

UTILIZAÇÃO DO MÉTODO SEMI-EMPÍRICO PM7 PARA CARACTERIZAÇÃO DO FÁRMACO ATALURENO: HOMO, LUMO, MESP

Márcia Machado Marinho
Rondinelle Ribeiro Castro
Emmanuel Silva Marinho

RESUMO

Atalureno é um fármaco de origem sintética usado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne e da fibrose cística. O conhecimento da estrutura tridimensional de um fármaco 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 semiempíricos utilizam parâmetros e ajustes matemáticos para o entendimento das propriedades estruturais e eletrônicas de uma molécula. O presente trabalho teve como objetivo caracterizar a molécula do fármaco Atalureno, utilizando o método semiempírico PM7 (Parametric Method 7), agregando a essa caracterização descritores disponíveis em repositórios de moléculas biológicas. A metodologia consistiu em otimizar a estrutura do Atalureno e obter parâmetros energéticos como energia total, energia nuclear, energia eletrônica, energia dos orbitais moleculares de fronteiras HOMO e LUMO, utilizando o programa MOPAC configurado para realizar método semiempírico PM7. Para correlacionar estrutura e reatividade da molécula, foram utilizados os valores dos orbitais de fronteira para calcular o GAP. Os resultados mostraram as regiões de maior nucleofilicidade nos átomos de Oxigênio (O1, O3, O11) e a região mais eletrofílica, no anel composto pelos átomos de Carbono (C13, C14, C15, C16, C17, C18). Observamos, também, uma pequena variação nos valores dos GAP's, indicando uma alta reatividade para a molécula do Atalureno. Concluímos, portanto, que o presente trabalho constitui uma etapa inicial para o melhoramento do fármaco Atalureno, pois a partir do completo entendimento das características que influenciam a reatividade do composto, é possível iniciar o planejamento de novos compostos através de modificações estruturais.

Palavras-chave: Método semiempírico. Atalureno. HOMO.LUMO.MESP.

ABSTRACT

Atalureno is a drug of synthetic origin used for the treatment of Duchenne muscular dystrophy and cystic fibrosis. The knowledge of the three-dimensional structure of a drug, it is of fundamental importance, because from energy and structural descriptors, it is possible to analyze the interaction of the substance with its biological target. The semi-empirical methods use parameters and mathematical adjustments to the understanding of the structural and electronic properties of a molecule. This study aimed to characterize the Atalureno drug molecule, using the semi-empirical method PM7 (Parametric Method 7), adding this characterization descriptors available in biological molecules repositories. The methodology was to optimize the structure of Atalureno and get energy parameters such as overall energy, nuclear energy, energy electronics, energy of molecular orbitals HOMO and LUMO borders using MOPAC program configured to perform semi-empirical method PM7. To correlate structure and reactivity of the molecule, we used the values of the frontier orbitals to calculate the GAP. The results showed regions of higher nucleophilicity of oxygen atoms (O1, O3,

O11), and more electrophilic region, the ring composed of carbon atoms (C13, C14, C15, C16, C17, C18). We also observed a small variation in the values of GAP s, indicating a high reactivity to Atalureno molecule. We conclude, therefore, that this study is an initial step towards improving the Atalureno drug because from the full understanding of the characteristics that influence the reactivity of the compound, you can start the design of new compounds through structural changes.

Keywords: Semi-empirical method. Atalureno. HOMO. LUMO. MESP.

1 INTRODUÇÃO

A concepção de desenho de fármacos, a partir de uma estrutura totalmente nova ou modificando uma estrutura preexistente (*Drug Design*), visa identificar um composto (adequado para o teste clínico) candidato a fármaco com uma maior atividade biológica, associado a uma diminuição nos efeitos colaterais. As forças intermoleculares (interações lipofílicas, polares, eletrostáticas e estéreas), determinam as interações de um fármaco com seu receptor biológico. Para isso, o conhecimento da estrutura tridimensional do candidato a fármaco, tem uma importância crucial, pois a partir de descritores energéticos (cargas) e estruturais (forma), podemos analisar sua possível interação com seu alvo biológico (ARROIO, HONORIO e DA SILVA, 2010).

Desta maneira, substâncias que possuam ação biológica sobre seu receptor biológico, possuem uma estrutura tridimensional, modulada pelo meio que se acople de forma que as disposições de seus grupos funcionais favoreçam uma maior complementaridade ao sítio de ligação, proporcionando uma diminuição na energia potencial da molécula (LEWARS, 2004).

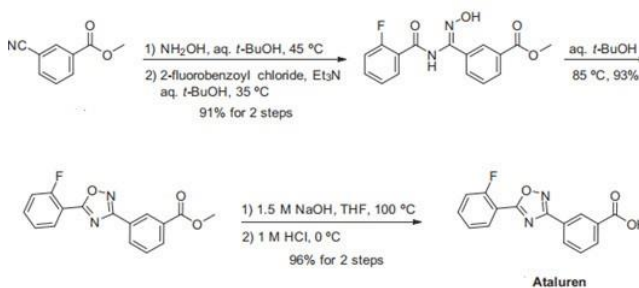
Existem vários métodos que utilizam parâmetros e ajustes matemáticos para o entendimento das propriedades estruturais e eletrônicas da molécula, são: os métodos clássicos (mecânica molecular, dinâmica molecular), quânticos baseados na resolução da equação de Schroedinger (Métodos *ab initio*, métodos semiempíricos, *Density functional theory* - DFT). Utilizando dados previamente estabelecidos e negligenciando algumas integrais envolvidas na resolução da equação de Schrödinger, os métodos quânticos semiempíricos reduzem os requisitos computacionais, permitindo assim, fomentar a capacidade de estudar moléculas mais complexas (SANT'ANNA, 2009).

Dewar e colaboradores (1985) objetivando aumentar a acessibilidade dos softwares de modelagem desenvolveram uma série de programas para cálculos semiempíricos de orbitais moleculares que fornecem também, informações estruturais quimicamente precisas, tais como o método AM1 (*Austin Model 1*) e o

PM3 (*Parametric Method 3*) (STEWART, 1989) e, recentemente, foi desenvolvido o PM7 (*Parametric Method 7*) (STEWART, 2016). Todos esses métodos possuem várias semelhanças, mas diferem em relação a sua parametrização.

Atalureno é um fármaco de origem sintética e usado como um tratamento para a distrofia muscular de Duchenne (DMD) e fibrose cística (FC), e tem o potencial para tratar uma série de outras doenças genéticas causadas por mutações sem sentido. Comercialmente apresentada sob o nome de Translarna®, foi desenvolvido pela PTC Therapeutics e aprovado pela União Europeia em maio de 2014 (GUPTA et al., 2014; LENTINI et al., 2014). Atalureno reduz a sensibilidade dos ribossomos ao término prematuro da *read-through* dos códons, que influencia beneficemente o quadro clínico de pacientes com doenças como a DMD e fibrose cística. Atalureno é sintetizado em escala industrial com alto rendimento, a partir do ácido fluorobenzoico ($C_7H_5FO_2$), com o metilbenzenocarboxilamida ($C_8H_{10}N_2$) (ALMSTEAD et al., 2008) (Figura 1).

Figura 1 – Síntese do Fármaco Atalureno



Fonte: Adaptado de Almstead e colaboradores (2008).

A utilização de imagens tridimensionais de sistemas nanoscópicos vem sendo fomentada com o desenvolvimento de computadores com alta performance de processamento, permitindo a criação de *softwares* cada vez mais precisos, capazes de realizar cálculos com muita velocidade, possibilitando assim, uma melhor visualização dos modelos adotados pela comunidade científica para representar os arranjos atômicos e os processos envolvidos nos fenômenos químicos. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo caracterizar a molécula do fármaco Atalureno, utilizando o método semiempírico PM7 (*Parametric Method 7*), agregando a essa caracterização descritores disponíveis em repositórios de moléculas biológicas. Sendo o presente trabalho uma etapa inicial para o melhoramento do fármaco Atalureno, pois a partir do completo entendimento das características que influenciam a reatividade do composto, é possível iniciar o planejamento de novos compostos através de modificações estruturais.

2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados softwares de acesso gratuito, baseados no Sistema Operacional Microsoft Windows®, utilizando um computador com processador Core 2 Duo (2 GHz), com 4,00 Gb de RAM.

No primeiro momento, foi realizada uma busca no repositório Drugbank (<http://www.drugbank.ca/>), utilizando o descritor Atalureno, onde foram coletadas informações estruturais, taxonômicas e farmacológicas. Seguindo a metodologia proposta por Dewar e colaboradores (1985) para otimizar a estrutura e obter parâmetros energéticos (energia total, energia nuclear, energia eletrônica, energia dos orbitais moleculares de fronteiras ϵ_{HOMO} (HOMO-Highest Occupied Molecular Orbital e ϵ_{LUMO} (LUMO-Lowest Unoccupied Molecular Orbital), calor de formação) foi utilizado o programa Molecular Orbital Package (MOPAC2016), Versão 16.111W Stewart 2016, configurado para realizar método semi-empírico *Parametric Method 7* (PM7), usando a aproximação de Hartree-Fock (HF) (método de campo autoconsistente), para função de onda, tendo como meio o solvente dimetilsulfoxido (DMSO), considerando a molécula no estado fundamental.

Utilizando o arquivo de saída gerado pela otimização da estrutura, foram gerados os orbitais de fronteira, HOMO e LUMO, e o Mapa de superfície do potencial eletrostático (MESP) que podem ser expressos de acordo com a equação 1.

Equação 1

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|\vec{R}_A - \vec{r}|} - \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|} d\vec{r}'$$

Onde Z é a carga do núcleo A, localizado na R, $\rho_A(R)$ é a função de densidade eletrônica para a molécula. V (r) é o efeito líquido eletrostático resultante produzido no ponto r por ambos os elétrons e os núcleos da molécula. Onde o primeiro termo representa as contribuições em função do potencial de elétrons e o segundo termo em função dos núcleos (PRABAVATHI, NILUFER e KRISHNAKUMAR, 2013).

Para correlacionar estrutura e reatividade das moléculas, foram utilizados os valores dos orbitais de fronteira para calcular o GAP (Equação 2) (ARROIO, HONORIO e SILVA, 2010).

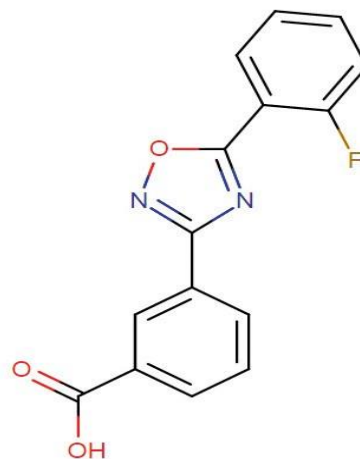
Equação 2

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

3 RESULTADOS E DISCURSÃO

O fármaco sintético Atalureno (Figura 2), possui nome sistemático ácido (3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il] benzoico, e pode ser classificado como um composto orgânico, pertencente à família dos Benzenoides (Benzenos e derivados), por conter em sua estrutura um benzeno ligado a uma carboxila. Pode ainda, ser incluído na subclasse dos ácidos benzoicos e derivados. Disponível no drugbank sob o código: DB05016, possui CAS número "775304-57-9".

Figura 2 – Estrutura bidimensional do fármaco Atalureno, disponibilizada no Repositório Drugbank



Fonte: drugbank (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB05016#references>)

Com relação a sua classificação estrutural, pode ser classificada como um composto heteromonocíclico aromático, apesar de possuir um hidrogênio ácido, possui a capacidade de receber até 4 átomos de hidrogênio por molécula, possui baixa solubilidade em água (0.117 mg mL⁻¹), e observável no coeficiente de partição LogS com valor absoluto de 2,96. O coeficiente de partição LogP que representa a relação água/Octanol⁻¹ pode ser considerado uma indicação de hidrofobicidade, o qual o fármaco apresentou um valor de 2.96, podemos observar, juntamente com outras propriedades informadas pelo DrugBank (Tabela 1).

Tabela 1 – Propriedades previstas para a molécula do fármaco sintético Atalureno

PROPRIEDADE	VALOR
Solubilidade em Água	0.117 mg mL ⁻¹
LogP	2,96
Log S	-3,4
pKa (em meio ácido)	3,9

pKa (em meio Básico)	-1.6
Carga em meio fisiológico	-1
Receptor de Hidrogênios	4
Doadores de Hidrogênio	1
Área de superfície polar	76.22 Å ²
Refratividade	94.66 m ³ ·mol ⁻¹
Polarizabilidade	27.66 Å ³

Fonte: DrugBank (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB05016>)

O repositório utiliza como uma das suas bases de dados o AdmetSAR® (<http://lmm.d.ecust.edu.cn:8000/>), que fornece os dados químicos associados com a absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. O Atalureno possui absorção intestinal de 100%, tem alta probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica (96%), não carcinogênico e possui baixa toxicidade em ratos (Tabela 2).

Tabela 2 – Propriedades previstas na base de dados AdmetSAR®, para o fármaco sintético Atalureno

Propriedade	Valor	Probabilidade
Absorção no intestino humano	+	1,0
Atravessa a Barreira hematoencefálica	+	0,9681
Permeabilidade a Caco-2	-	0,5391
Substrato para a P- glicoproteína	não	0,8144
Inibidor I da P-glicoproteína	Não inibe	0,8905
Inibidor II P- glicoproteína	Não inibe	0,9784
	Não inibe	
substrato CYP450 2C9	Não-substrato	0,8214
substrato CYP450 2D6	Não-substrato	0,8367
substrato CYP450 3A4	Não-substrato	0,661
substrato CYP450 2C9	Não inibe	0,7856
inibidor CYP450 2D6	Não inibe	0,885
inibidor CYP450 2C19	inibidor	0,5857
inibidor CYP450 3A4	Não inibe	0,8332
inibidor promiscuo CYP450	baixa CYP inibição	0,5533
Teste AMES	Não toxico AMES	0,057
Carcinogenicidade	Não carcinogênico	0,7693
Toxicidade em ratos(DL ₅₀)	2,3907 mol kg ⁻¹	

↳

Fonte: drugbank (<http://www.drugbank.ca/>)

Os métodos semiempíricos tem se tornado uma solução para a modelagem de moléculas de tamanho

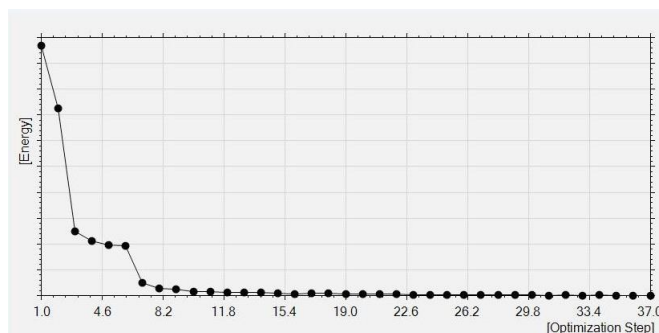
médio, pois utilizam parâmetros preestabelecidos experimentalmente, reduzindo o número de integrais a serem resolvidas para a solução da equação de Schrödinger (Equação 3) (JENSEN, 2007; LEWARS, 2004).

Equação 3

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

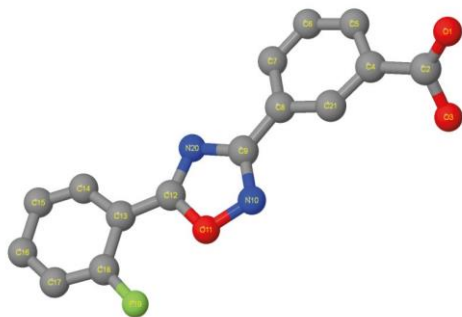
onde E_p representa energia potencial na região considerada, m é a massa da partícula associada com esta função de onda e $\partial\psi/\partial t$ representa a derivada parcial da função de onda em ordem ao tempo; $\nabla^2\psi$ é o chamado laplaciano de ψ .

A energia total foi utilizada para estimar a estabilidade da molécula, e corresponde a soma da energia de repulsão nuclear com a energia eletrônica. A energia eletrônica foi determinada mediante a aproximação de Born-Oppenheimer, que desvincula os movimentos eletrônicos e nucleares, assumindo-se uma posição fixa dos núcleos, e a equação de Schrödinger (equação 3) foi resolvido encontrar a energia eletrônica da molécula. Todas as geometrias do fármaco, foram otimizadas em coordenadas internas com otimização completa de todos os parâmetros geométricos, obtendo a estrutura teoricamente mais estável por possuir a menor energia potencial, -3544,78775 eV (Figura 3).



Possui, também, uma energia eletrônica de -19216,76121 eV, energia de repulsão (CORE-CORE REPULSION) de 15671,97346 eV, potencial de ionização de 10,641608 eV, e calor de formação de 432,55737 KCAL mol⁻¹, obtendo assim, a estrutura potencialmente mais estável (Figura 4).

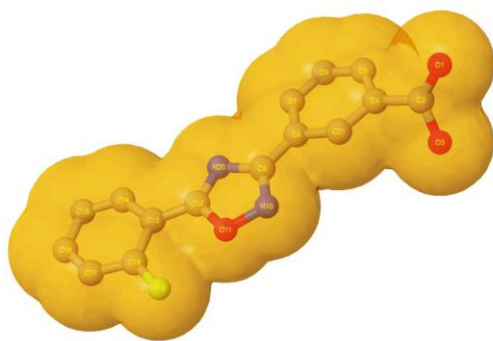
Figura 4 – Estrutura otimizada do fármaco sintético Atalureno



Com relação a área de superfície 277,80 Å², houve uma grande discrepância de 364,47% em relação à informada pelo repositório DrugBank, que foi de 76,22 Å² (Tabela 1). Com relação ao volume, o valor calculado foi de 292,40 Å³, observável na estrutura de Van der Walls (Figura 5).

Atualmente, a modelagem molecular, com o auxílio da computação moderna, se tornou uma importante ferramenta no processo do desenvolvimento racional de fármacos. O conhecimento da distribuição de carga, identificando suas densidades parciais, ajuda a compreender a forma de interação entre uma molécula e outra (SEMINARIO, 1996; PETRUCCI et al., 2007).

Figura 5 – Mapa de Superfície de Van der Walls do fármaco sintético Atalureno



A análise populacional de Mulliken, fundamenta-se na teoria de orbitais moleculares associada a coeficientes determinados pelo método de Hartree-Fock, a análise populacional baseada na divisão dos elétrons de uma molécula em uma malha populacional, na função de base, e na população de recobrimento, para todos os possíveis pares de função de base conforme a Equação 4.

Equação 4

$$N = \sum_{r=1}^B N_r$$

Onde N é o número total de elétrons do sistema.

Observando a figura 6, vemos uma carga média de 6 unidades nos átomos de Oxigênio, de 4 unidades para os átomos de Carbono e 7 unidades para os átomos de Nitrogênio e Flúor, respectivamente.

Figura 6 – Análise populacional de Mulliken do fármaco sintético Atalureno

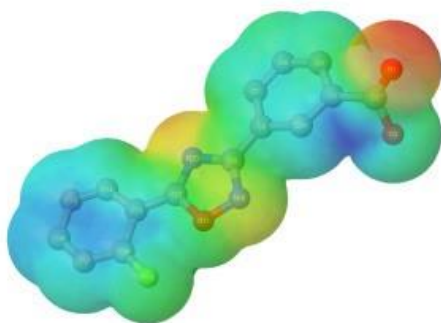
Nº	ATOMO	CARGA
1	O	6.000000
2	C	4.000000
3	O	6.000000
4	C	4.000000
5	C	4.000000
6	C	4.000000
7	C	4.000000
8	C	4.000000
9	C	4.000000
10	N	5.000000
11	O	6.000000
12	C	4.000000
13	C	4.000000
14	C	4.000000
15	C	4.000000
16	C	4.000000
17	C	4.000000
18	C	4.000000
19	F	7.000000
20	N	5.000000
21	C	4.000000

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. A análise do potencial é baseada na repulsão ou atração do íon, onde consideramos o potencial positivo ou negativo, respectivamente. Regiões com

alta densidade de elétrons apresentam potenciais negativos e regiões com baixa densidade, geralmente, tem potencial positivo. No MESP, a padronização de cores indica o potencial, sendo as cores vermelha e azul os dois extremos de potencial. O vermelho indica o potencial mais negativo e o azul o potencial mais positivo, os potenciais intermediários são cores atribuídas de acordo com o espectro de cores (PRABAVATHI, NILUFER e KRISHNAKUMAR, 2013).

O Mapa de superfície do potencial eletrostático (MESP), fornece um método visual que ajuda a identificar a polaridade relativa dos compostos (REED e WEINHOLD, 1985), identificando os sítios nucleofílicos e eletrofílicos e que, 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 novas drogas (HIBBS et al., 2004; POLITZER e MURRAY, 2002). Na figura 7, podemos observar as regiões de maior nucleofilicidade nos átomos de Oxigênio (O1, O3, O11) e a região mais eletrofílica no anel composto pelos átomos de Carbono (C13, C14, C15, C16, C17, C18).

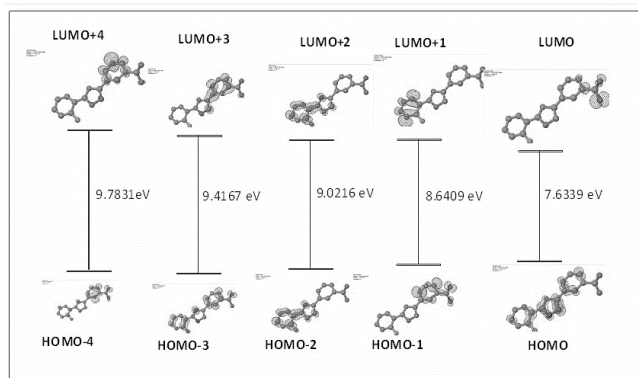
Figura 7 – Mapa de superfície do potencial eletrostático (MESP) do fármaco sintético Atalureno



A teoria dos orbitais de fronteira, baseia-se no princípio de que quando os orbitais moleculares de dois reagentes 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). Podemos exemplificá-las numa reação que utiliza o mecanismo de substituição nucleofílica de segunda ordem, onde a reação inicia-se pela interação do orbital ocupado de maior energia (HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital), que contém o par de elétrons que vai ser doado ao aceptor, o substrato com o orbital molecular não ocupado de menor energia (LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital), assim, podemos relacionar a energia dos orbitais HOMO (ϵ_{HOMO}) e LUMO (ϵ_{LUMO}) com a força de atra-

ção do par de elétrons que pode ser doado (alta energia do HOMO), como também, podemos relacionar essa variação de energia com a capacidade de receber elétrons (baixa energia de LUMO). Essas energias podem ser melhor visualizadas pelo cálculo do GAP (Equação 2) (ARROIO, HONÓRIO e DA SILVA, 2010), pois quanto menor for o Gap mais facilitada é a reação. Na figura 8, podemos observar uma pequena variação nos valores dos GAP's, indicando assim, uma alta reatividade para essa molécula.

Figura 8 – Orbitais de Fronteira (HOMO e LUMO) e valores de GAP do fármaco sintético Atalureno



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A modelagem molecular, com o auxílio da computação moderna, tornou-se uma importante ferramenta no processo do desenvolvimento racional de fármacos, permitindo a caracterização estrutural, como foi observado na modelagem do fármaco sintético Atalureno, que possui sítios nucleofílicos nos átomos de oxigênio, principalmente no oxigênio carboxílico, essa reatividade foi demonstrada pelos valores de GAP que indicaram várias regiões com alta capacidade de transição eletrônica.

Este trabalho constitui uma etapa inicial para o melhoramento do fármaco, pois a partir do completo entendimento das características que influenciam a reatividade do composto, podemos iniciar o planejamento de novos compostos através de modificações estruturais (*Drug designer*).

REFERÊNCIAS

- ALMSTEAD, N. G.; HWANG, P. S.; PINES, S.; Moon, Y. C.; TAKASUGI, J. J. **WO Patent** 2008030570A1, 2008.
- ARROIO, A.; HONÓRIO, K. M.; DA SILVA, A. B. F. Propriedades Químico Quânticas Empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 694-699, 2010.

DEWAR, M.J.S.; ZOEBISCH E.G.; HEALY E.F.; STEWART J.J.P. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model". **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, p. 3902-3909, 1985.

GUPTA, P. K.; HUSSAIN, M. K.; ASAD, M.; KANT, R.; MAHAR, R.; SHUKLA, S. K.; HAJELA, K. A metal-free tandem approach to prepare structurally diverse N-heterocycles: synthesis of 1, 2, 4-oxadiazoles and pyrimidinones. **New J. Chem.**, v. 38, 2014.

HIBBS D.E.; OVERGAARD J.; PLATTS J.A.; WALLER M.P.; HURSTHOUSE M.B. Experimental and theoretical charge density studies of tetrafluorophthalonitrile and tetrafluoroisophthalonitrile. **Journal Physical Chemistry B**, v. 108, n. 11, p.3663–3672, 2004.

JENSEN F. **Introduction to Computational Chemistry**. England, Wiley Publisher, 2007.

LENTINI, L.; MELFI, R.; DI LEONARDO, A.; SPINELLO, A.; BARONE, G.; PACE, A.; PALUMBO PICCIONELLO, A.; PIBIRI, I. Toward a rationale for the PTC124 (Ataluren) promoted readthrough of premature stop codons: a computational approach and GFP-reporter cell-based assay. **Mol. Pharm.**, v.11,n. 3, 2014.

LEWARS, E. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. New York: Kluwer Academic Publishers, 2004.

STEWART, J. J. . **MOPAC2016**, Version: 16.111W, 2016.

PETRUCCI R.H.; HARWOOD W.S.; HERRING, F.G.; MADURA J.D., **General Chemistry: Principles & Modern Applications**. New Jersey: Pearson Education Inc., 2007.

POLITZER, P.; MURRAY, J. The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules, **Theor. Chem. Acc.**, v.108, 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.

REED A.E.; WEINHOLD F. Natural Population Analysis. **J. Chem. Phys**, n.83, p. 1736–1740, 1985.

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

SEMINARIO, J.M. **Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory**. Amsterdam: Elsevier, 1996.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I .Method. **J. Comput . Chem.**, v.10(2), p.209, 1989.

YEARLEY, E.J.; ZHUROVA, E.A.; ZHUROV, V.V.; PINKERTON, A.A. Experimental electron density studies of non-steroidal synthetic estrogens: diethylstilbestrol and dienestrol. **J. Mol. Struct.**, p.240–248, 2008.

SOBRE OS AUTORES

Márcia Machado Marinho

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas na UFC, com Mestrado em Biotecnologia na Universidade Federal do Ceará / Campus de Sobral (2011). Fez Especialização em Assistência Farmacêutica na Escola de Saúde Pública do Ceará (2002). Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (1997) e Licenciatura em Química pela Universidade Estadual do Ceará (2014). Tem experiência: na área de Farmácia (Gestão em Saúde; Assistência Farmacêutica), Biotecnologia, atuando principalmente nos temas atenção farmacêutica, educação, ciência de materiais, aproveitamento de resíduos; e na área de Ensino em Química.

E-mail: marinho.marcia@gmail.com

Rondinelle Ribeiro Castro

Professor Adjunto J do Curso de Licenciatura em Química da Faculdade de Filosofia Dom Aureliano Matos, Universidade Estadual do Ceará (FAFIDAM/UECE). Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (2002), pela qual também é Mestre (2004) e Doutor (2008) em Farmacologia. Possui experiência em Farmacologia e Química, atuando nos seguintes temas: estudo químico de galactomananas e suas atividades biológicas. Atualmente é orientador no Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (Conceito Capes 4) da UECE.

E-mail: rondinelle.castro@uece.br

Emmanuel Silva Marinho

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, informática educacional.

E-mail: emmanuel.marinho@uece.br