diferença de planaridade da cadeia de tioéster do composto (Figura 13) (Wang *et al.*, 2019; Pereira *et al.*, 2021).

Figura 13: Diferença de planaridade entre a molécula do LSD *dockada* representada pela estrutura carbônica cinza e o composto 2C-T-30 representado pela estrutura carbônica azul.



Fonte: A autoria própria (2025)

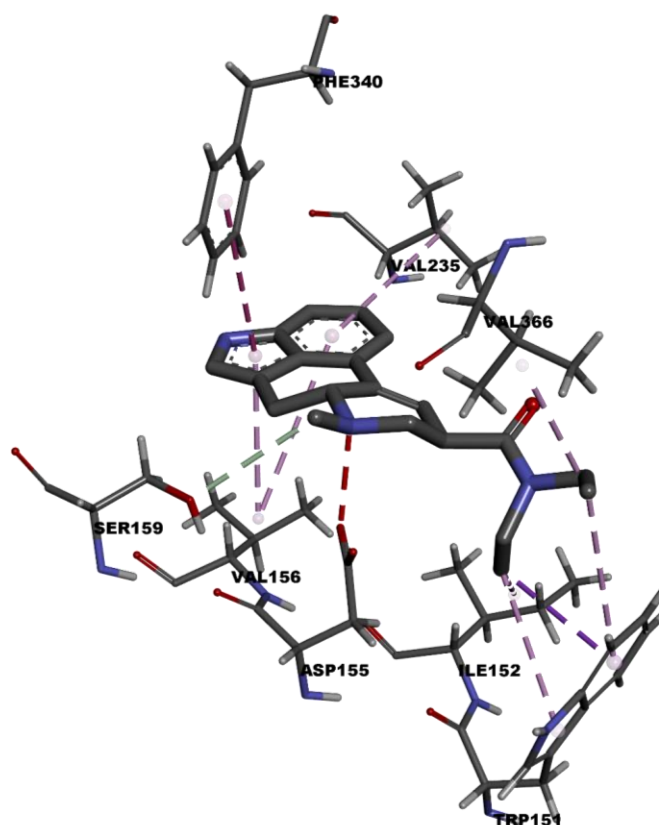
Além disso, o LSD apresenta uma interação π - π T-especial com Phe362, ausente no 2C-T-30, que desempenha papel crítico na estabilização conformacional e na manutenção do anel indólico em orientação favorável à ativação do receptor. Segundo Wang *et al.* (2019), a ausência dessa interação específica está correlacionada à redução da atividade agonista parcial ou total, uma vez que o anel aromático perde o alinhamento ideal com a cadeia lateral de fenilalanina. Dessa forma, é possível afirmar que a ausência da interação π - π entre Phe362 e o anel aromático do 2C-T-30 contribui diretamente para a redução da afinidade e da atividade agonista frente ao receptor 5-HT_{1A}, conforme já observado em estudos estruturais de derivados lisérgicos (Wang *et al.*, 2019).

Em suma, o perfil de ligação do 2C-T-30 é dominado por interações hidrofóbicas dispersas, com menor contribuição de interações aromáticas e polares, o que reflete em uma energia de ligação menos favorável e potencial farmacológico inferior ao do LSD. Essa diferença na topologia e na natureza das interações sugere que o 2C-T-30, embora compartilhe o núcleo fenetilamínico, apresenta afinidade reduzida pelo 5-HT_{1A}, o que pode resultar em um perfil farmacodinâmico diferente e menos pronunciado em termos de modulação serotoninérgica.

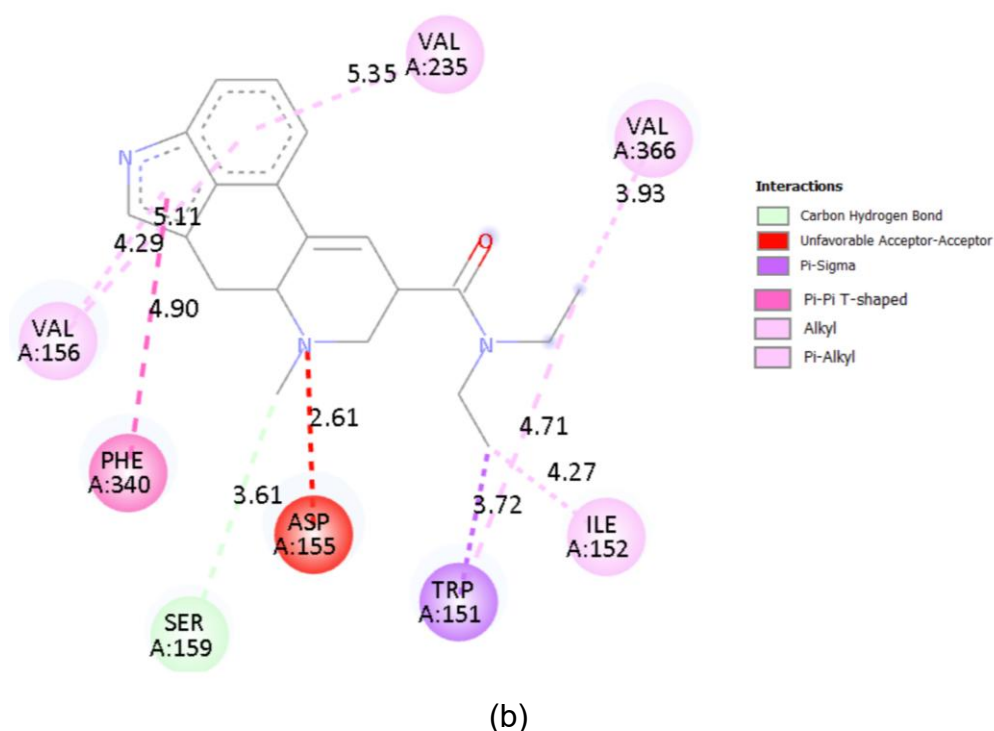
4.2. RECEPTOR 5-HT_{2A}

A análise do *docking* molecular realizado entre o LSD e o receptor 5-HT_{2A} evidenciou diversas interações que estão de acordo com dados estruturais e funcionais descritos na literatura científica. Na Figura 14, observa-se uma ponte sal entre a amina protonada do LSD e o resíduo Asp155, com distância aproximada de 2,61 Å, caracterizando uma interação eletrostática essencial para a ancoragem do ligante no sítio do receptor. Esse tipo de interação é amplamente conservado entre receptores serotoninérgicos e catecolaminérgicos, sendo considerado o principal ponto de fixação para ligantes que contêm nitrogênio protonável (McCorvy; Roth, 2015; Wacker *et al.*, 2017).

Figura 14: Representação do complexo ligante-receptor (LSD-5-HT_{2A}). Representação 3D (a) e 2D com valores de interações em Å (b). Os tracejados verde, vermelho, roxo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, ligação de hidrogênio do tipo aceitador-aceitador desfavorável, π - σ , e π -alquil.



(a)



Fonte: Autoria própria (2025)

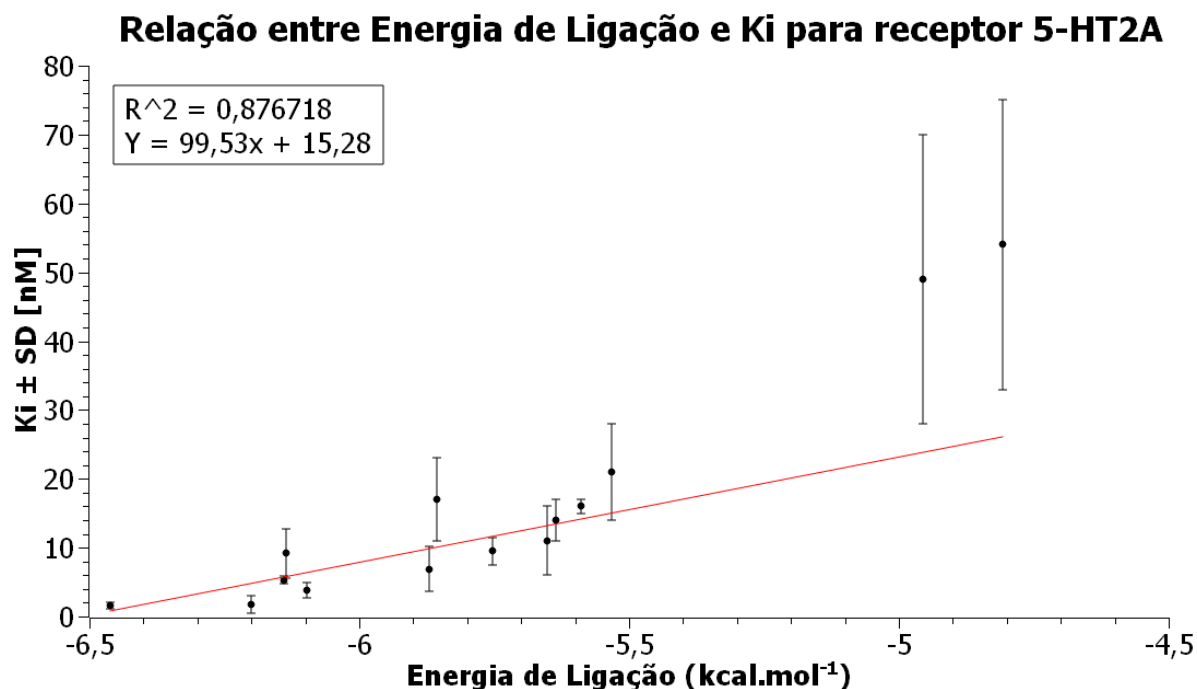
Além da interação iônica, observa-se uma ligação de hidrogênio entre a cadeia do LSD e o resíduo Ser159, com distância de 3,61 Å, compatível com uma interação de hidrogênio fraca ($2\text{-}5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Apesar de menos intensa, essa interação contribui para o ajuste conformacional do ligante dentro do sítio ativo e auxilia na orientação do grupo amida, facilitando o alinhamento eletrônico do oxigênio carbonílico com o plano do anel indólico (Atkins; Paula, 2018).

No entorno da região aromática da ergolina, o LSD estabelece interações π - π T-especial e π -alquil com os resíduos Phe340, Trp151, Val156, Val235, Ile152 e Val366, com distâncias entre 3,72 e 5,35 Å. As interações π - π T-especial observadas entre o anel indólico do LSD e o anel aromático do Trp151 e Phe340 resultam de forças de dispersão de London associadas a momentos dipolares induzidos, com energias médias de $2\text{-}7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Hunter; Sanders, 1990). Já as π -alquil com os resíduos da valina e da isoleucina são puramente hidrofóbicas, com energia inferior a $2,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, mas importantes para a estabilização estérica e redução da entropia do sistema (Kim *et al.*, 2020).

Ao realizar o *docking* molecular das 14 moléculas de 2C-T com o receptor 5-HT_{2A} foi também determinado dentre todas as poses, qual apresentou maior

similaridade de posição com a molécula do LSD. A partir de seu valor de energia e K_i foi elaborado o gráfico da Figura 15, o qual apresentou um R^2 de 0,88.

Figura 15: Relação entre a Energia de Ligação e K_i das moléculas de 2C-T e LSD para o receptor 5-HT_{2A}.



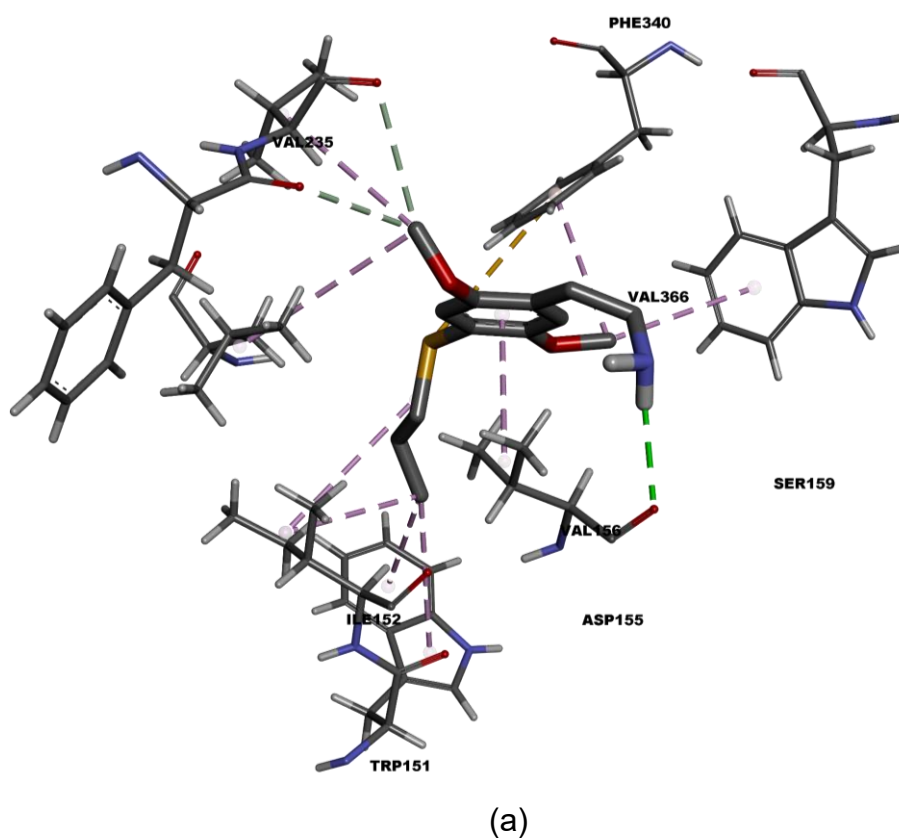
Fonte: Autoria própria (2025)

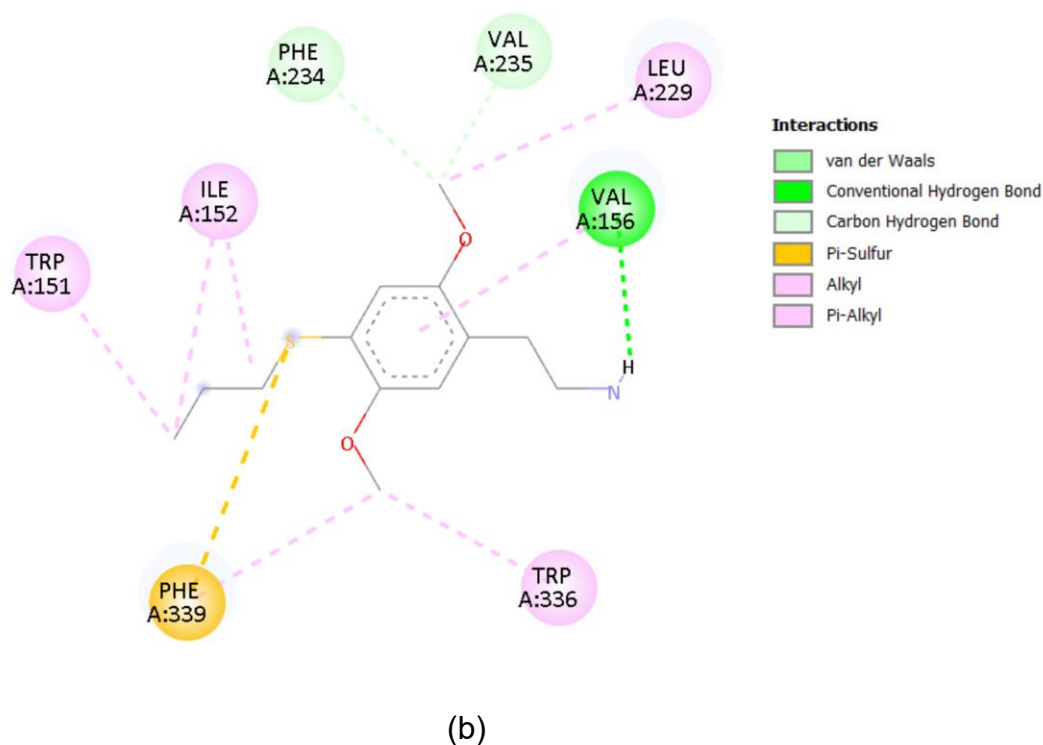
A energia de interação obtida da pose do LSD com o receptor 5-HT_{2A} é igual à $-9,98 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, enquanto o ligante 2C-T-07 que apresentou mesmo valor de K_i , segundo Luethi *et al.* (2018), apresentou um valor de energia de $-6,14 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Essa aparente discrepância pode ser explicada pelo fato de que o *docking* não considera totalmente o comportamento dinâmico do sistema biológico nem os efeitos entropicamente relevantes, podendo superestimar ou subestimar interações específicas dependendo da rigidez do modelo adotado (Bissantz; Kuhn; Stahl, 2010). Assim, embora o LSD apresente melhor energia prevista, a equivalência dos valores experimentais de K_i demonstra que outros fatores, como rearranjos conformacionais, solvatação e entropia, compensam essas diferenças, resultando em afinidades observadas semelhantes.

A análise do *docking* molecular do composto 2C-T-7 com o receptor 5-HT_{2A} revela um conjunto de interações não covalentes que explicam sua alta afinidade e

energia de ligação semelhante à do LSD, mesmo apresentando diferenças estruturais significativas. A Figura 16 mostra que o ligante está bem acomodado na cavidade ativa do receptor, formando um padrão cooperativo de interações hidrofóbicas π - π e ligações de hidrogênio, que contribuem de forma complementar para a estabilização do complexo.

Figura 16: Representação do ligante 2C-T-7 com receptor 5-HT_{2A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, amarelo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π - π e π -alquil/alquil.





Fonte: Autoria própria (2025)

Entre as principais interações observadas, destaca-se as ligações de hidrogênio com o resíduo Phe234, Val235 e Val156, sendo este último apresentando uma distância aproximada de 2,49 Å, o que indica uma interação direcional forte, típico de energias entre 2 e 7 kcal·mol⁻¹ (Atkins; Paula, 2018). Essas ligações atuam como ponto de ancoragem do ligante, garantindo posicionamento favorável para as demais interações do tipo dispersiva. De acordo com Klebe (2013) e Silverman e Holladay (2014), o aumento no número de ligações de hidrogênio entre o composto e os resíduos do sítio ativo tende a reforçar a estabilidade do complexo, refletindo uma maior força de interação e afinidade molecular. Além disso, observa-se uma interação π -tiol entre o anel aromático do resíduo Phe339 e o átomo de enxofre da molécula, com distância média de 5,28 Å. Esse tipo de interação ocorre pois a alta polarizabilidade favorece o acoplamento de densidades eletrônicas, fornecendo uma estabilização adicional que, embora moderada ($\approx 2\text{-}3\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), contribui para a energia total de ligação (Hunter; Sanders, 1990).

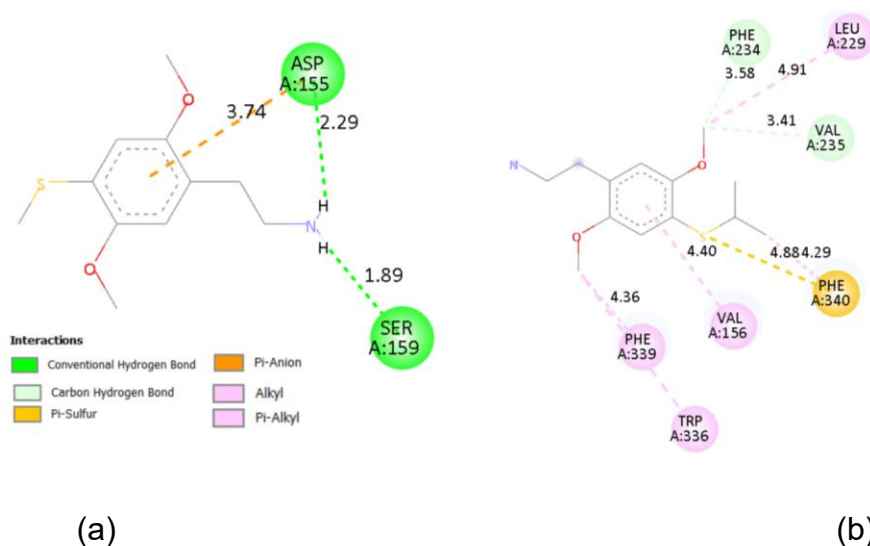
O composto também estabelece interações π - π e π -alquil com resíduos aromáticos e hidrofóbicos, como Trp151, Ile152, Leu229, Trp336 e Phe339, com distâncias entre 4,07 e 5,12 Å, típicas de forças de dispersão de van der Waals.

Essas interações, embora fracas individualmente, agem de maneira cooperativa, reduzindo a mobilidade do ligante e estabilizando sua conformação no interior do sítio ativo. Tal padrão de múltiplos contatos hidrofóbicos aumenta o caráter entropicamente favorável do sistema, uma vez que a inserção do ligante promove liberação de moléculas de água estruturadas do entorno do bolsão hidrofóbico, resultando em ganho de entropia e favorecimento termodinâmico da ligação (Nichols, 2016).

Esta análise foi igualmente observada para a molécula 2C-T-16, a qual apresentou uma diferença de energia de $0,004 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $3,9 \text{ nM}$ de K_i , isso se deve ao fato de ambas estarem atuando na mesma região do sítio ativo, e diferem entre si apenas uma ligação dupla terminal na cadeia de tioéster, com isso inferindo que a adição dessa ligação π não altera as interações presentes. A sobreposição e interação da molécula 2C-T-16 podem ser vistas no Apêndice.

Analisando as demais moléculas, as que obtiveram os maiores valores de K_i foram 2C-T-1 e 2C-T-4, e seus respectivos valores de energia de ligação foram $-4,96 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $-4,81 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Ambas apresentam um número reduzido de interações, o que explica sua baixa afinidade e estabilidade (Figura 17).

Figura 17: Representação 2D do ligante 2C-T-1(a) e 2C-T-4 (b) com receptor 5-HT_{2A}. Os tracejados verde, amarelo, laranja e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π -tiol, π -ânion e π -alquil/alquil.



Para o composto 2C-T-1 a análise do *docking* revelou um padrão de interações mais direcionais e energeticamente favoráveis do que o observado para o 2C-T-4, o que explica o K_i menor (maior afinidade) observado experimentalmente, apesar da afinidade global ainda ser baixa. Na pose analisada destacam-se duas interações de hidrogênio convencionais: uma entre o grupo amino do ligante e Ser159, com uma distância aproximada de 1,89 Å e outra entre o mesmo grupo amino e Asp155 com de distância 2,29 Å. Essas distâncias de ligações de hidrogênio na faixa de ~1,8-2,3 Å são indicativas de ligações de hidrogênio fortes e diretas, com contribuição entálpica significativa ($\approx 3,5-9,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ cada) e efeito importante na orientação e ancoragem do ligante (Atkins; Paula, 2018; Leach, 2001).

Também é possível visualizar a interação mostrada entre o anel aromático do 2C-T-1 e uma região carregada do receptor (indicada como π -ânion a $\approx 3,74 \text{ Å}$) sugerindo uma estabilização adicional por acoplamento entre o sistema π do anel e centros eletronegativos/aniônicos da proteína. Interações π -ânion/ π -carga oferecem contribuição estabilizadora complementar às ligações de hidrogênio, particularmente quando geométricas e eletronicamente favoráveis (Bissantz; Kuhn; Stahl, 2010).

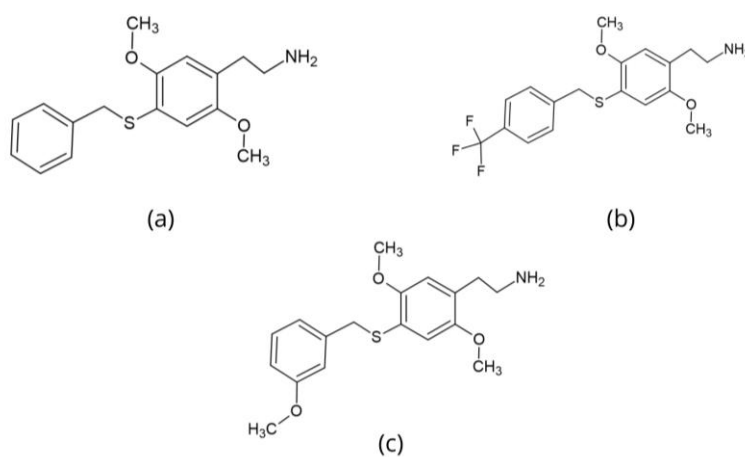
Embora o número de interações do 2C-T-4 seja maior que o do 2C-T-1 ele apresenta menor afinidade devido aos diferentes tipos de ligações, pois além de possui quatro interações do tipo π -alquil, que são mais fracas que as de hidrogênio, suas distâncias também maiores (Bissantz; Kuhn; Stahl, 2010). Análogo às ligações de hidrogênio entre os resíduos Val235 e Phe234 com o ligante, também apresentam distâncias maiores se comparado ao 2C-T-1, reforçando a teoria de se tratar de uma ligação menos forte.

Para as moléculas 2C-T que obtiveram valores de K_i mais baixo que o LSD (Figura 18), seus valores de energia ficaram entre $-6,46$ e $-6,10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ e foi possível notar que ambas as moléculas apresentavam um grupo fenila ligado ao tiol. Na Tabela 1 está elencado seus valores de K_i e energia.

Tabela 1: Relação entre Energia e K_i para Receptor 5-HT_{2A}

Moléculas	Energia (kcal·mol ⁻¹)	K_i (nM)
LSD	-9,98	5,3 ± 3,4
2CT-1	-4,96	49,0 ± 21
2CT-3	-5,65	11 ± 5
2CT-4	-4,81	54 ± 21
2CT-7	-6,14	5,3 ± 0,6
2CT-16	-6,14	9,2 ± 3,6
2CT-19	-5,87	6,9 ± 3,3
2CT-21.5	-5,64	14 ± 3
2CT-22	-5,59	16 ± 1
2CT-25	-5,53	21 ± 7
2CT-27	-6,46	1,6 ± 0,5
2CT-28	-5,86	17 ± 6
2CT-30	-5,75	9,5 ± 2,0
2CT-31	-6,10	3,8 ± 1,1
2CT-33	-6,20	1,7 ± 1,3

Fonte: Autoria própria (2025)

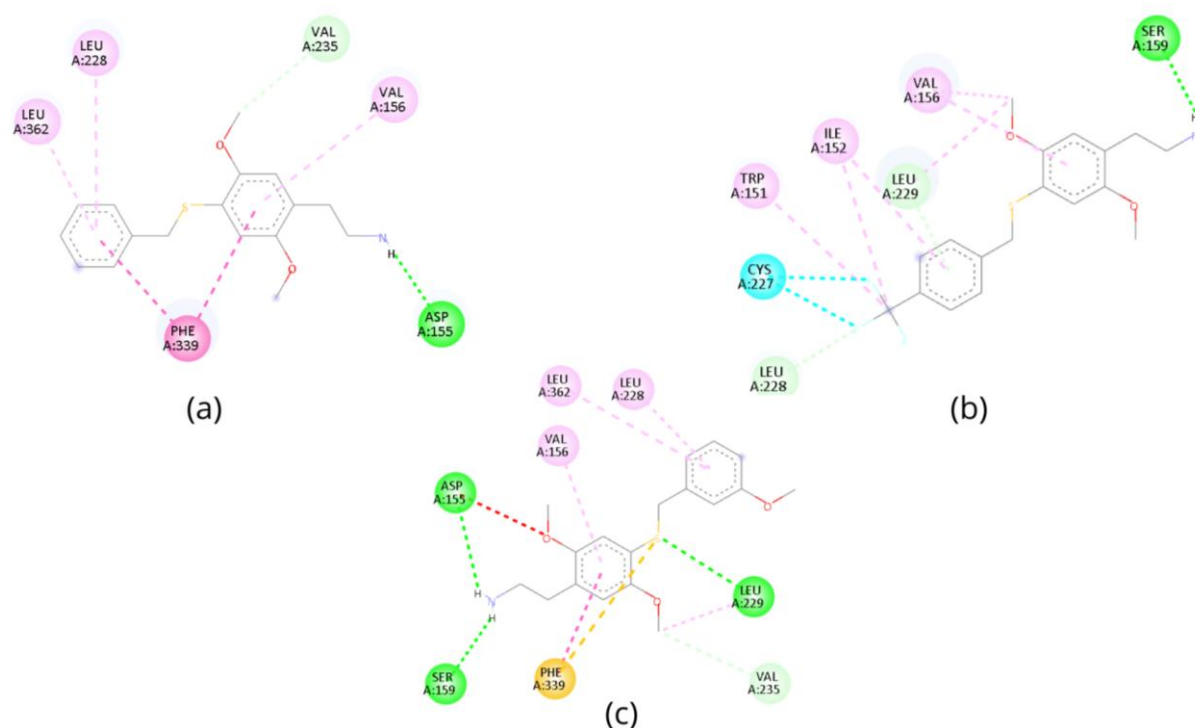
Figura 18: Estruturas moleculares que apresentam valores de K_i inferiores aos do LSD 2C-T-27 (a); 2C-T-31 (b) e 2C-T-33(c).

Fonte: Autoria própria (2025)

A molécula 2C-T-27 apresentou um padrão de ligação caracterizado pela presença de uma ligação de hidrogênio com Asp155 e múltiplas interações hidrofóbicas com resíduos Leu228, Leu362, Val156 e Phe339 com distâncias variando entre 4,86-5,42 Å. Vale destacar também que este último resíduo faz ligação entre os anéis benzênicos, o que somando-se as interações do tipo π -alquil contribuem significativamente para o ancoramento da molécula no sítio ativo, mesmo que sejam do tipo de contato dispersivo, mais fraco individualmente, (~ 7 -13 kcal·mol⁻¹), assim possuindo um caráter acumulativo e podendo contribuir de maneira relevante para a energia livre total de ligação (Hunter; Sanders, 1990).

A molécula 2C-T-31 demonstrou interações mais distribuídas e cooperativas, destacando-se mais interações de hidrogênio com Ser159 (1,80 Å), Leu228 e Leu229, assim como diversas interações π -alquil e van der Waals com resíduos Val156, Leu229, Ile152 e Trp151, bem como interações de halogênio com Cys227 ligados a 2 átomos de flúor na mesma região molecular (Figura 19). Esse conjunto confere maior estabilidade conformacional e favorece o encaixe do ligante no receptor. De acordo com Leach (2001), a presença simultânea de ligações de hidrogênio direcionais ($< 2,50$ Å) e interações de dispersão alifática é um indicativo de acoplamento eficaz entre regiões polares e apolares da proteína, o que se reflete em valores de energia de ligação mais negativos. Essa arquitetura de interação também se aproxima do padrão visto em agonistas parciais do receptor 5-HT_{2A}, segundo Nichols (2016).

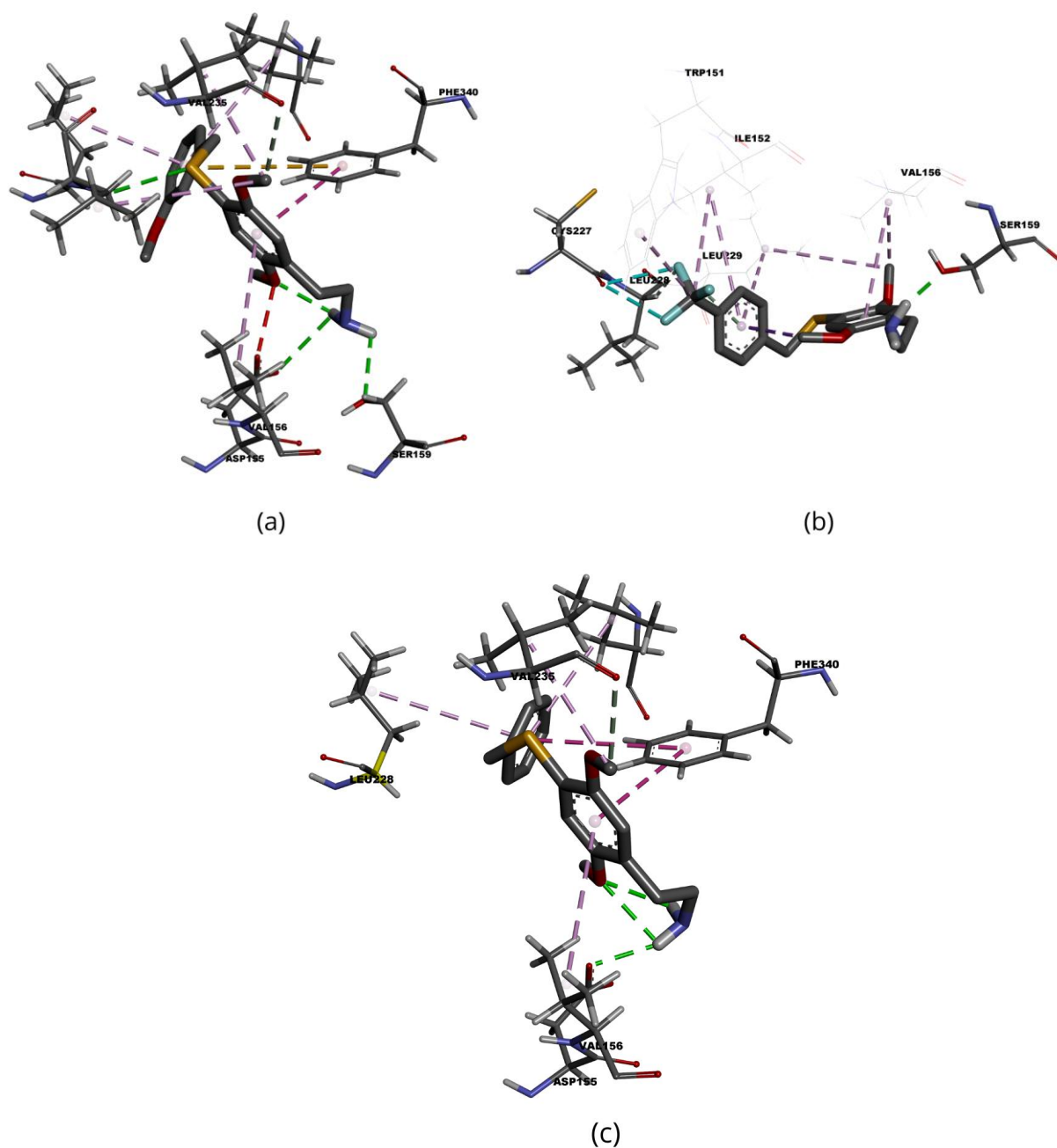
Figura 19: Visualização 2D das interações ligante-receptor entre a proteína 5-HT_{2A} e (a) 2C-T-27; (b) 2C-T-31 e (c) 2C-T-33



Fonte: Autoria própria (2025)

Entre as três, a molécula 2C-T-33 apresentou um perfil de interação favoravelmente forte, com quatro ligações de hidrogênio (Asp155 - 2,99 Å, Ser159 - 2,62 Å, Leu229 - 2,98 Å e Val235 - 3,73 Å), além de múltiplas interações hidrofóbicas com Leu229, Val156, Leu228, e Leu362, e uma interação π -sulfeto estabilizadora com Phe339, que também está ligada à um dos anéis benzênicos (Figura 20).

Figura 20: Visualização 3D das interações ligante-receptor entre a proteína 5-HT_{2A} e (a) 2C-T-27; (b) 2C-T-31 e (c) 2C-T-33

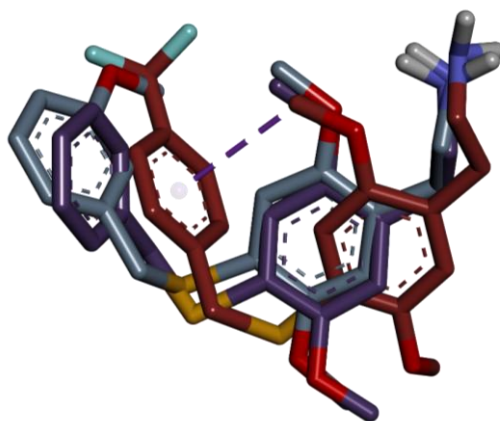


Fonte: Autoria própria (2025)

Com isso é possível notar que ambas as moléculas que apresentam mais de um benzeno fazem mais de uma interação entre o próprio anel e outros átomos da molécula, intensificando sua força.

A sobreposição conformacional das moléculas (Figura 21) evidencia que as três estruturas analisadas apresentam alto grau de similaridade espacial, o que explica a qualidade das interações obtidas no *docking* molecular com o receptor 5-HT_{2A}. Cada cor representa uma molécula distinta, sendo possível observar que suas regiões aromáticas e heterocíclicas se alinham de maneira quase paralela, permitindo um encaixe preciso no sítio de ligação ortostérico.

Figura 21: Diferença de planaridade entre as moléculas 2C-T-27 (cadeia carbônica roxa); 2C-T-31 (cadeia carbônica vermelha) e 2C-T-33 (cadeia carbônica azul)



Fonte: Autoria própria (2025)

De acordo com Klebe (2013), compostos que apresentam geometria complementar e distribuição eletrônica análoga ao ligante natural ou de referência (no caso, o LSD) tendem a se “encaixar” mais eficientemente no sítio ativo, maximizando a energia de estabilização intermolecular. Isso é corroborado pelo fato de que as moléculas analisadas exibem esqueleto estrutural semelhante à do LSD, o que lhes permite ocupar a cavidade de forma coesa, otimizando as ligações de hidrogênio e as interações hidrofóbicas simultaneamente.

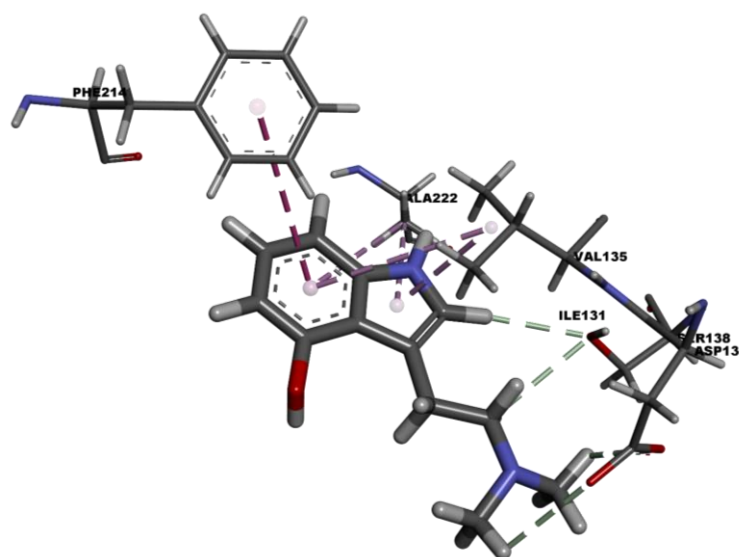
Dessa forma, a boa performance observada nas energias de ligação e na densidade de contatos intermoleculares pode ser atribuída à combinação entre planaridade, complementaridade estérica e distribuição eletrônica favorável, que contribuem para o acoplamento cooperativo no interior do sítio ativo do receptor 5-HT_{2A} (Leach, 2001; Wang *et al.*, 2019).

4.3. RECEPTOR 5-HT_{2C}

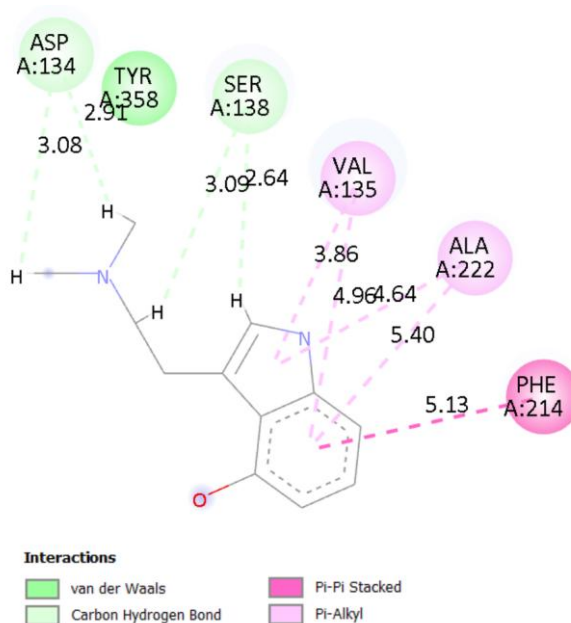
Até o presente momento, as análises de *docking* molecular desenvolvidas neste trabalho utilizaram o LSD como molécula de referência para comparação das interações nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}. No entanto, para o receptor 5-HT_{2C}, optou-se por empregar a psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) como ligante de referência, uma vez que esta molécula é a utilizada na estrutura cristalográfica disponível no *Protein Data Bank* (PDB) para esse receptor. Essa escolha permite uma análise mais precisa e condizente com dados experimentais, já que a psilocina apresenta afinidade comprovada e interações bem caracterizadas com o 5-HT_{2C}, conforme demonstrado por Gumpfer *et al.* (2022). Assim, as comparações realizadas a seguir baseiam-se nesse modelo estrutural validado, possibilitando uma discussão mais fiel às interações moleculares observadas.

A análise do *docking* molecular da psilocina com o receptor 5-HT_{2C} revelou a formação de múltiplas interações intermoleculares relevantes para a estabilização do complexo (Figura 22). Observou-se a presença de ligações de hidrogênio com os resíduos Asp134, Ser138, cada qual fazendo duas ligações, além de interações hidrofóbicas e aromáticas envolvendo Ala222, Val135 e Phe214. As distâncias das ligações variaram entre 2,91 e 5,40 Å, indicando contatos intermoleculares estáveis, mas de diferentes naturezas e intensidades.

Figura 22: Representação do complexo ligante-receptor (Psilocina-5-HT_{2C}).
Representação 3D (a) e 2D com valores de interações em Å (b). Os tracejados verde e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, e π -alquil/ π - π especial.



(a)



(b)

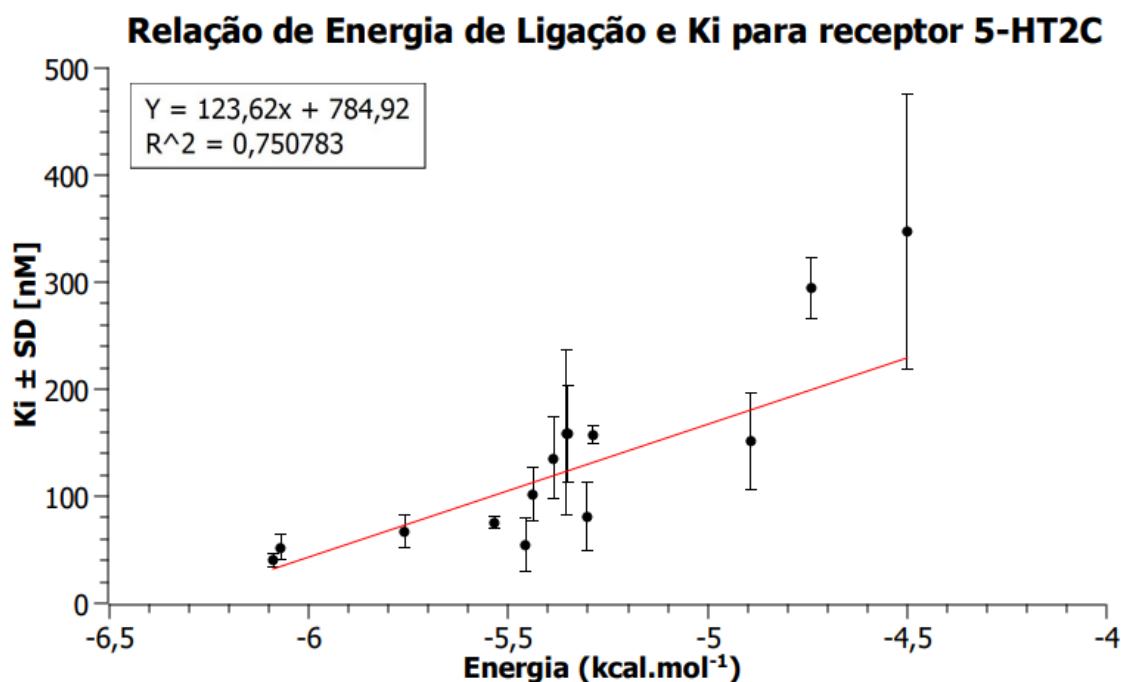
Fonte: Autoria própria (2025)

Esses resultados estão em concordância parcial com os dados estruturais obtidos por Gumpfer *et al.* (2022). No modelo experimental, a psilocina forma uma interação iônica entre seu grupo amino protonado e o resíduo Asp134, sendo esta

interação considerada essencial para o reconhecimento e ancoragem do ligante no sítio ortostérico. Além disso, o anel indólico da psilocina interage com Phe328 por meio de empilhamento π - π , o que contribui para a estabilização do estado ativo do receptor. No modelo obtido neste trabalho, embora o resíduo Phe328 não tenha aparecido entre os contatos mais próximos, observou-se a participação de Phe214, que desempenha papel estrutural semelhante na cavidade do sítio ativo. Isso sugere que o ligante se encontra bem orientado dentro da região, reproduzindo parte das interações descritas no modelo de referência.

Ao realizar o *docking* molecular das 14 moléculas de 2C-T (Figura 7) com o receptor 5-HT_{2C} foi também determinado dentre todas as poses qual apresentou maior similaridade de posição com a molécula da psilocina. A partir do valor de K_i da tabela de interação do LSD e energia de ligação foi elaborado o gráfico da Figura 23, o qual apresentou um R^2 de 0,75.

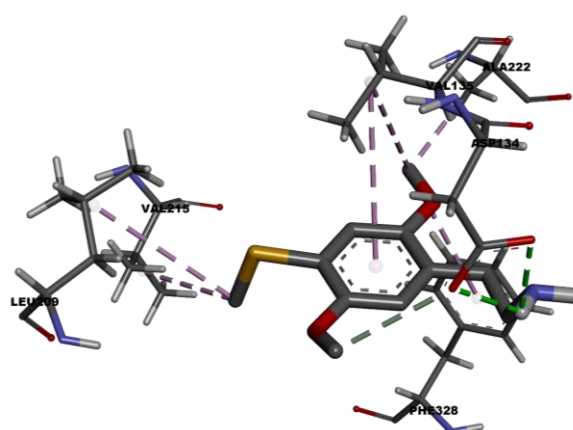
Figura 23: Relação entre K_i do LSD e a Energia de Ligação das moléculas de 2C-T e para o receptor 5-HT_{2C}



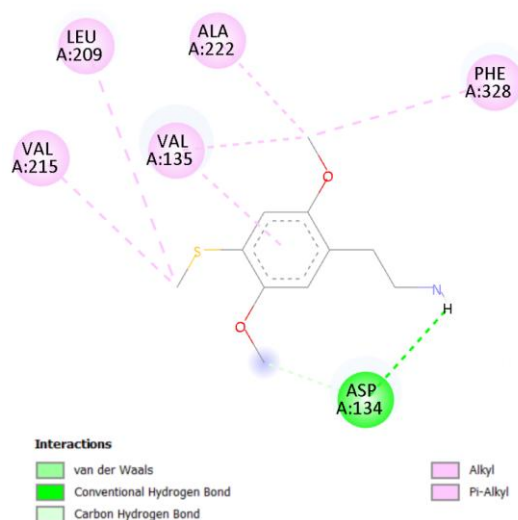
Fonte: Autoria própria (2025)

A molécula 2C-T-1 apresentou o maior valor de K_i , logo sua energia de ligação também ficou elevada. Apesar de interagir com Asp134, as distâncias de ligação foram maiores (2,6 - 4,9 Å), e as interações predominantes foram hidrofóbicas fracas com resíduos Leu209, Ala222, Val215 e Phe328. Essa configuração menos favorável sugere uma menor complementaridade geométrica com o sítio ortostérico, resultando em uma menor afinidade geral (Figura 24).

Figura 24: Representação do ligante 2C-T-1 com receptor 5-HT_{2C}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio e π -alquil/alquil.



(a)

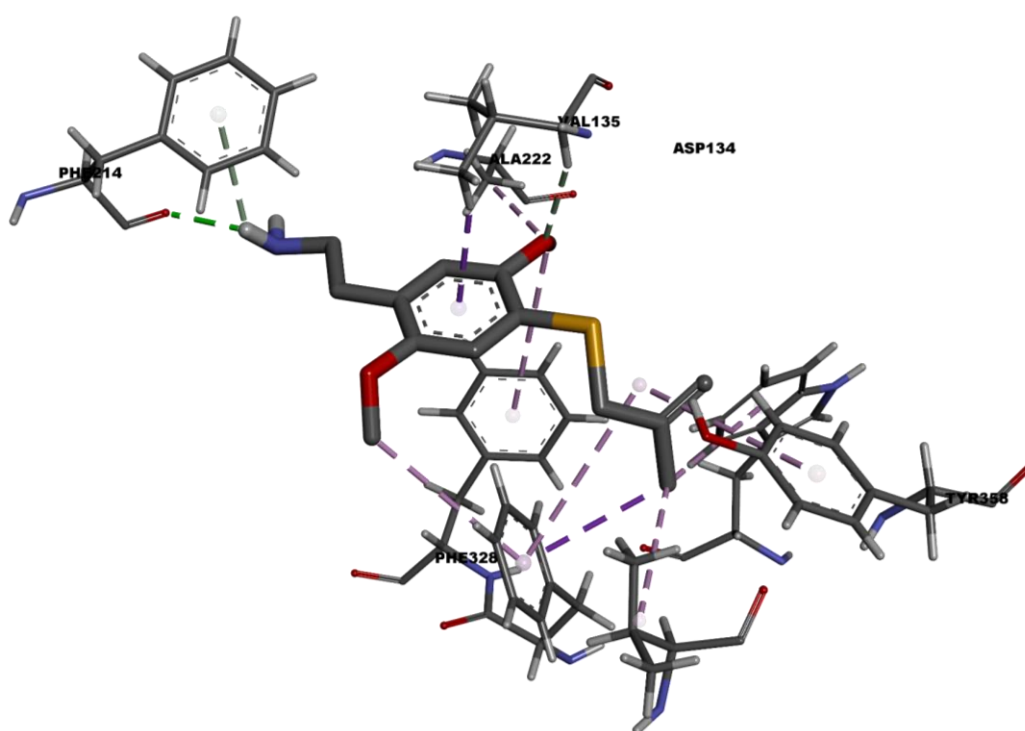


(b)

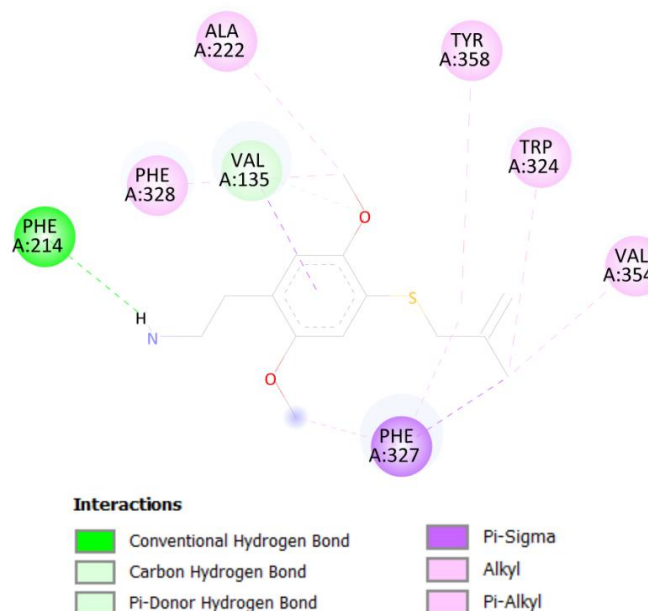
Fonte: Autoria própria (2025)

A molécula 2C-T-3, por outro lado, apresentou uma interação forte e estável, embora ligeiramente inferior à da psilocina. Dentre as principais interações observadas, destacam-se o resíduo Phe214 o qual realiza uma ligação de hidrogênio com o grupo amina da molécula e Val135 fazendo uma ligação do tipo C-H, que embora seja uma interação mais fraca, ainda contribui de forma significativa para a ancoragem, estabilidade e reconhecimento molecular do ligante com pelo sítio ativo (Figura 25) (Sarkhel; Desiraju, 2004).

Figura 25: Representação do ligante 2C-T-3 com receptor 5-HT_{2c}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, roxo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π - σ e π -alquil.



(a)



(b)

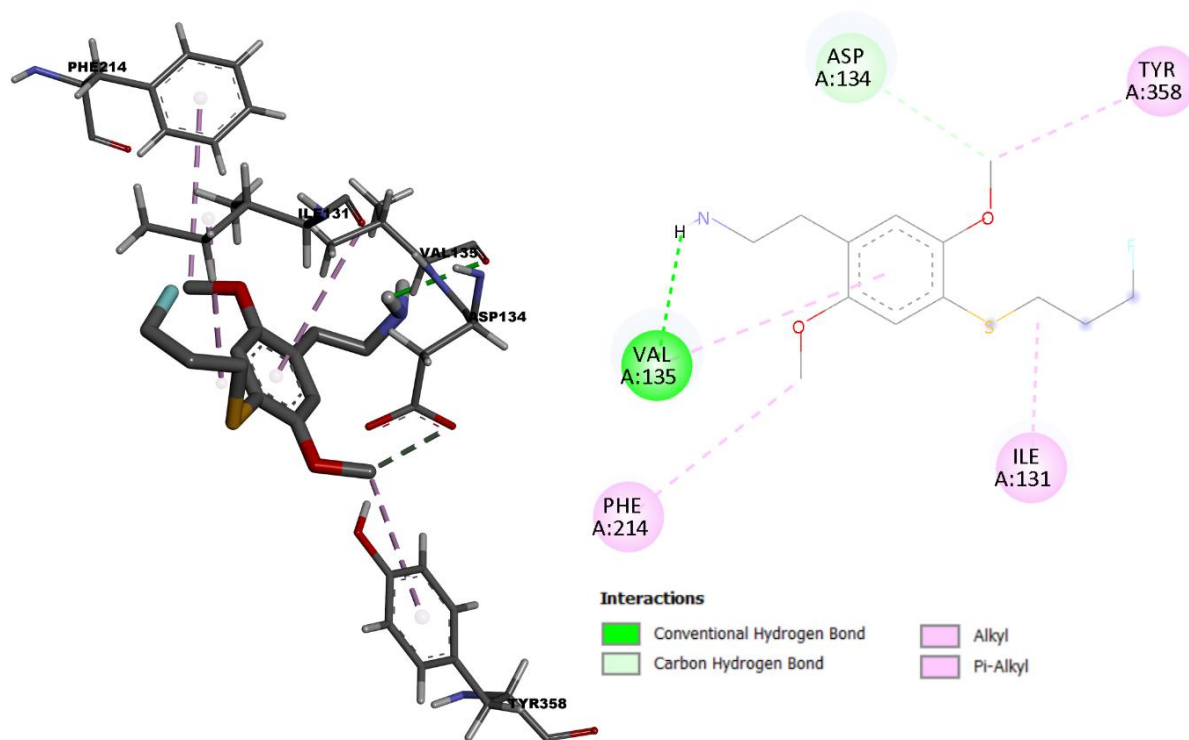
Fonte: Autoria própria (2025)

As interações hidrofóbicas e aromáticas também desempenham papel fundamental. Os resíduos Phe327 e Phe328 realizam interações π - σ e π -alkyl, respectivamente, promovendo o empacotamento do anel aromático do ligante entre as cadeias laterais aromáticas do receptor. Da mesma forma, Trp324, Tyr358 e Val354 reforçam o ambiente hidrofóbico, estabilizando a molécula no interior do sítio. Tais interações são típicas em ligantes serotoninérgicos e estão associadas à seletividade dos compostos pelos subtipos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}.

A presença de um átomo de enxofre contribui para interações adicionais do tipo s- π e hidrofóbicas, aumentando a afinidade e favorecendo o acoplamento. A planaridade da molécula e a distribuição adequada de grupos doadores e aceptores de hidrogênio facilitam o encaixe complementar ao sítio ativo, de forma semelhante à psilocina e outros agonistas triptamínicos.

Por fim, para a molécula 2C-T-28, a qual apresentou interação intermediária entre as analisadas, observou-se ligações de hidrogênio com Asp134 e Val135, além de contatos aromáticos com Phe214, Ile135 e Tyr358. O encaixe menos profundo e a orientação angular do anel indólico, menos paralela às cadeias aromáticas do receptor, explicam a menor estabilidade observada em relação à psilocina (Figura 26).

Figura 26: Representação do ligante 2C-T-28 com receptor 5-HT_{2C}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, e π -alquil.



Fonte: Autoria própria (2025)

4.4. ORBITAIS MOLECULARES

A análise dos orbitais moleculares dos ligantes que apresentaram maior e menor interação também foram levados em conta. A tabela 2 indica seus respectivos valores (em Hartree) dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO.

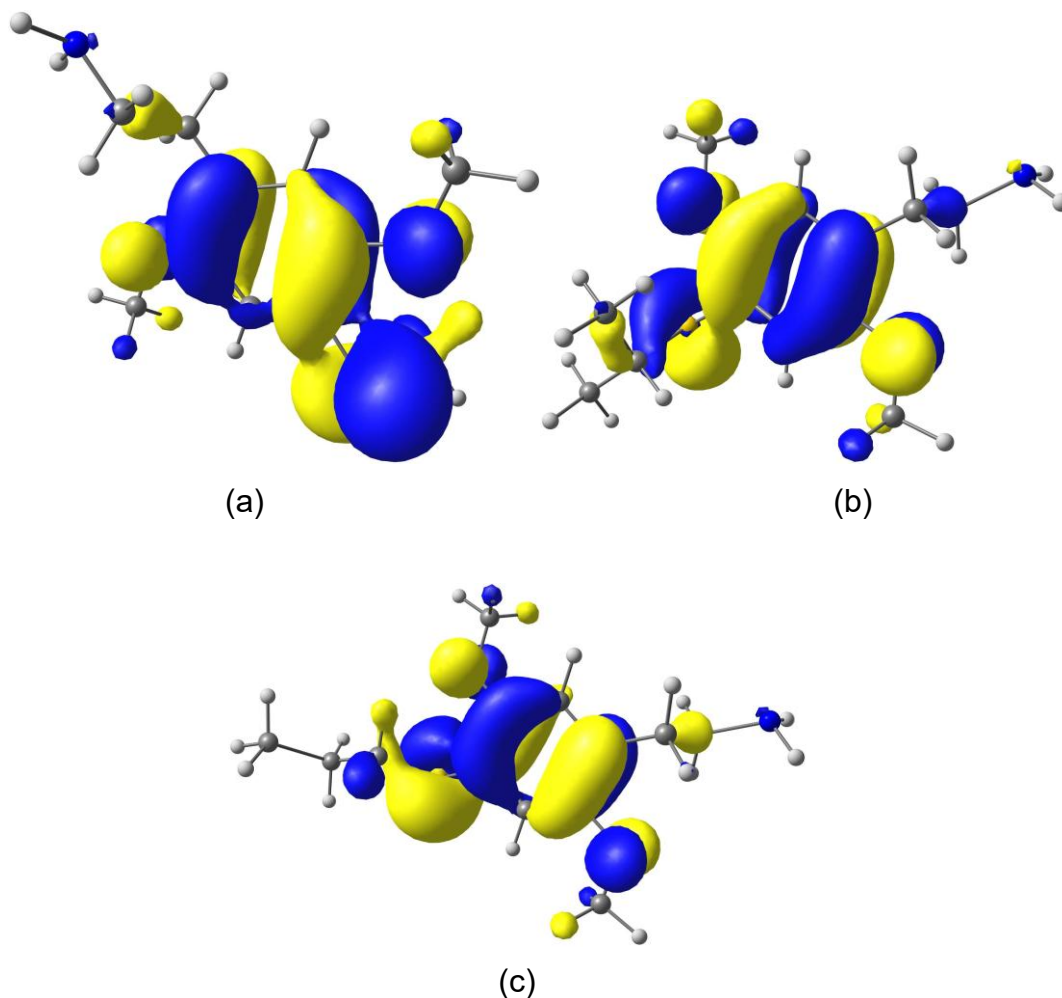
Tabela 2: Energia (em Hartree - Eh) dos orbitais moleculares ocupados de maior energia (HOMO) e dos orbitais moleculares desocupados de menor energia (LUMO).

	2C-T-1	2C-T-3	2C-T-4	2C-T-7	2C-T-21.5	2C-T-28	2C-T-30
HOMO - 4	-0,2566	-0,2368	-0,2544	-0,2548	-0,2622	-0,2598	-0,2582
HOMO - 3	-0,2319	-0,2230	-0,2260	-0,2293	-0,2375	-0,2349	-0,2333
HOMO - 2	-0,2031	-0,2026	-0,2036	-0,2027	-0,2062	-0,2054	-0,2045
HOMO - 1	-0,1934	-0,1966	-0,1882	-0,1916	-0,2005	-0,1979	-0,1962
HOMO	-0,1766	-0,1761	-0,1799	-0,1759	-0,1835	-0,1816	-0,1796
LUMO	-0,0525	-0,0559	-0,0565	-0,0516	-0,0588	-0,0575	-0,0551
LUMO +1	-0,0268	-0,0366	-0,0223	-0,0256	-0,0331	-0,0317	-0,0295
LUMO +2	-0,0078	-0,0230	-0,0096	-0,0076	-0,0124	-0,0108	-0,0099
LUMO +3	-0,0022	-0,0093	-0,0038	-0,0036	-0,0094	-0,0078	-0,0069
LUMO +4	-0,0001	0,0052	-0,0001	-0,0010	-0,0047	-0,0044	-0,0036

Fonte: Autoria própria (2025)

É possível observar que o valores de HOMO de ambas as moléculas ficaram muito próximos, o que se estende também para o restante das moléculas analisadas, esses valores se referem à região comum do anel benzênico, como observado na Figura 27.

Figura 27: Orbitais moleculares de fronteira, HOMO do 2C-T-1 (a); 2C -T-4 (b); 2C-T-7 (c).



Fonte: Aatoria própria (2025)

Essas regiões apresentaram os valores mais elevados de densidade eletrônica, indicando uma maior probabilidade de localização dos elétrons, logo estando mais propício a fazer ligações do tipo π - π , que foram essenciais para fomentar as interações analisadas anteriormente. Tal resultado é coerente com a literatura pois os elétrons π deslocalizados conferem maior estabilidade e, conseqüentemente, menor energia total ao sistema eletrônico, em concordância com o formalismo da DFT e o princípio variacional (Atkins; Friedman, 2011).

5. CONCLUSÃO

Os resultados de *docking* mostraram que o LSD apresentou interações consistentes com os resíduos chave dos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e ficaram similares à resultados de outros trabalhos, estabelecendo ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e, principalmente, interações π - π com resíduos aromáticos, como Phe, Trp e Tyr, elementos fundamentais para sua elevada afinidade reportada na literatura. Esses achados sustentam sua reconhecida potência psicodélica e explicam seu comportamento como agonista parcial nos receptores serotoninérgicos envolvidos na modulação do humor e dos estados perceptivos.

Para a análise das interações do receptor 5-HT_{2C} foi também satisfatória usando a psilocina como molécula referência e continuou-se o mesmo padrão entre as energias de ligações calculadas e K_i obtido experimentalmente, podendo concluir uma média de R^2 de 0,86.

A análise comparativa com as moléculas derivadas - especialmente a 2C-T-4 e as demais feniletilaminas sintetizadas - evidenciou que essas estruturas também são capazes de se acomodar de maneira favorável nos sítios receptores, apresentando planaridade semelhante à do LSD e promovendo interações π - π estabilizadoras. Em diversos casos, observou-se que os ligantes derivados exibiram valores de afinidade igual ou superior ao composto de referência, sugerindo um bom encaixe tridimensional e demonstrando o potencial dessas moléculas como alternativas terapêuticas promissoras.

Os cálculos de DFT corroboram esses resultados ao indicar que as regiões de menor energia, e portanto de maior probabilidade eletrônica, concentram-se nos anéis aromáticos das moléculas estudadas. Essa característica favorece a ocorrência de interações de dispersão e empilhamento, essenciais para a estabilidade conformacional dos complexos formados com os receptores serotoninérgicos. Assim, a combinação de dados de energias orbitais, distribuição eletrônica e conformações otimizadas reforça a hipótese de que a arquitetura eletrônica dessas moléculas contribui diretamente para a afinidade observada nos estudos de *docking*.

6. REFERÊNCIAS

- ATKINS, P.; DE PAULA, J. **Físico-Química**. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2018.
- ATKINS, P.; FRIEDMAN, R. **Molecular Quantum Mechanics**. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.
- ATKINS, Peter; JONES, Loretta. **Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente**. 7. ed. Porto Alegre: Bookman, 2012.
- BARNES, N. M.; SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**, v. 38, n. 8, p. 1083–1152, 1999.
- BAXTER, Gordon *et al.* 5-HT₂ receptor subtypes: a family re-united?. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 16, n. 3, p. 105-110, 1995.
- BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, p. 3098–3100, 1988.
- BERGER, M.; GRAY, J. A.; ROTH, B. L. The expanded biology of serotonin. **Annual Review of Medicine**, v. 60, p. 355–366, 2009.
- BIOVIA, Dassault Systèmes. *Discovery Studio Visualizer*. Versão 25.1.0.24284, 2025.
- BISSANTZ, C.; KUHN, B.; STAHL, M. A medicinal chemist's guide to molecular interactions. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 14, p. 5061–5084, 2010.
- BOING, A. F. *et al.* Associação entre depressão e doenças crônicas: estudo populacional. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 4, p. 617–623, 2012.
- BRIONES-ARANDA, A. *et al.* Role of 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in memory regulation and the importance of their coexpression: a systematic review. **Biomolecules**, v. 15, n. 6, p. 762, 2025.
- Cao, D. *et al.* Structure-based discovery of nonhallucinogenic psychedelic analogs. **Science**, v. 375, p. 403–411, 2022.
- CHEMCRAFT. Chemcraft. Version 1.8, build 682. Disponível em: <https://www.chemcraftprog.com/>.
- COOPER, J. R.; BLOOM, F. E.; ROTH, R. H. **The biochemical basis of neuropharmacology**. 8. ed. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- CORTES-ALTAMIRANO, J. L. *et al.* Review: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₇ receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. **Current Neuropharmacology**, v. 16, n. 2, p. 210-221, 2018.
- COWEN, P. J.; BROWNING, M. What has serotonin to do with depression? **World Psychiatry**, v. 14, n. 2, p. 158-160, 2015.

DUXON, M. S. *et al.* Evidence for expression of the 5-hydroxytryptamine-2B receptor protein in the rat central nervous system. **Neuroscience**, v. 76, n. 2, p. 323-329, 1997.

EBERHARDT, J. *et al.* AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 61, p. 3891-3898, 2021.

FILHO, N. D. A.; COELHO, M. T. A.; PERES, M. F. T. **O conceito de saúde mental**. Revista USP, n. 43, p. 100-125, 1999.

FITZGERALD, L. W. *et al.* Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. **Molecular Pharmacology**, v. 57, n. 1, p. 75-81, 2000.

GAUTAM, S.; PATHAK, S.; DUBEY, S. H. The Role of Molecular Docking in Modern Drug Discovery and Development: A Comprehensive Review. **Journal of Drug Discovery and Health Sciences**, v. 1, n. 03, p. 129-137, 2024.

GARCIA-GARCIA, A. L.; NEWMAN-TANCREDI, A.; LEONARDO, E. D. 5-HT_{1A} receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 4, p. 623-636, 2014.

GRIMME, S.; ANTONY, J.; EHRLICH, S.; KRIEG, H. A consistent and accurate ab-initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu. **Journal of Chemical Physics**, v. 132, p. 154104, 2010.

GRIMME, S.; EHRLICH, S.; GOERIGK, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. **Journal of Computational Chemistry** v. 32, p. 1456-1465, 2011.

GUMPPER, RYAN H.; *et al.* Molecular insights into the regulation of constitutive activity by RNA editing of 5HT_{2C} serotonin receptors. **Current Research in Structural Biology**, v. 4, p. 100172, 2022.

GUZMÁN, Flavio. Receptores 5-HT_{1A} em psicofarmacologia. In: Psychopharmacology Updates for Clinicians. Disponível em: <https://pt.psychopharmacologyinstitute.com/publication/receptores-5-ht1a-em-psicofarmacologia/> . Acesso em: 12 set. 2025.

HANSEN, M. *et al.* Synthesis and Structure–Activity Relationships of N-Benzyl Phenethylamines as 5-HT_{2A/2C} Agonists. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 5, n. 12, p. 2431-2441, 2014.

HANWELL, M. D. *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, p. 17, 2012.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864-B871, 1964.

HUEY, R.; MORRIS, G. M. Using AutoDock and AutoDockTools for ligand–receptor *docking*. **Current Protocols in Bioinformatics**, Dec, Chapter 8: Unit 8.14, 2008.

HUNTER, C. A.; SANDERS, J. K. M. The nature of π - π interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 14, p. 5525–5534, 1990.

HUSSAIN, M. A.; MITRA, K. A. Effect of aging on tryptophan hydroxylase in rat brain: implications on serotonin level. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 28, n. 9, p. 1038-1042, 2000.

JEFFREY, G. A. **An Introduction to Hydrogen Bonding**. New York: Oxford University Press, 1997.

KÁŇOVÁ, Marcela; KOHOUT, Pavel. Serotonin - Its synthesis and roles in the healthy and the critically ill. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4837, 2021.

KIM, K. *et al.* Structure of a hallucinogen-activated Gq-coupled 5-HT_{2A} serotonin receptor. **Cell**, v. 182, n. 6, p. 1574-1588.e19, 2020.

KLEBE, G. **Drug Design: Methodology, Concepts, and Mode-of-Action**. 2. ed. Berlin: Springer, 2013.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133-A1138, 1965.

KRAEHENMANN, R. *et al.* LSD increases primary process thinking via serotonin 2A receptor activation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 814, 2017.

LEACH, A. R. **Molecular Modelling: Principles and Applications**. 2. ed. Harlow: Pearson Education, 2001.

LEONCIO, T. C.; BATISTA, D. C. de A. LSD: DE DROGA PSICODÉLICA A POSSÍVEL ALIADA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS. **Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação**, v. 10, n. 12, p. 809-825, 2024.

LEWARS, E. G. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. 3. ed. Cham: Springer, 2016.

LINDSTRÖM, E.; WIDERLÖV, B.; VON KNORRING, L. The ICD-10 and DSM-IV diagnostic criteria and the prevalence of schizophrenia. **European Psychiatry**, v. 12, n. 5, p. 217–223, 1997

LUETHI, Dino *et al.* Monoamine receptor interaction profiles of 4-thio-substituted phenethylamines (2C-T drugs). **Neuropharmacology**, v. 134, p. 141-148, 2018.

MARTINS, D.; GIL-MARTINS, E.; CAGIDE, F. *et al.* Unraveling the In Vitro Toxicity Profile of Psychedelic 2C Phenethylamines and Their N-Benzylphenethylamine (NBOMe) Analogues. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1158, 2023.

MCCORVEY, M. M.; ROTH, B. L. Structure and function of serotonin G protein–coupled receptors. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 150, p. 129-142, 2015.

MELTZER, H. Y.; MASSEY, B. W.; HORIGUCHI, M. Serotonin receptors as targets for drugs useful to treat psychosis and cognitive impairment in schizophrenia. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 13, n. 8, p. 1572-1586, 2012.

MILLAN, M. J. *et al.* Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. **Trends in pharmacological sciences**, v. 29, n. 9, p. 454-464, 2008.

MÜLLER-DETHLEFS, K.; HOBZA, P. Noncovalent Interactions: A Challenge for Experiment and Theory. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 1, p. 143-168, 2000.

NEESE, F. The ORCA program system. Wiley Interdisciplinary. **Computational Molecular Science**, v. 2, p. 73–78, 2012.

NESTLER, E. J.; HESSE, T. A.; KAPLAN, J. L. **Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience**. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 2015.

NICHOLS, D. E. Psychedelics. **Pharmacological Reviews**, v. 68, n. 2, p. 264-355, 2016.

Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). *Serotonin receptors*. **Chemical Reviews**, 108(5), 1614-1641.

NIETO, C. T.; MANCHADO, A.; BELDA, L.; DÍEZ, D.; GARRIDO, N. M. 2-Phenethylamines in Medicinal Chemistry: A Review. **Molecules**, v. 28, n. 2, p. 855, 2023.

PAGADALA, N. S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. Software for molecular docking. **Biophysical Reviews**, v. 9, n. 2, p. 91-102, abr. 2017.

PENINGTON, N. J.; FOX, A. P. Effects of LSD on Ca⁺⁺ currents. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 269, p. 1160–1165, 1994.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 2, p. 3865-3868, 1996.

PINHEIRO, G. *et al.* Envolvimento dos receptores 5-HT₂ da amígdala nos níveis de ansiedade induzidos pela exposição de ratos ao labirinto em cruz elevado. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 18, p. 329-335, 2002.

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

POLITZER, P.; MURRAY, J. S.; CLARK, T. Halogen bonding and other σ -hole interactions: A perspective. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, p. 7748-7757, 2013.

RAPPOPORT, D.; FURCHE, F. Property-optimized Gaussian basis sets for molecular response calculations. **The Journal of Chemical Physics**, v. 133, n. 13, art. 134105, oct. 2010.

RAZZERA, Guilherme. *Revelados os segredos da viagem longa! O que faz a LSD em nossos receptores de serotonina?* Cientistas descobriram que..., 13 set. 2017. Disponível em: <https://cientistasdescobriramque.com/2017/09/13/revelados-os-segredos-da-viagem-longa-o-que-faz-a-lsd-em-nossos-receptores-de-serotonina/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

REISSIG, C. J. *et al.* 5-HT_{1A} receptor and LSD stimulus effects. **Psychopharmacology**, v. 182, p. 197204, 2005.

SARKHEL, S.; DESIRAJU, G. R. N-H...O, O-H...O, and C-H...O hydrogen bonds in protein-ligand complexes: strong and weak interactions in molecular recognition. **Proteins**, v. 54, n. 2, p. 247-259, 2004.

SCHRÖDINGER, E. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. **Physical Review**, v. 28, p. 1049-1070, 1926.

SENICATO, C.; AZEVEDO, R. C. S.; BARROS, M. B. A. Transtorno mental comum em mulheres. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 2543-2554, 2018.

SILVERMAN, R. B.; HOLLADAY, M. W. **The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action**. 3. ed. London: Academic Press, 2014.

STRAUSS, Christiana Villela de Andrade. **Efeitos da ativação de receptores serotoninérgicos dos tipos 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A/2C} do complexo amigdalóide sobre a modulação de respostas defensivas associadas à ansiedade e ao pânico**. Tese (Doutorado em Psicobiologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

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

TSUZUKI, S. *et al.* Magnitude of CH- π interactions in the gas phase: Experimental and Theoretical Determination of the Accurate Interaction Energy in Benzene-methane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 104-110, 2002.

UGOZZOLI, F.; MASSERA, C. Intermolecular interactions between benzene and 1,3,5-triazine: a new tool for crystal engineering and molecular recognition. **CrystEngComm**, v. 7, p. 121-128, 2005.

UNIVERSITY OF QUEENSLAND, Queensland Brain Institute. **The limbic system**. [s.l.], [s.d.]. Imagem. Disponível em: <https://qbi.uq.edu.au/brain/brain-anatomy/limbic-system>. Acesso em: 01 nov. 2025.

WACKER, D. *et al.* Crystal structure of an LSD-bound human serotonin receptor. **Cell**, v. 168, n. 3, p. 377–389.e12, 2017.

WACKER, Daniel *et al.* Structural features for functional selectivity at serotonin receptors. **Science**, v. 340, n. 6132, p. 615-619, 2013.

WANG, Y.-Q. *et al.* Structural insight into the serotonin (5-HT) receptor family by molecular docking, molecular dynamics simulation and systems pharmacology analysis. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 40, p. 1138–1156, 2019.

WARREN, A. L. *et al.* Structural pharmacology and therapeutic potential of 5-methoxytryptamines. **Nature**, v. 630, p. 237–246, 2024.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297-3305, 2005.

WEIGEND, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 8, p. 1057-1065, 2006..

WILLIAMS, C. J. *et al.* MolProbity: More and better reference data for improved all-atom structure validation. **Protein Science**, v. 27, p. 293-315, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Mental health: Strengthening our response. 2022. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em 3 nov. 2024.

ZHANG, Z. *et al.* Global, regional and national burden of anxiety and depression disorders from 1990 to 2021, and forecasts up to 2040. **Journal of Affective Disorders**, p. 120299, 2025.

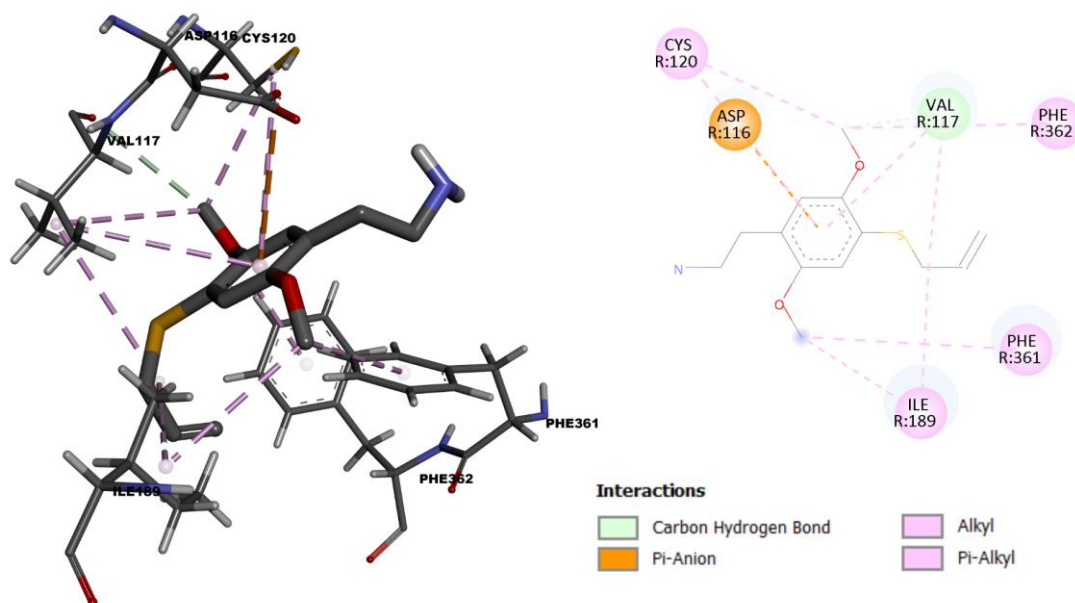
7. APÊNDICE

Tabela 3: Energia de ligação (em kcal.mol⁻¹) e valores de K_i (em nM) para os três receptores

Ligantes	Receptor 5-HT1A		Receptor 5-HT2A		Receptor 5-HT2C	
	Energia	K _i	Energia	K _i	Energia	K _i
LSD	-10,563	1,5 ± 0,4	-9,98	5,3 ± 3,4	-9,70	14 ± 3
2CT-1	-5,582	1035 ± 125	-4,955	49 ± 21	-4,499	347 ± 129
2CT-3	-6,260	812 ± 161	-5,652	11 ± 5	-6,090	40 ± 6
2CT-4	-6,383	916 ± 86	-4,807	54 ± 21	-4,738	295 ± 28
2CT-7	-6,171	878 ± 97	-6,139	5,3 ± 0,6	-5,456	54 ± 25
2CT-16	-6,138	660 ± 74	-6,135	9,2 ± 3,6	-5,759	67 ± 15
2CT-19	-6,316	1019 ± 129	-5,870	6,9 ± 3,3	-5,437	101 ± 25
2CT-21.5	-5,728	1321 ± 193	-5,635	14 ± 3	-5,353	159 ± 77
2CT-22	-5,414	1915 ± 53	-5,590	16 ± 1	-4,891	151 ± 45
2CT-25	-6,079	1036 ± 134	-5,533	21 ± 7	-5,302	80 ± 32
2CT-27	-6,249	1166 ± 147	-6,462	1,6 ± 0,5	-6,070	52 ± 12
2CT-28	-4,783	1904 ± 42	-5,856	17 ± 6	-5,385	135 ± 38
2CT-30	-4,828	2368 ± 22	-5,754	9.5 ± 2	-5,350	158 ± 45
2CT-31	-5,715	1063 ± 51	-6,097	3,8 ± 1,1	-5,288	157 ± 8
2CT-33	-5,710	1411 ± 38	-6,201	1,7 ± 1,3	-5,536	75 ± 6

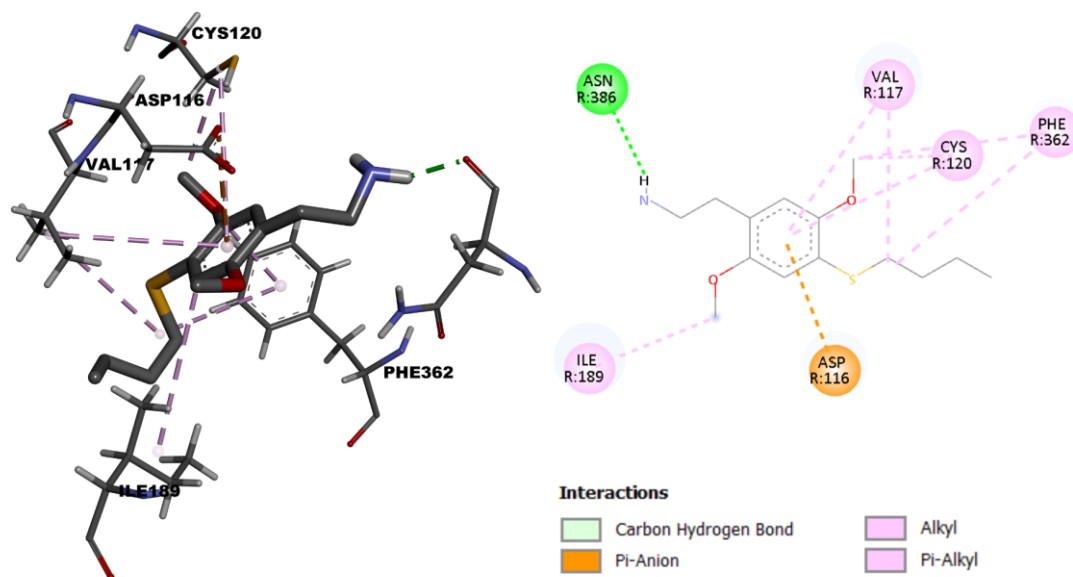
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 28: Representação do ligante 2C-T-16 com receptor 5-HT_{1A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, laranja e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π -ânion e π -alquil/alquil.



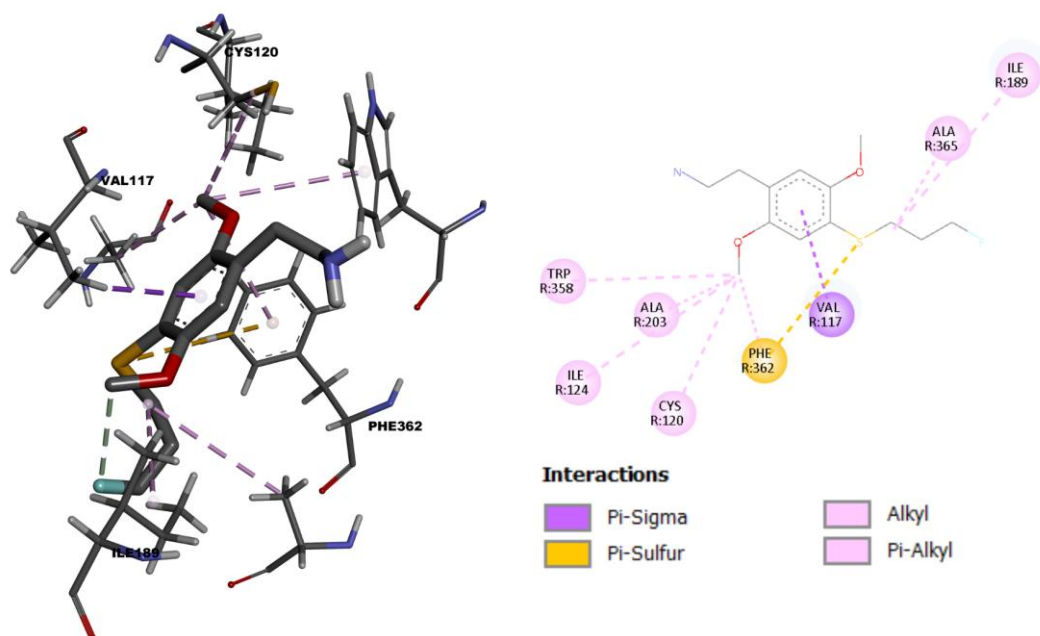
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 29: Representação do ligante 2C-T-19 com receptor 5-HT_{1A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, laranja e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π -ânion e π -alquil/alquil.



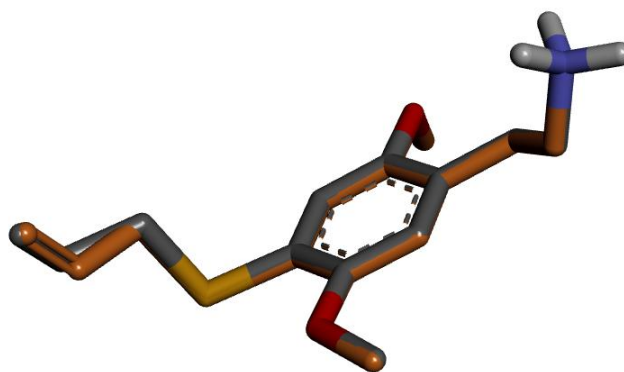
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 30: Representação do ligante 2C-T-28 com receptor 5-HT_{1A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados roxo, amarelo e rosa representam respectivamente π - σ , π -tiol e π -alquil/alquil.



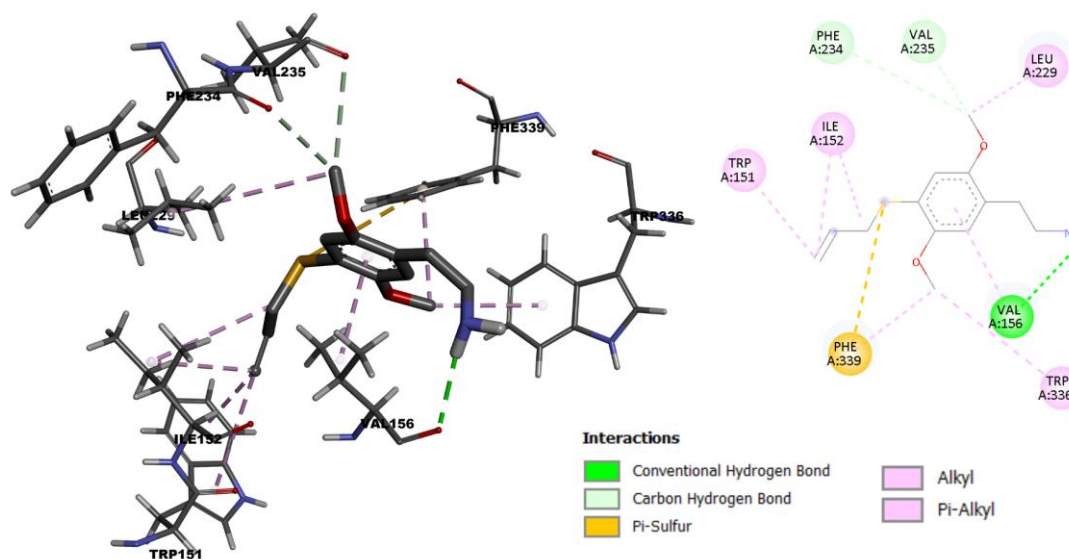
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 31: Diferença de planaridade entre a molécula 2C-T-7 representada pela estrutura carbônica cinza e a molécula 2C-T-16 representado pela estrutura carbônica laranja



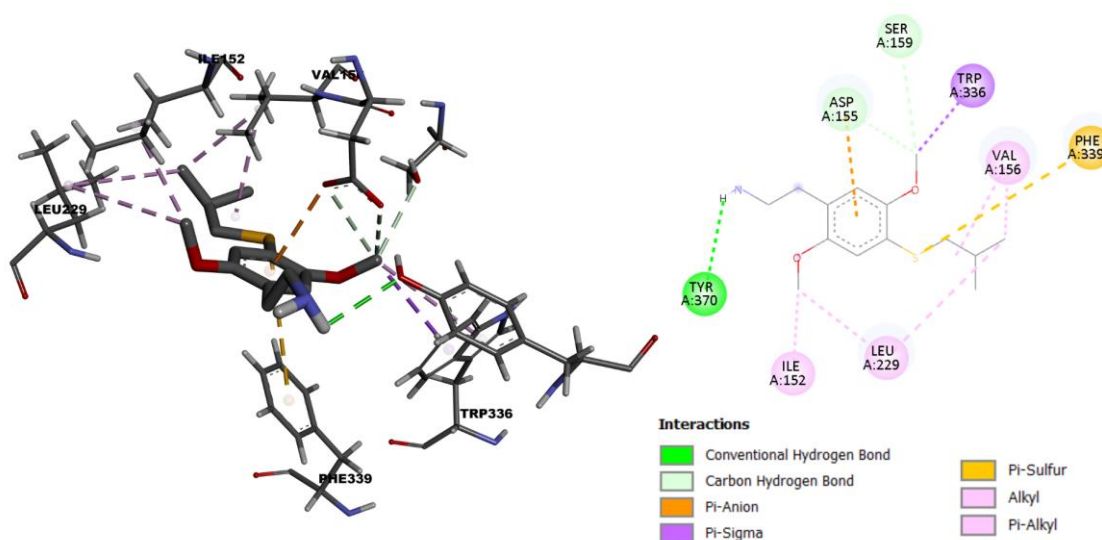
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 32: Representação do ligante 2C-T-16 com receptor 5-HT_{2A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, amarelo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π -tiol e π -alquil/alquil.



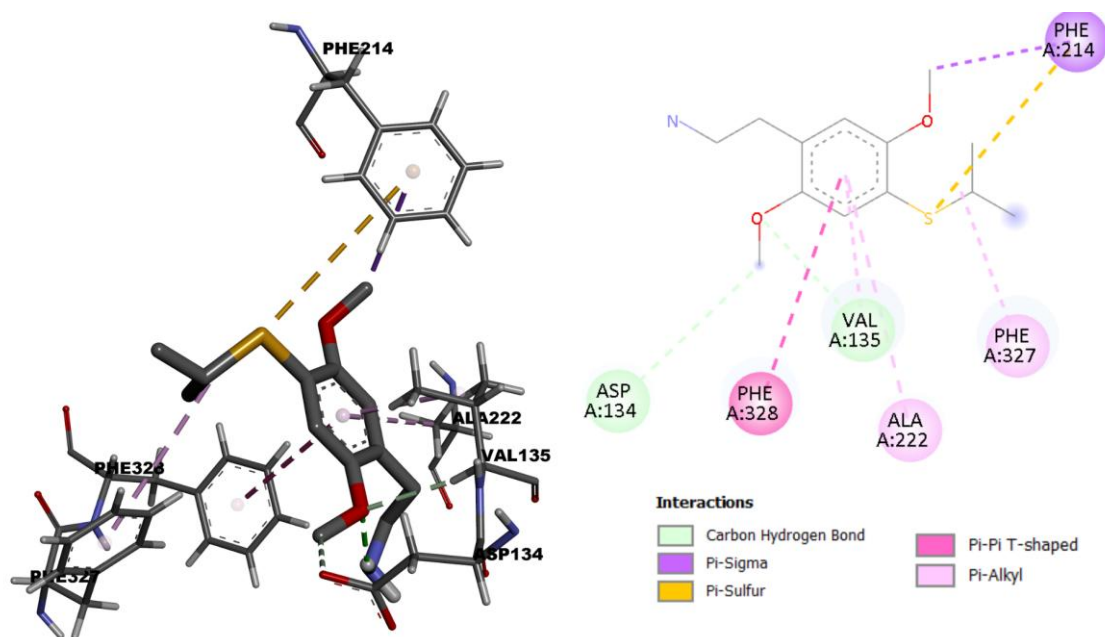
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 33: Representação do ligante 2C-T-25 com receptor 5-HT_{2A}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, laranja, roxo, amarelo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π -ânion, π - σ , π -tiol e π -alquil/alquil.



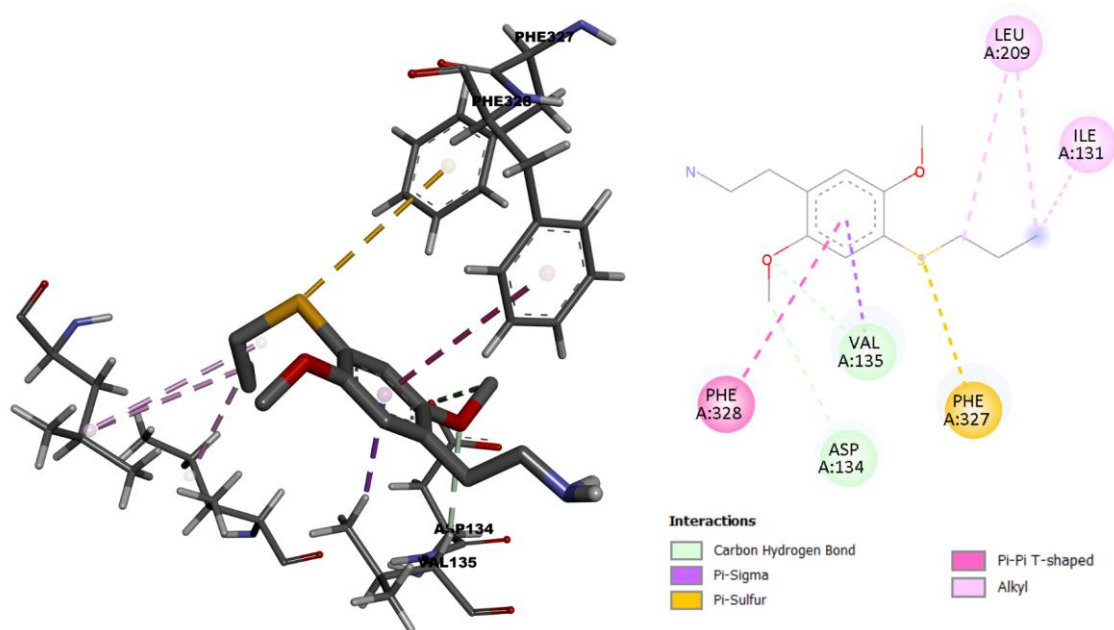
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 34: Representação do ligante 2C-T-4 com receptor 5-HT_{2c}.
Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, roxo, amarelo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π - σ , π -tiol e π -alquil/alquil.



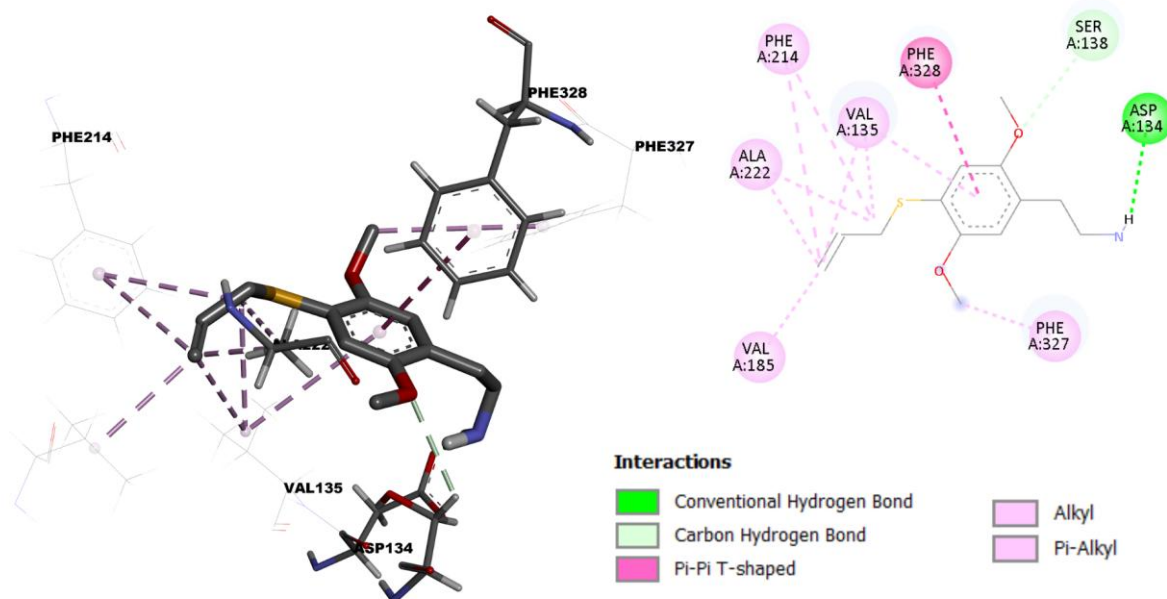
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 35: Representação do ligante 2C-T-7 com receptor 5-HT_{2c}.
Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde, roxo, amarelo e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio, π - σ , π -tiol e π - π /alquil.



Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 36: Representação do ligante 2C-T-16 com receptor 5-HT_{2C}. Representação 3D (a) e 2D (b). Os tracejados verde e rosa representam respectivamente as ligações de hidrogênio e π - π /alquil.



Fonte: Autoria própria (2025)