

ESTUDO TEÓRICO DO ÁCIDO GIBERÉLICO: CARACTERIZAÇÃO CONFORMACIONAL, ELETRÔNICA E ADME
THEORETICAL STUDY OF GIBBERELIC ACID: CONFORMATIONAL CHARACTERIZATION, ELECTRONIC AND ADME

Matheus Nunes da Rocha

Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Dr. Othon Souto Campos

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Me. Márcia Machado Marinho

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. Emmanuel Silva Marinho

Universidade Estadual do Ceará (UECE)

RESUMO

A indústria moderna utiliza-se dos produtos naturais para diversos fins, desde os alimentícios até os farmacêuticos. Muitas vezes a própria indústria é interessada na biossíntese de determinados compostos naturalmente disponíveis, sendo que certas propriedades físico-químicas não estão reportadas. Uma dessas biomoléculas é o ácido giberélico (GA3), que atua modificando a forma de vegetais e acelerando seu metabolismo, cuja biossíntese tem baixo rendimento. Nesse contexto, as técnicas computacionais auxiliam na predição de propriedades físico-químicas, dentre elas a técnica do campo de força clássico MMFF94 (do inglês Merck Molecular Force Field 94). Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo realizar um estudo inicial de caracterização eletrônica e estrutural do GA3 através do método dos cálculos de campo de força clássico MMFF94. Os cálculos de química computacional realizados foram determinantes na obtenção das propriedades físico-químicas do GA3, além do cálculo do coeficiente de partição log P, cálculos esses essenciais para futuros testes de docking molecular ou dinâmica molecular. A otimização eletrônica e estrutural do GA3 atingiu o ponto de menor energia potencial mais estável de valor 100,087 kJ mol⁻¹ através do algoritmo MMFF94. Deste modo, propõe-se uma metodologia de otimização molecular para futuras simulações in silico para docking molecular.

Descritores: Absorção Intestinal. Biologia Computacional. Simulação por Computador.

ABSTRACT

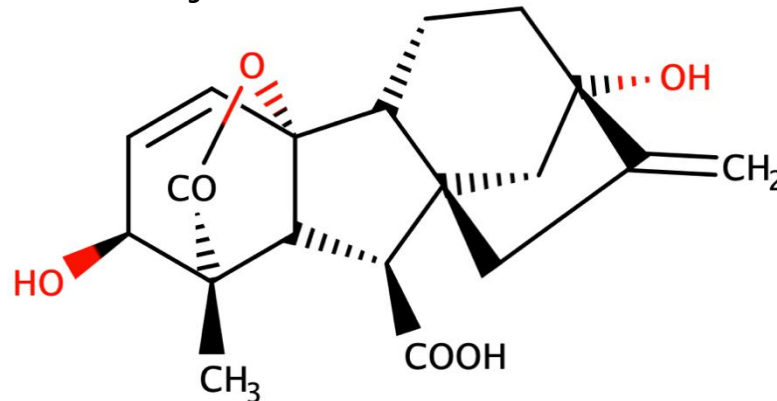
The modern industry uses natural products for many purposes, from food to pharmaceuticals. Frequently, the industry itself is interested in the biosynthesis of certain compounds naturally available, and some physicochemical properties are not reported. One of these biomolecules is gibberellic acid (GA3), which acts by modifying the vegetables form and accelerating its metabolism, whose biosynthesis has low efficiency. In this context, computational techniques would assist the prediction of physicochemical properties, among them the Merck Molecular Force Field 94 (MMFF94). Thus, this present paper aims at conducting an initial study of electronic and structural characterization of GA3 through the method MMFF94. Computational chemistry calculations carried out were decisive in obtaining the physicochemical properties of GA3, in addition to calculating the partition coefficient log P, these calculations are essential for future molecular docking or molecular dynamics tests. The electronic and structural optimization of GA3 reached the point of lowest potential energy more stable of value 100.087 kJ mol⁻¹ through the MMFF94 algorithm. Thereby, it is proposed a methodology of molecular optimization for future simulations in silico for molecular docking.

Keywords: Intestinal Absorption. Computational Biology. Computer Simulation.

1 INTRODUÇÃO

Muitos fármacos comercialmente disponíveis no mundo são, quer em parte, quer totalmente, baseadas em uma biomolécula com grande potencial farmacológico (BAKER, et al. 2007; KOEHN e CARTER, 2005). Um exemplo a se destacar é o do ácido salicílico, cuja estrutura molecular foi baseada num hormônio vegetal com ação bacteriostática, fungicida e queratolítica, e que na forma de salicilato possui atividade analgésica (DELANEY et al., 1994, COOLLI, 2004, ESSANDOH, et al., 2015). Nesse contexto, outros compostos com potencial ação biológica são biologicamente disponíveis, como o ácido giberélico (GA3), um diterpenoide pentacíclico responsável pela promoção e aceleração do metabolismo de vegetais. A GA3 (Figura 1) faz parte das giberelinas, moléculas estas produzidas naturalmente por um fungo que ataca as sementes, a *Gibberella fujikuroi*. Apesar de ser produzido por um parasita, a GA3 possui bioatividade vegetal e é vendida como fertilizante.

Figura 1 – Estrutura bidimensional da GA3.



Fonte: WIKIPEDIA, 2019.

A molécula de GA3 pertence à classe dos diterpenóides pentacíclicos, tendo nome IUPAC (1R,2R,5S,8S,9S,10R,11S,12S)-5,12-dihydroxy-11-methyl-6-methylidene-16-oxo-15-oxapentacyclo[9.3.2.15,8.01,10.02,8]heptadec-13-ene-9-carboxylic, número do CAS 77-06-5, destacando-se os grupos funcionais como as carbonilas de éster (C(=O)O) e de ácido carboxílico (OC2=O).

Apesar de muitas propriedades físico-químicas estarem disponíveis em diversas plataformas, outras propriedades são completamente intangíveis, como propriedades moleculares e propriedades de orbitais moleculares. Dessa maneira, destacam-se os métodos computacionais despontando como uma potente aliada no desenvolvimento de moléculas bioativas a partir de coleções de compostos reais ou virtuais (GUIDO, ANDRICOPULO, OLIVA, 2010).

Para compreensão dos compostos químicos a nível molecular, a modelagem molecular é uma ferramenta poderosa capaz de calcular certas propriedades não tangíveis laboratorialmente, como a minimização de energia potencial de uma molécula em função da sua estrutura (BARREIRO, 1997). Existem vários métodos baseados em cálculos matemáticos para caracterização não somente estrutural, mas também eletrônica de moléculas baseados na mecânica molecular (SANT'ANNA, 2002), e um desses métodos é o cálculo do campo de força clássico MMFF94 (do inglês *Merck Molecular Force Field 94*) (HALGREN, 1996).

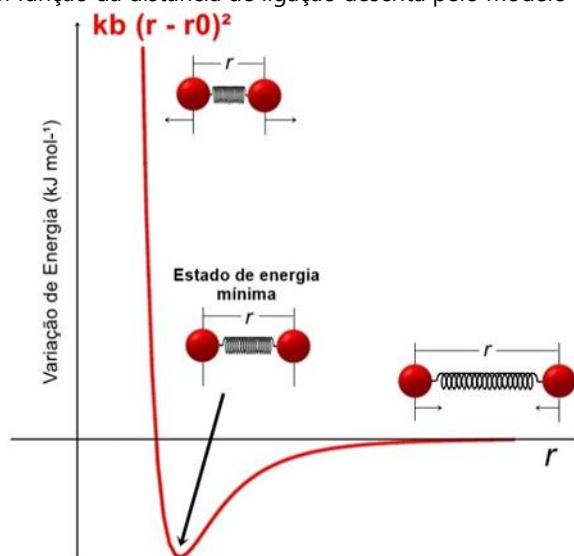
O método da mecânica molecular, segundo a IUPAC (SANT'ANNA, 2002), é definido como "o cálculo das geometrias e energias conformacionais de moléculas usando uma combinação de campos de força empíricos". No método mecânica molecular, no qual é desempenhada a técnica do campo de força clássico MMFF94, um conjunto de algoritmos matemáticos que busca atingir um estado mínimo de energia, onde o valor das forças de atração é maximizado e o valor das forças repulsivas tende a zero, gerando uma estrutura geométrica mais estável. (SANT'ANNA 2009).

Uma das equações para o desenvolvimento do cálculo de campo de força clássico são as funções que medem a energia de estiramento e deformação das ligações na região onde a energia é mínima, que é de maior interesse para o estudo de modelagem molecular. Uma função simples é a aplicação do modelo massa-mola, aplicado às ligações químicas:

$$E = \sum k_b (r - r_0)^2 \quad (1)$$

Onde k_b é a constante de força exercida pela ligação química entre dois átomos e $(r - r_0)$ representa a variação da distância padrão entre esses átomos para essa ligação química; o somatório inclui todas as possibilidades de pares de átomos de uma dada ligação em um sistema molecular (Figura 2) (SANT'ANNA, 2009).

Figura 2 – Energia em função da distância de ligação descrita pelo modelo da mecânica molecular



Fonte: adaptada de SANT'ANNA (2009).

A energia expressa devido a ligações de estiramento pode ser expandida em termos de série de Taylor sobre a posição de equilíbrio R_e como na equação (2)

$$E(R) = k_2(R - R_e)^2 + k_3(R - R_e)^3 + \dots \quad (2)$$

Onde R representa o comprimento de ligação. Os termos k_2 e k_3 são os ajustes das variações de espaço entre os átomos, obtidos experimentalmente ou pela mecânica quântica.

Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo realizar um estudo inicial de caracterização eletrônica e estrutural do GA3 através do método do cálculo de campo de força clássico MMFF94 como etapa fundamental para futuros estudos de *drug design* e *docking* molecular.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

As propriedades físico-químicas, tais como pKa e coeficiente de partição, foram calculadas utilizando a versão acadêmica do programa MarvinSketch© 18.30, 2018, ChemAxon e os cálculos de campo de força clássico MMFF94 (HALGREN, 1996) foram realizados utilizando os algoritmos do software de licença aberta Avogadro® (HANWELL, 2012), gerando a conformação final de menor energia.

A metodologia utilizada foi: obtenção das coordenadas bidimensionais do GA3 e dos descritores básicos no repositório virtual online PubChem® (BOLTON et al., 2008); a estrutura bidimensional foi importada para o programa MarvinSketch© (CHEMAXON, 2013) e posteriormente foram realizados os cálculos das propriedades físico-químicas do GA3; otimização estrutural usando o cálculo de campo de força clássico MMFF94 (HALGREN, 1996) utilizando o programa Avogadro® (HANWELL, 2012), configurado para ciclos de 100 interações do algoritmo *Steepest Descent*, gerando a conformação de menor energia (ou mais estável); renderização do mapa de van der Waals para obtenção do volume molecular da GA3.

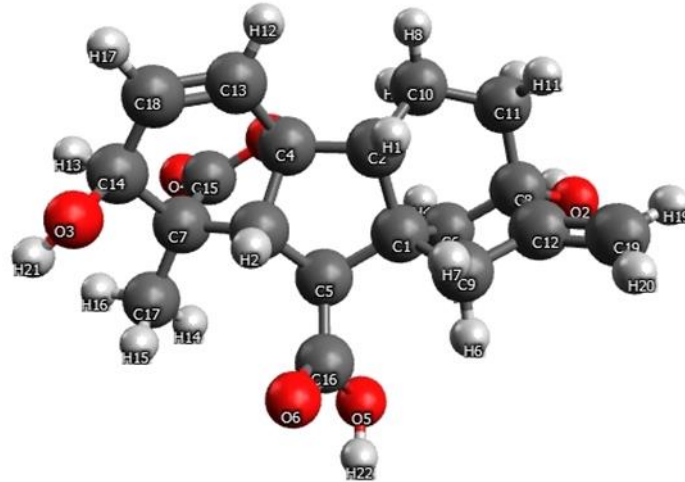
Para a condução de cálculos ADMET (do inglês ADMET, iniciais de "absorption, distribution, metabolism, and excretion"), fez-se o upload do arquivo da molécula geometrizada em formato .mrv para o site SwissADME (DAINA, MICHIELIN e ZOETE, 2017), sendo os resultados coletados após a conclusão dos cálculos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estrutura bidimensional utilizada é a mesma mostrada na Figura 2, e elas precisam passar por uma otimização geométrica por se encontrarem instáveis (CARVALHO et al., 2003). Esta otimização geométrica

pode ser realizada através do software Avogadro®, como descrito na parte experimental. O GA3 obteve a estrutura mais estável de valor 100,087 kJ mol⁻¹ (Figura 4), e na geração dos quatro confôrmeros de menor energia, observou-se uma variação na ordem de 100,88 a 143,47 kJ mol⁻¹.

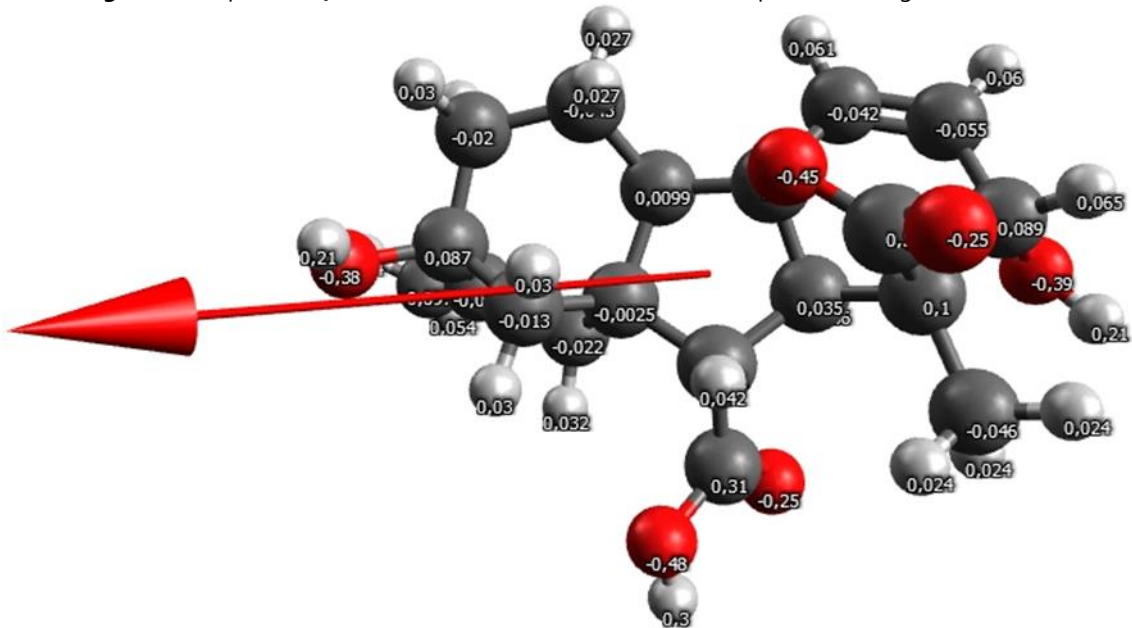
Figura 3 – Estrutura geométrica otimizada do GA3.



Fonte: os próprios autores.

A partir da molécula geometrizada, foi possível calcular o módulo do vetor momento dipolar da molécula μ , nada mais do que o vetor resultante calculado a partir dos vetores de momento dipolar das ligações químicas individuais da molécula (KOTZ, TREICHEL, TOWNSEND, 2012). Assim, quanto maior o momento dipolo, maior a afinidade da molécula com ambientes polares e, conseqüentemente, aumento no seu ponto de fusão e ebulição (ATKINS e JONES, 2018). O módulo do vetor momento dipolar da molécula é medido em debyes (D), e se dá pela relação entre as cargas parciais e a distância entre os extremos mais eletronegativos de uma molécula (LEAL et al., 2010). O GA3 teve momento dipolo molecular calculado igual a 3,25 debye, com as direções do vetor nas posições 0,15, 0,63 e -3,18 u.a., nas direções x, y e z, respectivamente (Figura 4).

Figura 4 – Representação da resultante vetorial do momento dipolo eletronegativo do GA3.

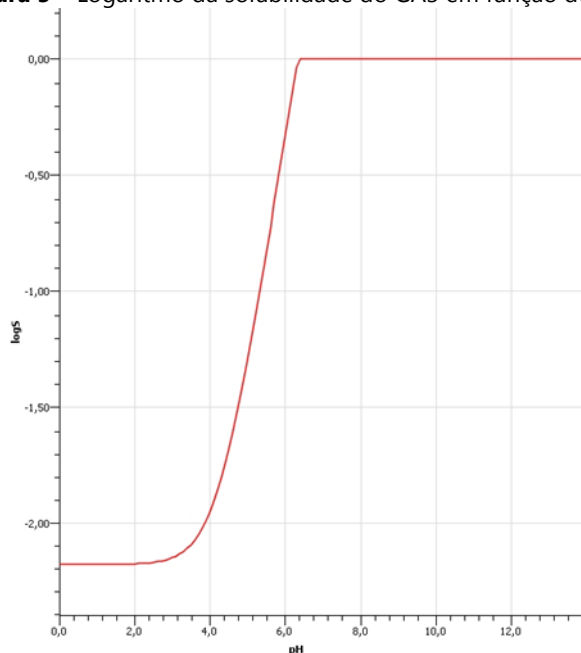


Fonte: os próprios autores.

Os cálculos de campo de força realizados foram determinantes na obtenção das propriedades físico-químicas do GA3, das quais se destacam, para futuros estudos de *docking* molecular, os coeficientes de partição log P (0,35) e log D (0,34 em pH = 0,5), coeficientes que medem o grau de lipofilicidade de uma molécula. Além disso, a molécula apresentou solubilidade em água intrínseca igual a -2,18 log S. A GA3 foi classificada como altamente solúvel em água (>0,06 mg mL⁻¹), evidenciando sua afinidade com o meio polar, dados iniciais

para futuros estudos *docking* molecular (ou dinâmica molecular, uma das dimensões da mecânica molecular (Figura 5) (SILVA et al., 2003).

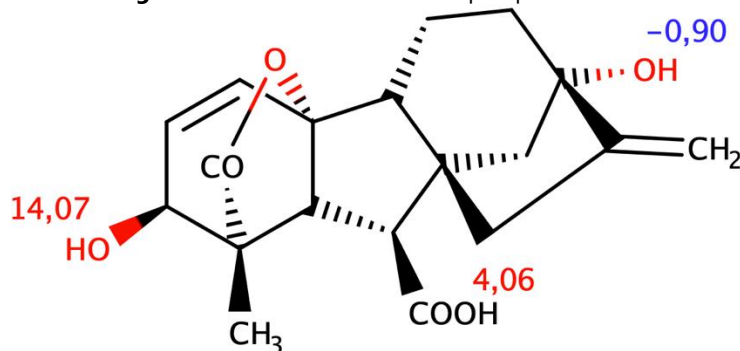
Figura 5 – Logaritmo da solubilidade do GA3 em função do pH.



Fonte: os próprios autores.

Uma propriedade termodinâmica importantíssima para o estudo molecular da GA3 é a sua constante ácida, ou comumente chamada de pKa, ou $-\log K_a$. Como se trata da constante de equilíbrio de ionização da molécula, o K_a (ou pKa) é característico da molécula e é invariável com o pH (ATKINS e JONES, 2012). Desse modo, o pKa traz duas informações: quando o pH do meio for igual ao pKa do ácido fraco, 50% das concentrações molares do ácido fraco e da sua base conjugada estarão presentes, e quando o pH do meio for acima do pKa, o equilíbrio será deslocado para o sentido da desprotonação da molécula, fazendo aumentar a concentração relativa da sua base conjugada, como previsto pela equação de Handerson-Hasselbach. Portanto, o GA3 apresenta três valores de pKa: 14,07, 4,16 e -0,9 (Figura 6). É interessante notar que o pKa calculado de 4,16 é referente ao ácido carboxílico presente no GA3, valor compatível com dados de outros ácidos carboxílicos. Igualmente esperado é o valor de 14,07, pKa existente na hidroxila próxima à dupla ligação do anel hexacíclico, pois a carga parcial gerada pela desprotonação é estabilizada por ressonância pela dupla ligação presente nesse anel. Contudo, o valor muito negativo na hidroxila vizinha reflete a impossibilidade de desprotonação daquele grupo, significando sua alta estabilidade em solução, sendo necessária uma concentração básica muito grande para sua desprotonação.

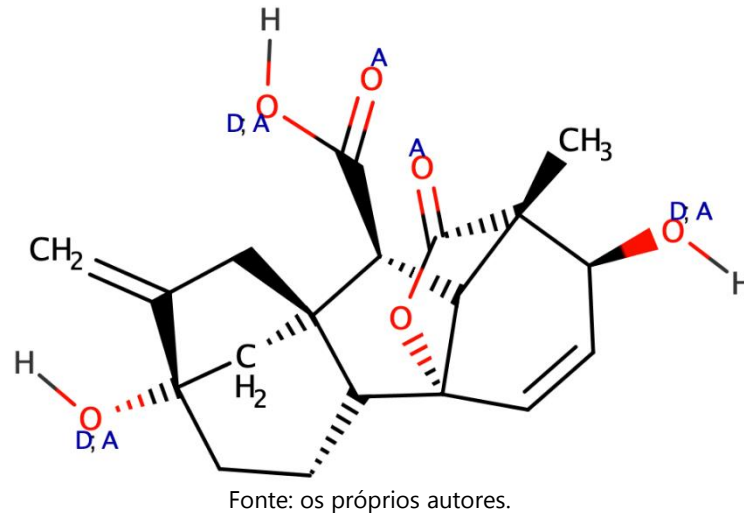
Figura 6 – Valores calculados de pKa para o GA3.



Fonte: os próprios autores.

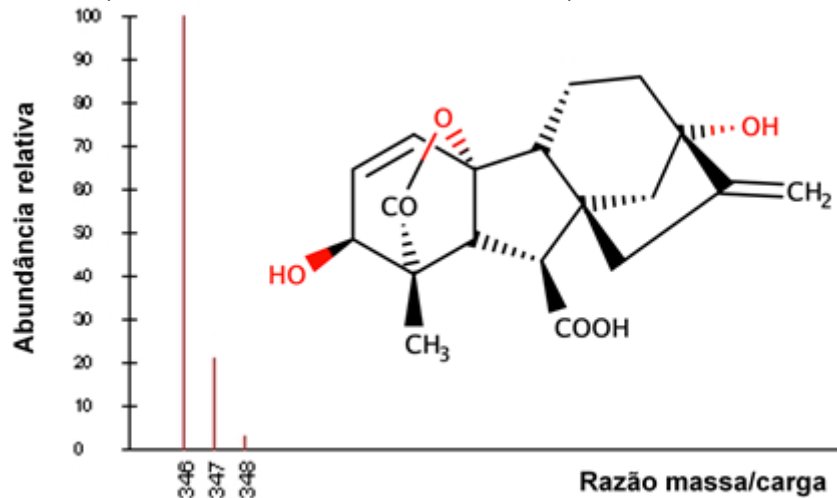
Devido à polaridade da GA3, sítios potenciais de ligações de hidrogênio foram calculados, pois essas ligações estão envolvidas nas atrações de enzimas e substratos em sítios ativos de proteínas e no metabolismo de macromoléculas bioativas (KOTZ, TREICHEL e TOWNSEND, 2012; NELSON e COX, 2015). É possível identificar três átomos e três sítios doadores de hidrogênio (Figura 7), cinco átomos e dez sítios de interação intermolecular no GA3.

Figura 7 – Átomos e sítios aceptores (A) e doadores (D) de ligação de hidrogênio do GA3.



Com a análise e interpretação dos resultados computacionais, foi possível determinar características físico-químicas sobre a natureza do composto. O GA3 apresenta uma massa molar de valor $346,379 \text{ g mol}^{-1}$ com massa exata de $346,141638428 \text{ g mol}^{-1}$; sua fórmula molecular é $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$, sendo composto por C (65,88%), H (6,40%), O (27,71%), totalizando 47 átomos. Quando submetido à análise de espectrometria de massas teórica (abundância relativa versus razão m/z), apresentou três fragmentos com valores de 346, 347 e 348 g mol^{-1} , sendo o pico base com abundância relativa de 100% a espécie química de massa média 346 g mol^{-1} (Figura 8).

Figura 8 – Espectro de massas teórico do GA3 e suas respectivas abundâncias relativas



Depois de calculada a minimização de energia molecular, cada átomo ocupa um estado estacionário de menor energia. Em outras palavras, atinge-se uma estrutura tridimensional mais estável. Desse modo, foi possível calcular as valências de cada átomo constituinte da GA3, destacando-se o átomo C3, como átomo de maior valência, e o átomo O2, como átomo de menor valência, com valores iguais a 4 e 1, respectivamente. A carga formal dos átomos é igual a 0, caracterizando a estrutura de carga neutra mais estável e as cargas parciais, destacando-se a maior carga parcial 0,317 (átomo 21 C C2) e a menor carga parcial -0,480 (átomo 5 O O3) (Tabela 1).

Tabela 1 – Propriedades atômicas do GA3 obtidas após otimização com o campo de força clássico MMFF94, conforme numeração dos átomos da Figura 4

Átomo	Elemento/tipo	Valência	Carga parcial	
1	O	O3	2	-0,453
2	O	O3	2	-0,384
3	O	O3	2	-0,387
4	O	O2	1	-0,250
5	O	O3	2	-0,480
6	O	O2	1	-0,251
7	C	C3	4	-0,003
8	C	C3	4	0,010
9	C	C3	4	0,035
10	C	C3	4	0,140
11	C	C3	4	0,071
12	C	C3	4	-0,013
13	C	C3	4	0,102
14	C	C3	4	0,087
15	C	C3	4	-0,022
16	C	C3	4	-0,043
17	C	C3	4	-0,020
18	C	C2	3	-0,045
19	C	C2	3	-0,042
20	C	C3	4	0,089
21	C	C2	3	0,317
22	C	C2	3	0,309
23	C	C3	4	-0,046
24	C	C2	3	-0,055
25	C	C2	3	-0,097

Fonte: Dados da pesquisa.

Podemos também analisar as ligações entre o carbono-oxigênio ((C4 – O1), (C8 – O2)), as ligações oxigênio-carbono ((O1 – C15), (O3 – C14), (O4 – C15), (O5 – C16), (O6 – C16)) e as ligações (C12 - C19), (C1 - C18), (O4 - C15) e (O6 - C16) como segunda ordem, ou ligações duplas. Como a maioria das ligações possuem rotatividade, podemos destacar as ligações a não possuírem rotatividade, as (O1 – C15), (O3 – C14), (O4 – C15), (O5 – C16), (O6 – C16), (C4 – O1), (C4 – C13), (C5 – C16), (C7 – C15), (C7 – C17), (C8 – O2), (C8 – C12), (C9 – C12), (C12 – C19), (C13 – C18) e (C14 – C18) (Tabela 2).

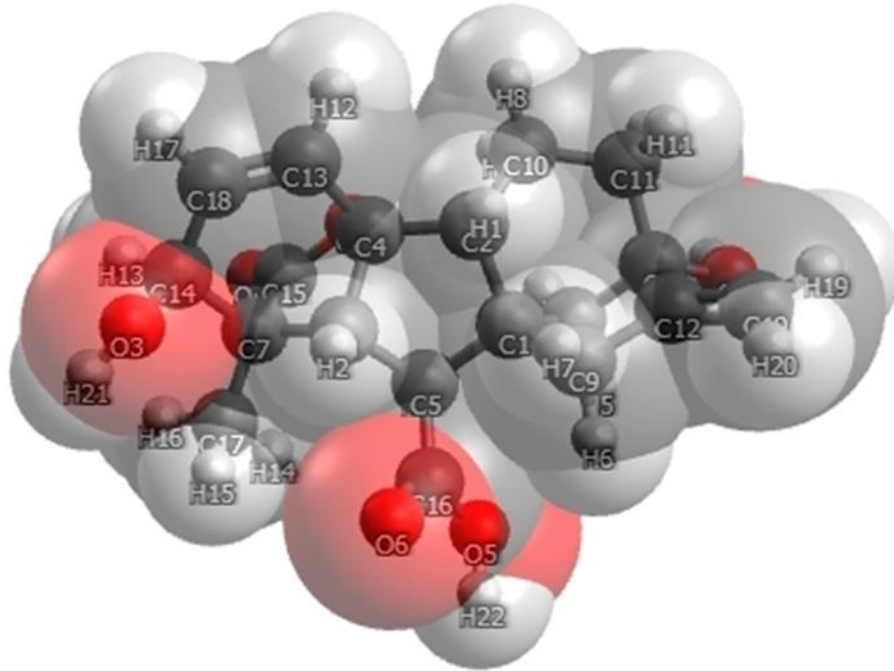
Tabela 2 – Propriedades atômicas do GA3 obtidas após otimização usando o campo de força clássico MMFF94, desconsiderando-se ligações de hidrogênio.

Ligação	Tipo	Átomo inicial	Átomo final	Ordem de ligação	Rotatividade	Comprimento da ligação (Å)
1	O-C	O1	C15	1	Não	1,3763
2	O-C	O3	C14	1	Não	1,42277
3	O-C	O4	C15	2	Não	1,21904
4	O-C	O5	C16	1	Não	1,3456
5	O-C	O6	C16	2	Não	1,21766
6	C-C	C1	C2	1	Sim	1,57504
7	C-C	C1	C6	1	Sim	1,53733
8	C-C	C1	C9	1	Sim	1,54867
9	C-C	C2	C4	1	Sim	1,53055
10	C-C	C2	C10	1	Sim	1,53669
11	C-C	C3	C4	1	Sim	1,52464
12	C-C	C3	C5	1	Sim	1,54427
13	C-O	C4	O1	1	Não	1,43681
14	C-C	C4	C13	1	Não	1,50608
15	C-C	C5	C1	1	Sim	1,54706
16	C-C	C5	C16	1	Não	1,51012
17	C-C	C6	C8	1	Sim	1,53211
18	C-C	C7	C3	1	Sim	1,5331
19	C-C	C7	C15	1	Não	1,51866
20	C-C	C7	C17	1	Não	1,52249
21	C-O	C8	O2	1	Não	1,41193
22	C-C	C8	C11	1	Sim	1,53981
23	C-C	C8	C12	1	Não	1,51765
24	C-C	C9	C12	1	Não	1,50853
25	C-C	C10	C11	1	Sim	1,53479
26	C-C	C12	C19	2	Não	1,34011
27	C-C	C13	C18	2	Não	1,34655
28	C-C	C14	C7	1	Sim	1,55599
29	C-C	C14	C18	1	Não	1,51425

Fonte: os próprios autores.

Com base na minimização conformacional, foram calculados todos os ângulos entre as ligações e os ângulos de torção, denominados de ângulos diedrais, ou ângulos formados pelo cruzamento de dois planos. Tomando como parâmetro de maior e menor ângulo de ligação no composto, os ângulos (O6 – C16 – C5) e (C4 – C3 – C7) com 127,08° e 98,37°, respectivamente, e o maior e menor ângulo diedro (C4 – C13 – C18 – H17) e (C8 – C12 – C19 – H20) com 179,42° e -178,35°, respectivamente. Após a geometrização da molécula de GA3, a molécula passou a se configurar de sua forma geométrica de menor energia, resultando na sua estrutura mais estável. Nesta situação, foi possível delinear o mapa de Van der Waals, onde foi calculado o volume molar da molécula (Figura 9), propriedade fundamental para futuros estudos de *docking* molecular.

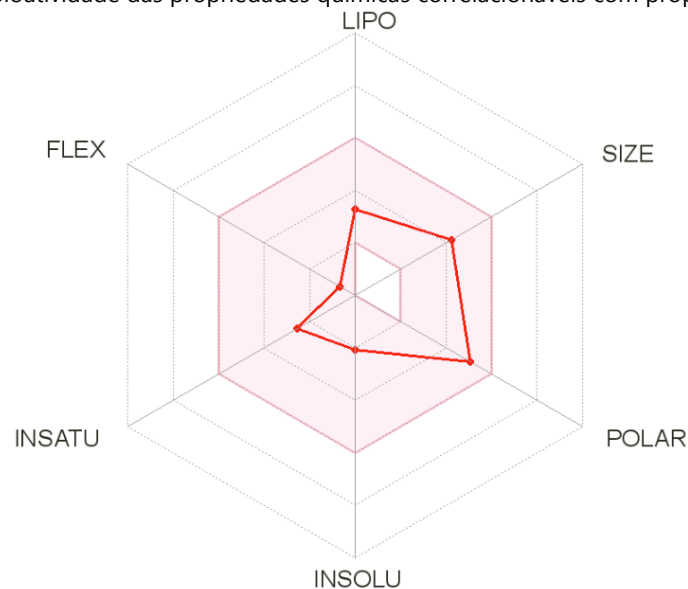
Figura 9 – Mapa de superfície de van der Waals destacando o volume molar do GA3.



Fonte: Dados da pesquisa.

Para a condução dos estudos ADME, a molécula geometrizada foi submetida para o cálculo teórico para previsão de propriedades farmacológicas, sendo as propriedades químicas correlacionáveis com ADME (Figura 10).

Figura 10 – Radar de bioatividade das propriedades químicas correlacionáveis com propriedades farmacêuticas.



Fonte: SwissADME.

O radar da Figura 10 mostra que as propriedades químicas da GA3 caem dentro do espectro das propriedades que são esperadas para utilização como medicamento. Sendo assim, as propriedades químicas da GA3 como instauração, polaridade molecular, solubilidade, tamanho e elasticidade moleculares permitem prepará-la como futuro princípio ativo de um medicamento comercialmente disponível. Nesse contexto, a GA3 possui alta solubilidade em água, e isso permite que seja absorvido no trato gastrointestinal. Contudo, sua disponibilidade prevista é calculada como 6,69 numa escala entre 1 (muito disponível) até 10 (pouco disponível), o que mostra, a depender da necessidade farmacológica, da adição de outras substâncias que permitem a maior disponibilidade do GA3 no organismo. Apesar de polar, o coeficiente de partição calculado foi igual 1,17, significando que parte da molécula de GA3 possui comportamento apolar, o que garante a permeação da molécula de GA através da membrana bilipídica da célula.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível calcular as propriedades físico-químicas básicas do GA3, tais como pKa, solubilidade intrínseca e coeficiente de partição. A molécula foi estruturalmente otimizada, atingindo o ponto de menor energia potencial de valor 100,087 kJ mol⁻¹, utilizando-se o método semi-empírico MMFF94. Com o delineamento da superfície de Van der Waals, foi possível analisar o volume molar em toda a extensão da molécula. Os cálculos de ADME mostraram que a GA3 possui potencial aplicação como princípio ativo farmacológico devido a sua solubilidade em água, relativa disponibilidade farmacológica e propriedades apolares, o que permite ser aplicada futuramente como princípio ativo de medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o financiamento das agências de fomento FUNCAP, CAPES E CNPq. Othon Souto Campos agradece a CAPES pela bolsa de pós-doutoramento.

REFERÊNCIAS

- ARAGÃO, C. A. *et al.* Atividade amilolítica e qualidade fisiológica de sementes armazenadas de milho super doce tratadas com ácido giberélico. **Revista Brasileira de Sementes**, p. 43-48, 2003.
- ANTOINE, D.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1-13, 2017.
- ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente**. 5. ed. [S. l.]: Bookman Editora, 2012.
- BAKER, D. D. *et al.* The value of natural products to future pharmaceutical discovery. **Natural product reports**, v. 24, n. 6, p. 1225-1244, 2007.
- BARREIRO, E. J. *et al.* Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química nova**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 1997.
- BOLTON, E. E. *et al.* PubChem: integrated platform of small molecules and biological activities. *In: Annual reports in computational chemistry*. **Elsevier**, p. 217-241, 2008.
- BROWN, T. L. *et al.* **Química: a ciência central**. 9. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2005.
- 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.
- COLLI, S. Outros reguladores: brassinosteroides, poliaminas, ácido jasmônico e salicílico. *In: KERBAUY, G. B. Fisiologia vegetal*. São Paulo: Guanabara Koogan, p. 333-340, 2004.
- DELANEY, T. P. *et al.* A central role of salicylic acid in plant disease resistance. **Science**, v. 266, n. 5188, p. 1247-1250, 1994.
- ESSANDOH, M. *et al.* Sorptive removal of salicylic acid and ibuprofen from aqueous solutions using pine wood fast pyrolysis biochar. **Chemical Engineering Journal**, v. 265, p. 219-227, 2015.
- GOSS, D. J.; PETRUCCI, R. H. **General Chemistry Principles & Modern Applications, Petrucci, Harwood, Herring, Madura: Study Guide**. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall, 2007.
- GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

- 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.
- HANWELL, M. D. *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 17, 2012.
- KOEHN, F. E.; CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature reviews Drug discovery**, v. 4, n. 3, p. 206, 2005.
- KOTZ, J. C.; TREICHEL, P. M.; TOWNSEND, J. **Chemistry and chemical reactivity**. [S. l.]: 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.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D L; COX, M M. **Princípios de Bioquímica**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014.
- MAHAN, B. M.; MYERS, R. J. **Química, um curso universitário**. Rio de Janeiro: Editora Blücher, 1995.
- 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, 2016.
- MARTINS, M. B. G.; CASTRO, P. R. de C. Efeitos de giberelina e ethephon na anatomia de plantas de cana-de-açúcar. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, p. 1855-1863, 1999.
- PUBCHEM®. **Gibberellic Acid**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6466#section=Top>>. Acesso em: 28 fev. 2019.
- REGES, M.; MARINHO, M. M.; MARINHO, E. S. Silico Characterization of Hypoglycemic Agent Phenformin Using Classical Force Field MMFF94. **International Journal of Recent Research and Review**, v. 11, n. 2, jun. 2018.
- RODRIGUES, C. **Produção, extração e purificação de Hormônio Vegetal (Ácido Gilberélico) por fermentação no estado sólido em polpa cítrica e utilização do extrato fermentado em meio de cultivo de bromélias in vitro**. 2010. 180 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná, 2010.
- SANT'ANNA, C. M. R. 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.
- SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002.
- SEMINARIO, J. M. (Ed.). **Recent developments and applications of modern density functional theory**. [S. l.]: Elsevier, 1996.
- SILVA, L. R. *et al.* Estudo do coeficiente de partição octanol-água de bifenilas policloradas (PCBs) utilizando parâmetros topológicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 312-318, maio 2003.
- WATERBEEMD, H. V. de; GIFFORD, E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? **Nature Reviews Drug discovery**, v. 2, n. 3, 2003.
- WISHART, D. S. *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. **Nucleic Acids Res.**, v. 46, n. 1, 2018.

SOBRE OS AUTORES

Matheus Nunes da Rocha

Graduando em Química pela Universidade Estadual do Ceará (UECE).

Contato: nunes.rocha@aluno.uece.br

Othon Souto Campos

Graduado em Química (2009). Mestre em Química (2011) pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Doutor em Ciências (2016) pela Universidade de São Paulo (USP).

Contato: othon.campos@chemist.com

Márcia Machado Marinho

Graduada em Química (2014). Especialista em Assistência Farmacêutica (2002) pela Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP/CE). Mestre em Biotecnologia (2011) pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

Contato: marinho.marcia@gmail.com

Emmanuel Silva Marinho

Graduado em Química (1997). Mestre (2005) e Doutor (2010) em Bioquímica pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

Contato: emmanuel.marinho@uece.br