

**ESTUDO *IN SILICO* DO FLAVONOIDE ANTITROMBÓTICO
TERNATINA, PRESENTE NOS CAPÍTULOS FLORAIS DE
Egletes viscosa LESS “MACELA-DA-TERRA”**

Aurineide Ribeiro Lima
Emanuelle Machado Marinho
Jacilene Silva
Márcia Machado Marinho
Emmanuel Silva Marinho

RESUMO

Ternatina é um flavonoide que pode ser isolado da *Egletes viscosa* Less (Macela-da-terra), que possui atividade antitrombótica na agregação plaquetária. O conhecimento da estrutura tridimensional de uma molécula é de fundamental importância, pois a partir de descritores energéticos e estruturais é possível analisar a interação da substância com seu alvo biológico. Os métodos quânticos semi-empíricos utilizam parâmetros e ajustes matemáticos para o entendimento das propriedades estruturais e eletrônicas de uma molécula, que são necessários para o seu entendimento farmacológico. A metodologia consistiu em otimizar a estrutura da ternatina e obter parâmetros energéticos como energia total, energia nuclear, energia eletrônica e energia dos orbitais moleculares de fronteiras HOMO e LUMO, utilizando o programa MOPAC configurado para realizar método semi-empírico PM7. Para correlacionar estrutura e reatividade da molécula, foram utilizados os valores dos orbitais de fronteira para calcular o GAP, bem como a identificação dos sítios interacionais e reacionais da molécula. Concluímos que foi possível realizar uma caracterização eletrônica e estrutural, identificando a estrutura conformacional termodinamicamente mais estável, possibilitando a visualização tridimensional da molécula e de seus possíveis sítios interacionais e reacionais, sendo o presente trabalho uma etapa fundamental para futuros estudos de drug design e docking molecular, visando fomentar o potencial deste flavonoide, bem como entender seu mecanismo de ação.

PALAVRAS-CHAVE: HOMO. LUMO. MESP. Parametric Method 7. Ternatina.

***IN SILICO* STUDY OF FLAVONOID ANTITHROMBOTIC
TERNATIN PRESENT IN THE FLOWERS CHAPTERS OF
Egletes viscosa LESS “MACELA-DA-TERRA”**

ABSTRACT

Ternatin is a flavonoid that can be isolated from *Egletes Viscosa* Less (Macela-da-terra) which it has an antithrombotic activity in platelet aggregation. The knowledge of the three-dimensional structure of a molecule is of great importance because it is possible to analyze substance interaction with its biological target from energetic and structural descriptors. Semi-empirical quantum methods use parameters and mathematic adjustments to understand structural and electronic properties of a molecule, which are essentially important for pharmacological understanding. The methodology consisted on optimizing the structure of ternatin and obtaining energetic parameters such as total energy, nuclear energy, electronic energy and energy of frontier molecular orbitals HOMO and LUMO, using MOPAC program configured to develop semi-empirical method PM7. To correlate molecular structure and reactivity, there were used values of frontier orbitals to calculate the GAP, as well as the identification of interactional and reactional sites of molecules. In conclusion, it was feasible to develop a structural and electronic characterization, identifying the thermodynamically steadier conformational structure, making possible the visualization of three-dimensional molecular and its possible interactional and reactional sites. The present research is a fundamental stage for forthcoming studies of drug design and docking molecular, aiming to promote the potentiality of this flavonoid as well as to understand its mechanism of action.

Enviado em: 04/03/2018
Aceito em: 10/04/2018
Publicado em: 30/04/2018

KEYWORDS: HOMO. LUMO. MESP. Parametric Method7. Ternatin.

1 INTRODUÇÃO

Entre 2013 e 2015, a busca por tratamentos à base de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apresentou um crescimento de 161% (BRASIL, 2016). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), define como fitoterápico, medicamentos obtidos empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais, sendo caracterizados pela sua eficácia, bem como efeitos adversos, sendo conhecidos seus mecanismos de ação (BRASIL, 2004; MACHADO et al., 2010).

Em virtude de sua ampla gama de ações terapêuticas já demonstradas tanto experimentalmente quanto em humanos os flavonoides estão entre os fitoterápicos com maior número de estudos em andamento (MACHADO et al., 2010) pois apresentam diversos efeitos biológicos e farmacológicos, como atividade antitrombótica, antibacteriana, antiviral, antiulcerogênica, anti-inflamatória, antialérgica, antineoplásico, antioxidante, antihepatotóxica, anti-hipertensiva, hipolipidêmica, anti-inflamatória, antiplaquetário, vasodilatadora (GUARDIA et al., 2001; PIETTA, 2000; MARRONI, MARRONI, 2002; DEGÁSPARI, WASZCZYNSKYJ, 2004; ZERAIK, 2010), sendo estes efeitos relacionados às propriedades inibitórias em sistemas enzimáticos (hidrolases, isomerases, oxigenases, oxidoredutases, polimerases, fosfatases, proteínas fosfoquinases e aminoácido oxidases (FERGUSON, 2006).

Sintetizados em plantas a partir da via dos fenilpropanóides (MACHADO et al., 2010), os flavonoides são caracterizados quimicamente pela presença de uma fenilcromona, substituída em uma ou mais hidroxilas (BIRT, HENDRICH, WANG, 2001), sendo que essas substituições (hidrogenação, hidroxilações, metilações, malonilações, sulfatações e glicosilações) estão diretamente relacionadas as suas atividades bioquímicas, fomentando assim, a relação estrutura atividade (BIRT, HENDRICH, WANG, 2001; MACHADO et al., 2010).

Egletes viscosa Less conhecida popularmente como "macela" ou "macela-da-terra" pertence à família Compositae (Figura 1), é uma planta anual, aromática, amarga e pilosa, com folhas recortadas e flores alvas com o centro amarelo, dispostas em pequenos capítulos, distribuída na América intertropical, encontradas às margens das lagoas, açudes e cursos d'água (LIMA et al., 1996). Seu uso na medicina popular está focado nos capítulos florais (cabecinhas), que são largamente utilizados na forma de infuso por grande parte da população brasileira, sendo as indicações mais conhecidas dessa planta como amargo-tônica e emenagoga estomáquica, carminativa e antiespasmódica, podendo ser administradas 1 a 2 xícaras por dia nos casos de dispepsia, azia e indigestão preparado na proporção de 3 a 4 g/xícara (MATOS, 2006; SILVA-FILHO et al., 2007).

Figura 1 – Exsicata da *Egletes viscosa* Less.



Fonte: DE MELO, 1991.

A ternatina é uma tetrametoxi flavona (flavonoide) isolado da *Egletes viscosa* Less, por meio de extração com etanol (componente majoritário), que possui atividade antitrombótica na agregação plaquetária (SOUZA et al., 1994).

Atualmente, os progressos na química computacional vêm se destacando de forma significativa com relação ao mercado farmacêutico na área de desenvolvimento de fármacos. Os recentes avanços na área computacional demonstraram eficientes algoritmos de cálculos químico-quânticos fornecendo parâmetros moleculares dos métodos ab-initio e semi-empírico, expressando propriedades geométricas e eletrônicas das moléculas e suas interações em curto intervalo de tempo (ARROIO et al., 2010; CARNEIRO et al., 2016), permitindo assim, o uso de métodos matemáticos para o cálculo de propriedades moleculares e para a simulação do comportamento molecular, possibilitando o fomento no desenvolvimento de novos fármacos, a partir de fármacos pré-existentes e de novas substâncias que apresentam atividade biológica (SANT'ANNA et al., 2009). Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo caracterizar *in silico* a molécula do flavonoide ternatina pelo método quântico semi-empírico *Parametric Method 7*, como etapa fundamental para futuros estudos de *drug design*.

2 MÉTODO

Para o desenvolvimento deste trabalho, foram utilizados softwares de acesso gratuito, baseados no Sistema Operacional Microsoft Windows®, utilizando um computador com processador Intel® Core™ i7-770HQ CPU @ 2.00GHz, com 16,00 Gb de RAM e placa de vídeo GTX 1080 4 GB.

No primeiro momento, foi realizada uma busca no repositório Open Chemistry Database - PubChem® (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (KIM, et al., 2015), utilizando o descritor "ternatina", dos quais foram coletadas informações estruturais e taxonômicas. Em seguida, utilizando a metodologia proposta por Marinho e Marinho (2016), foram realizadas simulações computacionais de pré-otimização utilizando o software

freeware *Marvin Sketch*® 17.12.0 (internal build id: 17.12.0-7011), configurado para realizar cálculos de campo força clássico Molecular Mechanics Force Field 94 (MMFF94) (HALGREN, 1996) com limite de otimização *very strict, diversity limit* de 0,1 em *Hyperfine*. Durante o processo de pré-otimização, foram geradas 500 estruturas conformacionais (conformeros), onde foi possível identificar a estrutura conformacional de menor energia potencial, sendo esta utilizada para realizar caracterização físico-química da molécula (Log S), bem como identificar os números de átomos e sítios doadores e aceptores de Hidrogênio, o vetor de momento dipolar e ainda, plotar o mapa de superfície de Van der Waals.

Na segunda etapa, foi utilizada a metodologia proposta por Dewar e colaboradores (1985) para otimizar a estrutura e obter parâmetros energéticos. Nessa etapa foi utilizado o programa Molecular Orbital Package (MOPAC, 2016), Versão 16.111W (STEWART, 2013), configurado para realizar método semi-empírico *Parametric Method 7* (PM7) (DRAL et al., 2016), usando a aproximação de Hartree-Fock (HF) (método de campo autoconsistente), para função de onda, considerando a molécula no estado fundamental e no vácuo.

Utilizando o arquivo de saída gerado pela otimização da estrutura, foram plotados os orbitais de fronteira, HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), e o Mapa de superfície do potencial eletrostático (MESP). Para correlacionar estrutura e reatividade das moléculas, foram utilizados os valores dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) para calcular o GAP (Equação 1) (ARROIO, HONORIO e SILVA, 2010).

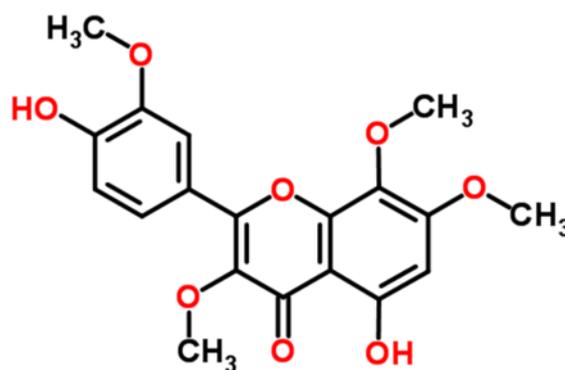
Equação 1

$$\text{GAP} = (\epsilon_{\text{HOMO}} - \epsilon_{\text{LUMO}})$$

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os flavonoides são formados por um anel benzênico, ligado a um anel de 6 átomos formando o composto, do qual temos um fenil ligado ao carbono 2 (DE MELO, 1991), o flavonoide ternatina (Figura 2), possui nome sistemático 4',5-dihydroxy-3,3',7,8-tetramethoxyflavone e pode ser classificado, como um composto orgânico, heterocíclico, pertencente a classe dos Piranos, subclasse dos Benzopiranos. Disponível no repositório PubChem® sob o código "5459184" (PubChem cid), possui CAS número "571-71-1". Possui fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_8$, com massa molar no valor de 374,345 g mol⁻¹, tendo InChI Key "DGUWNYKZQJRCQQ-UHFFFAOYSA-N".

Figura 2 – Estrutura bidimensional do flavonoide Ternatina

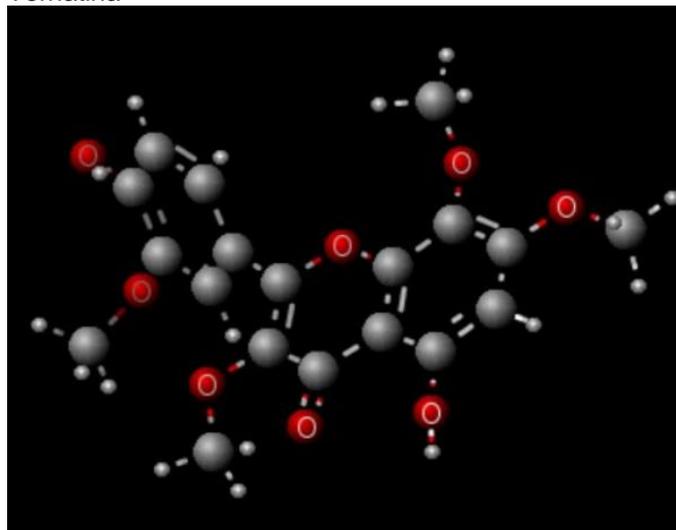


Fonte: PubChem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5459184#section=Top>).

Os repositórios moleculares, não necessariamente, disponibilizam a estrutura bidimensional na conformação mais estável, ou seja, em um estado mínimo de energia potencial, sendo indicado para a obtenção de cálculos mais precisos sobre a molécula e sua conformação mais estável, realizar uma otimização geométrica, sendo esta que utiliza o processo de minimização de energia (CARVALHO et al., 2003). Utilizando o *Marvin Sketch*®, foi possível calcular os 500 conformeros de menores energia, encontrando uma variação de energia da ordem de 114,53 a 151,01 kcal mol⁻¹. A estrutura conformacional calculada de menor energia (114,53 Kcal mol⁻¹ (Figura 3)), apresenta a menor energia potencial e considerada a mais estável, teve suas coordenadas moleculares utilizadas como arquivo de entrada para simulações a nível quântico.

Figura 3 – Estrutura tridimensional do flavonoide Ternatina



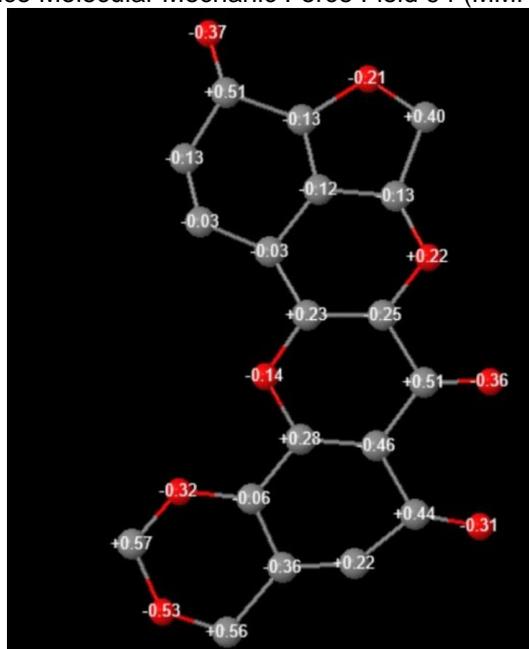
Fonte: Dados da pesquisa.

A modelagem molecular auxiliada pela computação moderna, tornou-se uma ferramenta essencial no processo de desenvolvimento racional de fármacos (MARINHO, CASTRO, MARINHO, 2017).

Um dos grandes avanços na modelagem, foi a capacidade de simular a distribuição espacial das cargas, permitindo compreender a forma de interação

entre uma molécula e outra (SEMINARIO, 1996; GOSS e PETRUCCI, 2007). O momento dipolar (μ) é uma propriedade relacionada à distribuição de cargas elétricas nas moléculas, depende da separação de cargas positivas e negativas numa molécula (polarização), motivada pela diferença de eletronegatividade dos átomos na molécula (KOTZ, TREICHEL, TOWNSEND, 2012), sendo necessário inferir que a distribuição e conectividade dos átomos influenciam o ponto de fusão, ebulição e a solubilidade em diferentes solventes, pois quanto maior o momento dipolar, maior a solubilidade em substâncias polares, e maiores os pontos de fusão e ebulição (ATKINS e JONES, 2009). Segundo Leal e colaboradores (2010), o momento dipolo elétrico, é medido em debyes (D), através da relevância das cargas parciais (Figura 4) e das distâncias entre os extremos de um dipolo.

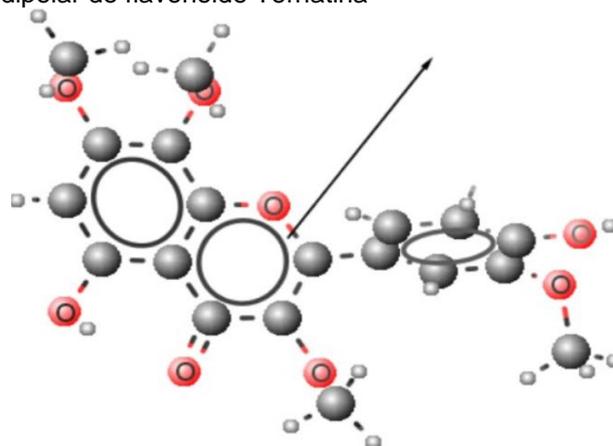
Figura 4 – Distribuição de cargas no flavonoide Ternatina, obtidos utilizando a simulação campo força clássico Molecular Mechanic Force Field 94 (MMFF94)



Fonte: Dados da pesquisa.

A molécula do flavonoide ternatina, apresentou um momento dipolar no valor de 4,76 Debye (Figura 5), sendo as componentes X, Y e Z, no valor de -1,05, 3,10 e -3,94 Debye, respectivamente.

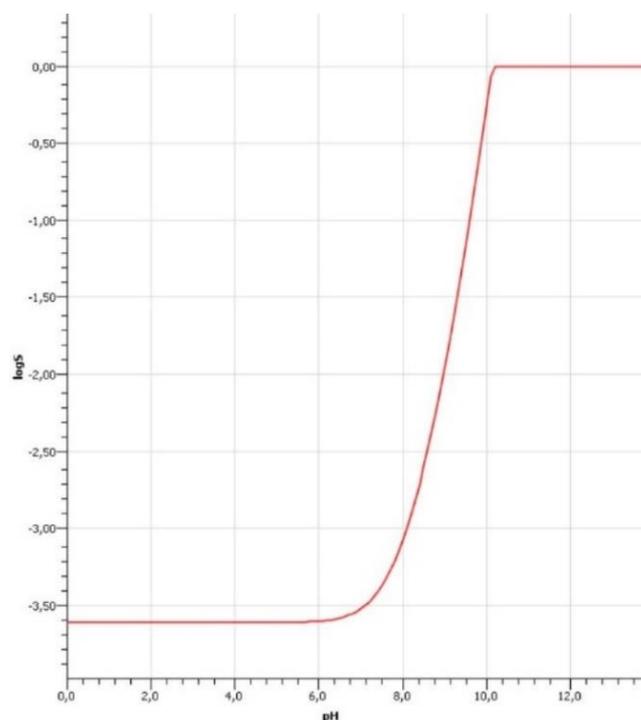
Figura 5 – Representação do vetorial de momento dipolar do flavonoide Ternatina



Fonte: Dados da pesquisa.

O coeficiente de partição é a proporção da concentração do composto em octanol para a sua concentração em água (XU et al., 2016). O coeficiente de distribuição é a razão da soma das concentrações de todas as espécies do composto em octanol até a soma das concentrações de todas as espécies do composto em água. Com base em reações de dissociação ácida/básica, podemos introduzir o conceito de coeficiente de partição para espécies catiônicas e aniônicas e para espécies neutras. A molécula do flavonoide ternatina apresentou solubilidade em água intrínseca na ordem de -3,61 (logS) e em pH 7,4 apresentou um valor de -3,41 (logS), sendo classificada como tendo uma alta solubilidade ($> 0,06 \text{ mg mL}^{-1}$) (Gráfico 1).

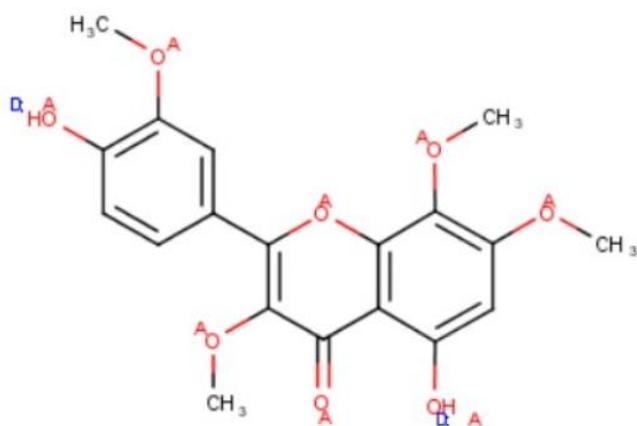
Gráfico 1 – Solubilidade do flavonoide Ternatina em relação a variação de pH



Fonte: Dados da pesquisa.

A ligação de Hidrogênio consiste numa interação entre átomos de hidrogênio de uma molécula, com átomos de elementos altamente eletronegativos (oxigênio, flúor e nitrogênio), presentes na mesma molécula (intramolecular) ou de outra molécula (intermolecular), sendo de ampla importância para os sistemas biológicos, pois estão envolvidas nos enovelamentos proteicos e no metabolismo de macromoléculas biológicas (KOTZ, TREICHEL e TOWNSEND, 2012; NELSON e COX, 2015). Podemos identificar (Figura 6) dois átomos e dois sítios doadores, 8 átomos e dezesseis sítios aceptores de ligação de Hidrogênio, possibilitando assim inferir sobre a localização de possíveis sítios de interações intermoleculares do flavonoide Ternatina.

Figura 6 – Átomos e sítios aceptores e doadores de ligação de hidrogênio do flavonoide Ternatina



Fonte: Dados da pesquisa.

Para relacionar estrutura e atividade de determinada molécula, são utilizados parâmetros energéticos a fim de se estimar a energia eletrônica, energia total e o calor de formação, a qual utiliza-se a equação de Schroedinger (Equação 2) para obter a energia eletrônica, repetindo o processo inúmeras vezes através das interações de SCF. O valor mínimo de energia corresponde à geometria de equilíbrio da molécula, assim, a energia total e o calor de formação são usados para indicar a estabilidade de uma espécie química, mas de maneiras distintas (LEWARS, 2004; JENSEN, 2007; ARROIO et al., 2010).

Equação 2

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \psi + E_p \psi = i\hbar \frac{\partial \psi}{\partial t}$$

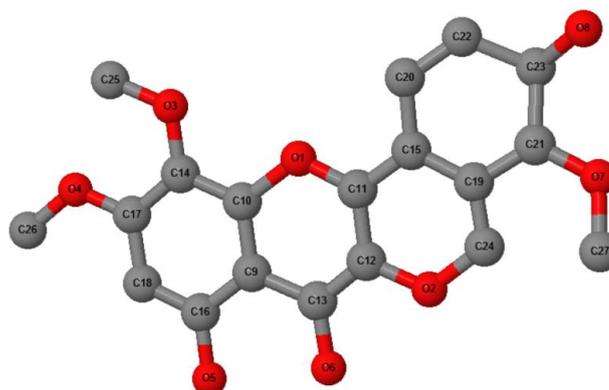
No qual E_p representa energia potencial na região considerada, m é a massa da partícula associada com esta função de onda e $\partial \psi / \partial t$ representa a derivada parcial da função de onda em ordem ao tempo; 2ψ é o chamado *laplaciano* de Ψ , $\hbar = h/2\pi$.

A energia total foi utilizada para estimar a estabilidade da molécula, e corresponde a soma da energia de repulsão nuclear com a energia eletrônica.

Utilizando a aproximação de Born-Oppenheimer (COELHO et al., 1999), que desvincula os movimentos eletrônico e nuclear assumindo-se uma

posição fixa dos núcleos, a equação de Schroedinger foi resolvida a fim de se encontrar a energia eletrônica total da molécula. Com base na mecânica-quântica para realização da otimização de geometria, utilizou-se o método semi-empírico Parametric Method 7 (PM7) (STEWART, 2013), usando a aproximação Hartree-Fock (HF-SCF) configurada para 500 interações, com valor de convergência de 10^{-10} kcal mol⁻¹ (ARROIO et al., 2010). De acordo com estes parâmetros, determinou-se uma formação de energia estável através do método de interações de convergência SFC de -4678.46232 eV para o flavonoide ternatina, tendo ainda como parâmetros energéticos calculados o calor de formação (818,34213 KJ MOL⁻¹), energia eletrônica (-31171.65239 eV), repulsão CORE-CORE (26493,19006 eV) energia de repulsão elétron/núcleo (-7152,8921 eV (um elétron) e 2990,0471 eV (dois elétrons)), energia de ressonância (-523,2386 eV), energia de repulsão elétron-elétron (25946,9891 eV), energia de atração núcleo/elétron (-52219,9706 eV), energia de repulsão núcleo/núcleo (26493,1901 eV), energia total de interação eletrostática (220.2085 eV), gradiente de normalização (0,69293), potencial de ionização (8,985002 eV), área COSMO (307,54 Å²) e volume COSMO (342,00 Å³), obtendo assim, a estrutura potencialmente mais estável (Figura 7).

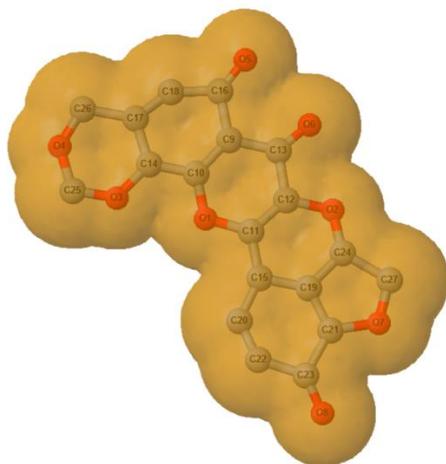
Figura 7 – Estrutura otimizada do flavonoide Ternatina com Hidrogênios implícitos



Fonte: Dados da pesquisa.

Utilizando como base a representação esférica de Van der Waals (Figura 8), pode-se plotar uma grade de pontos localizados em diferentes camadas em torno da molécula, que denominamos mapa de superfície de potencial eletrostático (MESP). O potencial eletrostático num ponto (x, y, z) é dado pela energia potencial eletrostática entre um íon imaginário carregado positivamente, situado na posição (x, y, z) e a molécula (PRABAVATHI, NILUFER e KRISHNAKUMAR, 2013). A análise do potencial é baseada na repulsão ou atração do íon, do qual consideramos o potencial positivo ou negativo, respectivamente (RAMACHANDRAN, DEEPA, NAMBOORI, 2008). Regiões com alta densidade de elétrons apresentam potenciais negativos e regiões com baixa densidade, geralmente, tem potencial positivo.

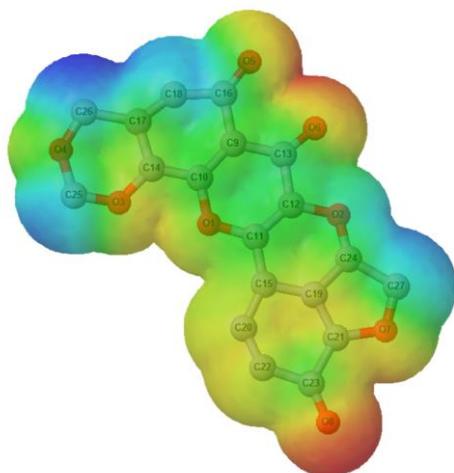
Figura 8 - Mapa de superfície de Van der Waals do flavonoide Ternatina



Fonte: Dados da pesquisa.

O MESP é gerado após a sobreposição na molécula de uma partícula carregada positivamente, que percorre a superfície de contato de Van der Waals e ao revelar uma região de repulsão (REED e WEINHOLD, 1985). Juntamente com o momento dipolar da molécula, pode ser usado para prever os tipos de interação intermolecular, bem como, os locais mais propícios para a formação de interações entre moléculas biológicas e seus receptores (YEARLEY et al., 2008; POLITZER e MURRAY, 2002), como também, é uma importante ferramenta no estudo de melhoramento e desenvolvimento de novas moléculas potencialmente bioativas (HIBBS et al., 2004; POLITZER e MURRAY, 2002). O mapa de superfície de Van der Waals, do flavonoide ternatina, foi utilizado para a construção do Mapa de Superfície de Potencial Eletrostático (Figura 9), onde foi possível identificar as regiões de maior nucleofilicidade nos átomos de oxigênio (O₅, O₆, O₈), justificada pela diferença de eletronegatividade entre os átomos de oxigênio e os átomos de ligantes próximos.

Figura 9 – Mapa de superfície do potencial eletrostático (MESP) do flavonoide Ternatina

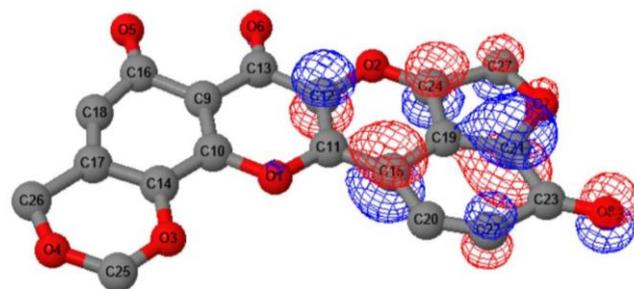


Fonte: Dados da pesquisa.

Baseada no princípio de interação entre os orbitais atômicos dos reagentes, quando começam a interagir e a se sobrepor, ocasiona a formação de dois novos orbitais moleculares, um ligante, de menor energia

e outro, antiligante, de maior energia (SANT'ANNA, 2009). A teoria dos orbitais de fronteira, trabalha com os orbitais moleculares, que são construídos através de combinações lineares de orbitais atômicos, onde nestas combinações, altos coeficientes presentes na expressão matemática, utilizados para o cálculo, indicam uma alta probabilidade de encontrarmos elétrons. Os diagramas de orbital molecular, podem ser montados segundo resultados experimentais pelo qual a energia destes orbitais são encontradas via espectroscopia fotoelétrica (UV) ou por meio de métodos computacionais (cálculos teóricos) (ATKINS, 2010). A energia dos orbitais de fronteira, que envolvem o orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital*) e o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) são descritores químico-quânticos bastante utilizados que desempenham um papel importante nas reações químicas e na formação de diversos complexos de transferência de cargas (SANT'ANNA, 2009). Para o flavonoide ternatina, o orbital HOMO (Figura 10), possui distribuição simétrica entre as fases, com um valor de energia igual a -8,985 eV, sendo formado pela contribuição dos átomos de Carbono (C₁₂, C₂₁, C₂₂, C₂₄ e C₂₇) e dos átomos de Oxigênio (O₇, O₈ e O₁ (pequena contribuição)).

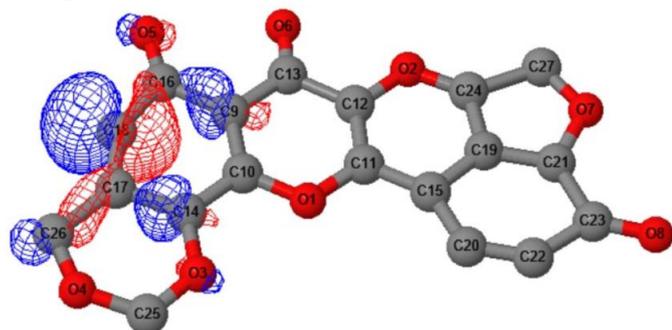
Figura 10 – Orbitais de Fronteira ocupado de maior energia (HOMO) do flavonoide Ternatina



Fonte: Dados da pesquisa.

Com relação ao LUMO (Figura 11), também podemos observar uma distribuição assimétrica entre as fases, com um valor de energia igual a -3,167 eV, sendo este formado pela contribuição dos átomos de Carbono (C₉, C₁₄, C₁₆, C₁₈ e C₂₆) e dos átomos de Oxigênio (O₅ e O₆). Utilizando os valores dos orbitais, foi possível obter o diagrama de energia, onde podemos observar a formação de um Gap (Energia do HOMO - Energia do LUMO) igual a 5,825 eV, que pode ser designado com a energia necessária para o primeiro salto quântico, sendo este um importante descritor molecular, para futuros estudos termodinâmicos, relacionados a reatividade da molécula. As energias HOMO e LUMO são usadas como descritores químicos de reatividade e geralmente, estão associados a outros índices como a afinidade eletrônica e o potencial de ionização (ZHANG, MUSGRAVE, 2007; SANT'ANNA, 2009; VIJAYARAJ, SUBRAMANIAN e CHATTARAJ, 2009; ARROIO, 2010).

Figura 11 – Orbitais de Fronteira desocupado de menor energia (LUMO) do flavonoide Ternatina



Fonte: Dados da pesquisa.

4 CONCLUSÃO

A utilização da química teórica computacional traz vantagens e benefícios para a ciência, por meio de estudo *in silico* do flavonoide Ternatina, foi possível realizar uma caracterização eletrônica e estrutural, identificando a estrutura conformacional termodinamicamente mais estável, possibilitando a visualização tridimensional da molécula e de seus possíveis sítios interacionais e reacionais, sendo o presente trabalho uma etapa fundamental para futuros estudos de *drug design* e *docking molecular*, visando fomentar o potencial deste flavonoide, bem como entender seu mecanismo de ação.

REFERÊNCIAS

ARROIO, A. et al. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 694-699, 2010.

ATKINS, P. W.; JONES, L. **Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente**. Bookman Editora, 2009.

ATKINS, P. **Shriver and Atkins' inorganic chemistry**. Oxford University Press, USA, 2010.

BIRT, Diane F.; HENDRICH, S.; WANG, Weiqun. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. **Pharmacology & therapeutics**, v. 90, n. 2-3, p. 157-177, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada no. 48 de 16 de março de 2004. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. DOU. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, DF, Brasília, 18 mar. 2004.

BRASIL. **Medicina Alternativa: Uso de plantas medicinais e fitoterápicos sobe 161%**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2016/06/uso-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-sobe-161>>. Acesso em: 10 dez. 2018.

CARNEIRO, S. S. et al. In silico Study Of The Therapeutic Agent In The Treatment Of Non-Hodgkin's Lymphomas, Peripheral T-Cell Belinostat, A Semi-Empirical Approach. **Imperial Journal of Interdisciplinary Research**, v. 2, n. 8, 2016.

CARVALHO, I. et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

COELHO, L. W. et al. Aplicação de mecânica molecular em química inorgânica. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 396-404, 1999.

DE MELO, C. I. **ESTUDO FARMACOLÓGICO DA TERNATINAA, UM FLAVONÓIDE ISOLADO DE *Egletes viscosa*, LESS**. 1991. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, pós-graduação em Farmacologia, Fortaleza, 1991.

DEGÁSPARI, C. H.; WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades antioxidantes de compostos fenólicos. **Visão acadêmica**, v. 5, n. 1, 2004.

DEWAR, M. J. S. et al. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 13, p. 3902-3909, 1985.

DRAL, P. O. et al. Semiempirical quantum-chemical orthogonalization-corrected methods: theory, implementation, and parameters. **Journal of chemical theory and computation**, v. 12, n. 3, p. 1082-1096, 2016.

FERGUSON, P. J. et al. In vivo inhibition of growth of human tumor lines by flavonoid fractions from cranberry extract. **Nutrition and cancer**, v. 56, n. 1, p. 86-94, 2006

GUARDIA, T. et al. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. **II Farmaco**, v. 56, n. 9, p. 683-687, 2001.

GOSS, D. J.; PETRUCCI, R. H. **General Chemistry Principles & Modern Applications, Petrucci, Harwood, Herring, Madura: Study Guide**. Pearson/Prentice Hall, 2007

HALGREN, T. A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. **Journal of computational chemistry**, v. 17, n. 5-6, p. 490-519, 1996.

HIBBS, D.E. et al. Experimental and theoretical charge density studies of tetrafluorophthalonitrile and tetrafluoroisophthalonitrile. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 108, n. 11, p. 3663-3672, 2004.

JENSEN, F. Introduction to computational chemistry. England: John wiley & sons, 2017.

KIM, S. et al. PubChem substance and compound databases. **Nucleic acids research**, v. 44, n. D1, 2015.

KOTZ, J. C.; TREICHEL, P. M.; TOWNSEND, J. **Chemistry and chemical reactivity**. Cengage Learning, 2012.

LEAL, R. C. et al. A química quântica na compreensão de teorias de química orgânica. **Quim. Nova**, v. 33, n. 5, p. 1211-1215, 2010.

LEWARS, E. G. **Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics**. Springer, 2016.

LIMA, M. A. S. et al. Biologically active flavonoids and terpenoids from *Egletes viscosa*. **Phytochemistry**, v. 41, n. 1, p. 217-223, 1996.

MACHADO, H. et al. Flavonóides e seu potencial terapêutico. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, v. 27, n. 1/2, 2010.

MARINHO, M. M.; CASTRO, R. R.; MARINHO, E. S. UTILIZAÇÃO DO MÉTODO SEMI-EMPÍRICO PM7 PARA CARACTERIZAÇÃO DO FÁRMACO ATALURENO: HOMO, LUMO, MESP. **Revista Expressão Católica Saúde**, v. 1, n. 1, 2017.

MARINHO, E. S.; MARINHO, M. M. A DFT study of synthetic drug topiroxostat: MEP, HOMO, LUMO. **International Journal of Scientific & Engineering Research**, v. 7, n. 8, 2016.

MARRONI, N. P.; MARRONI, C. A. **Estresse Oxidativo e antioxidante**. ULBRA, Canoas, 2002.

MATOS, F. J. de A. O projeto farmácias-vivas e a fitoterapia no nordeste do Brasil. **Rev. Cienc. Agrovet**, v. 5, n. 1, p. 24-32, 2006.

MOPAC2016, Version: 16.111W, James J. P. Stewart, 2016.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: princípios de bioquímica**. 2015.

PIETTA, P.-G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of natural products**, v. 63, n. 7, p. 1035-1042, 2000.

POLITZER, P.; MURRAY, J. S. The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 108, n. 3, p. 134-142, 2002.

PRABAVATHI, N.; NILUFER, A.; KRISHNAKUMAR, V. Vibrational spectroscopic (FT-IR and FT-Raman) studies, natural bond orbital analysis and molecular electrostatic potential surface of Isoxanthopterin. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 114, p. 101–113, 2013.

RAMACHANDRAN, K. I.; DEEPA, G; NAMBOORI, K. Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications. **Springer Science & Business Media**, 2008.

REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. Natural population analysis. **The Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 2, p. 735-746, 1985.

SANT'ANNA, C. M. R. et al. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 1, p. 49-57, 2009.

SEMINARIO, J. M. (Ed.). **Recent developments and applications of modern density functional theory**. Elsevier, 1996.

SKETCH, M. **Version 6.2**, 2014, ChemAxon.

SILVA-FILHO, F. A. et al. A Labdane diterpene from the aerial parts of *Egletes viscosa* less. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 7, p. 1374-1378, 2007.

SOUZA, M. F. et al. Antithrombotic activity of ternatina, a tetramethoxy flavone from *Egletes viscosa* Less. **Phytotherapy Research**, v. 8, n. 8, p. 478-481, 1994.

STEWART, J. JP. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **Journal of molecular modeling**, v. 19, n. 1, p. 1-32, 2013.

VIJAYARAJ, R.; SUBRAMANIAN, V.; CHATTARAJ, P. K. Comparison of global reactivity descriptors calculated using various density functionals: a QSAR perspective. **Journal of chemical theory and computation**, v. 5, n. 10, p. 2744-2753, 2009.

XU, X. et al. Predicting solubility of fullerene C60 in diverse organic solvents using norm indexes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 223, p. 603-610, 2016.

YEARLEY, E. J. et al. Experimental electron density studies of non-steroidal synthetic estrogens: Diethylstilbestrol and dienestrol. **Journal of Molecular Structure**, v. 890, n. 1, p. 240-248, 2008.

ZERAIK, M. L. Estudo analítico dos flavonoides dos frutos do maracujá (*Passiflora edulis* Sims f. *flavicarpa* Degener). 2010. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, 2010.

ZHANG, G.; MUSGRAVE, C. B. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. **The journal of physical chemistry A**, v. 111, n. 8, p. 1554-1561, 2007.

SOBRE OS AUTORES

Aurineide Ribeiro Lima

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-1964-0190>

Licencianda em Química na Faculdade de Filosofia Dom Aureliano Mattos-FAFIDAM/UECE.

E-mail: aurineideribeirolima@gmail.com

Emanuelle Machado Marinho

Universidade Federal do Ceará, Brasil

Graduanda em Bacharelado em Química na Universidade Federal do Ceará.

E-mail: emanuellemarinho@gmail.com

Jacilene Silva

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5008-858X>

Licencianda em Química na Faculdade de Filosofia Dom Aureliano Mattos-FAFIDAM/UECE.

E-mail: jacilenesilva1000@gmail.com

Márcia Machado Marinho

Universidade Federal do Ceará, Brasil

Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará, Licenciada em Química pela Universidade Estadual do Ceará, Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará, Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará.

E-mail: marinhomarcia@gmail.com

Emmanuel Silva Marinho

Universidade Estadual do Ceara, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-4774-8775>

Possui graduação em Química pela Universidade Federal do Ceará, mestrado em Bioquímica pela Universidade Federal do Ceará, Doutorado em Bioquímica pela Universidade Federal do Ceará. Atualmente é professor Adjunto da Universidade Estadual do Ceará, lotado na unidade de Limoeiro do Norte. Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Química de Proteínas, atuando principalmente nos seguintes temas: Bioprospecção, Química computacional, Bioinformática, Ensino de Química, informatica educacional.

E-mail: emmanuel.marinho@uece.br