

Avaliação *in silico* da atividade ansiolítica de compostos do extrato de camomila (*Matricaria recutita*) nos receptores GABA_A humanos

In silico evaluation of the anxiolytic activity of compounds from chamomile (*Matricaria recutita*) extract in human GABA_A receptors

Carla Brígida Teixeira Magalhães¹ , Dara da Silva Mesquita² , Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal² , José Eduardo Ribeiro Honório Júnior³ 

1. Mestranda em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC) , Fortaleza, Ceará, Brasil. 2. Docente do curso de Biomedicina, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3. Centro de Estudos Farmacêuticos e Cosméticos, Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. 4. Mestranda em Medicina Translacional, Universidade Federal do Ceará (UFC) , Fortaleza, Ceará, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar a possível atividade ansiolítica de compostos presentes no extrato padronizado de camomila por meio da interação com o receptor GABA_A, como também analisar parâmetros farmacocinéticos das moléculas escolhidas por meio de ferramentas computacionais. **Método:** Simulação da interação proteína-ligante da apigenina, alfa-bisabolol e camazuleno, por meio de docagem molecular com o receptor GABA_A, comparadas com diazepam. Por fim, os parâmetros farmacocinéticos dos três compostos foram calculados, usando a ferramenta on line SwissADME. **Resultados:** Alfa-bisabolol e camazuleno adequaram-se aos parâmetros farmacocinéticos favoráveis, enquanto a apigenina e o diazepam não atenderam ao perfil de ideal de biodisponibilidade. No estudo docking, as energias de ligação obtidas foram de -5,1 (a-bisabolol), -7,0 (camazuleno), -7,5 (diazepam), e -8,3 kcal/mol (apigenina); também foram observadas ligações do tipo hidrofóbicas, de Van der Waals e interações eletrostáticas. **Conclusão:** Os parâmetros analisados sugerem a atividade ansiolítica das moléculas estudadas. Ademais, mais pesquisas in vivo devem ser realizadas a fim de elucidar os resultados e seus mecanismos e possíveis limitações em humanos.

Palavras-chave: Transtorno de Ansiedade Generalizada; Camomila; Docagem molecular; GABA. Benzodiazepínicos.

Abstract

Objective: To evaluate the possible anxiolytic activity of compounds present in standardized chamomile extract through interaction with the GABA_A receptor and to analyze pharmacokinetic parameters of the chosen molecules through computational tools. **Methods:** Simulation of the protein-ligand interaction of apigenin, alpha-bisabolol, and camazulene by molecular docking with the GABA_A receptor compared with diazepam. Finally, the pharmacokinetic parameters of the compounds were calculated using the SwissADME online tool. **Results:** Alpha-bisabolol and camazulene fit the favorable pharmacokinetic parameters, while apigenin and diazepam did not meet the ideal bioavailability profile. In the docking study. The binding energies obtained were -5.1 (a-bisabolol), -7.0 (camazulene), -7.5 (diazepam), and -8.3 kcal/mol (apigenin). Hydrophobic bonds, Van der Waals and electrostatic interactions were observed. **Conclusion:** The parameters analyzed suggest an anxiolytic activity of the molecules studied. Also, more in vivo research to elucidate the results and their human and possible resources used in humans.

Keywords: Generalized anxiety disorder; Chamomile; Molecular Docking; GABA. Benzodiazepines.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é um transtorno do humor de alta prevalência mundial, atingindo mais de 264 milhões de pessoas¹. É caracterizado pelo sentimento de preocupação excessiva, seguido de manifestações não psiquiátricas, como taquicardia, sudorese, insônia, fadiga crônica, dificuldade de relaxar e dores musculares, surgindo desproporcionalmente ao estímulo e de forma persistente^{2,3,4}. No estudo da fisiopatologia do TAG, destaca-se sistema GABAérgico, sustentado devido à eficácia dos benzodiazepínicos (BZD) na redução dos sintomas, classe farmacológica que aumenta a afinidade dos receptores GABA pós-sinápticos e, consequentemente, a hiperpolarização celular pelo aumento do

influxo de Cl⁻. No entanto, uma grande problemática quanto ao uso dos BZD é seu potencial desenvolvimento de tolerância e/ou dependência⁶.

Na busca de novos compostos para o tratamento da ansiedade, os compostos vegetais constituem uma área promissora. Estima-se que 80% das pessoas do mundo já usaram, de alguma forma, plantas para tratar algum distúrbio ou doença⁷. Ademais, a camomila (*Matricaria recutita*), também conhecida como *Matricaria chamomilla*, *Chamomilla recutita*, camomila alemã, camomila vulgar, pertence à família Asteraceae, possui propriedades ansiolítica, anti-inflamatória,

Correspondente: Carla Brígida Teixeira Magalhães. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: carlabrigida2@hotmail.com

Conflito de interesse: Todos os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido em: 6 Dez 2021; Revisado em: 27 Jun 2022; Aceito em: 24 Ago 2022

antialérgica, antibacteriana, dermatológica, sedativa, além de miorrelaxante^{8,9}. Entre os compostos presentes na camomila, destacam-se o camazuleno, a apigenina e o bisabolol e seus óxidos (A e B)¹⁰. O camazuleno confere a cor azul do óleo essencial dos capítulos florais de camomila, que juntamente com o a-bisabolol, formam os dois constituintes principais, correspondendo a 50-60% de sua composição. A apigenina é encontrada no extrato aquoso de flores secas, constituindo até mais de 60,0% no extrato aquoso^{8,9}. Cabe destacar que a presença dessas moléculas não é exclusiva da *Matricaria recutita*, sendo encontradas em outras plantas, como no candeieiro (*Vanillosmopsis arborea* Baker), na arnica (*Arnica amplexicaulis* e *Arnica chamissonis*) e na sálvia (*Salvia stenophylla*). Quanto à apigenina, sua principal fonte são plantas pertencentes aos gêneros *Asteraceae*, *Artemisia*, *Achillea*, *Matricaria* e *Tanacetum*^{10,11,12}.

Nesse cenário, as ferramentas *in silico* são capazes de orientar a investigação de novos fármacos, aumentando as chances de sucesso nos ensaios clínicos. Essas tecnologias computacionais são utilizadas desde 1980 no processo de descoberta de novos medicamentos, auxiliando no rastreamento e no planejamento de drogas em potencial¹³. Uma pesquisa realizada na literatura preexistente revelou a ausência de estudos avaliando a interação de compostos do extrato da camomila com os receptores GABA_A por docagem molecular.

Assim, o presente estudo utilizou abordagem *in silico* de interação proteína-ligante por meio de docagem molecular para realizar um screening virtual dos principais compostos no extrato padronizado de camomila (*Matricaria recutita*) com o receptor GABA_A humano, bem como a análise das propriedades farmacocinéticas das moléculas em questão, os parâmetros ADMET, cuja sigla corresponde à absorção, à distribuição, ao metabolismo, à excreção/eliminação e à toxicidade.

MÉTODOS

A realização deste estudo se deu de forma remota, com apoio do Laboratório de Neurociências Translacional (NEUROKIT) do Centro Universitário Christus.

Docagem molecular

A docagem molecular (docking) é a aplicação de modelos baseados em matemática, biologia e computação, na predição de afinidade de ligação de pequenas moléculas em face de um receptor, pois determina melhores posições e orientações de moléculas em alvos proteicos^{13,14}. Os cálculos de docagem molecular foram realizados com o modelo cristalográfico do receptor GABA_A humano, obtidos no PDB (Protein Data Bank) com o ID 6X3X; posteriormente, a proteína foi preparada no software PyMol 15, com a remoção das moléculas de água, adição de hidrogênios e cargas de Kollman. No programa AutoDock, foi realizada a pregação dos ligantes, seguindo protocolo igual ao da macromolécula. No mesmo software, foram definidos os parâmetros da GRID box, local em que o cálculo foi realizado. A GRID box foi posicionada abrangendo a posição que, segundo

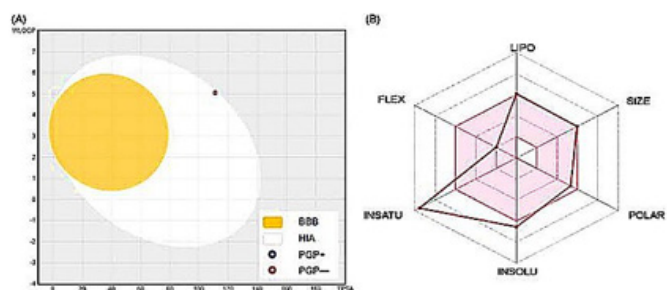
o trabalho de Kim e colaboradores (2020), apresenta interação com o diazepam, a fim de comparação de atividade ansiolítica¹⁶. Finalmente, os arquivos foram transformados para o formato pdbqt, mediante script de preparação do ligante do programa AutoDockTools, da MGLTools, e as estruturas moleculares dos compostos foram obtidas em um banco de dados de moléculas PubChem. A docagem foi realizada com o software Autodock Vina. Complexos proteína-ligante docados foram importados para o programa Discovery Studio para originar os diagramas de interação residual 2D para uma análise mais aprofundada dos sítios de ligação¹⁷.

Análise farmacocinética

Na prospecção de novos fármacos, é importante avaliar alguns critérios farmacológicos¹⁸. A área de superfície topológica polar (TPSA), solubilidade em água (LogS), toxicidade, coeficiente de partição octanol/água (LogP), massa molécula (g/mol), número de grupos aceptores e doadores de ligação hidrogênio (regra de Lipinski) foram avaliados utilizando o software livre SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>)¹⁹.

O programa SwissADME também traz dados na forma de gráficos. O gráfico BOILED-Egg refere-se à absorção gastrointestinal passiva (HIA) e à permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE). Já o Bioavailability Radar (figura 1) consiste em uma representação gráfica em que um conjunto de propriedades favoráveis para uma excelente biodisponibilidade e perfil de drug-likeness é apresentado, baseado nas propriedades: lipofilicidade, tamanho, polaridade, solubilidade, flexibilidade e saturação.

Figura 1. (A) Gráficos BOILED-Egg e (B) Bioavailability radar.



(A) Área amarela - moléculas que podem atravessar a barreira hematoencefálica, área branca - moléculas que apresentam características para absorção gastrointestinal passiva, área cinza - perfil indesejável. (B) Bioavailability Radar - gráfico de perfil ideal de biodisponibilidade (área rosa).

Um bom perfil ADMET de uma molécula promissora é definido pelos seguintes fatores, os quais compõem a "Regra dos 5 de Lipinski":

1. Massa molecular inferior a 500g/mol;
2. Número de aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) inferior ou igual a 10;
3. Número de doadores de ligação hidrogênio (DLH) menor ou igual a 5;
4. CLogP (Coeficiente de Partição N-octanol/ água) inferior ou igual a 5.20

Os parâmetros de TPSA, nos quais se avalia a absorção, tanto da BHE, como intestinal, e cLogS são, também, de grande importância para determinação do perfil eefarmacocinético. Avaliar as características químicas versus propriedades biológicas é fundamental para obter um composto drug-likeness, ou seja, uma molécula que contenha propriedades físico-químicas semelhantes à maioria dos fármacos conhecidos, e logo grande probabilidade de ser, biologicamente, ativa ou apresentar potencial terapêutico²¹.

RESULTADOS

Análise parâmetros ADMET

A análise de ADMET revelou dados a respeito das propriedades farmacocinéticas dos três compostos provenientes da camomila escolhidos para estudo, comparadas com o diazepam (tabela 1). De acordo com a literatura vigente, a apigenina, a-bisabolol e o camazuleno estão presentes em maior quantidade na *Matricaria recutita*¹⁰.

Apigenina

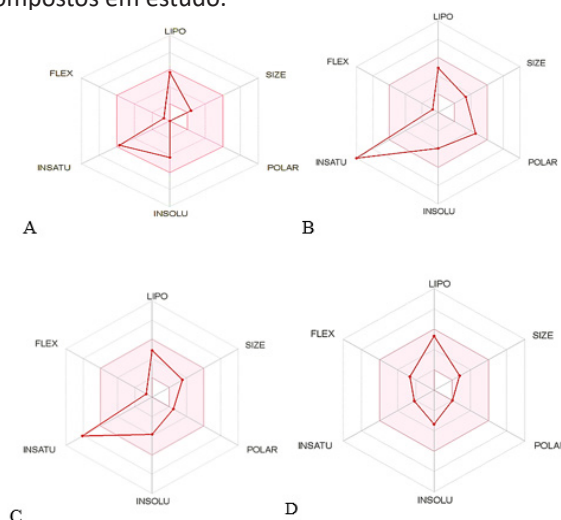
A apigenina apresentou peso molecular (PM): 270.24 g/mol,

Tabela 1. Resultados dos parâmetros farmacocinéticos; PM: peso molecular; ALD: número de aceptores de hidrogênio; DLH: número de doadores de hidrogênio; cLogP: coeficiente de lipofilicidade; TPSA área de superfície topológica polar; %ABS: porcentagem de absorção; LogS: solubilidade em meio aquoso.

Compostos	PARÂMETROS <i>in silico</i> ADMET						
	PM (g/mol)	ALD:	DHL:	cLogP:	TPSA (Å ²)	%ABS:	LogS:
Apigenina	270.24	5	3	2.11	90.90	0,55	-3,94
A-bisabolol	223,37	1	1	3,76	20,23	0,55	-3,34
Camazuleno	184.28	0	0	4.24	0,00	0,55	-3,34
Diazepam	284.74	2	0	2,68	32.67	0,55	-3,87

Análise do gráfico de biodisponibilidade

Gráfico 1. Bioavailability Radar dos compostos em estudo.



Legenda: A área rosa representa a faixa no ideal para cada propriedade e a linha vermelha as característica de cada compostos dentro dos parametros (LIPO, SIZE, PLOAR, INSOLU, INSATU e FLEX).

número de aceptores de hidrogênio (ALD): 5, número de doadores de hidrogênio (DHL): 3, coeficiente de lipofilicidade (cLogP): 2.11, área de superfície topológica polar (TPSA) :90.90 Å², porcentagem de absorção (%ABS): 0,55 e solubilidade em meio aquoso (LogS): -3,94.

A-bisabolol

Os resultados obtidos foram, PM: 222,37 g/mol, ALD: 1, DHL: cLogP: 3.76, TPSA: 20.23Å², %ABS: 0,55 e LogS: -3,34.

Camazuleno

Quanto ao camazuleno, os dados encontrados corresponderam a: PM: 184.28g/mol, ALD: 0, DHL: 0, cLogP: 4.24, TPSA: 0.00 Å², %ABS: 0,55 e LogS: -3,34.

Diazepam

Por fim, na simulação com o Diazepam, foram obtidos os seguintes dados: PM: 284.74g/mol ALD: 2, DHL: 0, cLogP: 2,68 TPSA: 32,67 Å², %ABS: 0,55 e LogS:-3,87.

Bioavailability Radar (gráfico 1) do programa SWISSADME, que correlaciona tamanho da molécula, flexibilidade, solubilidade, lipofilicidades, saturação e polaridade. A) Camazuleno B) Apigenina C) Diazepam D) α -bisabolol.

A área rosa delimita as condições ideais de biodisponibilidade para a administração de um fármaco via oral.

Camazuleno

Resultados sugerem boa biodisponibilidade oral, visto que todos os parâmetros avaliados estão dentro da área rosada, que corresponde a padrões ideais de biodisponibilidade.

α -bisabolol

Todos os parâmetros avaliados estão dentro da área rosa, o que corresponde a padrões ideais de biodisponibilidade.

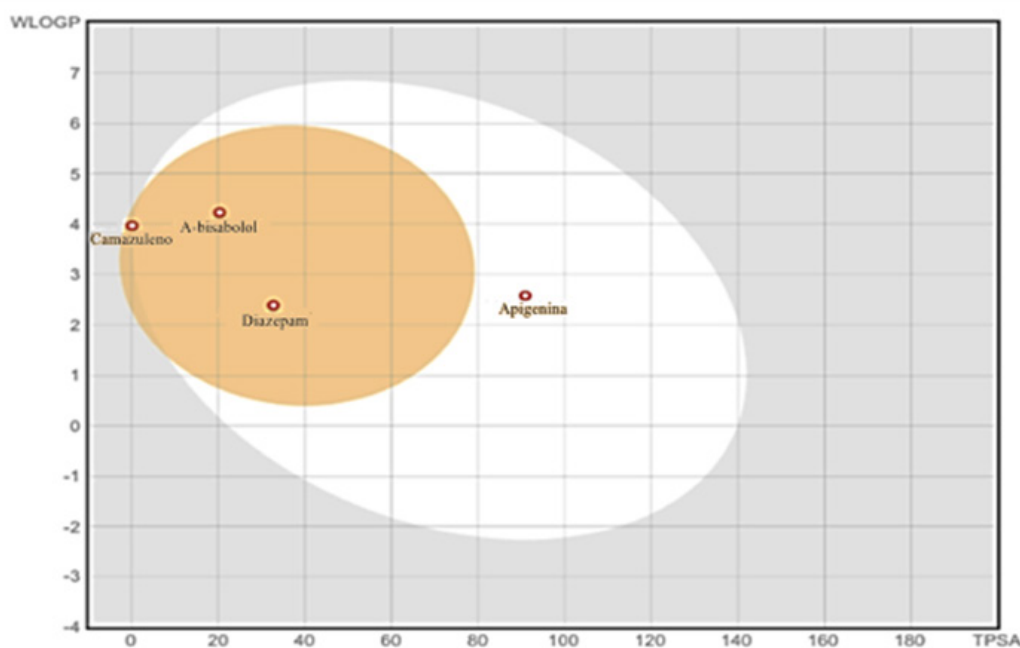
Apigenina

Os dados obtidos correspondem a um perfil não ideal, exclusivamente pela insaturação.

Diazepam

Por sua vez, não atendeu a todos os parâmetros, pela insaturação.

Análise do gráfico BOILED-Egg



Círculo amarelo: moléculas que apresentam capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica; região branca: moléculas com características para serem absorvidas, passivamente, pelo trato gastrointestinal; área branca-indesejável.

Docking molecular

A docagem molecular fornece dados cruciais: (1) a conformação do complexo ligante-receptor e (2) a afinidade de ligação, que

representa uma aproximada energia liberada na ligação.²² As docagens dos três compostos mostraram interação com o sítio benzodiazepínico do receptor GABA_A, o que implica ação ansiolítica. As energias de ligação variaram de -5,1 a -8,3 kcal/mol, entre as moléculas testadas. A apigenina mostrou maior afinidade (-8,5 kcal/mol) que o diazepam (-7,5 kcal/mol), ansiolítico convencional (tabela 2). Com o Discovery Studio, as interações entre macromolécula e composto podem ser, detalhadamente, analisadas, como cargas aromáticas, pontes de

hidrogênio, superfícies hidrofóbicas, além da identificação do fármaco fora da molécula.

Tabela 2. Afinidade de ligação dos compostos.

Composto	Afinidade (kcal/mol)
Apigenina	-8.3
A-bisabolol	-5.1
Camazuleno	-7.0
Diazepam	-7.5

A ligação de maior afinidade da pigenina com o receptor GABA_A

Figura 2. Interação 3D e 2D do composto apigenina.

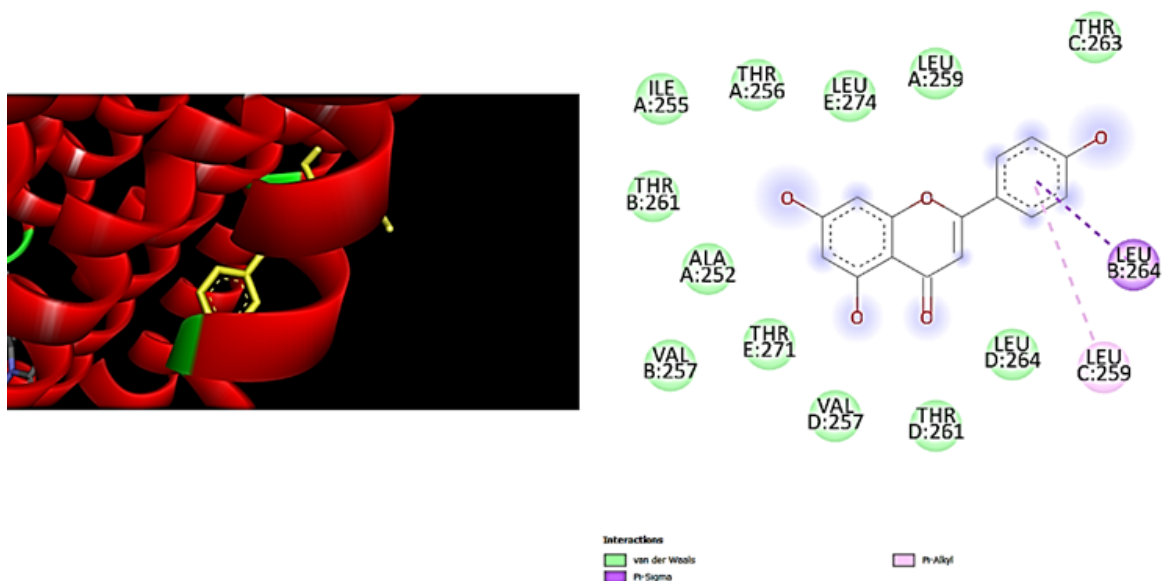
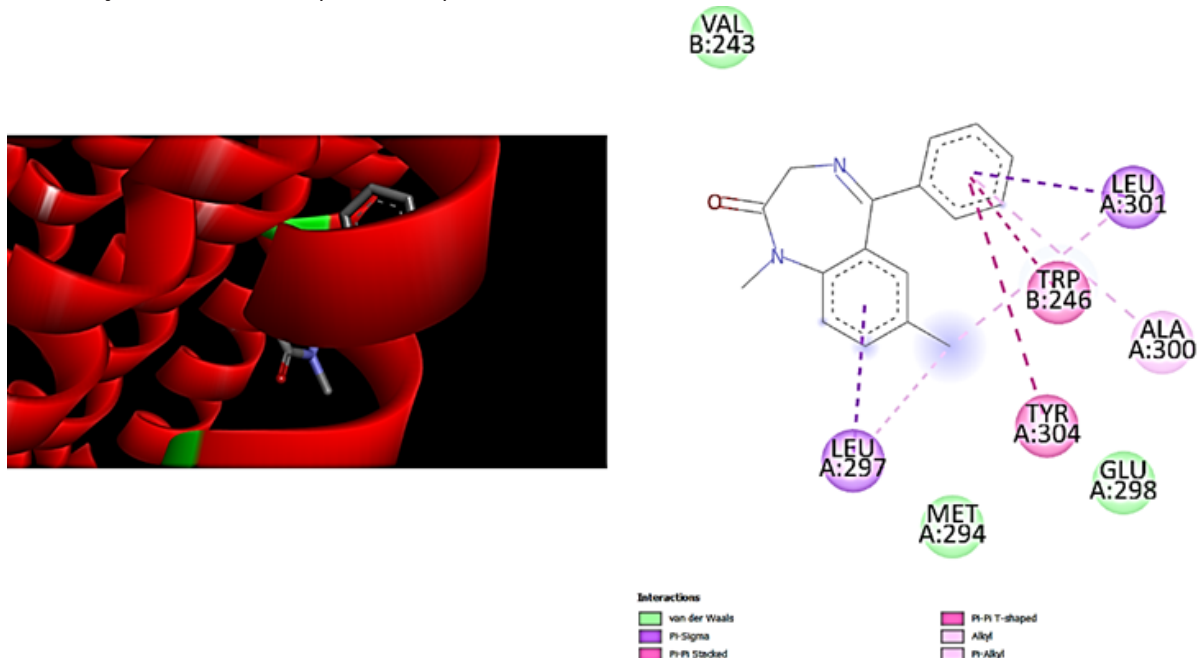


Figura 3. Interação 3D e 2D do composto diazepam.



mostrou interações com os aminoácidos ILE A 255, THR A 256, LEU E 274, LEU A 259, THR C 263, THR B 261, ALA A 252, VAL B 257, THR E 271, THR D 261, LEU D 264 e LEUC 259. (figura 1). A interação com o camazuleno correspondeu aos aminoácidos VAL 243, TRP 246, LEU A 301, TYR A 304, LEU A 297, ALA A 300. Com o α -bisabolol, TRP B 288, PHE 289, THR B 343, VAL B 339, VAL B 292, TYR B 340, TYR B 344, PHE B 336. Por fim, o diazepam mostrou melhor interação na posição VAL B: 243, LEU A 297, MET A 294, TYR A 304, GLU 298, TRP B 246, ALA 300 e LEU A 301. Foram observadas interações eletrostáticas e hidrofóbicas do tipo Pi-Sigma, Pi-Alkyl, Alkyl e Pi-Pi Stacked, Pi-Pi T-shaped e ligações de Van der Waals. As ligações intermoleculares entre a proteína e o ligante ocorrem, principalmente, por forças de Van der Waals, eletrostática e ligações de hidrogênio²³.

Figura 4. Interação 3D e 2D do composto camazuleno.

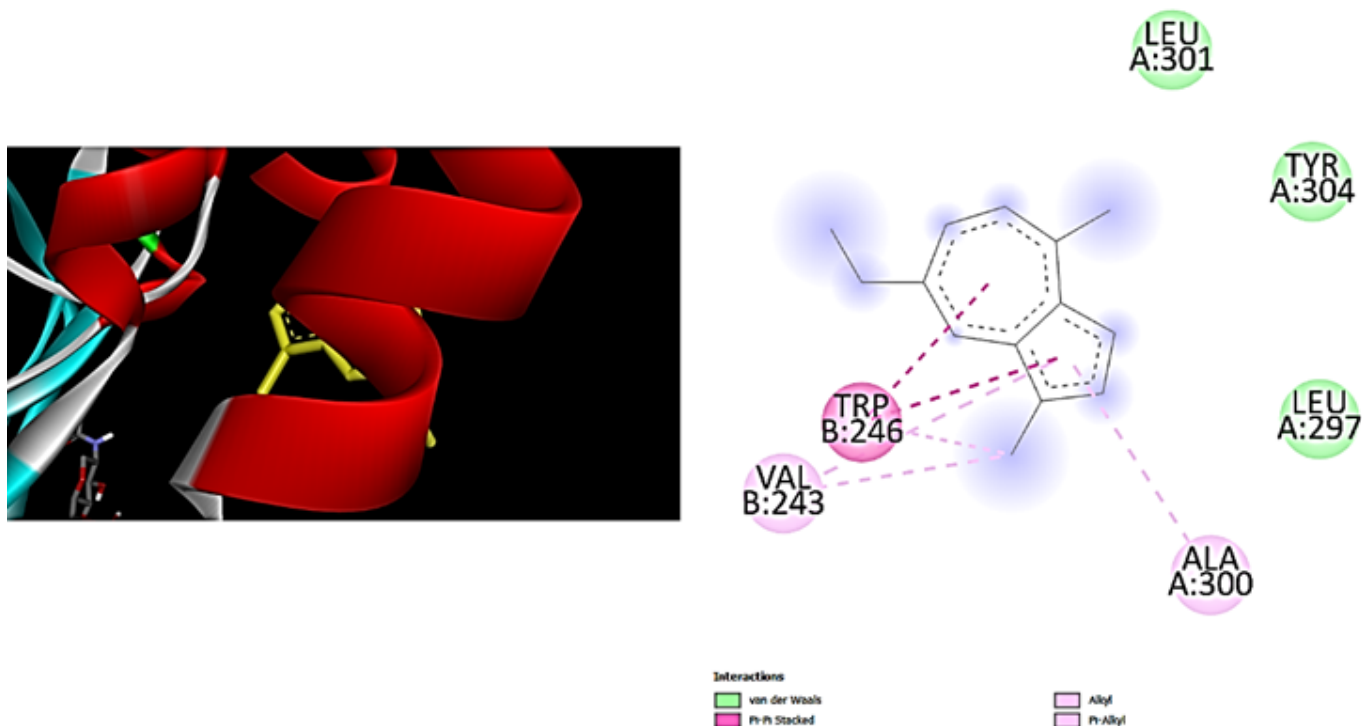
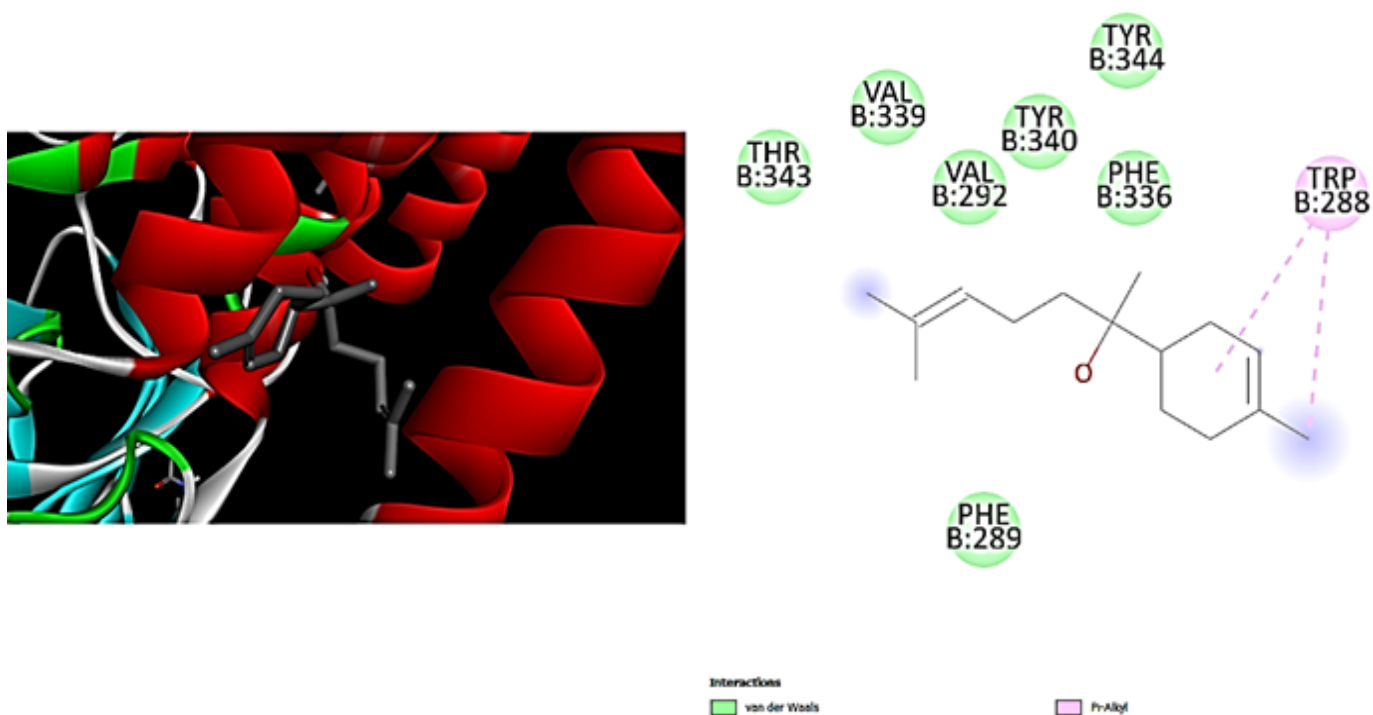


Figura 5. Interação 2D e 3D do composto α -bisabolol.



DISCUSSÃO

Todos os compostos se ajustaram à regra de Lipinski, o que sugere uma boa biodisponibilidade oral para comparação. A análise do diazepam também não mostrou nenhuma violação, podendo-se afirmar que os três compostos são drug-likeness. Possivelmente, a atividade ansiolítica da *Matricaria recutita* justifica-se pela afinidade e pela energia de ligação favoráveis do composto apigenina com o receptor GABA_A, visto que entre as três moléculas estudadas, apresentou melhor interação proteína-ligante e menor energia de ligação, indo ao encontro do que afirma Alonso, em 2016²⁴.

No que se refere aos demais compostos, o α -bisabolol apresentou a maior energia de ativação, o que não caracteriza uma boa atividade. No estudo de Rebouças (2019), foi relatado o efeito ansiolítico em ratos submetidos ao modelo de estresse crônico imprevisível 25. Por último, o camazuleno com energia de ligação -7,0 kcal/mol obteve resultados semelhantes ao diazepam (-7,5 kcal/mol). Os azulenos, incluindo o camazuleno, aparentam efeito anti-inflamatório e antioxidante; no entanto, pesquisas sobre seu potencial ansiolítico são ausentes na literatura 26. Finalmente, nota-se o predomínio de ligações do tipo Van der Waals, fundamentais para a interação do ligante com o sítio ativo da proteína.

A pesquisa *in vivo* é necessária para validar os resultados obtidos. Não é possível afirmar que, efetivamente, a atividade ansiolítica é baseada somente nos resultados de docking. Com relação ao gráfico BOILED-Egg, que correlaciona a área superficial topológica polar com lipofilicidade, os compostos camazuleno e α -bisabolol são capazes de ultrapassar BHE, representada pelo círculo amarelo, habilidade interessante quando o alvo clínico está localizado no SNC, como no caso dos receptores GABA, assim como o diazepam.

A apigenina possui boa absorção gastrointestinal (área em branco), porém não apresentou a capacidade de atravessar a BHE. No entanto, sua concentração após a aplicação de 20mg/kg diárias por uma semana, chegou a 1.2 μ M no tecido cerebelar de ratos no ensaio de Popovic et al (2014)²⁷. Em um

modelo *in vitro* da BHE, foi possível observar permeabilidade à apigenina 28. Segundo Leonarduzzi e colaboradores (2009), os flavanoides possuem uma biodisponibilidade baixa devido a sua baixa solubilidade em água, instabilidade química e rápida metabolização²⁹. Outro achado importante acerca desse composto é a capacidade de ser carreado pela glicoproteína - p (gp-P), presente nas junções oclusivas das membranas celulares da BHE, entre suas funções, é responsável pelo transporte de xenobióticos e desempenha importante papel na farmacocinética de muitos fármacos no organismo^{30,31}. O efeito ansiolítico da camomila foi relatado na literatura anteriormente, como no estudo realizado por Keefe., et al (2016), em que constou-se uma resposta clinicamente significativa (58,1%) à terapia com a camomila durante oito semanas, com dosagem de 1.500 mg diárias, sem efeitos adversos graves relatados, mostrando resultados comparáveis a drogas ansiolíticas convencionais e com menores índices de eventos adversos³², como no trabalho de Mao et al (2014)³³. Segundo esses autores, os compostos da camomila podem-se ligar aos receptores benzodiazepínicos e reduzir a atividade do GABA, quando observados em culturas de células neurais.

CONCLUSÃO

Os compostos α -bisabolol, apigenina e camazuleno possuem ampla distribuição vegetal, sendo encontrados em diversas espécies. Ademais, as altas concentrações deles na espécie *Matricaria recutita* justificam sua utilização no presente estudo. As interações entre os compostos α -bisabolol e apigenina com o receptor GABA_A foram significativas, assim como os parâmetros ADME. O camazuleno, por sua vez, não mostrou interação relevante com a proteína em questão; mas quanto a seu perfil farmacocinético, foi capaz de atender aos critérios ideais, o que implica potencial terapêutico na ansiedade quando comparado com benzodiazepínico. Dessa forma, as simulações *in silico* realizadas nesta pesquisa mostraram características que sustentam a investigação em modelos *in vivo* para melhor avaliação dos efeitos sugeridos.

REFERENCES

1. Pan American Health Organization. The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas, 2018. Washington, D.C: PAHO; 2018.
2. Zuardi AW. Basic features of generalized anxiety disorder. *Medicina*. 2017 Feb; 50(supl 1): 51.
3. Reyes AN, Fermann IL. Eficácia da terapia cognitivo-comportamental no transtorno de ansiedade generalizada. *Revista brasileira de terapias cognitivas* [Internet]. 2017 [acesso 2021 em Abr 11] 49–54. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-56872017000100008. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/1808-5687.20170008>.
4. Graeff FG. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Revista Brasileira de Psiquiatria* [Internet]. 2007 May [acesso em 2021 Abr 11]; 29(Supl 1). Disponível em: <https://www.scielo.br/rbp/a/BVdhVdfwm7zhxbLmhbjS8Vv/?lang=pT>. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000500002>
5. Rang, Ritter James M, Rang RJ. *Rang & dale farmacologia* (8). [Internet]. St. Louis: Elsevier Mosby; 2015 [acesso em 2021 Mar 10]. Disponível em : <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Farmacologia.pdf>
6. Barlow DH, Durand VM. *Psicopatologia uma abordagem integrada*. São Paulo: Cengage Learning; 2008.
7. World Health Organization. *WHO monographs on selected medicinal plants*. Geneva; 1999.

8. Ministério da Saúde. Anvisa. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE Matricaria chamomilla L. (= Chamomilla recutita (L.) Rauschert, CAMOMILA). Ministério da Saúde; 2015
9. Gupta V, Mittal P, Bansal P, Khokra SL, Kaushik D. PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF MATRICARIA RECUTITA-A REVIEW. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research [Internet]. 2010 Jan 1 [acesso em 11 Abr 2021];12–6. Available from: <http://ijpsdr.com/index.php/ijpsdr/article/view/68>
10. Nayak BS, Raju SS, Rao AV. Wound healing activity of Matricaria recutita L. extract. J Wound Care. 2007 Jul;16(7):298-302 PMID: 17708380.
11. Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kęrgiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, Lucarini M, Santini A, Souto EB, Novellino E, Antolak H, Azzini E, Setzer WN, Martins N. The Therapeutic Potential of Apigenin. Int J Mol Sci. 2019 Mar 15;20(6):1305. PMID: 30875872; PMCID: PMC6472148.
12. Hernández-Ceruelos A, Madrigal-Bujaidar E, de la Cruz C. Inhibitory effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow. Toxicol Lett. 2002 Sep; 135(1-2): 103-110. PubMed PMID: 12243869.
13. Salmaso V, Moro S. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview. Frontir Pharmacology 2018 Aug; 9: 923. PubMed. PMID: 30186166.
14. Silva DR, Sardi JCO, Freires IA, Silva ACB, Rosalen PL. In silico approaches for screening molecular targets in Candida albicans: A proteomic insight into drug discovery and development. European Journal of Pharmacology . 2019 Jan; 842: 64-69. PubMed PMID: 30326213.
15. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature Reviews Drug Discovery. 2004 Nov;3(11):935-49. PMID: 15520816.
16. Kim JJ, Gharpure A, Teng J, Zhuang Y, Howard RJ, Zhu S, Noviello CM, Walsh RM Jr, Lindahl E, Hibbs RE. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. Nature. 2020 Sep;585(7824):303-308. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32879488; PMCID: PMC7486282.
17. Seeliger D, Groot BL. Ligand Docking And Binding Site Analysis With Pymol And Autodock/Vina. J Comput Aided Mol Des. 2010 May; 24(5): 417-22. PubMed PMID: 20401516.
18. Ślédź P, Caflisch A. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. Curr Opin Struct Biol. 2018 Feb; 48: 93-102. PubMed. PMID: 29149726.
19. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep. 2017 Mar; 7: 42717. PubMed PMID: 28256516.
20. Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. Adv Drug Deliv Rev. 2016 Jun; 101: 89-98. PubMed PMID: 27182629.
21. Roy N, Kadam R. Recent trends in drug-likeness prediction: A comprehensive review of In silico methods. Ind J Pharma Sciences [Internet]. 2007 [acesso 2021 em Abr 12]; 69(5): 609. Disponível em: <https://www.ijpsonline.com/articles/recent-trends-in-druglikeness-prediction-a-comprehensive-review-of-in-silico-methods.html>. doi: 10.4103/0250-474X.38464.
22. Bernal FA, Coy-Barrera E. Molecular docking and multivariate analysis of xanthenes as antimicrobial and antiviral agents. Molecules. 2015 Jul; 20(7): 13165-204. PubMed. PMID: 26197308.
23. Silva JDS, Leite SC, Silva MTS, Meirelles LMA, Andrade AWL. In silico evaluation of the inhibitory effect of antiretrovirals Atazanavir and Darunavir on the main protease of SARS-CoV-2: docking studies and molecular dynamics. Res Soc Development [Internet]. 2020 Jul [acesso 2021 Abr 12]; 9(8): e826986562. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6562>. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6562>.
24. Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Rosario, Argentina: Corpus; 2015.
25. Rebouças MO. Efeito antidepressivo do (-)- α -Bisabolol em camundongos C57BL/6 submetidos a um modelo de estresse crônico imprevisível [dissertação]. Fortaleza, Ceará, Universidade Federal do Ceará; 2019.
26. Safayhi H, Sabieraj J, Sailer ER, Ammon HP. Chamazulene: an antioxidant-type inhibitor of leukotriene B4 formation. Planta Med. 1994 Oct; 60(5): 410-3. PubMed PMID: 7997466.
27. Popović M, Caballero-Bleda M, Benavente-García O, Castillo J. The flavonoid apigenin delays forgetting of passive avoidance conditioning in rats. J Psychopharmacol. 2014 May; 28(5): 498-501. PubMed PMID: 24284476.
28. Leonarduzzi G, Testa G, Sottero B, Gamba P, Poli G. Design and development of nanovehicle-based delivery systems for preventive or therapeutic supplementation with flavonoids. Curr Med Chem. 2010; 17(1): 74-95. PubMed PMID: 19941477.
29. Won TY, Tsai MS, Hsu LC, Lin SW, Liang PH.. Traversal of the Blood-Brain Barrier by Cleavable L-Lysine Conjugates of Apigenin. J Agric Food Chem. 2018 Aug; 66(30): 8124-8131. PubMed PMID: 29923397.
30. Mahringer A, Fricker G. ABC transporters at the blood-brain barrier. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016 May; 12(5): 499-508. PubMed. PMID: 26998936.
31. Keefe JR, Mao JJ, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Short-term open-label chamomile (Matricaria chamomilla L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. Phytomedicine. 2016 Dec; 23(14): 1699-17. PubMed PMID: 27912871.
32. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (Matricaria chamomilla L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. Phytomedicine. 2016 Dec; 23(14): 1735-1742.. PubMed PMID: 27912875.
33. Yang Y, Bai L, Li X, Xiong J, Xu P, Guo C, Xue M. Transport of active flavonoids, based on cytotoxicity and lipophilicity: an evaluation using the blood-brain barrier cell and Caco-2 cell models. Toxicol In Vitro. 2014 Apr; 28(3): 388-96. Pubmed PMID: 24362044.

How to cite this article/Como citar este artigo :

Magalhães CBT, MESquita DS, Leal LKA, Honório JER Júnior. Avaliação in silico da atividade ansiolítica de compostos do extrato de camomila (matricaria recutita) nos receptores GABAa humanos. J Health Biol Sci. 2022; 10(1):1-8.