

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL
FARMACOLÓGICO E TOXICOLÓGICO DE
FRIEDELANOS, LUPANOS E DERIVADOS

MAURO LÚCIO GONÇALVES DE OLIVEIRA

UFMG-ICE_x/DQ 1045^a

T. 474^a

MAURO LÚCIO GONÇALVES DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO E TOXICOLÓGICO DE
FRIEDELANOS, LUPANOS E DERIVADOS**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Belo Horizonte
2014**

O482a Oliveira, Mauro Lúcio Gonçalves de
2014 Avaliação in silico do potencial farmacológico e
T toxicológico de friedelanos, lupanos e derivados
[manuscrito] / Mauro Lúcio Gonçalves de Oliveira.
2014.
[xxi], 187 f.: il.

Orientadora: Grácia Divina de Fátima Silva.
Coorientador: Júlio César Dias Lopes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Química
farmacêutica - Teses 3. Terpênios - Teses 4. Produtos
naturais - Teses 5. Biologia Computacional - Teses I.
Silva, Grácia Divina de Fátima, Orientadora II. Lopes,
Júlio César Dias, Coorientador III. Título.

CDU 043



**"Avaliação *in Silico* do Potencial Farmacológico e Toxicológico de Friedelanos,
Lupanos e Derivados"**

Mauro Lúcio Gonçalves de Oliveira

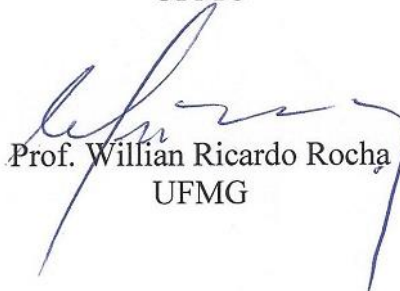
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Profa. Grácia Divina de Fátima Silva - Orientadora
UFMG


Prof. Antonio Jorge Ribeiro da Silva
UFRJ


Prof. Marcelo Henrique dos Santos
UFV


Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG


Prof. Willian Ricardo Rocha
UFMG

Belo Horizonte, 31 de outubro de 2014.

O trabalho descrito nesta tese foi realizado sob a orientação da Professora Doutora Grácia Divina de Fátima Silva e co-orientação do professor Júlio Cesar Dias Lopes.

O trabalho descrito nesta tese foi realizado com as colaborações dos Professores Doutores Lucienir Pains Duarte (UFMG) e Sidney Augusto Vieira Filho (UFOP).

Dedico este trabalho primeiramente à Deus. A minha família, meus orientadores, colaboradores e amigos Bibo e Andrelly pelo apoio e colaboração incondicional a este trabalho. Ao Mauro (pai), Ilma (mãe), Fabiana (amada esposa), Cristiano (irmão) e a todos pela paciência e apoio nesta difícil tarefa e grande realização.

A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao nosso querido DEUS! Senhor de tudo. Sem ele, este trabalho jamais teria ido tão longe.

A professora e amiga Dra. Grácia Divina de Fátima Silva, orientadora, pela transferência de conhecimento, disponibilidade, carinho, acolhimento da minha proposta de estudo, por estar sempre ao meu lado, e principalmente pela sua poderosa capacidade administrativa e senso de justiça.

Ao professor e amigo Dr Júlio Cesar Dias Lopes, co-orientador, pela transferência de conhecimento, paciência, amizade, boa vontade, disponibilidade e por me conduzir neste caminho até a defesa.

A professora e amiga. Dra. Lucienir Pains Duarte, minha eterna referência pessoal e profissional por muito do que aprendi sobre interpretação de dados de RMN, pela amizade e bondade.

Ao meu querido amigo Dr. Sidney Augusto Vieira Filho (Bibo), “aquele que nunca diz não ou desanima”, pelo inestimável apoio, um verdadeiro pai que me carregou durante este período. As suas ideias e conselhos contribuíram muito para desenvolver os trabalhos e inocular doses de incentivos contra o inevitável desânimo de alguns momentos difíceis.

Ao meu amigo Andrelly que me apoiou nos momentos de maior dúvida e dificuldade, por sua boa vontade, paciência em solucionar dúvidas e demandas e por não ter me deixado falhar neste objetivo.

A minha esposa Fabiana pelo apoio, paciência, compreensão e carinho que me dedica todos estes anos.

Ao meu querido amigo Antônio Marques e sua Esposa Edwirges pela amizade, ajuda e exemplo intelectual e humano que me conduziu no caminho da ciência.

Agradeço aos professores Willian Ricardo Rocha, Henriete da Silva Vieira e Antônio Flávio de Carvalho Alcântara (membros da banca de qualificação), pela inestimável contribuição e direcionamento que deram ao trabalho.

Agradeço aos professores Rosemeire Brondi Alves e Willian Ricardo Rocha (membros da pré-banca e da banca), pela inestimável contribuição que deram para melhorar essa tese.

Agradeço aos professores Antonio Jorge Ribeiro da Silva (UFRJ) e Marcelo Henrique dos Santos (UFV) pela participação na banca de avaliação deste trabalho e na correção e contribuição para o aprimoramento deste.

A Paulete por sua postura protetora defendendo a mim e aos outros alunos com carinho, paciência e amizade. Você nunca deixou de me dar um sorriso e isso sempre fez o meu dia melhor.

A Kátia que não está mais na secretaria, mas foi também muito solícita em todos os momentos.

A Márcia que sempre esteve no laboratório e sua energia e seu apoio me ajudaram a crer no sucesso.

Ao Fernando Cesar, meu amigo e colega da faculdade de Itaúna, que tem um coração muito grande e me apoiou sempre de boa vontade, mesmo quando também estava cheio de trabalho do seu doutorado.

Aos Professores Regina Aparecida Gomes Assenco (UFOP), Célia Maria da Silva Lanna (UFOP), José Carlos de Magalhães (UFSJ) e Silvia Ribeiro de Souza (UNB), por realizarem os testes biológicos e por toda colaboração, ajuda e incentivo.

Aos meus amigos do NEPLAM que sempre estavam dispostos a me ajudar.

Aos amigos do NEQUIM que também contribuíram bastante com o meu trabalho.

Ao inestimável apoio e colaboração dos meus colegas de trabalho e em especial a Gilsara Silva (LANAGRO) que com um grande coração e paciência possibilitou que eu continuasse estudando.

Aos meus amigos Wagner Lutero, Eduardo Mauricio, Gilcimar Matias, Paulo Cesar, Fabiano Aurélio, Ana Paula, Wesley, Leonardo Souza, Eugênia Vargas, Alexandre Lima, Claudio Júnior, Cascão (Wellington Marcos), Thiago Amorim, Peterson (Garantia), Lucimere, Rafael Pissinatti, Sergio Dracz, Fernando Diniz, Sirlene, Natália, Graziele, Carolina Mariana, Sheila pelo apoio paciência que foram importantes neste momento.

A todos os colegas do Laboratório de Pesticidas e do LANAGRO/MG.

Aos meus familiares por sua compreensão em minhas ausências.

A todo o pessoal com quem trabalhei e hoje me orgulho de cooperar.

Aos amigos Dr Djalma, Dr Frederico e Dra Roqueline, pela amizade e na contribuição de ideias.

À Dra. Ivana, competência e simpatia do LAREMAR da UFMG.

A todos os professores do Departamento de Química que contribuíram para a conclusão desse trabalho.

O ser humano é ao mesmo tempo singular e múltiplo (Edgar Morin).

Muito obrigado a todos!

SUMÁRIO

Índice de Figuras	v
Índice de Tabelas	ix
Índice de Equações	xii
Lista de Abreviações e terminologias.....	xiii
RESUMO	xix
ABSTRACT	xxii
1 – Introdução.....	1
1.1 – O cenário atual do mercado farmacêutico internacional	1
1.1.2 – O mercado farmacêutico no Brasil	4
1.2 – Terpenos e triterpenos pentacíclicos.....	5
1.2.1 – Avaliação da atividade farmacológica de derivados de triterpenos pentacíclicos	7
1.3 – Triagem virtual	9
1.3.1 – Ancoragem molecular.....	10
1.3.2 – Utilização de ferramentas de avaliação de similaridade com base nas estruturas químicas de compostos ativos.....	11
1.4 – Estudos de ADMET.....	14
2 – Objetivos	17
3 - Montagem de uma base de dados de alvos biológicos	18
3.1 – Levantamento dos alvos biológicos relacionados a TTPCs.....	18
3.2 – Seleção dos alvos a serem avaliados.....	22
3.3 – Efeito biológico relacionado aos alvos selecionados.....	28
3.3.1 – 1-Desoxi-D-xilulose-5-fosfato reductoisomerase (1DX5PR)	28
3.3.2 – Receptor de adenosina A2 (ADA2R) e A2a (ADA2AR).....	28
3.3.3 – Adenosina deaminase (ADDEA).....	29
3.3.4 – Metionina aminopeptidase 2 (APM2) e Aminopeptidase N (APN)	30

3.3.5 – Araquidonato 5-lipoxigenase (AR5LP)	30
3.3.6 – Reguladores de apoptose Bcl-2 (ARBCL2) e Bcl-xl (ARBCLXL)	31
3.3.7 – Receptor Beta-2 adrenérgico (B2AR).....	32
3.3.8 – B-Raf proteino quinase (BRAFOSTK).....	32
3.3.9 – Anidrase carbônica II (CA2).....	32
3.3.10 – Ciclo-oxigenase 1 (Prostaglandina G/H sintase 1 - PGHS1) e Ciclo-oxigenase 2 (Prostaglandina G/H sintase 2 – PGHS2).....	33
3.3.11 – Citocromo P450 19A1 (CP450-19A1)	33
3.3.12 – Ácido Delta-aminolevulínico desidratase (DAAD).....	34
3.3.13 – Dihidropteroato sintase (DHPS)	34
3.3.14 – Dihidrofolato Redutase (DHRED).....	34
3.3.15 – DNA(citosina-5) metiltransferase (DNAC5M)	35
3.3.16 – DNA Topoisomerase I (DNATOPO1) e DNA Topoisomerase II (DNATOPO2).....	35
3.3.17 –Dihidroororato desidrogenase mitocondrial (DOM)	36
3.3.18 – Glutamato desidrogenase (GD)	36
3.3.19 – Glutathiona S-transferase (GST)	37
3.3.20 – HIV integrase (HIVINTEG); HIV protease (HIVPROTE) e HIV transcriptase reversa (HIVRTRANS).....	37
3.3.21 – Ribonucleosídeo difosfato redutase (RNDR)	38
3.3.22 – Receptor proteína tirosina quinase erbB-2 (RPTKERB2).....	38
3.3.23 – Fator de Necrose Tumoral (TNF- α).....	39
3.3.24 – Receptor de benzodiazepínicos Tipo-periférico (translocador de proteína) (TP).....	39
3.3.25 – Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).....	40
3.4 – Obtenção dos dados	40

4 – Parte experimental	42
4.1 – Ancoragem molecular inversa - Estudos de triagem virtual com foco na estrutura química do sítio ativo dos alvos biológicos	42
4.1.1 – Preparação dos arquivos de entrada	42
4.1.1.1 – Preparação dos Receptores (alvos)	43
4.1.1.2 – Preparação dos ligantes	46
4.1.2 – Automatização no procedimento de ancoragem molecular	50
4.1.3 – Tratamento estatístico do procedimento de ancoragem molecular	51
4.2 - Estudo de triagem virtual com foco na utilização de ferramentas web baseadas na estrutura química dos ligantes ativos	55
4.3 – Estudo de ADMET	57
4.4 – Avaliação da atividade <i>in vitro</i> direcionada por resultados de estudos <i>in silico</i> utilizando ancoragem molecular e ferramentas web utilizadas no trabalho	60
4.4.1 – Testes <i>in vitro</i> de avaliação da inibição do crescimento (IC ₅₀) em formas extracelulares de <i>Leishmania amazonensis</i>	60
4.4.2 – Testes <i>in vitro</i> da atividade antiviral (<i>anti-poliovirus</i>), efeito citotóxico e potencial indução de apoptose	61
5 – Resultados	66
5.1 – Ferramentas Web - Parâmetros relacionados à ADMET	66
5.2 – Ferramenta Web – Predição de efeitos biológicos potenciais	71
5.3 – Resultados obtidos na Ancoragem Molecular	87
5.3.1 – Resultados obtidos na preparação dos alvos	87
5.3.2 – Tratamentos dos dados e validação estatística do método de ancoragem molecular utilizado frente a cada alvo estudado	88
5.3.3 – Resultados do estudo <i>in silico</i> por ancoragem molecular de derivados friedelanos e lupanos	99

5.4 – Resultados obtidos de ensaios <i>in silico</i> e <i>in vitro</i> para TTPCs e outros compostos disponíveis no Neplam	117
5.4.1 – Resultados de testes <i>in silico</i> utilizando ferramentas web e ancoragem molecular	118
5.4.2 – Resultados de testes <i>in vitro</i> do efeito antiprotozoário, anti-poliiovírus, citotóxico e indutor de apoptose celular	124
5.4.2.1 – Resultados de testes <i>in vitro</i> inibição do crescimento (IC50) em formas extracelulares de <i>Leishmania amazonensis</i> por TTPCs.....	124
5.4.2.2 – Resultados de testes <i>in vitro</i> de atividade antiviral (anti- <i>poliovirus</i>), citotóxica e indução de apoptose	126
6 - Conclusão.....	130
7 - Referências Bibliográficas.....	133
8 - Anexo 1 - Referencial teórico - Ancoragem Molecular	170
9 - Material adicional	(em CD)

Índice de Figuras

Figura 1.1 – Crescimento do mercado farmacêutico Mundial no período entre 2003 e 2011.	1
Figura 1.2 – Principais fontes utilizadas para o desenvolvimento de novos princípios ativos disponibilizados no mercado farmacêutico internacional, durante o período de 1981 a 2002 (Newman, 2003).	3
Figura 1.3 – Volume de vendas de produtos farmacêuticos em drogarias no Brasil durante o período de 2004 a 2013, em bilhões de reais (IMS Health, 2013).	4
Figura 1.4 – Estruturas químicas de friedelina (friedelano) e lupeol (lupano).....	8
Figura 1.5 – Resumo das etapas envolvidas nos estudos de farmacologia pré-clínica de novas substâncias biologicamente ativas [Baseado em Barreiro (2001)]......	16
Figura 3.1 – Classificação dos alvos em relação aos potenciais farmacológicos estudados.....	23
Figura 4.1 – Sequenciamento de informações dispostas nos <i>fingerprints</i> de contato (Manual do software NCS).....	44
Figura 4.2 – Modelo de mapa de contatos do agrupamento hierárquico de contatos (HCA) de contato obtido pelo software NCS (Fonte: manual do NCS).....	46
Figura 4.3 – Representação, no mapa de contatos, do arquivo pdb e ligantes utilizados no agrupamento hierárquico de contatos (HCA) pelo <i>software</i> NCS.....	46
Figura 4.4 – Estrutura química dos derivados friedelanos Fri-01 a Fri-14 estudados.....	48
Figura 4.5 – Estrutura química dos derivados lupanos Lup-01 a Lup14 estudados.....	49
Figura 4.6 - Modelo gráfico da interação ligante-alvo (protomol) para avaliação da interação da estrutura do ligante biotina (vitamina B7) com a proteína streptavidina (Manual Surfex).	50
Figura 4.7 – Modelo adotado de análise de dados usando os valores de Pa e Pi.	54
Figura 4.8 – Estrutura química da morfina, composto utilizado como referência nas avaliações <i>in silico</i> de ADMET.	58

Figura 5.1 – Número de potenciais atividades biológicas indicadas por PASSonline a cada friedelano (Fri) e lupano (Lup) estudados.....	72
Figura 5.2 – Número de alvos indicados por ChemMapper para os diferentes TTPC estudados.....	77
Figura 5.3 – Representação gráfica da sobreposição das conformações (mais provável) das estruturas ancoradas e das estruturas cristalográficas, utilizadas no cálculo de RMSD [Alvo – ligante – RMSD (Verde = estrutura cristalográfica e vermelho=melhor pose ancorada)].....	96
Figura 5.4 – Representação por gráfico de dispersão dos resultados obtidos na ancoragem molecular (Surflex) e os resultados de experimentos <i>in vitro</i> e/ou <i>in vivo</i> dos mesmos pares ligante-alvo, obtidos de base de dados direcionadas.....	98
Figura 5.5 – Diagrama de avaliação dos valores de Pa (probabilidade de ser ativo) para os compostos TTPCs das séries friedelanos (Fri) e lupanos (Lup) estudados.....	101
Figura 5.6 – Diagrama de avaliação dos valores de Pa-Pi para os compostos TTPCs das séries friedelanos (Fri) e lupanos (Lup) estudados.....	102
Figura 5.7 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo ADDEA (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).....	105
Figura 5.8 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo CP450 (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).....	107
Figura 5.9 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo GD (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).....	111

Figura 5.10 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo GST (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).....	113
Figura 5.11 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo HIVINTEG (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).....	115
Figura 5.12 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo HIVPROTE (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).....	116
Figura 5.13 – Ancoragem molecular realizada para os compostos Fri-15 a 20, Epi-01 e Pra-01.....	122
Figura 5.14 – Inibição de formas extracelulares de <i>Leishmania amazonensis</i> em função da concentração de Fri-06 e Fri08.	125
Figura 5.15 - Resultados do teste de efeito citotóxico de extratos de <i>M. gonoclada</i> , baseado na viabilidade de células Vero.	127
Figura 5.16 – Viabilidade celular em relação a concentração dos compostos Fri-20, Epi-01 e Pra-01.....	127
Figura 5.17 – Histogramas obtidos pelo método de anexina V/iodeto de propídio, usado para determinação de apoptose em células VERO tratadas com os compostos Fri-20, Epi-01 e Pra-01.....	129
Figura 8.1 - Reconhecimento molecular do composto PAF via interações hidrofóbicas com Bolsa lipídica do bioreceptor (Barreiro, 2001).	173
Figura 8.2 - Perfil de energia potencial para 3 tipos de ligações hidrogênio, normal, de pequena barreira e curta (adaptado de Guimarães, 2012).....	174
Figura 8.3 - Geometria para ligação halogênio. A distância entre O e X (X = Cl, Br, I) é menor que a soma dos raios de van der Waals (adaptado de Guimarães, 2012).....	174

- Figura 8.4** - Representação gráfica dos principais termos da função de score utilizado pelo software Surflex (utilizado neste trabalho) (Jain, 2007). Onde: - $\log(K_d)$ corresponde ao menos logaritmo da constante de dissociação K_d . Steric Score corresponde a representação gráfica do contato hidrofóbico em função de pK_d . *Polar_score* corresponde a representação gráfica do contato polar em função de pK_d . Distância entre as superfícies atômicas (Å) corresponde a distancia em ângstroms entre os raios atômicos de um átomo do ligante e outro do receptor em interação (ligação de hidrogênio). 180
- Figura 8.5** - Representação gráfica do processo de minimização de energia para identificação da conformação mais provável (correspondente ao mínimo global de energia). 181
- Figura 8.6** - Ilustração da abordagem de construção incremental 183
- Figura 8.7** - Taxa de enriquecimento para cada uma das 10 melhores conformações encontradas pelos 8 diferentes softwares de ancoragem molecular. (a conformação 10 representa a conformação mais provável). 186

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 – Participação dos 10 maiores mercados de medicamentos, em milhões de dólares, durante o período de 2006 a 2013 (IMS Health, 2014).....	2
Tabela 1.2 – Principais marcas de remédios que tiveram suas patentes expiradas entre 2010 e 2013 e o potencial de mercado de cada medicamento (em US\$ bilhões/ano/vendas mundiais) (Revista eletrônica Istoedinheiro, 2010)	2
Tabela 3.1 – Informações sobre os alvos estudados no estudo de ancoragem molecular (TTD, 2014).....	24
Tabela 4.1 – Compostos estudados nos teste <i>in vitro</i> realizados.....	62
Tabela 5.1 – Dose letal (DL50) esperada para os derivados lupanos e friedelanos, em diferentes vias de administração	66
Tabela 5.2 – Avaliação da toxicidade de derivados lupanos e friedelanos frente às espécies <i>Daphnia magna</i> , <i>Pimefales promelas</i> e <i>Tetraimena piriformis</i> , realizado com auxílio da ferramenta GUSAR.....	69
Tabela 5.3 – Avaliação <i>in silico</i> de parâmetros relacionados à absorção, distribuição e toxicidade de derivados lupanos e friedelanos realizada pelo <i>software</i> PreADMET	70
Tabela 5.4 – Potenciais atividades biológicas identificadas, pelo PASSonline, para derivados friedelanos estudados.....	74
Tabela 5.5 – Potenciais atividades biológicas identificadas, pelo PASSonline, para derivados lupanos estudados	75
Tabela 5.6 – Potencial atividade antiprotozoário indicada por PASSonline, para os TTPCs estudados.....	76
Tabela 5.7 – Potenciais alvos biológicos identificados por ChemMapper como interessantes na investigação de atividade biológica dos TTPCs Friedelanos estudados	78
Tabela 5.8 – Potenciais alvos biológicos identificados, por ChemMapper, como interessantes na investigação de atividade biológica dos TTPCs Lupanos estudados.	81

Tabela 5.9 – Alvos e efeitos biológicos identificados para TTPCs pelas ferramentas ChemMapper e PASSonline e sua correlação com dados da literatura	85
Tabela 5.10 – Resultados do calculo de RMSD para 146 pares ligante-alvo avaliados [resultados de RMSD apresentados em Å (Angstroms)].	89
Tabela 5.11 – Resultados de RMSD para os pares Ligante-alvo avaliados no estudo de ancoragem molecular.	91
Tabela 5.12 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo Adenosina deaminase (ADDEA)	104
Tabela 5.13 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo citocromo P450 19A1 (CP450)	106
Tabela 5.14 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo DNA topoisomerase II (DNATOPO2)	108
Tabela 5.15 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo Glutamato desidrogenase (GD).....	109
Tabela 5.16 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo Glutathione S-transferase (GST)	112
Tabela 5.17 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo HIV-1 integrase (HIVINTEG).....	114
Tabela 5.18 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo HIV-1 protease (HIVPROTE)	115
Tabela 5.19 – Potenciais efeitos biológicos indicados, pelo PASSonline, para os compostos extraídos de <i>M. gonoclada</i>	118
Tabela 5.20 – Potenciais alvos biológicos indicados, pelo ChemMapper, para os compostos extraídos de <i>M. gonoclada</i>	120
Tabela 5.21 – Triterpenos identificados como promissores na ancoragem molecular dos 29 alvos estudados.....	121
Tabela 5.22 – Resultados promissores identificados na ancoragem molecular dos compostos Fri-15 a Fri-20 e Epi-01	123
Tabela 5.23 – Resultados do teste <i>in vitro</i> de inibição do crescimento de <i>Leishmania amazonensis</i>	125

Tabela 8.1 – Explicação dos parâmetros utilizados nos diferentes termos da função de score utilizada por Surfex.....	179
---	-----

Índice de Equações

Equação 4.1 – Estimação da distância Euclidiana para pontos n-dimensionais.....	46
Equação 4.2 – Estimativa da incerteza relativa para n medições de cada ligante-alvo.....	87
Equação 8.1 – Equação do contato hidrofóbico utilizada como termo da função de score de Surfex (Jain, 2008).....	177
Equação 8.2 – Equação do contato polar utilizada como termo da função de score de Surfex (Jain, 2008).....	177
Equação 8.3 – Equação da repulsão polar utilizada como termo da função de score de Surfex (Jain, 2008).....	178
Equação 8.4 – Equação da perda entrópica utilizada como termo da função de score de Surfex (Jain, 2008).....	178

Lista de Abreviações e terminologias

α	– Alfa
β	– Beta
γ	– Gama
Δ	– Delta que representa a variação (Condição final – Condição inicial)
κ	– Kappa
Σ	– Somatório
1DX5PR	– 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato reductoisomerase
2D	– bidimensional
3D	– Tridimensional
ADA1R	– Receptor de Adenosina A1 (Adenosine A1 receptor)
ADA2R	– Receptor de Adenosina A2a (Adenosine A2a receptor)
ADME	– Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
ADMET	– Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade
ADDEA	– Adenosina desaminase
Alinhamento	– forma organizada com que se dispões informações. Neste trabalho o alinhamento de informações relacionadas as sequencias de aminoácidos de proteínas são utilizados para construção de uma matriz de alinhamento de contatos, relacionados dos ligantes ativos com os aminoácidos destas mesmas proteínas, em um formato binário (0=ausência de contato e 1=existência de contato).
APM2	– Metionina aminopeptidase N
ARBCL-XL	– Regulador de apoptose BCL-XL
AR5LP	– Araquidonato 5-lipooxigenase (Arachidonate 5-lipoxygenase)
ARBCL2	– Regulador de apoptose Bcl-2 (Apoptosis regulator Bcl-2)
ATP	– trifosfato de adenosina
B2AR	– Receptor beta-2 adrenérgico
BRAFOSK	– B-Raf proteíno quinase
CA2	– Anidrase Carbônica II
ChemSpider	– base de dados de compostos químicos disponível via web (www.chemspider.com/)
Clustal	– <i>software</i> ClustalX para realizar o alinhamento das sequencias de aminoácidos e realiza a classificação por Agrupamento hierárquico

(HCA) dos *fingerprints de contato* ligante-alvo das proteínas estudadas.

COX	– Ciclooxygenase
COX2	– Ciclooxygenase II
CP450-19	– Citocromo P450 19A1
DAAD	– Ácido delta-aminolevulínico desidratase
DE	– sigla utilizada para representar a Distância Euclidiana
Dendograma	– É um tipo específico de diagrama ou representação icónica que organiza determinados fatores e variáveis na forma de ramos de uma árvore que se vão dividindo em outros sucessivamente (dendro = árvore). Resulta de uma análise estatística de determinados dados, em que se emprega um método quantitativo que leva a agrupamentos e à sua ordenação hierárquica ascendente. Neste trabalho, a utilização de dendograma na análise hierárquica de agrupamentos (HCA) derivado da aplicação de um "algoritmo de clustering".
Dexp	– Dixon experimental obtido por Equação
DHF	– Dihidrofolato
DHPS	– Dihidropteroato sintetase
DHRED	– Dihidrofolato Redutase
DNA	– Ácido desoxirribonucleico
DNAC5M	– DNA (citosina-5-)- metiltransferase
DNAPOLY	– DA polimerase
DNATOPO1	– DNA Topoisomerase I
DNATOPO2	– DNA Topoisomerase II
DOM	– Dihidroorotato desidrogenase, Mitocondrial
DRUGBANK	- base de dados web de substâncias ativas (www.drugbank.ca/)
DXP	– 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato
<i>Fingerprint</i>	– O mesmo que impressão digital. Este termo é usado de modo figurativo para representar um tipo de análise de perfil onde os componentes avaliados apresentam um padrão complexo que é comparado em relação a sua similaridade parcial. Neste trabalho a foram gerados e comparados perfis binários de contato (interação) ligante-receptor, que foram denominados de forma figurativa de <i>fingerprints de contato</i> .

Gaussiana	– Também chamada de curva de Gauss advém do Teorema do Limite Central que diz que "toda soma de variáveis aleatórias independentes de média finita e variância limitada é aproximadamente Normal, desde que o número de termos da soma seja suficientemente grande".
GD	– Glutamato desidrogenase
GST	– Glutathione S-transferase
HIVINTEG	– HIV-1 integrase
HIVPROTE	– HIV-1 protease
HIVRTRANS	– HIV-1 transcriptase reversa
HCA	– análise de agrupamento hierárquico de dados (<i>Hierarchical Cluster Analysis</i>)
Hits	– Substâncias identificadas como ativas por testes de triagem virtual
HTS	– métodos de triagem de alta produtividade <i>ou também</i> Triagem virtual de alto desempenho (<i>acrônimo em ingles para high High throughput Screening</i>)
IMS Health	– Nome de uma empresa que trabalha acumulando informações e dando suporte técnico e estatístico em mercado e expansão à empresas de diferentes seguimentos.
LPC	– <i>software Ligand Pocket Contacts</i> (LPC) especifica as distâncias entre os átomos, especifica a superfície de contato entre os mesmos e discrimina o tipo de interação entre as moléculas participantes da interação e dispõe na forma de <i>fingerprints</i> de contato.
Lead	– composto líder em um processo de desenvolvimento de novo medicamento.
Ligante	– composto químico, cuja interação com um sítio receptor é comentada ou estudadas durante o trabalho.
KEGG	- base de dados de efeitos e alvos biológicos de nome <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i> (http://www.genome.jp/kegg/)
MeV	– <i>Software</i> de nome <i>Multiple Experiment Viewer</i> utilizado para gerar dendogramas e fazer análises de HCA dos alinhamentos de <i>fingerprints</i> de contato

NCS	– Software de nome <i>Nequim contact system</i> utilizado para gerar dendogramas e fazer análises de HCA dos alinhamentos de <i>fingerprints</i> de contato
P&D	– Pesquisa e Desenvolvimento
PABA	– para-Aminobenzoato
PBR	– poro da membrana externa da mitocôndria
pdb	– extensão de arquivos que contém estruturas moleculares tridimensionais obtidas de proteínas+ligantes por cristalografia de difração de raios-X ou ressonância magnética nuclear
pH	– potencial hidrogeniônico
pKa	– constante de acidez
pKd	– constante de dissociação
pose	– conformação assumida pela estrutura química de um composto em interação com o sítio de ligação de um receptor
PubMed	– base de dados de ligantes, alvos, referências disponível via web (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
QSAR	– Avaliação quantitativa da relação estrutura/atividade (<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>)
RCSB-PDB	– base de dados web de arquivos de ligantes e proteínas de nome <i>Protein Data bank</i> (http://www.rcsb.org/)
Receptor	– O mesmo que alvo biológico. Neste trabalho representa as enzimas relacionadas ao tratamento de doenças como malária, chagas, leishmaniose, câncer,
PTR1	– Enzima pteridina redutase 1
RNDR	– Ribonucleosideo difosfato redutase
RPTKERB2	– Receptor proteína tirosina quinase erbB-2
RMN	– Ressonância Magnética Nuclear
RMS	– desvio quadrático médio (root mean square)
RMSD	– cálculo do desvio quadrático médio (root mean square deviation) que compara a conformação ancorada com a conformação no arquivo cristalográfico
RNA	– Ácido ribonucleico
Sigmoide	– função matemática de amplo uso em campos das ciências exatas e na computação. O nome "sigmóide" vem da forma em S do seu

gráfico e é definida como $f(x) = 1/(1+e^{-\lambda x})$, para todo x real. Na química a função sigmóide é utilizada em diferentes aplicações como a representação do potencial hidrogeniônico (pH).

Surflex	– <i>software</i> da empresa TRIPOS; utilizado para realizar ancoragem molecular e cálculo de RMSD.
Score	– Nome dado ao contato (interação) calculado entre as estruturas de um ligante e um receptor. Função de score representa uma equação utilizada para calcular o contato (em relação às diferentes forças de interação e repulsão) de um ligante como o alvo biológico estudado.
TGI	– representa o trato gastrointestinal (intestino delgado do organismo humano)
THF	– Tetrahidrofolato
TNF	– Fator de Necrose Tumoral (Tumor Necrosis Factor)
TP	– Receptor de benzodiazepínicos Tipo-periférico / translocadora de proteína (Peripheral-type benzodiazepine receptor-Translocator protein)
TS	– Enzima timidilato sintase
TTD	– base de dados de efeitos e alvos biológicos de nome <i>Therapeutic Target Database</i> (http://bidd.nus.edu.sg/group/TTD/ttd.asp)
TTPC	– Triterpeno pentacíclico
TTPCs	– Triterpenos pentacíclicos
U(exp)	– Incerteza expandida
u	– Incerteza relativa
VS	– triagem virtual (<i>virtual screening</i>)
VEGF	– Fator de crescimento vascular endotelial

Resumo

Potenciais alvos e efeitos biológicos e algumas propriedades físico-químicas relacionadas à ADMET foram estudados em relação a 28 triterpenos pentacíclicos, sendo 14 deles da série friedelano e 14 da série lupano, utilizando ferramentas computacionais *in silico*. Na triagem virtual utilizada para a identificação dos potenciais alvos e efeitos biológicos, foram utilizadas as ferramentas PASS online e ChemMapper com base nas estruturas de compostos ativos, ancoragem molecular (*software Surflex*) e nas estruturas de alvos biológicos identificados por meio de dados previamente publicados.

Para a ancoragem molecular dos triterpenos pentacíclicos foram construídas duas bases de dados, sendo uma relacionada a alvos biológicos e outra contendo dados de ligantes ativos e inativos. Os alvos foram selecionados com base nas indicações daqueles relacionados à atividades biológicas atribuídas a triterpenos pentacíclicos de diferentes séries. Para a validação da base de alvos foi utilizado o cálculo de RMSD, através do qual, constatou-se uma correlação significativa entre as conformações mais prováveis, indicadas pela ancoragem molecular, com as disponíveis em arquivos cristalográficos. Também foi efetuada uma comparação entre os resultados de índice de afinidade calculados utilizando o *software Surflex*, com resultados de testes *in vitro* e/ou *in vivo* disponíveis na literatura científica.

Foi realizada uma análise da diferença entre a probabilidade do triterpeno ser ativo (comparação com ligantes ativos) e a probabilidade de ser inativo (comparação com ligantes inativos). Através dos dados obtidos foi atribuído para alguns dos triterpenos analisados uma alta probabilidade de serem ativos frente a adenosina deaminase, citocromo P450 19A1, DNA topoisomerase II, glutamato desidrogenase, glutatona S-transferase, HIV-1 integrase e HIV-1 protease. Estes alvos estão associados a atividade antitumoral via indução de apoptose ou de inibição da divisão celular, e atividade antiparasitária e antiviral.

A análise das indicações de alvos e efeitos biológicos obtidas através das ferramentas ChemMapper, PASSonline e também por ancoragem molecular foram confrontados com os dados da literatura.

As indicações de potencial efeito antiprotozoário direcionado para *Leishmania* foram comparadas com resultados de testes *in vitro* relacionados a inibição de formas extracelulares de *Leishmania amazonensis*. Foi constatado um acentuado grau de correlação entre os resultados do teste *in vitro* como os resultados obtidos utilizando ancoragem molecular e a ferramenta PASSonline. Outras indicações de efeitos biológicos, tais como antiviral, propriedades de citotoxicidade e indução de apoptose atividade também foram verificadas.

Através de análise *in silico*, aos constituintes 4-*O*-metilepigalocatequina, tingenona e pro-antocianidina A, extraídos de *Maytenus gonoclada* Mart, foram atribuídos potencial efeito antiviral e indutor de apoptose. Em função disso, células VERO, infectadas com *Poliovirus* foram tratadas com estes compostos para verificar seu possível efeito antiviral. Também foi testado os extratos etanólicos brutos obtidos de folhas, galhos e raízes de *M. gonoclada*, dos quais foram isolados os constituintes. Observou-se alta citotoxicidade da tingenona para células VERO, associada à indução de apoptose. Para os outros dois constituintes verificou-se um baixo índice de indução de apoptose. Nenhum dos extratos ou compostos puros testados apresentou atividade anti-*Poliovirus*. Estes resultados foram condizentes com os encontrados através das ferramentas PASS online e ChemMapper, as quais indicaram principalmente o efeito indutor de apoptose celular.

Através dos dados obtidos no presente trabalho para friedelanos e lupanos foi demonstrado um adequado grau de aplicabilidade de ferramentas *in silico* PASS online e ChemMapper para estudos envolvendo novas séries de triterpenos pentacíclicos, tais como ursanos, oleanados, taraxanos e outras.

Abstract

Potential targets and biological effects and some physicochemical properties related to ADMET were studied in relation to 28 pentacyclic triterpenes, being 14 of the friedelane series and 14 of the lupane series, using *in silico* computational tools. In the virtual screening used for identification of potential targets and biological effects were used the tools PASS online and ChemMapper based on structure of active compounds, molecular docking (Surflex software) and on the structures of biological targets identified by means of previously reported data.

For molecular dockin of pentacyclic triterpenes were constructed two databases, being one related to biological targets and other containing active and inactive ligands targets. The targets were selected in accordance to those related to biological activities attributed to pentacyclic triterpenes of different series.

To validate the data of target base was used the RMSD calculus, by means of which was found significant correlation between the most probable conformations, indicated by molecular docking, with those available in crystallographic files. A comparison was also made between the results of affinity index calculated using the software Surflex, with the results of *in vitro* and/or *in vivo* assays available in cientific literature.

An analysis of the difference between the probability of the pentacyclic triterpene be active (compared with active ligands) and the probability of be inactive (compared to inactive binders) also was done. Through the obtained data was attributed for some pentacyclic triterpenes high chance of being active against enzyme adenosine deaminase, cytochrome P450 19a1, DNA topoisomerase II, glutamate dehydrogenase, glutathione S-transferase, HIV-1 integrase and HIV-1 protease. These targets are associated to antitumor effects via apoptosis induction or cell division inhibition, and anti-parasite and antiviral activities.

The analysis of the listed targets and biological effects obtained through ChemMapper, PASSonline tools and also by molecular docking were correspondent to those available in literature.

The indications of potential antiprotozoal effect focused to *Leishmania* were compared with the results of *in vitro* assays related to inhibition of extracellular forms of *Leishmania amazonensis*. A marked degree of correlation in the results obtained *in vitro* assays with *in silico* tests using molecular docking and PASSonline tool was found.

Through the *in silico* analysis, to 4-*O*-methylepigallocatechin, tingenone and pro-antocyanidin A, constituents isolated from *Maytenus gonoclada* Mart were attributed potential effects such as antiviral and apoptosis induction. As a result, poliovirus infected VERO cells were treated with these compounds to check its possible antiviral effect. Also were subjected to antiviral assays crude ethanolic extracts from leaves, stems and roots of *M. gonoclada*, from which the constituents were isolated.

High cytotoxicity for VERO cells was observed for tingenone associated to induction of apoptosis. For the other two constituents was detected low induction of apoptosis.

None of the extracts or pure compounds tested showed anti-*Poliovirus* activity. These results were in accordance with those found through PASS online and ChemMapper which indicated mainly induction of cellular apoptosis effect.

Through the results obtained in present work for friedelanones and lupanones was demonstrated an adequate applicability degree of the *in silico* tools PASS online and ChemMapper for studies involving new series of pentacyclic triterpenes such as ursanes, oleananes, taraxanes and others.

1 – Introdução

1.1 – O cenário atual do mercado farmacêutico internacional

Nas últimas décadas, a ocorrência de um intenso e contínuo fluxo de fusões e aquisições de empresas, causada pela busca por maior rentabilidade e representatividade no mercado farmacêutico, culminou na formação de uma estrutura industrial de natureza mundial, formada por grandes conglomerados farmacêuticos (*Big Pharma's*) (Marinho, 2008).

A competição e expansão das empresas do setor estão alinhadas ao crescimento anual do mercado farmacêutico mundial como pode ser observado na Figura 1.1 Neste período, os Estados Unidos, Japão e China apresentaram as maiores taxas de crescimento anual, maior do que os índices de desenvolvimento econômico observados durante este mesmo período.

A China que em 2006 representava o 5º maior mercado de medicamentos no mundo, se tornou o 3º em apenas 4 anos, o que pode ser observado através dos dados da Tabela 1.1 (página 2), na qual consta uma relativa participação de 10 dos maiores mercados mundiais de medicamentos, entre 2006 e 2013 (IMS Health, 2014).

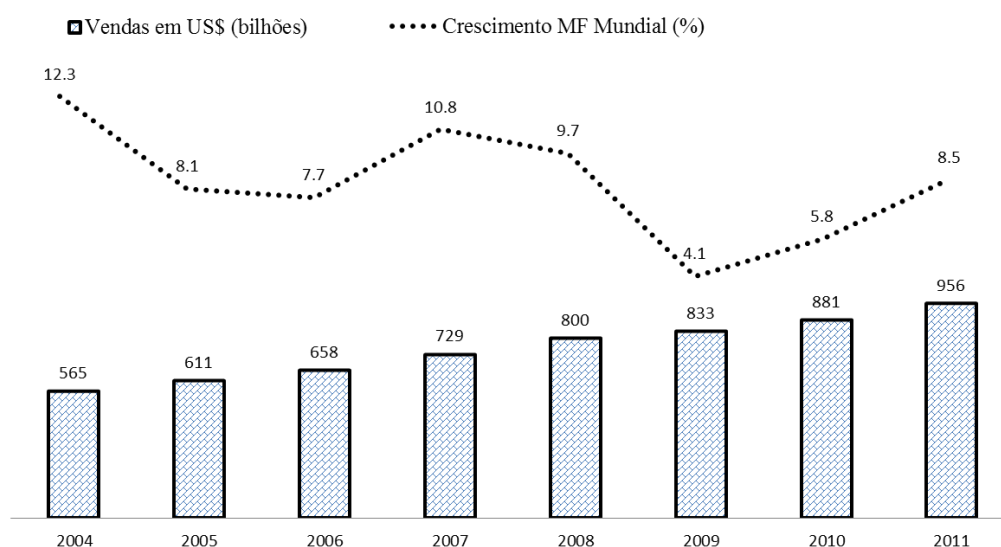


Figura 1.1 – Crescimento do mercado farmacêutico Mundial no período entre 2003 e 2011.

Tabela 1.1 – Participação dos 10 maiores mercados de medicamentos, em milhões de dólares, durante o período de 2006 a 2013 (IMS Health, 2014)

País	Ano de avaliação (US\$ x 10 ⁶)				
	2006	2008	2010	2012	2013
EUA	189,1	274,4	319,6	326,892	342,55
Japão	57,7	56,7	96,4	112,067	118,63
Alemanha	26,9	31,9	42,18	42,333	50,45
França	24,4	34,0	38,53	36,674	44,77
Reino unido	14,9	20,5	20,297	21,635	35,6
Itália	14,6	20,5	26,259	26,231	27,83
Canadá	12,9	15,5	21,655	21,877	24,74
Espanha	10,4	16,3	22,22	19,935	32,03
Brasil	8,2	8,4	26,259	29,112	26,56
China	15,52	~ 21,0	54,865	81,7	85,87

A competição com os medicamentos genéricos, a queda no número de novos medicamentos desenvolvidos e o vencimento de algumas patentes muito lucrativas como apresentado na Tabela 1.2, levaram as empresas do setor farmacêutico a desejar ganhos mais rápidos com os medicamentos modernos, o que também é um fator responsável pela elevação no preço destes medicamentos (Spitz, 2012).

Tabela 1.2 – Principais marcas de remédios que tiveram suas patentes expiradas entre 2010 e 2013 e o potencial de mercado de cada medicamento (em US\$ bilhões/ano/vendas mundiais) (Revista eletrônica Istoedinheiro, 2010)

Marca	Tratamento	Mercado (em US\$ bilhões)	Patente (expirada em)
Aricept (Pfizer)	Alzheimer	4,5	2010
Cozaar (Merck)	Hipertensão	3,6	2010
Liptor (Pfizer)	Colesterol	12,5	2011
Advair (GlaxoSmithKline)	Asma	7,8	2011
Plavix (Bristol-Myers Squibb)	Coração	9,8	2012
Enbrel (Amgen-Pfizer)	Doenças autoimunes	6,6	2012
Cymbalta (Ely Lilly)	Antidepressivo	4,7	2013
Aciphex (Eisai)	Refluxo gastroesofágico	2,7	2013

O foco no desenvolvimento de produtos inovadores, ou seja, de medicamentos que vendem bilhões de dólares em curto período de tempo (*blockbusters*), induziu o direcionamento das pesquisas para uma visão multidisciplinar incluindo as ciências da vida como bioquímica, biofísica, botânica, entomologia, genética, imunologia, microbiologia, toxicologia e virologia. Novas ferramentas tecnológicas, também foram incluídas visando a redução dos custos e riscos associados à realização de várias etapas de planejamento e desenvolvimento (P&D) relacionadas à inserção de novos fármacos.

A proximidade destas indústrias com centros de pesquisa situados em universidades possibilitou uma associação público-privada na pesquisa direcionada à identificação de novos alvos biológicos, ao desenvolvimento de novos fármacos e de novas metodologias de avaliação de atividade farmacológica (Gava, 2010).

O novo cenário de estudos diversificados de P&D proporcionou a descoberta de inúmeros medicamentos, em diferentes linhas de pesquisa, voltando-se principalmente para doenças com maior incidência e com maior expectativa de retorno (Spitz, 2012).

Uma classificação das fontes utilizadas para o desenvolvimento de novos fármacos durante o período de 1981 a 2002, é apresentada na Figura 1.2.

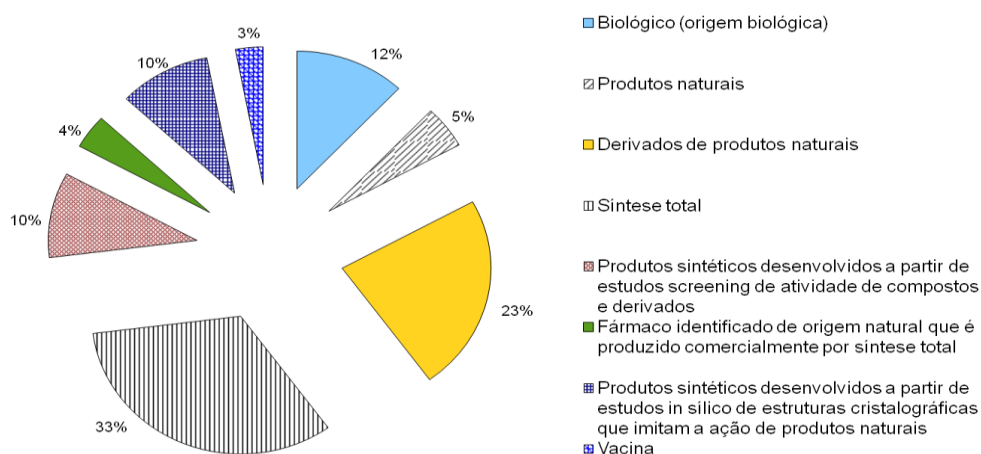


Figura 1.2 – Principais fontes utilizadas para o desenvolvimento de novos princípios ativos disponibilizados no mercado farmacêutico internacional, durante o período de 1981 a 2002 (Newman, 2003).

A disponibilidade de medicamentos variados para diversas doenças é uma demanda importante, mas o desenvolvimento de um novo fármaco até chegar aos mercados consumidores, é um processo complexo e muito demorado. Neste contexto, algumas doenças não aguçam o interesse da indústria farmacêutica, pois há uma menor expectativa de retorno

financeiro. Entre elas estão as que levam o portador à morte em curto espaço de tempo, tais como tumores cerebrais, de pâncreas e doenças endêmicas como doença de Chagas, de Parkinson, viroses e outras,

O desenvolvimento ou descoberta de novas substâncias potencialmente ativas para diversas doenças é sem dúvida socialmente importante, principalmente, doenças parasitárias que são características de populações mais pobres, principalmente dos países em desenvolvimento. Nestes países as condições de vida e de saneamento em algumas regiões favorecem a permanência de parasitas, como o barbeiro transmissor da doença de Chagas e as moscas que transmitem febre amarela, malária, dengue, leishmaniose, entre outras (Marinho, 2008).

1.1.2 – O mercado farmacêutico no Brasil

O mercado farmacêutico no Brasil (MFB) movimenta anualmente cerca de R\$ 14 bilhões de dólares e é o oitavo maior mercado de medicamentos no mundo (IMS Health, 2014). O crescimento deste mercado, no Brasil, tem apresentado taxas de crescimento neste período de dois dígitos, mantendo-se superior ao produto interno bruto (PIB) (IMS Health, 2014; Banco Central do Brasil, 2014).

A evolução das vendas de produtos farmacêuticos em drogarias no Brasil entre 2004 e 2013, em bilhões de reais é representada na Figura 1.3 (IMS Health, 2014).

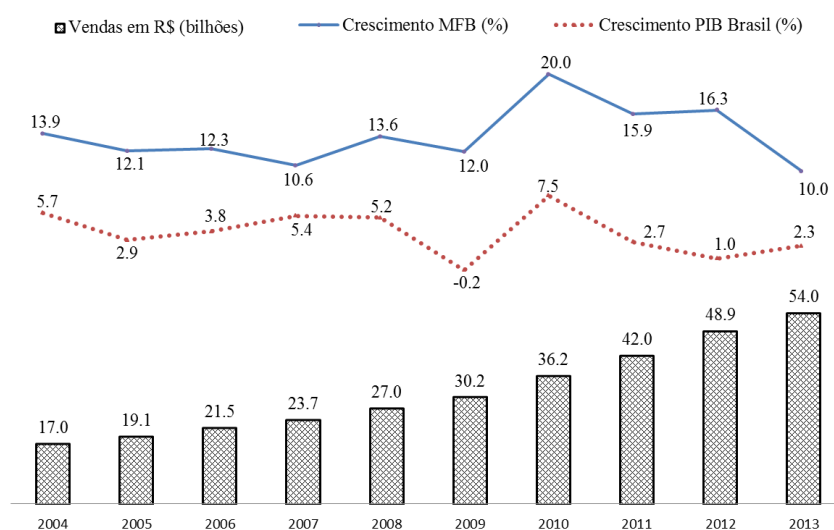


Figura 1.3 – Volume de vendas de produtos farmacêuticos em drogarias no Brasil durante o período de 2004 a 2013, em bilhões de reais (IMS Health, 2013).

De acordo com dados do Ministério da Saúde, a indústria nacional tem experimentado uma expansão de vendas no mercado interno e reforça investimentos em pesquisa, respaldada pela força dos medicamentos genéricos (Marinho, 2008).

A indústria farmacêutica brasileira abrange cerca de 348 fabricantes e deste total, 91 são multinacionais responsáveis por 57,8 % das vendas (IMS Health, 2013). No ano de 2013 a indústria farmacêutica nacional apresentou crescimento de 17 % em relação a 2012, e o varejo um crescimento de 13,8 %; excelente resultado quando comparado ao PIB nacional de 1 % em 2012, e 2,3 % em 2013 (após a crise econômica do início de 2011 que quebrou o ritmo acelerado de crescimento do país). No Brasil, as vendas de medicamentos de receituário e que dispensam receita representaram 57 % e 27 %, respectivamente, do total de vendas de medicamentos em 2009. Os outros 16 % restantes foram medicamentos genéricos. Em 2012, devido a fatores como o menor número de novos compostos entrando no mercado e a queda das patentes de alguns medicamentos já comercializados, o mercado de medicamentos genéricos vem batendo recordes de crescimento e já representa 27,3 % em volume de vendas de medicamentos no Brasil, segundo a IMS Heart em 2013 (PróGenéricos, 2014).

A adoção de novas políticas públicas que subsidiam e fornecem gratuitamente medicamentos de uso diário “controlado”, favoreceu o crescimento do mercado de genéricos e similares, suprimindo uma demanda antiga da parcela mais pobre da sociedade. Porém, o aparecimento de parasitas e microrganismos resistentes compromete a eficácia destes medicamentos em diversas doenças, aumentando a demanda pelos novos princípios ativos encontrados nos medicamentos modernos.

1.2 – Terpenos e triterpenos pentacíclicos

Muitas plantas já utilizadas na cultura popular, devido a suas propriedades terapêuticas, já possibilitaram o isolamento e identificação de substâncias de comprovado efeito biológico frente a algum sintoma ou doença (Fukumasu, 2008). O estudo de produtos naturais sempre esteve associado à obtenção de vários compostos ativos e ao desenvolvimento de novos medicamentos. Entre todas as classes de metabólitos secundários isolados de plantas, é possível encontrar diversos compostos apresentando efeito biológico, mas são os alcaloides e os terpenóides, aqueles que apresentam maior número de compostos ativos (Di Stasi, 1995; Oliveira, 2007).

Os Terpenos ou terpenóides são um grupo de metabólitos secundários extraídos de diferentes espécies de plantas pelo mundo e constituem um grupo de substâncias bastante estudado devido a sua importância em química fina e aos diversos efeitos biológicos associados (Di Stasi, 1995).

Muitos fármacos ou compostos importantes em química fina são terpenos ou são obtidos por processos que utilizam terpenos como reagentes para síntese de suas estruturas químicas. Entre esses compostos encontram-se, inclusive, quatro, das seis principais classes de hormônios vegetais.

Os terpenos são biossintetizados através da justaposição sucessiva de unidades de cinco carbonos denominadas isopentenilpirofosfato (IPP) e seu diastereoisômero dimetilalilpirofosfato DMAPP. O IPP e o DMAPP são unidades isoprenóides advindas de dois mecanismos biossintéticos distintos, que tem como precursor o ácido mevalônico sob ação da enzima acetil-colinesterase-A (Acetil-CoA) em um mecanismo conhecido como rota do mevalonato (Oliveira, 2007). Esta justaposição de unidades isoprenóides conduz a outras unidades isoprenóides conhecidas como GPP (geranyl difosfato - 10 unidades de carbono), FPP (farnesil difosfato - 15 unidades de carbono) e a GGPP (geranylgeranyl difosfato - 20 unidades de carbono); dando origem a todos os outros terpenos (Oliveira, 2007).

Dentre os terpenos estão os monoterpenos, sesquiterpenos e diterpenos que possuem grande utilidade na indústria de química fina (síntese de perfumes e fármacos), os triterpenos (de interesse farmacológico) e os carotenóides (Oliveira, 2007).

Os triterpenos apresentam estrutura química formada de 30 átomos de carbono resultante da junção de duas moléculas (FPP) que dão origem a diferentes metabólitos secundários em plantas, como triterpenos pentacíclicos, esteróides e saponinas.

Triterpenos pentacíclicos (TTPC) são compostos cuja estrutura química apresenta cinco anéis, e podem ser divididos em diferentes classes. Já foram identificados TTPCs de várias classes apresentando diferentes efeitos biológicos como atividade anti-inflamatória, antiofídica, antitumoral (antineoplásica), antiparasitária, antiviral, entre outras. Destacam-se entre essas substâncias o lupeol, ácido betulínico e derivados lupanos, ursanos e oleananos que apresentam grande amplitude de efeitos sendo responsáveis por diversos tipos de atividades biológicas (Cárdenas, 2004; Mukhetjee, 2004; Xiaoming, 2006, Wal, 2010) e friedelanos como a friedelina que também possuem atividades biológicas reconhecidas e podem ser extraídos em grandes quantidades em algumas espécies vegetais.

Algumas saponinas de triterpenos pentacíclicos também apresentam grande atividade hemolítica (Chwalek, 2006) e citotóxica (Mukhetjee, 2004; Chwalek, 2006; Kashiwada, 2007).

1.2.1 – Avaliação da atividade farmacológica de derivados de triterpenos pentacíclicos

Diferentes estudos já foram realizados para preparo e avaliação do efeito biológico de triterpenos pentacíclicos de diferentes classes como lupanos, oleananos, ursanos, friedelanos e outros. Os ácidos triterpênicos mono-hidroxilados (oleanólico, ursólico e betulínico) foram muito investigados em relação a sua atividade biológica, e apresentam atividade anti-inflamatória (Liu, 1995), antineoplásica (Tokuda, 1986; Pisha, 1995), antiviral (Pavlova, 2003), antimicrobiana (Sattar, 1995), antiparasitária (Leite, 2001), hepatoprotetora (Saraswat, 1996), entre outras. Estes ácidos apresentam uma baixa toxicidade, sendo, inclusive, utilizados como aditivos em bebidas, alimentos e em cosméticos (Leung; Foster, 1996; Frighetto, 2005). Outros triterpenos também apresentaram estas atividades biológicas, e muitas vezes, um mesmo triterpeno está relacionado a vários efeitos biológicos. O ácido betulínico e alguns de seus derivados apresentaram grande atividade antineoplásica e antiviral (Aiken, 2005; Fulda, 2008).

O grande interesse na preparação de derivados de TTPC também é justificado pela possibilidade de extraí-los em grandes quantidades em algumas espécies de plantas nativas, o que possibilita a obtenção de diferentes derivados para estudos de correlação entre estrutura química e atividade biológica. Estes estudos podem levar a identificação de compostos líderes com potencial farmacológico bastante elevado, quando comparados com TTPCs utilizados como matriz (Oliveira, 2007). Também possibilitam o desenvolvimento de novos medicamentos produzidos em menor número de etapas de síntese e utilizando matrizes obtidas de fontes renováveis (plantas).

Outros TTPCs com estrutura química com menor número de heteroátomos também já apresentaram efeitos biológicos interessantes como é o caso da friedelina, da amirina e do lupeol.

A friedelina, triterpeno pentacíclico do tipo friedelano, apresenta atividade anti-inflamatória, antiofídica, entre outras. Estudos indicaram que os triterpenos pentacíclicos (TTPCs) lupeol, α -amirina e β -amirina apresentam potencial antineoplásico associado a

diferentes mecanismos (Vivek, 2010). O lupeol, no entanto, apresentou potencial biológico anti-inflamatório, antiviral e antineoplásico em estudos *in vitro* e *in vivo* (Wal, 2011). As estruturas químicas da friedelina e do lupeol são apresentadas na Figura 1.4.

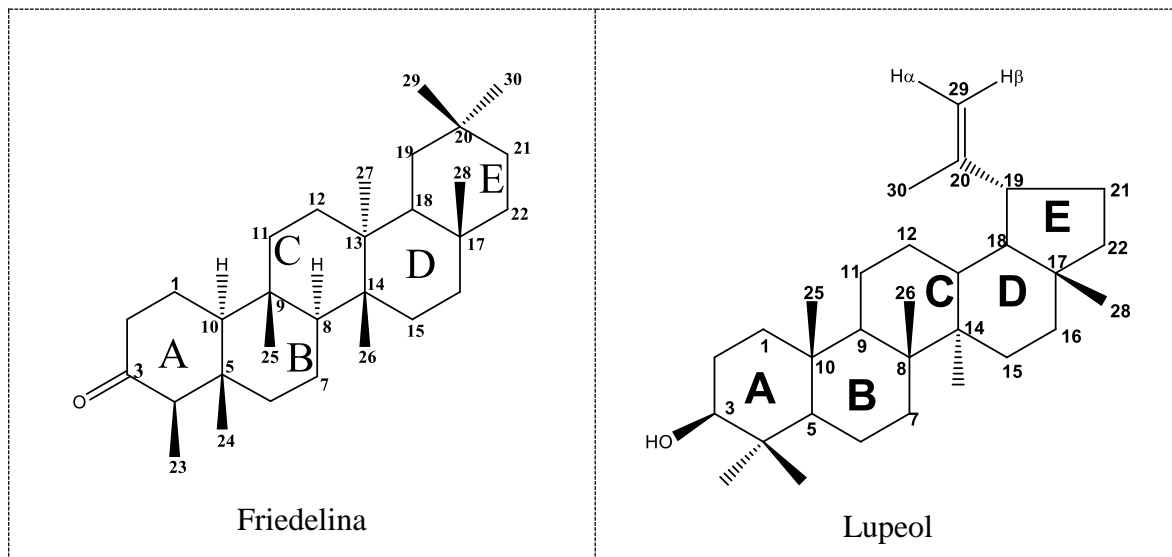


Figura 1.4 – Estruturas químicas de friedelina (friedelano) e lupeol (lupano).

Do ponto de vista qualitativo, o grau de afinidade e a especificidade da interação ligante-sítio_receptor são determinados por interações intermoleculares, as quais compreendem forças eletrostáticas, de dispersão, hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e ligações covalentes (Barreiro, 2001). A interação por ligação de hidrogênio, no entanto, é a mais explorada entre elas (Barreiro, 2001).

A modificação estrutural da molécula de friedelina com foco no aumento da possibilidade de interação por ligação de hidrogênio, pode induzir a descoberta de novos derivados friedelanos com maior atividade biológica frente aos mesmos alvos.

Diferentes derivados já foram preparados a partir de triterpenos das séries lupano, ursano e oleanano e se apresentaram com maior efeito farmacológico que seus precursores, sendo que alguns derivados já foram patenteados para diferentes aplicações terapêuticas (Li, 1999; Lauthier, 2000; Martin-Cordero, 2001; Rios, 2001; Hollosy, 2001).

1.3 – Triagem virtual

A concepção de um novo fármaco ou de uma nova linha de fármacos começa a partir da descoberta de um potencial composto líder [*lead compound (Lead)*] de comprovada atividade biológica através de estudos de atividade *in vivo*, *in vitro* ou *in silico* (Barreiro, 2001; Mauricio, 2004; Sousa, 2010).

Estes compostos “líderes” (*Lead*) são selecionados a partir de compostos provenientes de fontes naturais ou de síntese orgânica direcionada.

A descoberta de um *Lead* se dá a partir da avaliação por metodologias de triagem *in vitro* e/ou *in vivo* mais simples e rápidas, e em seguida é realizada a confirmação dos compostos ativos através de métodos mais elaborados. Ao longo dos anos, a indústria farmacêutica tem aperfeiçoado as metodologias de seleção e introduzido métodos de triagem virtual como forma de reduzir o tempo e os custos do processo de desenvolvimento de novos fármacos (Hualiang, 2006).

Métodos de triagem virtual possibilitam testar uma grande quantidade de moléculas através de simulações computacionais, de forma análoga aos métodos de maior produtividade na triagem de novos compostos ativos [*high throughput screening (HTS)*], através dos quais são realizados experimentos em larga escala envolvendo bibliotecas que contém até milhões de compostos (Hualiang, 2006). Estes métodos de triagem virtual viabilizam o processo de busca por compostos líderes e o planejamento racional de novos possíveis fármacos, pois dispensam a necessidade de síntese de cada composto a ser estudado (Hualiang, 2006).

Os mais recentes métodos de triagem virtual voltados para a previsão de atividades biológicas são fundamentados em duas principais formas de abordagens. Na primeira, estão as metodologias nas quais se utiliza a estrutura do alvo biológico como referência, e se avalia a afinidade de interação ou a energia livre de interação entre ligante-alvo (*structure-based drug discovery* ou *target-based drug discovery*), um exemplo é a ancoragem molecular. Outras abordagens independem da estrutura do alvo, uma vez que utilizam as estruturas químicas dos compostos ativos como referência (*ligand-based drug discovery*) (Alexios, 2011). Algumas destas ferramentas avaliam a similaridade na superposição das estruturas em representações bidimensionais e tridimensionais e também avaliam a existência de grupos farmacofóricos. Outras ferramentas fundamentadas em modelos QSAR, decompõe as estruturas em descritores moleculares e comparam com perfis gerados a partir das estruturas e informações disponíveis das substâncias ativas já conhecidas (Alexios, 2011).

1.3.1 – Ancoragem molecular

O fenômeno de reconhecimento molecular entre um composto químico (ligante) e um sítio ativo de uma proteína receptora (receptor), é o primeiro passo de uma via de sinalização celular (Alves, 2013). Alguns ligantes exógenos (compostos não produzidos pelo organismo estudado), no entanto, interferem com a atividade do receptor causando sua inativação ou ativação.

Esta interferência pode se dar por competição dos ligantes exógenos com os ligantes habituais, pelo sítio de ligação, e pode produzir um efeito biológico benéfico ou adverso. Quando o efeito biológico promovido a partir da interação do ligante exógeno e o receptor é benéfico ou é utilizado como auxiliar em um tratamento, o receptor então recebe a denominação de alvo ou alvo biológico (Alves, 2013).

A estrutura do sítio de ligação de um receptor (alvo) e sua interação com diferentes ligantes de alta afinidade pode servir de parâmetro para o desenvolvimento de novos ligantes ativos (Alves, 2013). Neste contexto, algumas ferramentas computacionais de ancoragem molecular foram desenvolvidas para utilizar a informação relacionada a disposição dos aminoácidos nos sítios de ligação dos receptores e calcular as energias relacionadas às interações e repulsões com ligantes diferentes.

A natureza dos processos biológicos é dinâmica e estocástica e depende de variáveis como a disponibilidade das substâncias ativas na região requerida para o tratamento, à ação dos processos oxidativos do metabolismo, o reconhecimento molecular, a afinidade entre as estruturas químicas dos ligantes e dos sítios de ligação dos receptores entre outras (Samoilov, 2003). No entanto, a afinidade entre ligante e alvo pode ser medida através de estudos de ancoragem molecular do ligante e utilizada na seleção de compostos com maior probabilidade de serem ativos.

A ancoragem molecular do ligante (*molecular Docking*) é muito utilizada por apresentar um baixo custo computacional e fornecer resultados relacionados a interação de ligantes de estruturas químicas distintas em um mesmo sítio de ligação (Kuntz, 1982).

A utilização de metodologias de ancoragem molecular em triagem virtual de compostos químicos (ligantes) apresenta-se como alternativa viável à redução dos custos do processo de avaliação da atividade biológica. Os modelos utilizados para a ancoragem utilizam o conhecimento científico relacionado aos alvos estudados e seus sítios ativos, e buscam avaliar a interação destes com pequenas moléculas [ligantes de massa molecular pequena (<1000 u)] (Kuntz, 1982).

No procedimento de ancoragem molecular, são geradas diferentes conformações do ligante, até identificar uma conformação (pose) mais provável na interação ligante-alvo. Após a identificação da conformação que apresenta menor energia livre de ligação calculada com o sítio ativo da proteína alvo (conformação mais provável para a interação ligante-alvo), esta energia de ligação pode ser comparada com resultados obtidos para outros compostos ativos e inativos.

Diversos algoritmos de ancoragem foram propostos para aumentar o desempenho e prover uma busca computacional rápida e de maior precisão para ancoragem molecular (Kitchen, 2004; Shoichet, 1992). Estes algoritmos realizam buscas no espaço conformacional, rotacional e translacional dos ligantes dentro do sítio ativo de macromoléculas (proteínas, DNA e etc.), em diferentes conformações. A energia livre de ligação estimada (*score*) de cada conformação do complexo ligante-alvo é avaliada e a estrutura ligante-alvo mais provável (a que apresenta menor energia livre de ligação) é usada como referência para determinar a afinidade do ligante pelo alvo biológico (Gilson, 2007).

A avaliação da afinidade do par ligante-alvo é um processo independente da busca conformacional. Alguns procedimentos têm sido elaborados no intuito aumentar a variabilidade investigada e melhorar o desempenho das técnicas de busca conformacional nos procedimentos de ancoragem molecular. Um dos procedimentos que tem demonstrado bastante relevância, consiste na ancoragem conjunta de possíveis tautômeros e/ou estados de protonação que podem ser investigados para um mesmo ligante (Totrov, 2008; Milletti, 2009).

As ferramentas que realizam ancoragem molecular geralmente apresentam seus resultados calibrados com resultados experimentais disponíveis para alguma propriedade como EC_{50} , K_d , ou energia livre de ligação. Geralmente, a habilidade em identificar a conformação mais provável também é validada antes da análise dos dados. Melhores resultados têm sido obtidos quando a busca conformacional inclui flexibilidade do alvo biológico, mas a maioria dessas abordagens tem grande impacto no custo computacional e no tempo necessário para realização dos experimentos. Uma alternativa é a realização de estudos de ancoragem molecular utilizando várias estruturas cristalográficas do mesmo alvo. Esta abordagem é conhecida como “*ensemble docking*” e se baseia na seleção de estruturas do alvo que apresentam uma flexibilidade relativa em sua interação com ligantes ativos (Jose, 2008). Uma referência sobre a abordagem de ancoragem molecular utilizada neste trabalho está disponível na página 167 (Anexo 1).

1.3.2 – Utilização de Ferramentas de avaliação de similaridade com base nas estruturas químicas de compostos ativos

A utilização de metodologias de avaliação de similaridade com estruturas de compostos ativos é uma alternativa para a triagem virtual de compostos químicos e no planejamento racional de novos fármacos. Informações sobre as estruturas químicas de compostos ativos e a disposição de grupos doadores e aceptores de elétrons e de hidrogênio, grupos hidrofóbicos, aromáticos e outros, são reunidas em modelos de estrutura/atividade (Alexios, 2011).

Algumas metodologias são fundamentadas no conceito de similaridade, no qual se trabalha com a hipótese de que compostos similares tendem a apresentar atividades biológicas semelhantes (Alexios, 2011). Outras utilizam modelos QSAR para representar as estruturas na forma de descritores que são comparados com modelos gerados a partir de estruturas de compostos químicos ativos. Descritores são parâmetros utilizados para representar propriedades moleculares (exemplo: eletrônicas, geométricas, topológicas, etc.) implícitas na estrutura química de cada composto. São exemplos de parâmetros utilizados como descritores moleculares o tipo e conectividade dos átomos nas estruturas, o número de grupos doadores e aceptores de hidrogênio, grupos farmacofóricos, área superficial polar (PSA), massa molecular, superfície de Van der Waals, número de anéis, número de ligações capazes de rotação, parâmetros eletrostáticos e etc (Alexios, 2011; Filimonov, 2014).

Metodologias que avaliam a similaridade das estruturas em representação bidimensional e tridimensional avaliam a conectividade dos átomos, conformação, a configuração da estrutura química do composto e em alguns casos a disposição de grupos farmacofóricos (Karaboga, 2013; Stumpfe, 2012). Estas ferramentas possibilitam, em alguns casos, inserir ou utilizar dimensões adicionais como a variabilidade conformacional (4D) ou química (5D) dos compostos (Gfeller, 2013). A variabilidade química é incorporada pela avaliação da coexistência de diversos tautômeros e/ou estados de protonação em um pH específico ou propriedade do composto químico de interesse e a variabilidade conformacional quase sempre é avaliada através de cálculos de minimização de energia e dinâmica molecular (Cheng, 2006; Karaboga, 2013; Arnaud, 2013).

Como principal característica, a precisão destas técnicas tende a aumentar na medida em que se aumenta o número e diversidade de compostos ativos, razão pela qual foram bastante difundidas nos últimos anos (Malgorzata, 2013).

A principal limitação das técnicas de comparação da similaridade estrutural de compostos de interesse, com estruturas de compostos bioativos, reside no número e na variabilidade de compostos ativos para um determinado alvo biológico potencial, que deve ser o maior possível e não menor do que cinco compostos (Malgorzata, 2013; Stumpfe, 2012). Muitas vezes são utilizadas diferentes bases de dados de compostos ativos e análise estatística robusta com comparação entre a probabilidade de ser ativo e de ser inativo (Filimonov, 2014).

A avaliação de similaridade de estruturas químicas em representação bidimensional é a abordagem mais utilizada devido ao seu baixo custo computacional e alta velocidade na obtenção de resultados. As ferramentas que utilizam esta abordagem são fundamentadas na geração de vetores binários ou perfis digitais distintos, para cada composto, conhecidos como “impressões digitais” (*fingerprints*), e posterior avaliação de similaridade com *fingerprints* de compostos ativos disponíveis em banco de dados específicos. Esta avaliação de similaridade se dá pela identificação da ocorrência de determinados grupos funcionais previamente definidos (*hash fingerprints*) ou na análise da vizinhança de cada átomo (Jenkins, 2006; Armstrong, 2010). A avaliação da vizinhança de cada átomo é o mais utilizado, e procura identificar os tipos de átomos ligados a um átomo central com distância de 1 a 4 ligações, em uma análise concêntrica (Jenkins, 2006).

A avaliação de similaridade estrutural 3D, baseada nas estruturas químicas em representação tridimensional, é fundamentada no conceito de farmacóforos e/ou na forma (*shape*) da estrutura química dos compostos (Paul, 2002; Cheng, 2006 e Xiaofeng, 2010). Também é utilizada em algumas ferramentas a combinação destas duas formas de abordagem (Karaboga, 2013).

Nos métodos fundamentados na forma (*shape*) da estrutura química dos compostos ativos, procura-se estabelecer o percentual de superposição ou de alinhamento de estruturas químicas. Os resultados são apresentados em termos do percentual de similaridade que leva em consideração o grau de similaridade do composto testado com compostos ativos a alvos específicos ou efeito biológico direto.

Métodos que avaliam a similaridade de função e disposição de farmacóforos, determinados em estudos de avaliação estrutura atividade, e farmacóforos potenciais analisam a superposição das estruturas tridimensionais e comparam a disposição de grupos doadores e aceptores de elétrons existentes.

O termo farmacóforo tem sido definido como sendo o conjunto de características estruturais existentes em um determinado composto químico, sem as quais este não apresenta

atividade farmacológica (Xiaofeng, 2010). O conceito de farmacóforo potencial representa uma ampliação do conceito de farmacóforos, em situações em que não se conhece o(s) farmacóforo(s) responsável(s) pela atividade biológica apresentada (Karaboga, 2013). Atualmente são estabelecidas três principais categorias de farmacóforos, os doadores de hidrogênio, os aceptores de hidrogênio e os grupos hidrofóbicos, e em algumas ferramentas este número é ampliado passando a incluir grupos aromáticos, centros positivos ou negativos, ou outros (Arnaud, 2013).

Os primeiros modelos de correlação entre estrutura química e atividade biológica [*Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR)] foram criados a partir de observações de que a associação da estrutura química com sua lipossolubilidade estava relacionada a efeitos biológicos similares em diversos testes (Cormanich, 2012). A ampliação destes estudos deu origem ao QSAR, cujo maior interesse foi o de propiciar o desenvolvimento racional de um novo composto, particularmente um melhor fármaco, evitando síntese aleatória e testes biológicos onerosos de novas moléculas (Cormanich, 2012).

A técnica de QSAR relaciona informações referentes às estruturas químicas e propriedades físico-químicas de compostos ativos na construção de modelos que são utilizados na comparação com outros compostos ainda não testados. A maior parte dos modelos QSAR construídos baseia-se em descritores bidimensionais e/ou tridimensionais, os quais codificam propriedades moleculares, como efeitos estereoquímicos e eletrostáticos, baseando-se na estrutura espacial de uma classe congênere de moléculas (Goodarzi, 2009).

Os métodos QSAR que utilizam descritores tridimensionais (QSAR-3D) buscam aumentar a precisão de suas previsões em função da orientação espacial das várias partes da estrutura química avaliada. Realizam uma varredura conformacional do ligante e um alinhamento tridimensional das estruturas de compostos químicos bioativos. Outros métodos que se apoiam na utilização de descritores moleculares bidimensionais, usualmente descritores físico-químicos referidos em análises QSAR clássicas, são eficientes em reconhecer correlações estruturais e potentes quanto à conveniência e simplicidade dos cálculos (Cormanich, 2012).

Existem ferramentas que incorporam propriedades físicas como temperaturas de ebulição, deslocamentos químicos e perfis eletroforéticos (Goodarzi, 2008; Goodarzi, 2009).

A velocidade de previsão e o baixo custo computacional faz com que a abordagem QSAR seja bastante utilizada em diferentes ferramentas e métodos de previsão de atividades

biológicas potenciais. Atualmente, a técnica de QSAR é a mais utilizada na área de química medicinal (Malgorzata, 2013).

1.4 – Estudos de ADMET

O acrônimo ADMET representa a necessidade de avaliação de parâmetros relacionados a forma de administração, o comportamento e a distribuição de fármacos no organismo humano e sua eliminação. Deriva da junção das letras iniciais dos termos absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade.

Para que um ligante que demonstra atividade em testes *in vitro* seja elevado ao *status* de *Lead*, é desejável que se satisfaçam alguns critérios relacionados à ADMET.

Como exemplo, é importante que o composto apresente relativa estabilidade tanto em meio ácido como em básico, solubilidade em água para facilitar sua distribuição pela corrente sanguínea e relativa lipossolubilidade, para que tenha capacidade de atravessar a membrana celular apresentando boa disponibilidade nas células (Oliveira, 2004). Por exemplo, fármacos pouco solúveis em água não são absorvidos adequadamente e não atingem concentrações plasmáticas ideais. No entanto, fármacos muito hidrossolúveis não atravessam as membranas plasmáticas por difusão passiva, que é o principal acesso para sua absorção nas células (Barreiro, 2001).

Aspectos relacionados a efeitos biológicos adversos e ao grau de toxicidade, também são extremamente relevantes para se considerar a continuidade dos estudos de uma determinada substância. A etapa pré-clínica do desenvolvimento de novos fármacos, engloba estudos farmacodinâmicos, farmacocinéticos e toxicológicos realizados *in vitro* (sistemas biológicos, preparações isoladas, culturas de células, ensaios enzimáticos e outros) ou *in vivo* (animais de experimentação). Mesmo que uma substância seja extremamente ativa, para que seja considerada como um candidato a fármaco, ela tem que apresentar baixa toxicidade, além de ter a propriedade de transpor membranas biológicas, como a do trato gastrointestinal e outras, e ser carregada até o alvo. As etapas do estudo de farmacologia pré-clínica em que uma substância ativa apresenta-se viável para alcance do *status* de um candidato a fármaco são apresentadas na Figura 1.5 (página 16).



Figura 1.5 – Resumo das etapas envolvidas nos estudos de farmacologia pré-clínica de novas substâncias biologicamente ativas [Baseado em Barreiro (2001)].

A avaliação *in silico* de ADMET contribui para excluir compostos com maior probabilidade de não gerar bons resultados durante os testes pré-clínicos, reduzindo os custos envolvidos no desenvolvimento de novos fármacos. Estes estudos também auxiliam no processo de adequação gerando estruturas com maiores potenciais de êxito.

Diversas ferramentas computacionais vêm sendo desenvolvidas para realizar previsões de propriedades físico-químicas relacionadas à ADMET. Estas ferramentas utilizam abordagens de avaliação de similaridade estrutural com estruturas químicas de compostos que falharam em testes pré-clínicos, ou que apresentaram algum efeito toxicológico ou adverso. Existem ferramentas que utilizam modelos QSAR baseados em resultados de estudos disponíveis na literatura para avaliar diferentes parâmetros relacionados a ADMET. Ferramentas Web disponíveis em *sites* como PASS [*Predicted Activity Spectrum for Substances* (<http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>)], PreADMET (<http://preadmet.bmdrc.org/>), TOXPredict (<http://toxpredict.org/>) e GUSAR online (<http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/index.html>) têm disponibilizado testes *in silico* de propriedades físico-químicas através de modelos QSAR que utilizam bancos de dados para previsão de atividade biológica e avaliação de ADMET.

Entre os perfis de busca realizados por estas ferramentas, tem-se a comparação das estruturas propostas com as estruturas ativas para cada alvo, avaliação dos grupos funcionais dispostos tridimensionalmente nas estruturas das moléculas e abordagem de *Applicability Domain*, que representa a implementação de filtros a partir de propriedades físico-químicas, farmacológicas e de ADMET das estruturas ativas conhecidas.

2 – OBJETIVOS

O presente trabalho envolveu os seguintes objetivos:

1. Montagem de uma base de dados de alvos biológicos e substâncias ativas, para estudos de ancoragem molecular inversa direcionada a avaliação do potencial farmacológico de triterpenos pentacíclicos e outros compostos, utilizando as estruturas de alguns alvos terapêuticos relacionados ao tratamento de doenças inflamatórias, malária, chagas, leishmaniose, câncer e aids.
2. Utilização de ancoragem molecular como método de triagem virtual baseado nas estruturas dos alvos biológicos para previsão de atividade *in silico*.
3. Utilização de ferramentas web, de acesso gratuito, como método de triagem virtual baseado nas estruturas dos ligantes ativos (*ligant-based virtual screening*) para previsão de atividade *in silico*.
4. Avaliação de propriedades de derivados friedelanos e lupanos, importantes para ADMET, realizada através de ferramentas web, de acesso gratuito.
5. Elaboração de uma rotina de avaliação *in silico* para o planejamento racional de preparação de derivados e para o direcionamento de testes de atividade biológica e farmacológica de substâncias isoladas no Núcleo de Estudo de Plantas Medicinais (NEPLAM) e em outros grupos de pesquisa do Departamento de Química, ICEX, UFMG, principalmente.

3 - Montagem de base de dados de alvos biológicos

3.1 – Levantamento dos alvos biológicos relacionados à TTPCs

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar as atividades antitumoral, antiviral, anti-inflamatória, antimalárica, tripanossomicida e leishmanicida de derivados de triterpenos pentacíclicos (TTPCs) das séries friedelano e lupano e identificação de possíveis alvos relacionados a estes compostos. A seleção dos alvos foi realizada através das informações obtidas em levantamento bibliográfico realizado durante todo o trabalho. Para alguns TTPCs das séries ursano, lupano, friedelano e oleanano, foram atribuídas atividades antitumoral (Tokuda, 1986; Pisha, 1995), anti-inflamatória (Liu, 1995), antimalárica (Chavalitshewinkoon-Petmitr, 2000), tripanossomicida (Leite, 2001), antiviral (Pavlova, 2003) e leishmanicida (Torres-Santos, 2004).

Estudar a ação destes compostos frente à malária, doença de Chagas e leishmaniose, representa buscar alternativas para doenças ditas negligenciadas, que são um problema sério em países como o Brasil. No entanto, a maioria dos estudos não tem como objetivo a identificação do alvo biológico relacionado e sim a intensidade do efeito biológico observado em protozoários *in vitro* ou *in vivo*. Assim, na maioria dos estudos de atividade antiprotozoário de TTPCs, não foram identificados e relatados os alvos biológicos associados a efeitos observados.

Como principais alvos correlacionados à atividade antiprotozoário de TTPCs, foram identificados DNA Topoisomerase I e II (Reguera, 2006; Hemanta, 2008, Sousa, 2014), DNA polimerase (Mizushina, 2003; Gallo, 2009; Leal, 2012), glutamato desidrogenase (Muschiatti, 2013), dihidropteroato sintetase (Wang, 1997; Sekhoacha, 2008, Hrcakova, 2013), dihidroorotato desidrogenase (Ogungbe, 2013), e dihidrofolato reductase (Wang, 1997; Sekhoacha, 2008). A inibição de qualquer uma destas macromoléculas está diretamente relacionada com a indução de morte programada em protozoários como plasmódio, leishmania e tripanosoma (Mandal, 2012; Gilbert, 2011; TTD, 2014; PDTD, 2014).

Mesmo não sendo encontrada referência que correlaciona o efeito anti-plasmódio de TTPCs à inibição da 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato reductoisomerase, este foi selecionado como um dos alvos de interesse nos estudos de ancoragem molecular, dada a relevância do efeito antiprotozoário apresentado por alguns TTPCs (Chavalitshewinkoon-Petmitr, 2000;

Leite, 2001; Torres-Santos, 2004). Alvos específicos de organismos de protozoários como o 1DX5PR fornecem uma alternativa para o tratamento de baixa toxicidade, para diferentes etapas do processo parasitário relacionado à malária.

Diversos estudos, publicados anteriormente, indicaram que os TTPCs lupeol, α -amirina e β -amirina apresentam efeito antitumoral, relacionados a vários mecanismos, tais como, baixa regulação de fatores de transcrição como fator nuclear-kappa B [NF-B] (Harikumar, 2010), e alvos tais como proteínas anti-apoptóticas como os reguladores de apoptose bcl-2, bcl-XL (Zhang, 2008, Kandefler-Szerszen, 2006), promotores de proliferação de células como ciclooxigenase-2 (Nathan, 2002; Takada, 2003; Liagre, 2005)), genes invasivos e metastáticos como metaloproteinases de matriz MMP2 e MMP9 (Takada, 2003; Chen, 2008) e a proteína angiogênica como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (Chu, 2009; Deeb, 2008; Deeb, 2010; Yan, 2010).

Os efeitos anti-inflamatórios e antitumorais de TTPCs, também estão relacionados à ação frente a mediadores, tais como espécies reativas de oxigênio (ROS), radicais livres e citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral- α (TNF) (Rabi, 2008; Yoon, 2010) e fatores angiogênicos (Vivek, 2010). Outros alvos conhecidos por influenciar o crescimento tumoral são as vias de sinalização que em células normais são envolvidas na homeostase de tecido, tais como o fator NF-kB, prostaglandina / ciclooxigenase-2 (COX-2), e interleucina-1 β (IL-1 β) (Xie, 2001; Huang, 2009). Estes desempenham um papel importante na resposta inflamatória contra infecção por aumentar a expressão de fatores de adesão endoteliais, permitindo assim a infiltração de leucócitos no local da infecção (Vivek, 2010). O estímulo ao mecanismo de apoptose em células de câncer relatado para lupeol e derivados TTPCs lupanos, pode ser desencadeado pela ativação de proteases, como a caspase-3 e caspase-9, levando à destruição das células (Manu, 2008; Nigam, 2009; Vivek, 2010).

O interesse por alvos relacionados ao ciclo mitótico advém da indicação de alguns TTPCs com efeitos citostático e indutor de apoptose, relacionados a possível inibição das DNA topoisomerasas I e II (Wang, 2010), citocromo P450 19A1, dihidropteroato sintase, e reguladores de apoptose Bcl-2 e Bcl-XL (Wong, 2011).

Através da inibição de enzimas como DNA topoisomerasas 1 e 2, há uma inibição da replicação, transcrição e reparo do DNA no processo de divisão celular, que culmina na inibição do ciclo mitótico (Clark, 2007).

Alguns TTPCs como o ácido ursólico, o ácido oleanólico, ácido betulínico e alguns derivados lupanos, apresentam efeito citostático (controle de *feedback*) que impede a entrada

na etapa S do ciclo mitótico de células que apresentam dano no DNA (Li, 1999; Lauthier, 2000; Martin-Cordero, 2001; Rios, 2001; Hollosy, 2001). A ação destes triterpenos, também está relacionada à indução de apoptose durante o ciclo mitótico (You, 2001; Li, 2002; Aggarwal, 2006; Duschak, 2007; Yadav, 2010).

A inibição na síntese do DNA também representa uma alternativa no tratamento de doenças parasitárias pela indução de morte em parasitas nas fases iniciais de evolução (Chavalitsheewinkoon, 2000). Os alvos mais comuns para a inibição de síntese de DNA por inibição da produção de ácido fólico são as enzimas dihidrofolato redutase (DHRED), timidilato sintase (TS) e pteridina redutase 1 (PTR1) (Gil, 2007). Alvos como dihidrofolato redutase (Setzer, 2012; Senthilraja, 2012; Vardhini, 2013) e pteridina redutase 1 (Setzer, 2012) também são alternativas para avaliação do potencial efeito biológico de TTPCs.

Estas enzimas estão relacionadas ao metabolismo do ácido fólico e sua redução em dihidrofolato (DHF) e tetrahydrofolato (THF) que são fundamentais para a formação do ácido timidílico, que é essencial para síntese de DNA. Fármacos anti-folato também são capazes de inibir a formação do ácido timidílico no organismo humano, sendo empregados no tratamento de infecções bacterianas, parasitárias e em quimioterapia de câncer, pois, interferem na síntese do DNA durante o ciclo mitótico e comprometem células com altas taxas de crescimento (Hardy, 1997).

Em algumas espécies de *Leishmania*, a enzima pteridina redutase 1 (PTR1) (codificada pelo gene ptr1), é capaz de reduzir o folato a dihidrofolato e tetrahydrofolato, razão pela qual, em alguns casos, apresentaram-se resistentes à inibição das enzimas DHRED e TS. PTR1 provê um mecanismo alternativo para redução do folato na presença destes Fármacos (Bello, 1994).

A inibição de alvos como dihidropetroato sintase (DHPS) e pteridina redutase 1 (PTR1), que estão relacionados a metabolismo de ácido fólico, também possibilita a inibição da síntese do DNA, que por sua vez está relacionada a mecanismos evolutivos de protozoários e da inibição do ciclo mitótico (Gil, 2007; Senthilraja, 2012; Vardhini, 2013). Por se tratar de estratégias muito eficientes para avaliação do potencial anti-malária, anti-leishmaniose e tripanossomicida, torna-se importante a avaliação do potencial de inibição de dihidrofolato redutase e dihidropetroato sintase por triterpenos pentacíclicos.

O potencial antitumoral, anti-HIV (anti-AIDS) e anti-inflamatório de derivados lupanos como lupeol e ácido betulínico está relacionado a inibição do crescimento tumoral e angiogênese (Vivek, 2010).

A angiogênese é um mecanismo natural de desenvolvimento de novos vasos sanguíneos (Graça, 2004; Pinho, 2005; Silva, 2007). A angiogênese é conhecida por desempenhar um papel fundamental em estados fisiológicos, tais como a cicatrização de feridas, formação do corpo lúteo e desenvolvimento embrionário, e uma variedade de estados patológicos, incluindo a retinopatia diabética, artrite e inflamação (Pinho, 2005).

Entre os alvos anti-angiogênese relacionados a TTPCs, estão o VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), fator de crescimento fibroblástico endotelial (bFGF), aminopeptidases (aminopeptidase N e metionina aminopeptidase 2), tirosino quinases (Wesolowski, 2013), óxido nítrico sintase (NOs), lipo-oxigenase, ciclo-oxigenases (COX), matriz metaloproteinases (MMPs) entre outras (Vincenzo, 1999; Graça, 2004; Pinho, 2005). Estas moléculas estão relacionadas ao gatilho proliferativo, que causa aceleração na produção de células endoteliais, e aumenta a vascularização na região onde ocorre o estímulo. Outro benefício da inibição de angiogênese é a redução do processo de metástase, que é intensificado à medida que cresce a vascularização na região do tumor (Graça, 2004; Pinho, 2005; Silva, 2007).

Células de tecidos tumorais enviam este tipo de estímulo a angiogênese para prover fonte de oxigênio e nutrientes, que possibilitarão a manutenção da divisão celular desordenada e o crescimento acelerado do número de células tumorais.

Processos inflamatórios também enviam este tipo de estímulo para garantir fonte de oxigênio e nutrientes aos micro-organismos. Alguns estudos demonstram potencial anti-inflamatório *in vivo* de lupeol, ácido betulínico, ácido ursólico e outros triterpenos pentacíclicos (Geetha, 2001; Agarwal, 2003; Banno, 2005; Flekhter, 2005) bem como o potencial antitumoral (Flekhter, 2005; Banno, 2005).

Em alguns trabalhos são apresentados resultados que indicam o potencial de inibição de TTPCs frente à aminopeptidase N (Know, 2002; Eiznhamer, 2004; Salem, 2009; Morikawaa, 2009; Kommera, 2011), metionina aminopeptidase 2 (Clardy, 2004) e ciclo-oxigenase (Know, 2002), tirosino quinases (Wesolowski, 2013).

O potencial antiviral de TTPCs de alguns derivados lupanos está relacionado à inibição de moléculas como DNA topoisomerase I e II (Mizushinaa, 2003), DNA polimerase (Mizushinaa, 2003), HIV protease (Quere, 1996), HIV-1 integrase (Jung, 2000), HIV-1 protease (Jung, 2000) e HIV transcriptase reversa (Akihisa, 2001; Xiao, 2005).

A avaliação do potencial biológico dos derivados friedelanos e lupanos foi realizada também através das ferramentas PASSonline e ChemMapper. Através desta análise obteve-se a indicação de alguns alvos relacionados às atividades farmacológicas propostas.

3.2 – Seleção dos alvos a serem avaliados

A incorporação do maior número possível de alvos é importante para a avaliação ampla do potencial farmacológico de substâncias e a identificação dos possíveis alvos.

A partir do estudo bibliográfico foi realizada a preparação de uma base de alvos apresentado na Tabela 3.1 (página 24). Na Figura 3.1 (página 23) é apresentado um diagrama onde os alvos estudados estão agrupados com relação ao seu potencial farmacológico. Um resumo da função e efeito biológico obtido na inibição de cada alvo é apresentado a seguir.

Foi observado que alguns TTPCs apresentavam interessante efeito biológico antimalárico, leishmanicida, tripanossomicida, anti-inflamatório, antiviral e antitumoral (antineoplásico). Dos 40 alvos biológicos específicos indicados na literatura, como interessantes para TTPCs de modo geral, 30 alvos foram selecionados para o estudo *in silico* por ancoragem molecular por apresentarem dados de validação para pelo menos um dos efeitos biológicos de interesse e estruturas químicas disponíveis em arquivos com e sem interação com ligantes ativos. Os alvos selecionados foram listados na Tabela 3.1 (página 23).

Os alvos que não dispunham de estruturas químicas ou que não apresentavam informações suficientes para estudo de ancoragem molecular não foram avaliados neste trabalho. São eles a interleucina-1 β (IL-1B), caspases 3 e 9, fator estromal célula-derivado 1 (SCDF1), matriz metaloproteinases (MMPs), óxido nítrico sintase (NOs), fator de crescimento fibroblástico endotelial (bFGF), adenosina redutase 1 (ADA1R), timidilato sintase (TS) e pteridina redutase 1 (PTR1). Todos os alvos identificados e os efeitos biológicos relacionados à sua inibição são apresentados no diagrama da Figura 3.1 (página 23).

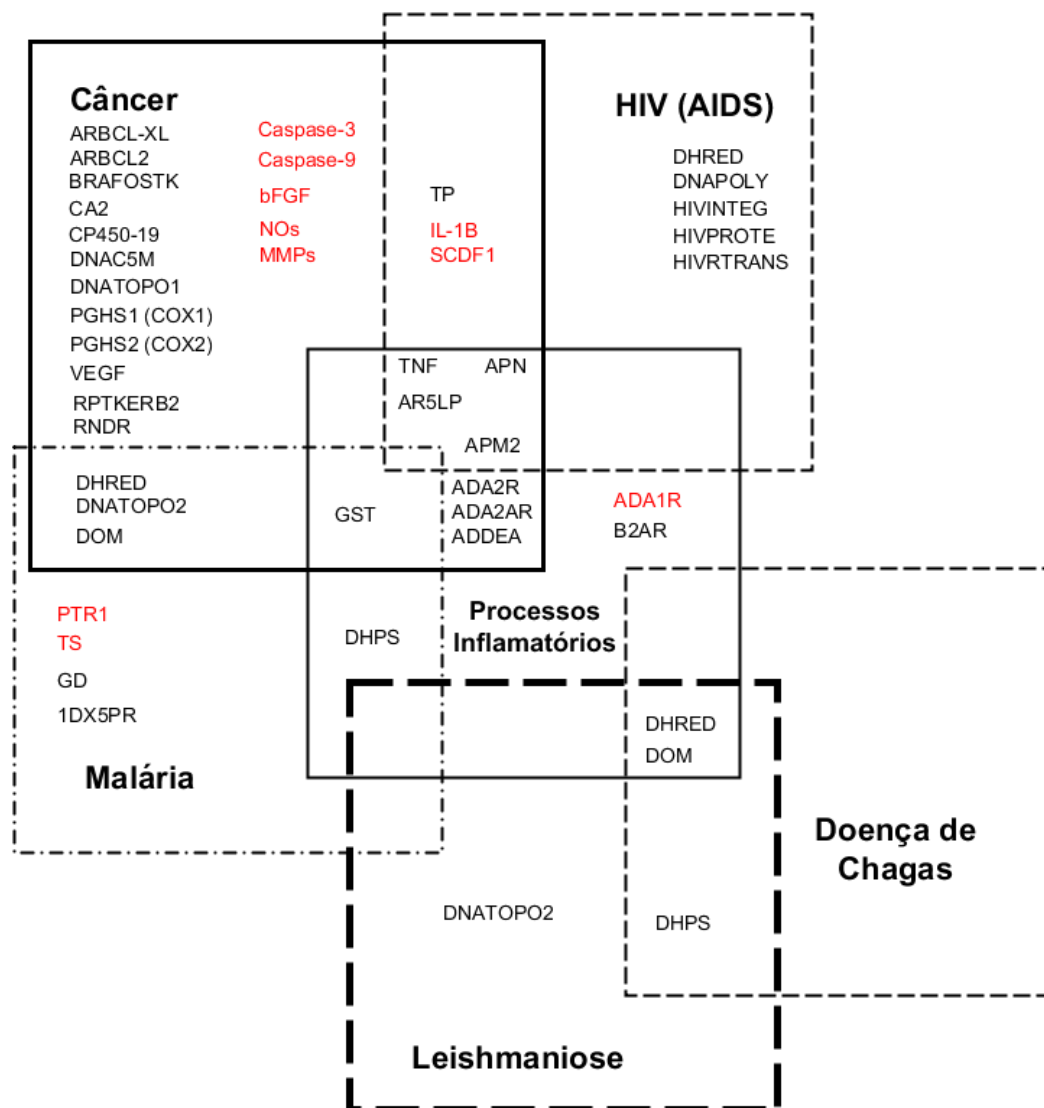


Figura 3.1 – Classificação dos alvos em relação aos potenciais farmacológicos estudados.

Tabela 3.1 – Informações sobre os alvos estudados no estudo de ancoragem molecular (TTD, 2014)

Sigla	Nome do alvo na base de alvos TTD	Efeitos Biológicos	Situação de alvo*
1DX5PR	1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase	Malária; infecções bacterianas.	Validado
ADA2R	Receptor de Adenosina A2a	Analgésico; tratamento de depressão; discinesia (termo usado em medicina que define certos tipos de movimentos involuntários anormais do corpo humano); inflamação; doenças neurodegenerativas; transtornos neuropsiquiátricos; dor; doença de Parkinson; doenças renais.	Validado
ADDEA	Adenosina desaminase	Leucemia mielóide aguda; leucemia linfocítica crônica; leucemia mielóide crônica; leucemia de células pilosas; linfomas de células t periféricas e cutâneas.	Validado
APM2	Metionina aminopeptidase 2	Câncer; infecções bacterianas; mesotelioma.	Alvo em ensaios clínicos
APN	Aminopeptidase N	Tumores; corona vírus infecções; síndrome respiratória aguda grave.	Alvo em estudo
AR5LP	Araquidonato 5-lipoxigenase	Síndrome da angústia respiratória do adulto; doenças alérgicas; rinite alérgica; asma; carcinoma brônquico; câncer do colo do útero; leucemia mielóide crônica; distúrbios dermatológicos; cânceres gastrointestinais; doença inflamatória intestinal; doença pulmonar inflamatória; nefrose; osteoartrite; câncer de pâncreas; poliartrite; psoríase; fibrose pulmonar; colite ulcerativa; cânceres urológicos; vasospasmo.	Validado
ARBCL2	Regulador de Apoptose Bcl-2	Leucemia linfocítica crônica; câncer de próstata.	Alvo em ensaios clínicos
ARBCL-XL	Regulador de Apoptose BCL-XL	Linfoma; câncer colo-retal; mesotelioma.	Alvo em ensaios clínicos

Sigla	Nome do alvo na base de alvos TTD	Efeitos Biológicos	Situação de alvo*
B2AR	Receptor beta-2 adrenérgico	Transtorno de ansiedade; asma; arritmias cardíacas; doença pulmonar obstrutiva crônica; depressão; glaucoma; hipertensão; inflamação; esclerose múltipla; doença obstrutiva das vias aéreas; síndrome de angústia respiratória; perda de massa muscular esquelética; fraqueza muscular.	Validado
BRAFOSK	BRaf Proto-oncogene serina/treonina proteína quinase	Melanoma maligno; câncer de pele (melanoma); câncer de pâncreas.	Validado
CA2	Anidrase Carbônica II	Glaucoma; insuficiência renal; câncer de pâncreas.	Validado
COX	PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1 ou ciclo-oxigenase I	Doenças cardiovasculares; doenças inflamatórias crônicas.	Validado
	PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2 ou ciclo-oxigenase II	Alzheimer; analgésicos; artrite; câncer da bexiga; câncer de mama; câncer; síndrome do túnel do carpo; câncer colo-retal; endometriose; tumores genitourinários; hipertensão gestacional; doenças inflamatórias; inflamação; câncer de pulmão; mesotelioma maligno; meningioma; infarto do miocárdio; carcinoma de células escamosas da orofaringe; osteoartrite; angiogênese patológica; câncer de próstata; carcinoma de células renais; artrite reumatóide; regressão da lesão vascular. (doenças inflamatórias; doença cardiovascular)	Validado
CP450	Citocromo P450 19 A1	Câncer de mama; endometriose; distúrbios de estrogênio; infertilidade masculina; doenças neuro-degenerativas; puberdade precoce periférica.	Validado
DAAD	Ácido delta-aminolevulínico desidratase	Malária	Validado
DHPS	Dihidropteroato sintetase	Malária; infecções bacterianas.	Validado

Sigla	Nome do alvo na base de alvos TTD	Efeitos Biológicos	Situação de alvo*
DHRED	Dihidrofolato redutase	Doenças autoimunes; infecções bacterianas; câncer; doença de Chagas; doenças fúngicas; inflamação; infecções por <i>Leishmania</i> ; lepra; malária, infecções microbianas; pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> ; doenças parasitárias; carcinoma de células renais; artrite reumatóide; acidente vascular cerebral; toxoplasma tripanossomatídeo; tuberculose; regressão da lesão vascular.	Validado
DNAC5M	DNA (citosina-5)-metiltransferase	Leucemia; tumor sólido; carcinoma hepatocelular.	Validado
DNAPOLY	DNA polimerase	Hepatite B; herpes infecção por vírus; doenças parasitárias; infecção viral.	Validado
DNATOPO1	DNA Topoisomerase I	Tumores cerebrais; câncer de mama; câncer colo-retal; câncer de células escamosas do esôfago; doenças fúngicas; câncer gástrico; câncer de pulmão; tumor linfoblastos; câncer de ovário.	Validado
DNATOPO2	DNA Topoisomerase II	Leucemia; infecções bacterianas; câncer; doenças fúngicas; infecção pelo vírus herpes; infecções por <i>Leishmania</i> ; malária; tricomoníase.	Validado
DOM	Dihidroorotato desidrogenase, mitocondrial	Artrite; doenças autoimunes; infecções bacterianas; câncer; doenças fúngicas; carcinoma hepatocelular; imunossupressão; doenças inflamatórias; malária; doenças parasitárias; infecções por <i>Pneumocystis</i> ; doenças proliferativas; artrite reumatoide; tumores em geral.	Validado
GD	Glutamato desidrogenase	Malária, leishmania e doenças parasitárias.	Validado
GST	Glutathione S-transferase	Asma, câncer; infecção helmintos; malária; esclerose múltipla; doenças neurodegenerativas; esquistossomose; tumores em geral.	Validado
HIVINTEG	HIV-1 integrase	Vírus da imunodeficiência humana [HIV] doença	Validado
HIVPROTE	HIV-1 protease	Vírus da imunodeficiência humana [HIV] doença	Validado
HIVRTRANS	HIV transcriptase reversa	Vírus da imunodeficiência humana [HIV] doença	Validado

Sigla	Nome do alvo na base de alvos TTD	Efeitos Biológicos	Situação de alvo*
RNDR	Ribonucleosídeo difosfato redutase	Câncer de mama; câncer; vírus <i>Herpes Simplex</i> (HSV); vírus da imunodeficiência humana doença [HIV]; malária; câncer de próstata; retrovírus induzida por doença de imunodeficiência; tumores em geral.	Validado
RPTKERB2	Receptor proteíno tirosino quinase erbB-2	Câncer de mama; câncer; ependimoma; câncer de cólon; câncer de ovário.	Validado
TNF	Fator de Necrose Tumoral alfa	Asma; doenças inflamatórias crônicas; insuficiência cardíaca congestiva; insuficiência cardíaca; hiperimunoglobulinemia D; <i>Diabetes mellitus</i> não insulino-dependente; síndrome de febre periódica; doenças reumáticas; artrite reumatóide; artrite reumatóide; tumor sólido tumores.	Validado
TP	Receptor tipo-periferal benzodiazepina	Angina de peito; doenças auto-imunes; tumores cerebrais; câncer de mama; câncer; câncer colo-retal; demência; melanoma; isquemia do miocárdio; doenças neurodegenerativas; doenças neurológicas; tumor fotodinâmica; fotocitotoxicidade porfirina derivados; infecção viral.	Validado
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial	Câncer de mama; câncer; doença isquêmica do coração; distúrbios da articulação; proliferativa retinopatia; carcinoma de células renais; artrite reumatoide; tumores superficiais de bexiga.	Validado

TTD – base de dados de alvos biológicos (receptores) e compostos químicos ativos (*Therapeutic Target Database*)

* - um receptor é considerado validado no TTD, quando estão disponíveis evidências de que o efeito biológico observado esta diretamente relacionado a sua inibição ou ativação. (Quando o mecanismo associado a um receptor ainda se encontra em estudo, sua situação no TTD permanece como alvo em estudo ou em ensaios clínicos.)

3.3 – Efeito biológico relacionado aos alvos selecionados

3.3.1 – 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato reductoisomerase (1DX5PR)

A identificação de um cloroplasto específico “*aplicoplast*” e do potencial alvo 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato reductoisomerase (1DX5PR) relacionado a este cloroplasto, em diferentes fases do parasita plasmódio, também representa uma alternativa interessante para o tratamento da malária (Ralph, 2001). Foi demonstrado em estudo de validação deste alvo que sua inibição leva a complicações metabólicas graves que causam a morte do parasita (Ralph, 2001).

A função da 1DX5PR é catalisar o rearranjo NADP-dependente e redução da 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato (dxp) em 2-C-metil-D-eritritol 4-fosfato (mep) (Ralph, 2001). Sua inibição resulta em deficiência metabólica grave que leva a morte do parasita em diferentes etapas de vida ou infestação. Apresenta-se como um alvo biológico importante para o tratamento de malária por ser uma via exclusiva de parasitas como o plasmódio.

3.3.2 – Receptor de adenosina A2 (ADA2R) e A2a (ADA2AR)

Encontram-se distribuídos por todo o organismo humano, quatro receptores de adenosina (A1, A2, A2A e A3), que são codificados por genes distintos e desempenham também algumas funções diferentes (Gao, 2007). ADA1R e ADA2R desempenham o papel de reguladores do consumo e fluxo de oxigênio do miocárdio (Peirce, 2001; Hayes, 2003; Haskó, 2008). Também apresentam ampla influência anti-inflamatória por todo o corpo (Peirce, 2001; Hayes, 2003; Haskó, 2008). ADA1R e ADA2R são os principais responsáveis pelos efeitos centrais da adenosina no organismo em geral, e regulam a liberação de neurotransmissores como a dopamina e glutamato no cérebro (Fuxe, 2008, Ciruela, 2010). No âmbito da ação neurofisiológica dos receptores de adenosina A1 e A2a, a inibição da neurotransmissão do glutamato tem sido amplamente estudada em várias regiões do cérebro (Ciruela, 2010). Esta inibição pode ser consequência da ativação pré-sináptica que por sua vez leva a um efeito inibitório direto das subunidades β e γ da proteína G nos canais de Ca^{2+} (Kimura, 2003; Moore, 2003). Além do efeito anti-inflamatório, a inibição da neurotransmissão possibilita uma via de desenvolvimento de novos fármacos ativos em algumas doenças relacionadas ao sistema nervoso central e lesões isquêmicas.

O ADA2R está envolvido com o potencial analgésico (Sundaram, 2003), asma (Hayes, 2003), arritmias cardíacas (Hayes, 2003; Dhalla, 2003), ileíte crônica [doença de Crohn ou inflamação crônica que afeta a mucosa intestinal (Dong, 2001; Dhalla, 2003)], inflamação (Hayes, 2003, Dhalla, 2003), doença inflamatória do intestino (Peirce, 2001), resistência à insulina (Dong, 2001), diabetes mellitus não insulino-dependente (Dong, 2001), dor (Sundaram, 2003), insuficiência renal (Hayes, 2003), recuperação de lesões cerebrais (Sundaram, 2003; Chem, 2003; Luty, 2003), depressão (El Yacoubi, 2001; Hayes, 2003), discinesia (Dhalla, 2003), isquemia lesões de reperfusão (Monopoli, 1998; Dong, 2001), doenças neurodegenerativas (Luty, 2003; Chem, 2003), distúrbios neuropsiquiátricos (Matsubara, 2002; Luty, 2003), retinopatia (Luty, 2003), doença de Parkinson (Matsubara, 2002; Chem, 2003) e doenças renais (Okusa, 2002). O seu interesse em relação a TTPCs está relacionado a inibição dos receptores de adenosina A2 e A2a, promovida pelo extrato etanólico de *Antrodia cinnamomea*, que contém alguns TTPCs como componentes principais (Chang, 2012).

3.3.3 – Adenosina desaminase (ADDEA)

A adenosina desaminase é uma enzima chave no metabolismo de purinas e catalisa a desaminação irreversível da adenosina em inosina. O interesse no uso clínico de inibidores para ADDEA deriva de seu potencial para linfocitotoxicidade específica, imunossupressão e tratamento de neoplasias linfoides. Também é interessante para a potencialização de análogos da adenosina cuja atividade antiviral e antineoplásica é restringida pela desaminação, promovida por ADDEA, para metabólitos inativos (Smyth, 1980).

Acredita-se que a inibição de ADDEA pode alterar a concentração de adenosina especificamente nos locais de inflamação, atenuando a inflamação, com poucos efeitos colaterais (Kuno, 2006). Na infecção por vírus da imunodeficiência humana, verificou-se que a atividade enzimática aumenta progressivamente no soro e as células do sangue, que acompanha a evolução natural da doença. ADDEA exerce um efeito pró-viral durante a replicação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e estimula a liberação das partículas virais por um mecanismo específico (Coi, 2006).

O aumento na sua atividade em diferentes fluidos biológicos (pleural, pericárdico, peritoneal, intra-articulares e fluidos cerebrospinais) tem sido utilizado como um teste de diagnóstico rápido de infecção por tuberculose.

Estudos de distribuição mostraram que, embora a enzima seja detectável em praticamente todos os tecidos de mamíferos, sua atividade é maior nas células do sistema linfóide, tais como os nódulos linfáticos, baço e timo (Smyth, 1980). A ADDEA é um alvo relacionado ao potencial de TTPCs, relacionado ao potencial anti-inflamatório (Koelzer, 2009), antitumoral (Lu, 2013) e antiviral (Clercq, 2002; Kesel, 2005).

3.3.4 – Metionina aminopeptidase 2 (APM2) e Aminopeptidase N (APN)

As aminopeptidases são enzimas que hidrolisam seletivamente um resíduo de aminoácido a partir do NH₂-terminal de peptídeos e proteínas. Eles são importantes para o bom funcionamento das células procariotas e eucariotas, mas muitas vezes são os alvos centrais no tratamento de doenças humanas devastadoras como câncer, malária e diabetes (Catalano, 2001). AMP2 é encontrado em todos os organismos e é especialmente importante devido ao seu papel crucial na reparação de tecidos e a degradação de proteínas. Desempenha um papel chave na angiogênese, que é necessária para a progressão de doenças, incluindo tumores sólidos e artrite reumatoide (Catalano, 2001). AMP2 é também o alvo de dois grupos de produtos naturais anti-angiogênicos, ovalicina e fumagilina, e seus análogos.

Aminopeptidase N é uma protease transmembranar presente numa grande variedade de tecidos e tipos de células (endoteliais, epiteliais, fibroblasto, leucócitos), e está envolvida na regulação da angiogênese e expressa em vários tipos de câncer (Catalano, 2001). A baixa regulação de APN está relacionada a doenças inflamatórias e em cânceres (tumores sólidos e hematológicos).

3.3.5 – Araquidonato 5-lipoxigenase (AR5LP)

A inibição do metabolismo do ácido araquidônico pela enzima Araquidonato 5-lipoxigenase reduz a proliferação de células e linhas de células hematopoiéticas, células não hematopoiéticas e de algumas células que sofrem limitada diferenciação através da indução de apoptose celular. Esta característica apresenta-se como uma alternativa para a quimioterapia em vários tipos de tecidos tumorais tais como pulmonar (Anderson, 2000), cervical (Seufferlein, 2002), gastrointestinal (Shimakura, 1992), pâncreas (Ferry, 2000), cânceres urológicos (Matsuyama, 2004), além de apresentar extrema importância no tratamento de leucemia mielóide crônica (Anderson, 1994).

Também é uma alternativa viável frente à síndrome da angústia respiratória em adultos (Turner, 1990); doenças alérgicas (Albert, 2002); rinite alérgica (Shizawa, 1997); diminuição do fluxo coronário e anafilaxia cardíaca antígeno-induzida (Vleeming, 1991); asma (McMillan, 2001); vasoespasma cerebral (Barbosa, 2001); doenças dermatológicas (Zhu, 2000); glomerulonefrite (Albrightson, 1994); doença inflamatória intestinal (Jacobson, 1992); doença inflamatória pulmonar (Jacobson, 1992); dermatite por deficiência de magnésio (Hanada, 1990); nefrose (Shibouta, 1991); osteoartrose (Boileau, 2002); poliartrite (Bailey, 1988); doença de Príon (Stewart, 2001); psoríase (van de Kerkhof, 1996); fibrose pulmonar (Zeldin, 2002); síndrome de Sjogren-Larsson (Willemsen, 2000); colite ulcerativa (Roberts, 1997) e vasoespasma (Yokota, 1987).

3.3.6 – Reguladores de apoptose Bcl-2 (ARBCL2) e Bcl-xl (ARBCLXL)

As enzimas reguladoras de apoptose Bcl2 e Bcl-XL também estão relacionadas a indução de morte celular ou apoptose. Estas regulam a permeação da membrana externa da mitocôndria das células, e sua ação aumenta a permeabilidade desta membrana inibindo a atividade da caspase ou impedindo a liberação de citocromo-C a partir da mitocôndria (Gross, 1999; Youle, 2008).

Há dois grupos principais de proteínas relacionadas a regulação da apoptose celular, as proteínas pró-apoptóticas (Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim e HRK) e as proteínas anti-apoptóticas (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1 e de Mcl-1). Enquanto as anti-apoptóticas regulam a apoptose através do bloqueio da liberação de citocromo-C na mitocôndria, as proteínas pró-apoptóticas aumentam esta liberação (Reed, 1997). O equilíbrio entre as proteínas pro- e anti-apoptóticas é que determina se a apoptose será iniciada (Reed, 1997). A liberação citoplasmática do citocromo-C, promove a ativação da caspase 3 através da formação de um complexo conhecido como apoptossomo (Wong, 2011).

As enzimas reguladoras de apoptose Bcl-2 e Bcl-XL estão relacionadas à permeação da membrana externa da mitocôndria das células. Sua ação aumenta a permeabilidade desta membrana inibindo a atividade da caspase ou impedindo a liberação de citocromo-C a partir da mitocôndria (Youle, 2008; Gross, 1999). Sua função é suprimir a apoptose em uma variedade de células fator-dependentes incluindo células linfo-hematopoiéticas e células neurais. Sua inibição possibilita o controle da permeabilidade da membrana mitocondrial aumentando a efetividade de mecanismos de indução de apoptose de células no processo de divisão celular (Wong, 2011).

Entre as doenças relacionadas aos reguladores de apoptose Bcl-2 e Bcl-XL estão leucemia linfocítica crônica (Schimmer, 2003); câncer de próstata (Symes, 2008); câncer de pulmão (Symes, 2008).

3.3.7 – Receptor Beta-2 adrenérgico (B2AR)

O receptor adrenérgico beta-2 está amplamente distribuído nos tecidos e se encarrega de medir a ação das catecolaminas, diminuir a produção de citocinas e na diferenciação dos queratinócitos (Isseroff, 2007). Os beta-2 agonistas atuam pela ligação a seu receptor beta-2 adrenérgico, um receptor transmembrana que se liga às proteínas G. A ativação do receptor aumenta o AMPc intracelular que, diminuindo o cálcio intracelular, leva ao relaxamento da musculatura lisa.

Os β -2 agonistas são primariamente considerados simplesmente broncodilatadores, mas a estimulação prolongada do receptor influi na inflamação e no remodelamento. A administração de bloqueadores β adrenérgicos promovem a imunocompetência e reduzem o processo metastático (Glasner, 2010). A ativação de receptores β adrenérgicos está relacionado à produção elevada de fatores pró-angiogênicos, maior incidência de metástases linfonodais e progressão tumoral (Park, 2010; Calderón, 2011).

3.3.8 – B-Raf proteino quinase (BRAFOSTK)

Mutações ativadoras no gene BRAF estão presentes em uma grande porcentagem de tumores malignos em humanos (Mercer, 2003). Esta observação tem sido feita em cerca de um terço dos melanomas e cânceres pancreáticos (Mercer, 2003).

Mutações ativadoras do BRAFOSTK são encontradas em mais de 70% dos melanomas humanos (Hingorani, 2003; Calhoun, 2003). A supressão da expressão de BRAFOSTK promove a estagnação do crescimento e apoptose seletiva em melanoma. Portanto, representa um alvo interessante no tratamento da maioria dos melanomas que abrigam a mutação.

3.3.9 – Anidrase Carbônica II (CA2)

A acidificação do meio extracelular de tumores malignos é um estímulo que aumenta o comportamento invasivo das células cancerosas (Schwartz, 2002; Nógradi, 1998; Parkkila,

2000). Em tecidos normais e tumorais, a produção de ácido é catalisada pela anidrase carbônica II, porém, estudos mostram que a CA2 é expressa em células cancerosas renais e do pâncreas, contribuindo para a invasividade (crescimento do tumor e da vascularização ao seu redor), pelo menos *in vitro*, nestas regiões (Nógradi, 1998; Schwartz, 2002; Haapasalo, 2007).

Inibidores da CA2 possibilitam a redução do estímulo à angiogênese e com isso a menor invasividade do tecido tumoral (Nógradi, 1998; Schwartz, 2002).

3.3.10 – Ciclo-oxigenase 1 (Prostaglandina G/H sintase 1 - PGHS1) e Ciclo-oxigenase 2 (Prostaglandina G/H sintase 2 – PGHS2)

Prostaglandinas são formadas a partir do ácido araquidônico pela ação da ciclo-oxigenase. Existem duas formas relacionadas à ciclo-oxigenase identificadas como COX-1 (PGHS1) e COX-2 (PGHS2), que diferem em sua distribuição e suas funções fisiológicas (Dannhardt, 2001).

Também conhecida por prostaglandina H2 sintase ou prostaglandina sintase, a COX-2 (PGHS2) está relacionada diretamente ao tratamento de câncer (Dubois, 1998; Dannhardt, 2001) e doenças cardiovasculares e inflamatórias (Williams, 1999).

Enquanto COX-1 (PGHS1) é expressa por todo o corpo e executa funções homeostáticas, tais como a manutenção da mucosa gástrica normal, influência no fluxo sanguíneo renal e na agregação plaquetária, COX-2 (PGHS2) expressa resposta à inflamação, estímulos fisiológicos, fator de crescimento de tecido endotelial (angiogênese) e mediadores da dor. Os efeitos anti-inflamatório e analgésico são baseados na inibição da COX-2 (PGHS2), mas a toxicidade gastrointestinal é resultado da inibição concomitante de COX-1 (PGHS1) (Dubois, 1998; Dannhardt, 2001). A inibição seletiva de PGHS2 representa uma atraente alternativa no tratamento da artrite reumatóide, osteoartrite, processos inflamatórios, além da inibição da angiogênese, possibilitando uma alternativa no tratamento do câncer (Dubois, 1998; Dannhardt, 2001).

3.3.11 – Citocromo P450 19A1 (CP450-19A1)

Os mecanismos pelos quais a inibição do citocromo P450 19A1 (também conhecido como prostaglandina J2 ou CP450 aromatase) possibilita a morte e inibição de células tumorais, mas sua função ainda é mal compreendida (Recanatini, 2001; Winnett, 2003). No

entanto, CP450-19 é um alvo de interesse farmacológico para o tratamento de câncer de mama (Recanatini, 2001).

3.3.12 – Ácido Delta-aminolevulínico desidratase (DAAD)

A enzima ácido δ -aminolevulínico desidratase, também conhecida como sintetase de porfobilinogênio, catalisa a condensação de duas moléculas de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) em porfobilinogênio como o primeiro passo comum na via de biossíntese de porfirina (Kelada, 2001). Esta enzima tem sido proposta como um alvo terapêutico em uma variedade de agentes patogênicos humanos como *Plasmodio falciparum* e α -proteobactéria de nematoides filariais (*Wolbachia endobacteria* - agentes causadores da filariose linfática e oncocercose) (Dhanasekaran, 2003).

3.3.13 – Dihidropteroato sintase (DHPS)

Dihidropteroato sintase (DHPS) catalisa a conversão de PABA (para-aminobenzoato) em dihidropteroato, um passo chave na síntese de folato (Triglia, 1994; Curtis, 1998). Folato é necessário para a célula sintetizar os ácidos nucleicos (ácidos nucleicos são blocos de construção essenciais de DNA e RNA), e na sua ausência, a célula torna-se incapaz de se dividir (Brooks, 1994; Curtis, 1998). A maioria dos microrganismos deve sintetizar ácido fólico porque não têm o sistema de transporte ativo de células, que permite estes organismos usar o folato obtido na dieta (Curtis, 1998; TRIGLIA, 1994). DHPS não é expresso na maioria dos eucariotas incluindo seres humanos, e torna-se uma via complementar na inibição do folato em *Tripanossoma* e *Leishmania*, e a principal via desta inibição em plasmódios (TRIGLIA, 1994). Assim, é um alvo interessante também no tratamento de malária (Brooks, 1994).

3.3.14 – Dihidrofolato Redutase (DHRED)

Dihidrofolato redutase (DHRED) é um importante alvo terapêutico para o tratamento de câncer e doenças microbianas (Bello, 1994; Robello, 1997). O mecanismo mais comum para inibição de protozoários como *tripanossoma* (Beck, 1990; Nare, 1997; Zuccotto, 1999; Zuccotto, 2001; Chowdhury, 2002), *Leishmania* (Beck, 1990; Nare, 1997; Zuccotto, 1999; Chowdhury, 2002) e *plasmódio* (Rastelli, 2003) em todas as formas e etapas de contaminação

é a ação inibitória da enzima dihidrofolato redutase (DHRED), que é responsável pela redução do folato em dihidrofolato (DHF) e tetrahidrofolato (THF) que são fundamentais para a formação do ácido timidílico, essencial para síntese de DNA.

Fármacos antifolato também são empregadas em quimioterapia de câncer e no tratamento de inflamação e de infecções bacterianas e parasitárias.

3.3.15 – DNA(citosina-5) metiltransferase (DNAC5M)

DNA (citosina-5)-metiltransferase catalisa a transferência de um grupo de metila para posição 5 da citosina em sequências específicas de DNA, a partir de S-adenosil-metionina (Sun, 1997; Michal, 2006). A metilação da citosina conduz a omissão de genes associados ao controle da progressão do câncer (Sun, 1997; Michal, 2006). A inibição da DNA metiltransferase possibilita, em alguns casos, até a reativação dos genes omitidos (Sun, 1997). A formação de tecido tumoral pode se dar por metilação em regiões específicas do DNA genômico. A metilação de vários genes supressores de tumor pode limitar o controle de crescimento do tecido (Michal, 2006).

3.3.16 – DNA Topoisomerase I (DNATOPO1) e DNA Topoisomerase II (DNATOPO2)

DNA topoisomerase I e II são enzimas que desempenham importante papel nos processo de replicação e empacotamento de DNA (Hsiang, 1988; Giovanella, 1989). DNATOP I catalisa a quebra, independente de ATP, de uma das duas fitas de DNA, seguida pela passagem da fita não quebrada através da quebra, e reajuntamento da fita quebrada (Hsiang, 1988).

DNATOPO2 tem a mesma função de DNATOPO1, porém, produz quebras nas duas cadeias do DNA ao mesmo tempo. Ela quebra as duas cadeias de DNA e pode introduzir ou retirar superespirais, duas de cada vez, em um mecanismo que é dependente de ATP. A função das enzimas é cortar as cadeias de DNA, passar a cadeia através do corte para promover relaxação e selar a quebra com a cadeia para restaurar a ligação fosfodiéster. Topoisomerase I pode relaxar superespiralamentos positivos e negativos no DNA (Hsiang, 1988; Giovanella, 1989).

A inibição de DNATOPO1 e/ou DNATOPO2 possibilita uma desordem que leva a falha do processo de divisão celular e a morte da célula durante o processo de mitose. Esta

indução de apoptose (morte celular) é uma alternativa atraente para o controle de células de crescimento rápido e desordenado como é o caso de células tumorais (Pommier, 1993), além, de induzir a morte de gametócitos de fase I e II de alguns parasitas como *Plasmodium falciparum* (CHAVALITSHEWINKOON, 2000).

3.3.17 –Dihidroorotato desidrogenase mitocondrial (DOM)

A inibição de DOM possibilita uma alternativa para o tratamento do câncer (DeFrees, 1998) e de doenças inflamatórias (Mangold, 1999) e infecciosas (Marcinkeviciene, 2000), câncer e protozoários como leishmaniose (DeFrees, 1998), tripanossomas (DeFrees, 1998; Marcinkeviciene, 2000) e plasmódios (Krungskrai, 1992; DeFrees, 1998; Marcinkeviciene, 2000). Dihidroorotato desidrogenase é uma enzima que catalisa a quarta etapa na biossíntese de pirimidina. DOM catalisa a conversão de dihidroorotato para orotato que é um passo necessário para a biossíntese de uridina monofosfato (UMP). A deficiência em UMP ativa a expressão da proteína p53 que leva à interrupção da divisão celular (DeFrees, 1998). A deficiência de UMP leva à inibição da proliferação de protozoários, de atividade inflamatória e infecciosa e de células de crescimento rápido (como é o caso das células tumorais) (Krungskrai, 1992).

3.3.18 – Glutamato desidrogenase (GD)

Enzimas responsáveis por mecanismos de redox, baseados em tiol, desempenham um papel fundamental no sucesso e sobrevivência de protozoários parasitas como *Plasmodium falciparum* (Müller, 2003). Nestes parasitas, glutamato desidrogenase tem demonstrado ser essencial para este parasita da malária (Jarzyna, 1997). A enzima glutamato desidrogenase está presente na maioria dos microrganismos e nas mitocôndrias dos eucariotos. São exigidos para a síntese de ureia, que converte glutamato a α -cetoglutarato, e vice-versa (Lightfoot, 2007).

3.3.19 – Glutathione S-transferase (GST)

Glutathione S-transferases (GSTs), são as principais enzimas envolvidas no metabolismo de isotiocianato, e catalisam a conjugação de glutathione com isotiocianatos, dando origem, na maioria dos casos, em metabólitos menos reativos que são mais facilmente excretados pela urina (Yang, 2010).

GSTs permitem a funcionalização quimio- e regioseletiva de um único grupo tiol de cisteína na presença de outros resíduos de cisteína não protegidos e grupos funcionais reativos na mesma cadeia polipeptídica. Por ser uma enzima que protege as células da morte e desintoxica células cancerosas de agentes quimio-terapêuticos, sua inibição aumenta a efetividade dos tratamentos e é um importante alvo no tratamento de câncer (Li, 2012).

3.3.20 – HIV integrase (HIVINTEG); HIV protease (HIVPROTE) e HIV transcriptase reversa (HIVRTRANS)

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus que provoca a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Até o momento, não existe nenhuma cura definitiva para a AIDS, embora medicamentos anti-retrovirais potentes melhoraram a gestão da doença (Agrawal, 2012). As três enzimas essenciais para a replicação do HIV são a HIV Integrase (HIVINTEG), transcriptase reversa de HIV (HIVRTRANS) e a HIV protease (HIVPROTE).

HIVINTEG executa duas funções relacionadas com a inserção do genoma viral no DNA do hospedeiro. Na sua primeira função, conhecida como processo 3', cliva especificamente um dinucleótido do cDNA viral. Sua segunda função, conhecida como transferência de cadeia, ocorre após a translocação para o núcleo, em que o HIVINTEG utiliza a hidroxila terminal para integrar o DNA viral no genoma do hospedeiro (Agrawal, 2012).

O vírus HIV expressa suas proteínas em uma cadeia polipeptídica única composta de diversas proteínas diferentes unidas, e depois utiliza a HIV protease (HIVPROTE) para clivar a cadeia única em pontos específicos, liberando as diversas proteínas. A inibição de HIVPROTE, está relacionada a infestação das células de defesa do sistema imune pelo vírus HIV (Cunico, 2008; Eissenstat, 2012).

O vírus HIV infecta, principalmente, as células contendo a molécula CD4 em suas superfícies, como as células importantes para o sistema imune como linfócitos T-auxiliares e macrófagos. Uma vez ocorrida esta infecção, a parte interior do vírus, composta pelo RNA e

algumas enzimas importantes, é absorvida pela célula humana e a enzima viral denominada transcriptase reversa recodifica o material genético do HIV (HIVRTRANS), convertendo-o de RNA para DNA (Cunico, 2008).

Estes alvos estão envolvidos no processo de infestação do vírus HIV em células de defesa do organismo humano e a inibição de qualquer um, possibilita uma alternativa no tratamento desta doença viral que mais mata no mundo hoje (Cunico, 2008).

3.3.21 – Ribonucleosídeo difosfato redutase (RNDR)

A ribonucleosídeo difosfato redutase (RNDR) catalisa o passo limitante da velocidade na produção de desoxi-ribonucleosídeos necessários para a síntese de DNA (Elledge, 1992). Esta enzima é composta por duas subunidades diferentes, R1, a subunidade grande contendo os sítios reguladores alostéricos, e R2, a pequena subunidade contendo um centro de ferro binuclear e um radical livre tirosil (Elledge, 1992). A regulação de RNDR promove os processos de reparo na replicação do DNA, e sua inibição esta relacionada a inibição do ciclo mitótico (Elledge, 1992).

3.3.22 – Receptor proteína tirosina quinase erbB-2 (RPTKERB2)

As proteínas tirosino cinases são responsáveis pela transferência do grupo fosfato do trifosfato de adenosina (ATP) a grupos hidroxila de resíduos de tirosina (a grupos e substratos protéicos). Dessa forma, as proteínas tirosina quinase (PTKs) são responsáveis pela fosforilação e, conseqüente, modulação da atividade enzimática. Essa ação cria sítios de ligação para o recrutamento de proteínas sinalizadoras e deflagração de uma série de eventos fisiológicos importantes. Essas proteínas possuem um papel central na transdução do sinal, agindo como um ponto de apoio em uma rede complexa de moléculas sinalizadoras interdependentes que afetam a transcrição gênica no núcleo, estando relacionadas a processos fundamentais, como o ciclo celular, a proliferação, diferenciação, mobilidade e a sobrevivência ou morte celular (Avila, 2010).

O receptor proteína tirosina quinase erbB-2 (RPTKERB2) promove o crescimento do tumor e a sobrevivência de uma variedade de tumores epiteliais, e sua expressão em alguns tumores o torna um alvo terapêutico atrativo em quimioterapia de câncer (Boivin, 2013). RPTKERB2 contém vários sítios de fosforilação e auto fosforilação de resíduos de tirosina específicos dentro dos domínios catalíticos de quinases (Avila, 2010).

3.3.23 – Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)

TNF- α é responsável por promover a resposta imune e a inflamatória por meio do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção, além de ativá-los (Bondeson, 2001).

Estratégias terapêuticas que visam neutralizar a importante citocina pró-inflamatória TNF- α , ganharam proeminência considerável na terapia de doenças inflamatórias crônicas, artrite reumatóide e câncer. A inibição da TNF- α também é uma opção muito atraente no tratamento de artrite reumatóide resistente a outras vias de tratamento (Szlosarek, 2003; Bondeson, 2001).

Fator de necrose tumoral alfa (TNF) tem papel importante na imunidade celular e, influência na indução de apoptose e sobrevivência celular (Szlosarek, 2003).

A ação de quimioterápicos inibidores de TNF- α possibilita também inibição de vias inflamatórias que aumentam tumorigênese (Szlosarek, 2003).

Existem evidências convincentes de que, sob condições específicas, TNF- α é um promotor do tumor e ajuda a produzir os efeitos tóxicos associados a terapias convencionais de tratamento do câncer (Szlosarek, 2003).

3.3.24 – Receptor de benzodiazepínicos tipo-periférico (translocador de proteína) (TP)

TP é um componente crítico para a permeabilidade do poro da membrana externa da mitocôndria (PBR), um complexo multiproteico localizado no local de contato entre o interior e o exterior das membranas mitocondriais (Galiegue, 2003). Assim, TP está intimamente envolvida na iniciação e regulação da apoptose. PBR está amplamente distribuído por todo o corpo e tem sido associado a diversas funções biológicas (Galiegue, 2003). Está envolvido na regulação de apoptose, mas também na regulação da proliferação celular, na estimulação da esteroidogênese, imunomodulação, transporte de porfirina e de regulação de funções mitocondriais (Galiegue, 2003). A inibição de TP está associada ao tratamento de infecções virais (Maaser, 2001; Castedo, 2002) e indução de apoptose em tecidos tumorais (Maaser, 2001).

Os vírus exploram suas células hospedeiras para garantir a própria proliferação e propagação. Para atingir este objetivo, muitos vírus suprimem mecanismos de apoptose celular, evitando assim a morte prematura da célula hospedeira. Com efeito, a apoptose de

células infectadas é considerada como uma defesa contra agentes patogênicos. Em geral, diversos tipos de vírus, como o vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e alguns tipos de células tumorais inibem mecanismos de apoptose celular, atuando sobre o receptor de benzodiazepina de tipo periférico (TP). A inibição de TP possibilita potencializar os agentes antineoplásicos pro-apoptose utilizados no tratamento do câncer e ao mesmo tempo tem a propriedade de favorecer a apoptose de células hospedeiras de agentes virais como a AIDS.

3.3.25 – Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)

O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) desempenha importante papel regulador no desenvolvimento vascular fisiológico, sendo que tanto a diminuição nos seus níveis ou sua ausência quanto o aumento provocam danos na formação vascular sistêmica (Fátima, 2010). É um fator angiogênico amplamente estudado, e em tecidos onde a angiogênese é aumentada sua expressão é consideravelmente alta (Fátima, 2010). A expressão desse fator é regulada por processos transcricionais e pós-transcricionais incluindo o *splicing* alternativo, hipóxia, hormônios, outros fatores angiogênicos e microRNAs (Fátima, 2010).

O Splicing consiste na retirada de partes (chamadas de *introns*) de um mRNA precursor, sendo um dos processos necessários para formar um mRNA maduro funcional (Nowak, 2010).

A inibição de VEGF está relacionada com o tratamento quimioterápico anti-angiogênese, anti-metastático e controle na progressão de câncer (Fátima, 2010).

3.4 – Obtenção dos dados

Utilizando as bases de dados *Therapeutic Target Database* (TTD), *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG), PubMed, ChemSpider e DRUGBANK foram obtidas informações sobre os efeitos biológicos associados a cada alvo e suas referências bibliográficas. Também foram identificadas, nestas bases de dados, as estruturas químicas dos compostos ativos aprovados ou em etapas do processo de desenvolvimento de novo fármaco (ligantes ativos).

Através de busca na base de dados RCSB-PDB (*Protein Data bank*) foram obtidas as estruturas dos alvos biológicos selecionados em arquivos no formato PDB, e as estruturas químicas de alguns compostos ativos (ligantes ativos) associados a estes arquivos.

Foram identificados entre os ligantes, aqueles que apresentavam informação de atividade biológica *in vitro* e/ou *in vivo*. Foram excluídos, do estudo, os íons metálicos e outros que são utilizados apenas na cristalização das estruturas.

Os ligantes excedentes que não apresentavam qualquer informação de atividade foram filtrados utilizando a base de dados *Jena Library of Biological Macromolecules* (JENALIB) que relaciona os resíduos de aminoácido e aminoácidos modificados existentes nos arquivos pdb disponíveis em diferentes bases de dados. Para um grande número de ligantes, sua função e atividade não era relatada de forma clara na base de dados RCSB-PDB, sua atividade teve de ser investigada de forma individual através das bases de dados Drugbank, ChemSpider e literatura científica.

Os resíduos de aminoácido e aminoácidos modificados não foram utilizados no estudo como ligantes ativos.

Os ligantes ativos disponíveis em interação com os alvos em arquivos pdb também foram avaliados no estudo de ancoragem molecular.

As estruturas químicas dos compostos ativos, obtidos nas diferentes bases de dados citadas anteriormente, foram utilizadas na validação dos experimentos de ancoragem molecular para cada alvo neste estudo. Esta seleção dos dados (arquivos de estrutura química de alvos e ligantes ativos) possibilita um maior refinamento mesmo em alvos que apresentam número elevado de arquivos cristalográficos em interação com ligantes, o que aumenta a precisão na identificação do sítio de ligação.

Na preparação dos alvos para o estudo de ancoragem molecular foram utilizados apenas arquivos pdb obtidos por cristalografia de difração de raios-X ou por ressonância magnética nuclear (RMN) que possuíam informações referentes a interação com outros compostos orgânicos (ligantes). Estes arquivos são importantes, pois possibilitam o alinhamento dos contatos alvo-ligante e sua classificação para identificação dos arquivos pdb que podem ser utilizados nos estudos de ancoragem molecular. Arquivos pdb que não se apresentavam em interação com ligantes ativos foram eliminados do estudo.

A seleção dos dados foi realizada com objetivo de moldar uma estrutura de testes para triagem e experimentos posteriores de bancos de dados de novos TTPCs isolados de compostos naturais, além de auxiliar no planejamento de preparação e síntese de novos derivados TTPCs.

4 – Parte experimental

4.1 – Ancoragem molecular inversa - Estudos de triagem virtual com foco na estrutura química do sítio ativo dos alvos biológicos

4.1.1 – Preparação dos arquivos de entrada

O levantamento dos arquivos pdb com as estruturas químicas dos alvos selecionados e dos fármacos e compostos ativos, foi realizado em bases de dados que disponibilizam estas informações de forma atualizada na web (Ver Item 3.4, página 40).

Foram selecionados apenas ligantes (compostos químicos) ativos aos alvos estudados, eliminando arquivos, contendo a estrutura de complexos que não apresentavam ligantes ativos ou o ligante ativo era outra proteína e/ou fragmento de proteína. Estes ligantes foram eliminados, pois, não são compatíveis com o foco em pequenas moléculas dado ao trabalho.

Foi utilizado o programa *Nequim Contact System* (NCS) para automatizar o processo de alinhamento das sequências de aminoácidos dos arquivos pdb utilizados, para cálculo dos contatos dos ligantes ativos nestes arquivos e para realizar a classificação dos contatos para seleção dos arquivos utilizados na ancoragem molecular.

O *software* NCS automatiza o processo de geração e alinhamento de *fingerprints* de contatos de complexos ligante-alvo em estruturas cristalográficas e provê interface gráfica que possibilita a manipulação e classificação dos mesmos por análise hierárquica de agrupamentos (contatos) [*Hierarchical Cluster Analysis* (HCA)].

Foram utilizados os programas NCS e *Multi experiment Viewer* (MeV) na confecção dos mapas para alinhamento dos *fingerprints* de contato, eliminando de forma manual os relacionados a contatos com compostos inativos (filtrados através das informações da base de dados *Drugbank*) ou *fingerprints* de contato de ligantes que não apresentavam interação com o sítio de ligação. Em alguns casos, *fingerprints* de contato de ligantes ativos que não se encontravam em interação na região do sítio de ligação das macromoléculas estudadas, também necessitaram ser identificados e eliminados manualmente. Esta eliminação foi realizada de forma manual no NCS ou no MeV, após análise gráfica com o auxílio do *software* Rasmol (www.rasmol.org). O *software* Rasmol é uma ferramenta gráfica simples utilizada apenas para visualização de estruturas químicas em diferentes extensões.

A etapa de análise de dados para preparação dos alvos e dos ligantes, e a etapa de avaliação dos resultados finais, também foram realizadas de forma manual, e sob avaliação do pesquisador.

4.1.1.1 – Preparação dos Receptores (alvos)

A identificação e o mapeamento do sítio ativo na estrutura do alvo biológico é o principal objetivo na preparação para a triagem virtual por ancoragem molecular. Utilizando o programa NCS foi obtido o alinhamento das sequências de aminoácidos das macromoléculas alvo e calculados perfis de contato, denominados como *fingerprints* de contato que foram utilizados na seleção dos sítios ativos. A abordagem de análise simultânea de centenas de complexos ligante-alvo codificados em sequências de aminoácidos torna ágil a análise de informação em grande escala para determinação do sítio de ligação.

O *software* NCS, foi construído no Núcleo de Estudos em Quimioinformática (NEQUIM) e realiza de forma automatizada o alinhamento das sequências de aminoácidos dos arquivos pdb utilizando o *software* LPC que também realiza o cálculo dos contatos com ligantes ativos disponíveis nos arquivos pdb estudados.

O *software Ligand Pocket Contacts* (LPC) calcula as distâncias entre os átomos, a superfície de contato entre os mesmos e prevê o tipo de interação entre as moléculas participantes da interação e dispõe na forma de *fingerprints de contato* (Sobolev, 1999).

O *fingerprint* de contato gerado apresenta seis bits para cada aminoácido. Estes *bits* correspondem à ocorrência de contato via cadeia lateral, ligação de hidrogênio, contato hidrofóbico, contato aromático e contato desestabilizante. Através da Figura 4.1 (página 44) é exemplificada a sequência de informações dispostas nos *fingerprints* de contato.

Os *fingerprints* de contato apresentam uma grande vantagem pois possibilitam a análise e identificação das regiões relacionadas aos sítios de ligação sem a necessidade de análise gráfica que apresenta maior custo computacional e de tempo do operador. Os *fingerprints* de contato possibilitam o ordenamento e classificação de grande número de arquivos pdb que são agrupados ou utilizados em outras análises.

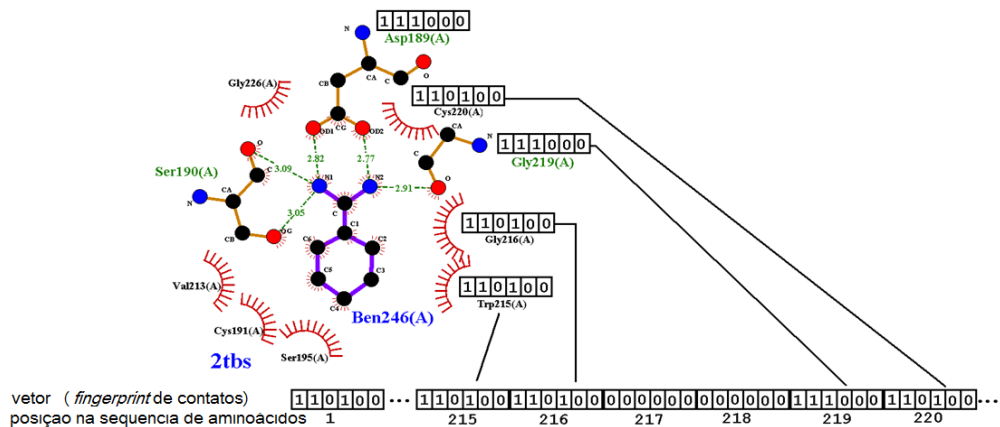


Figura 4.1 – Sequenciamento de informações dispostas nos fingerprints de contato (Manual do software NCS)

Os complexos ligante-alvo utilizados na construção dos *fingerprints* de contato são modelos de estruturas químicas obtidas com o auxílio da ressonância magnética nuclear ou cristalografia por difração de raios-X. Foram considerados como ligantes ativos somente os compostos químicos comprovadamente ativos frente aos alvos estudados ou em casos restritos são incluídos compostos que participam da reação promovida pelo receptor como é o caso, por exemplo, de ATP e NADP em mecanismos ATP ou NADP dependentes

O NCS utiliza o *software* ClustalX para realizar múltiplos alinhamentos dos *fingerprints* de contatos, utilizando modelo estatístico de análise hierárquica de agrupamentos (contatos) (HCA) para separar em grupos de acordo com o perfil de interação dos pares ligante-alvo e da métrica matemática utilizada (Thompson, 1997; José, 2010).

Para realizar classificação dos *fingerprints* de contato, foi utilizada a análise hierárquica de agrupamentos (HCA) resultando em um dendograma que os agrupa por similaridade dos contatos utilizando como métrica a distância Euclidiana. Esta métrica foi utilizada por apresentar simplicidade de aplicação e melhores resultados na classificação de menor número de grupos. Na Equação 1 é apresentada a forma simplificada de estimação da distância Euclidiana, para pontos n-dimensionais (Montgomery, 2011).

Equação 4.1 – Estimação da distância Euclidiana para pontos n-dimensionais.

$$DE = \sqrt{\sum_{i=1}^n (p_i - q_i)^2}$$

Onde: p_1, p_2, \dots, p_n e q_1, q_2, \dots, q_n são pontos e DE é a dist. Euclidiana entre eles.

Esta classificação possibilita identificar perfis diferentes de interação de ligantes ativos com o mesmo receptor e facilita selecionar arquivos pdb representativos de cada perfil,

para a construção de modelos de sítio de ligação denominados “protomol” que serão utilizados na ancoragem molecular de um mesmo receptor, através do *software* Surfex (Jain, 2007).

Após o alinhamento dos *fingerprints* de contato, foi realizada, através dos *softwares* NCS ou MeV4.1.1, a análise gráfica do alinhamento e classificação dos *fingerprints* de contato em grupos de similaridade (*clusters*). Foram selecionados de 4 a 15 arquivos, de acordo com o número de estruturas ligante-alvo disponíveis em arquivos PDB, para a geração dos modelos protomol dos sítios de ligação para a ancoragem molecular de cada alvo biológico estudado. Para cada arquivo pdb estudado para um mesmo alvo foi gerado um protomol que corresponde a região do sítio de interação ligante-alvo. Foram utilizadas as configurações “default” do *software* Surfex, onde o parâmetro “*proto_thresh*” é configurado como 0.2 e “*proto_bloat*” configurado como zero (Holt, 2008). *Proto_thresh* determina o quão longe o protomol se estende para dentro da concavidade do sítio de ligação, enquanto que o parâmetro “*proto_bloat*” representa o quão longe o protomol se estende para fora da concavidade do sítio de ligação (Holt, 2008).

O algoritmo Surfex-Dock aplica um método empírico de pontuação (Hammerhead) para gerar protomol com base na região de interação ligante-alvo (ligantes ativos) de cada um dos arquivos selecionados para um mesmo alvo. O protomol é o resultado do mapeamento das regiões favoráveis para interação com sondas moleculares específicas (resíduos de aminoácidos importantes na superfície dos sítios ativos). A ancoragem molecular foi realizada para todos os modelos protomol gerados para cada alvo selecionado frente a todos os compostos descritos no projeto e também para os compostos ativos descritos nas bases de dados apresentadas e utilizados na classificação dos contatos. Um referência sobre a abordagem de ancoragem molecular utilizada neste trabalho está disponível na página 167 (Anexo 1).

Foram avaliadas diversas substâncias reconhecidamente ativas frente aos alvos estudados e os índices de afinidade observados foram comparados com os resultados obtidos para cada um dos TTPCs friedelanos e lupanos estudados.

Na Figura 4.2 (página 46) é apresentado um modelo de mapa de contatos obtido pelo *software* NCS. Na Figura 4.3 (página 46) foi apresentada uma descrição necessária à identificação dos pares ligante-alvo avaliados através da análise hierárquica de agrupamentos (contatos) apresentada nos mapas de contato disponíveis no material adicional.

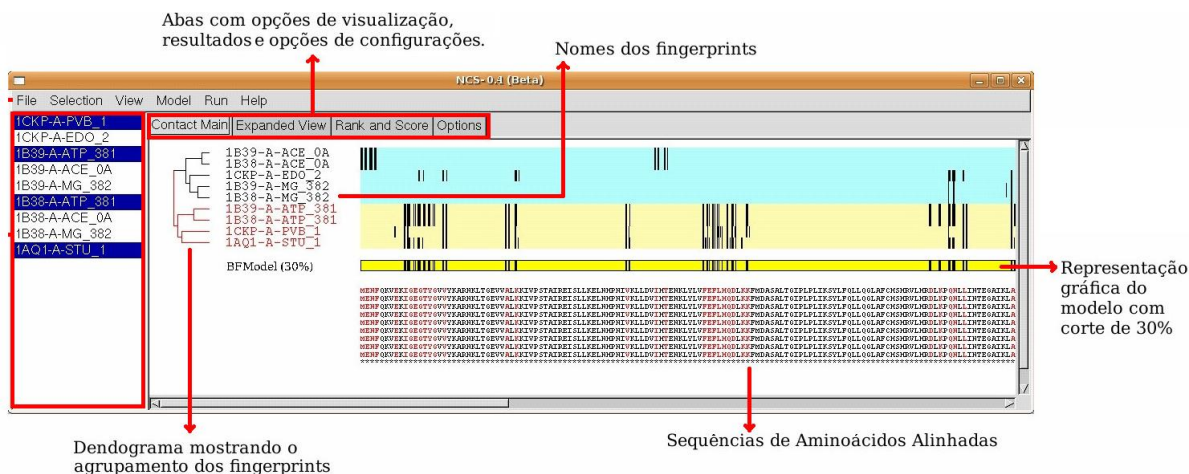


Figura 4.2 – Modelo de mapa de contatos da análise hierárquica de agrupamentos (HCA) de contato obtido pelo *software* NCS (Fonte: manual do NCS).

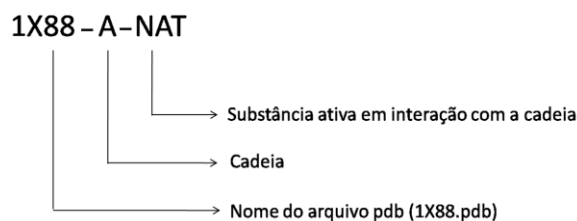


Figura 4.3 – Representação, no mapa de contatos, do arquivo pdb e ligantes utilizados na análise hierárquica de agrupamentos (contatos) (HCA) pelo *software* NCS.

Um roteiro de preparação dos arquivos dos alvos até a geração dos modelos protomol é apresentado abaixo:

- ✓ Remoção das moléculas de água e íons (SO_4^{2-} e íons metálicos) existentes nos arquivos.
- ✓ Remoção do ligante ativo de cada arquivo.
- ✓ Adição dos hidrogênios (a representação nos arquivos pdb não apresentam os átomos de hidrogênio).
- ✓ Cálculo das cargas para os diferentes átomos na estrutura da molécula (utilizando o *software* Molcharge).
- ✓ Geração do arquivo protomol (tendo como referência as interações ligante-alvo já existentes no arquivo cristalográfico) para realização da ancoragem molecular.

4.1.1.2 – Preparação dos ligantes

Foram preparadas as estruturas tridimensionais para os derivados friedelanos (Figura 4.4, pág. 48) e lupanos (Figura 4.5, pág. 49), assim como as estruturas tridimensionais para os

ligantes ativos das estruturas cristalográficas utilizadas no alinhamento dos contatos e indicadas no *Therapeutic target database* (TTD) para os alvos estudados (fármacos, inibidores, antagonistas, agonistas). Foram gerados, com o auxílio do *software* Omega da empresa OpenEye, os possíveis tautômeros e diferentes estados de protonação dos ligantes (máximo 300 estruturas) (Kirchmair, 2006). A ancoragem conjunta de possíveis tautômeros e da estrutura em diferentes estados de protonação (protômeros) é uma abordagem que possibilita incorporar maior variabilidade química na dinâmica molecular e tem apresentado bons resultados em ancoragem molecular (Totrov, 2008; Milletti, 2009). Através desta ferramenta foi eleita uma conformação representante de menos energia para cada um dos possíveis tautômeros e protômeros indicados.

O cálculo da carga para cada conformação selecionada para um mesmo ligante, foi realizado através da ferramenta Molcharge do pacote Quacpac da empresa openEye. O protocolo utilizado no cálculo de carga foi o AM1-BCC do método AM1-BCCSYN (Quacpac, 2004). O mesmo roteiro de preparação foi utilizado para os arquivos dos ligantes ativos das bases de dados RCSB-PDB e TTD para preparação de uma base de ligantes para tratar os resultados obtidos para os TTPCs através de uma análise robusta dos dados. Todos os ligantes da base de ligantes foram ancorados em todos os alvos disponíveis na base de alvos. Os resultados obtidos dos ligantes ativos em seus alvos específicos foram utilizados como controle para avaliar a probabilidade de ser ativo de cada um dos TTPCs estudados. Os resultados obtidos dos ligantes da base de ligante em ancoragem com alvos diferentes foram utilizados como resultados de “inativos” para avaliar a probabilidade de ser inativo de cada um dos TTPCs estudados.

Um roteiro de preparação dos arquivos dos ligantes para ancoragem molecular e cálculo de RMSD é apresentado abaixo:

- ✓ Adição dos hidrogênios utilizando o *software* Omega;
- ✓ Geração dos possíveis tautômeros e da estrutura do ligante em diferentes estados de protonação utilizando o *software* Omega;
- ✓ Cálculo das cargas dos diferentes átomos nas estruturas dos ligantes utilizando o *software* Molcharge;

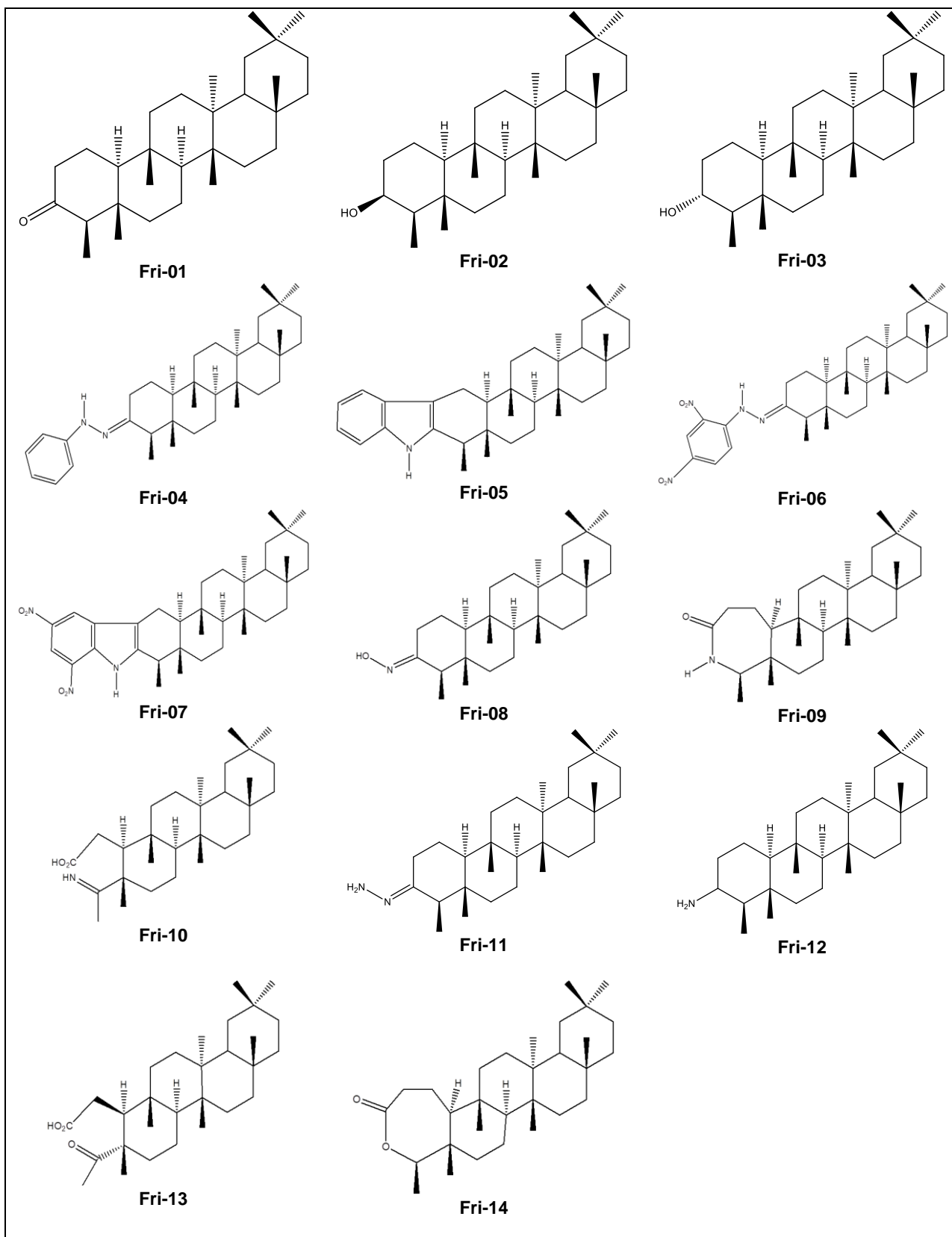


Figura 4.4 – Estrutura química dos friedelanos Fri-01 a Fri-14 estudados.

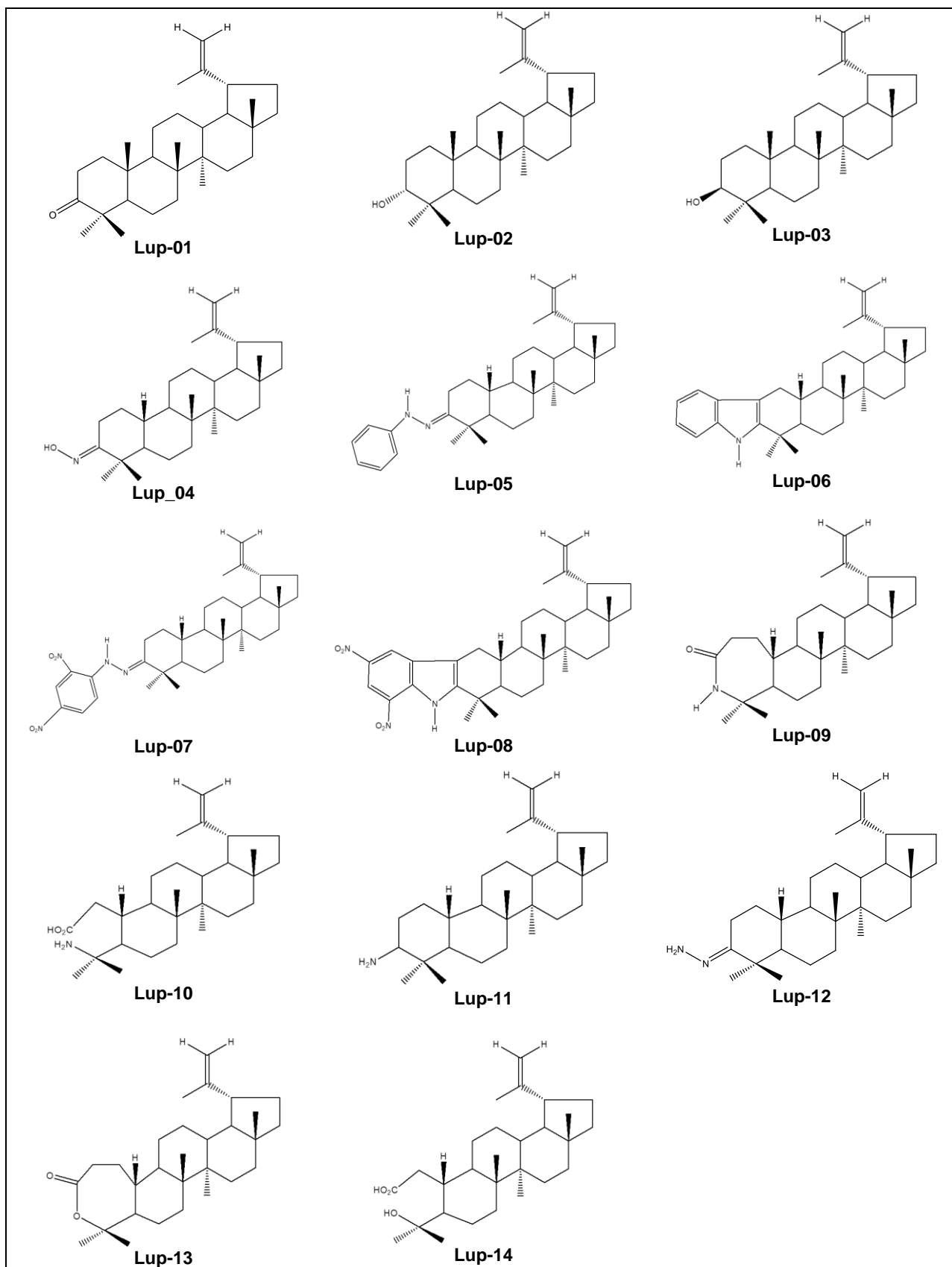


Figura 4.5 – Estrutura química dos lupanos Lup-01 a Lup-14 estudados.

4.1.2 – Automatização no procedimento de ancoragem molecular

A ancoragem molecular dos pares ligante-alvo foi realizada utilizando o *software* Surflex (versão 2.11). A abordagem adotada pelo *software* Surflex, tem foco no melhor encaixe da estrutura química do ligante em diferentes partes de um modelo de sítio de ligação do alvo (protomol). Nesta abordagem, a similaridade e alinhamento de um pequeno fragmento do ligante é verificado em relação ao modelo do sítio de ligação (protomol), enquanto, são avaliadas as possíveis interações estéricas do resto da estrutura química do ligante no alvo (Holt, 2008).

Foram preparados, utilizando o Surflex, modelos do sítio de ligação (protomol) com base na interação do sítio ativo com o ligante ativo. Estes fragmentos chamados de sondas moleculares (CH_4 , $\text{C}=\text{O}$ e $\text{N}-\text{H}$) são utilizadas em um modelo de sítio de ligação para avaliar os efeitos estéricos de repulsão e interação, disposição de grupos aceptores e doadores de próton (ligações de hidrogênio), interações iônicas e covalentes (Holt, 2008). O protomol é composto por um conjunto de fragmentos ou moléculas de sonda, que caracterizam a morfologia da superfície do local de ligação. Um exemplo gráfico de protomol é apresentado na Figura 4.6.

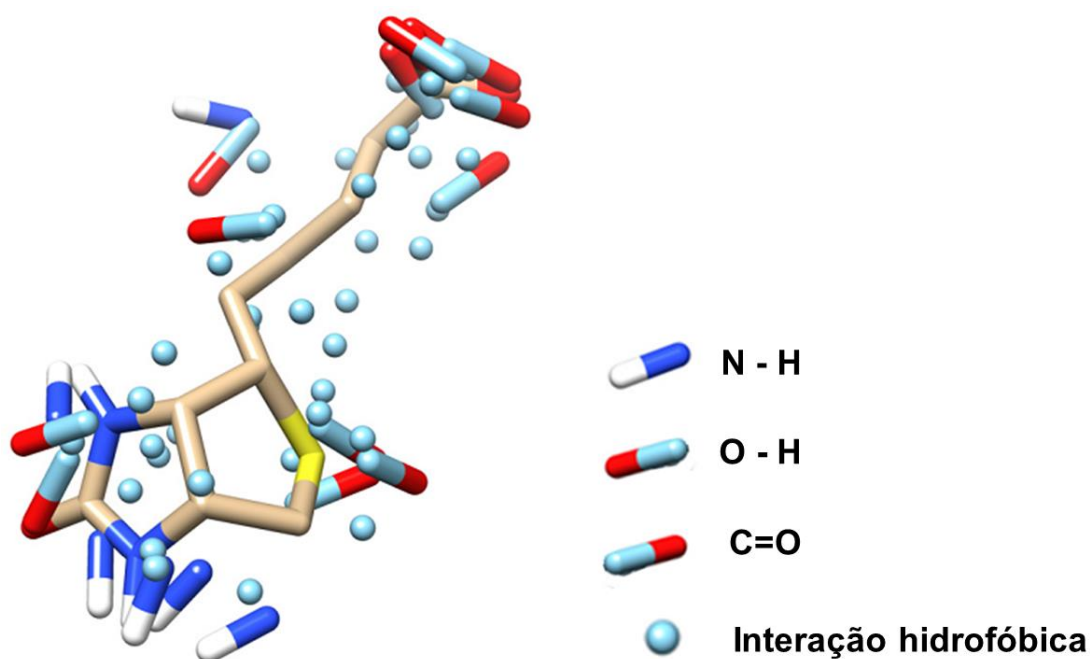


Figura 4.6 - Modelo gráfico da interação ligante-alvo (protomol) para avaliação da interação da estrutura do ligante biotina (vitamina B7) com a proteína streptavidina (Manual Surflex).

No procedimento de ancoragem molecular, são geradas diferentes conformações do ligante, e esta busca conformacional tem como objetivo identificar a conformação mais provável na interação ligante-alvo (conformação que apresenta a menor energia livre de interação). O encaixe dos ligantes é verificado em relação ao seu alinhamento e similaridade na interação com os fragmentos (sondas) do protomol (Holt, 2008). A função de *score* do Surfex é parametrizada a partir de modelos de interação covalentes e não covalentes entre a distância da estrutura dos ligantes e as sondas do alvo dispostos no protomol. Foi utilizado apenas o resultado obtido para a conformação mais provável (Jain, 2003; Jain 2007).

4.1.3 – Tratamento estatístico do procedimento de ancoragem molecular

Os valores obtidos no estudo de ancoragem molecular apresentado no capítulo 5, referem-se ao índice de afinidade (*affinity score*) da conformação mais estável identificada dentre as diferentes conformações, tautômeros e protômeros estudados para um mesmo composto químico.

A classificação dos contatos foi utilizada para incorporar relativa flexibilidade, devido a preferência por perfis de interação ligante-alvo distintos, na seleção de arquivos PDB. Esta abordagem incorpora maior dispersão nos resultados e esta deve ser avaliada, uma vez que mesmo pequenas mudanças de conformação do sítio de ligação podem causar grandes mudanças no índice de afinidade.

Foram eliminados os resultados negativos obtidos, considerando inativo, os compostos com número de resultados positivos menor que 2. Resultados negativos indicam que a conformação assumida pelo sítio ativo do receptor no arquivo pdb não se apresenta adequada para a ancoragem do ligante (composto químico de interesse), e podem ocorrer até mesmo quando se avalia somente compostos ativos ou que apresentam resultados experimentais indicando alta afinidade ao receptor. Ao contrário, o maior resultado na ancoragem ligante-alvo, representa a melhor ou mais provável conformação assumida pela estrutura química do ligante e do sítio de ligação na interação ligante-alvo.

Foram tratados estatisticamente os dados (índice de afinidade) obtidos de arquivos protomol que apresentaram resultados válidos (resultados positivos) para pelo menos 30% dos triterpenos pentacíclicos estudados. Também foi calculado o desvio padrão médio (desvio padrão amostral) dos resultados válidos obtidos para ancoragem molecular de um mesmo par ligante-alvo.

Foi aceito como melhor resultado calculado por Surflex para cada par ligante-alvo, o maior valor de índice de afinidade dentre os resultados válidos obtidos.

A identificação da conformação mais provável é uma componente adicional a estimação da incerteza global do estudo de ancoragem molecular. Esta componente está relacionada a precisão do processo de previsão do índice de afinidade (*affinity score*) para moléculas de estruturas distintas, em condições de precisão intermediária.

Uma das medidas utilizadas nesta avaliação de qualidade dos resultados de ancoragem é o desvio quadrático médio (RMSD) na orientação nos eixos X, Y, Z na posição dos átomos na conformação indicada pela ferramenta como a mais provável e a orientação espacial dos átomos do mesmo ligante definida em arquivo cristalográfico. A superposição da conformação obtida no estudo de ancoragem molecular (processo de busca conformacional) com o existente nas estruturas cristalográficas demonstra o quão próximo do real a previsão se apresenta. Foi calculado o RMSD para os arquivos pdb de estruturas cristalográficas utilizadas no trabalho. Para o cálculo de RMSD foi utilizado o *software* Surflex 2,11, que determina as diferenças entre a conformação ancorada e a estrutura cristalográfica usando a comparação átomo a átomo das duas estruturas. Segundo Holt e colaboradores (2008), valores de RMSD inferiores a 2,5 Å (em angstroms) representam alto grau de superposição e orientação relativa da conformação proposta com a conformação na estrutura cristalográfica (de menor energia). Assim, os resultados foram analisados para avaliar qual o percentual de resultados satisfatórios foi obtido na identificação das conformações mais prováveis (RMSD < 2,5 Å).

A função de score do *software* Surflex classifica as poses (conformações) por um índice de afinidade (*Affinity Score*) que se equivale (é proporcional) ao logaritmo da constante de dissociação (pKd) (Jain, 2003; Hold, 2008).

A capacidade de produzir resultados coerentes, do modelo de ancoragem molecular utilizado, foi avaliada através da comparação e correlação com resultados de testes *in vitro* e *in vivo* disponíveis nas bases de dados BindingDB, PDBind e BindMoad.

Para identificação TTPCs mais promissoras a cada um dos alvos estudados, foi utilizada a classificação dos dados em probabilidade de ser ativo e de ser inativo.

Foram ancorados compostos ativos aos alvos estudados e seus resultados de índice de afinidade foram utilizados na determinação da “probabilidade de ser ativo” (Pa). A probabilidade calculada do TTPC ser ativo (Pa), representa a posição relativa do resultado do mesmo em relação aos resultados de índice de afinidade obtidos para os compostos ativos.

Foram ancorados, todos os compostos existentes no base de ligantes em todos os alvos da base de alvos construída. Os resultados de ligantes não ativos a um determinado alvo, foram utilizados para a determinação da “probabilidade de ser inativo” (Pi) para os TTPCs estudados. A probabilidade calculada de um TTPCs ser inativo (Pi), representa a posição relativa de seu resultado em relação aos resultados de índice de afinidade obtidos para compostos considerados inativos.

Quanto maior for Pa, maior a probabilidade do TTPCs ser ativo. Quanto maior Pi, maior a probabilidade do TTPCs ser inativo. Por exemplo: um TTPC que obteve Pa=0,75, apresentou resultado de índice de afinidade maior que 75% dos compostos ativos estudados. Ao contrário, um TTPC que obteve Pi=0,75, apresentou resultado inferior a 75% dos compostos inativos avaliados.

Os resultados de Pa e Pi foram apresentados na forma de índice, ou seja, divididos pelo nº total de compostos ativos e inativos, respectivamente. Na Figura 4.7 foi apresentado um modelo que exemplifica a comparação da dispersão dos resultados dos compostos ativos e inativos e o processo de decisão.

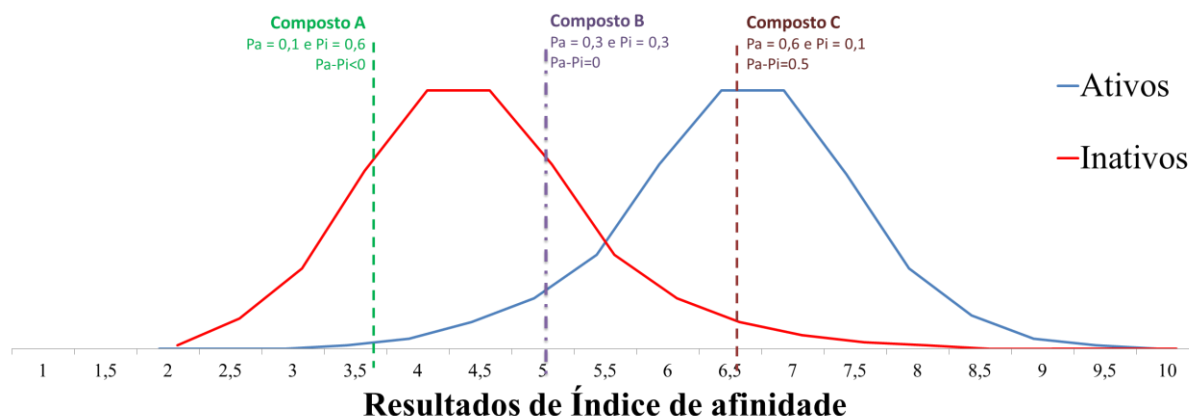


Figura 4.7 – Modelo adotado de análise de dados usando os valores de Pa e Pi.

No modelo apresentado na Figura 4.7, podemos observar que o composto A apresentou índice de afinidade superior a 10% dos compostos ativos e inferior a 60% dos compostos inativos estudados. O composto A apresenta Pa-Pi inferior a zero o que indica a maior probabilidade do composto ser inativo. O composto B apresentou resultado de índice de afinidade superior a 30% dos compostos ativos e inferior a 30% dos compostos inativos, neste caso $Pa-Pi = 0,3 - 0,3 = 0$ indica baixa probabilidade de ser ativo. Analisando os resultados obtidos para o composto C, observamos que ele apresenta índice de afinidade superior a 60% dos compostos ativos e inferior a apenas 10% dos compostos inativos, indicando alta

probabilidade de ser ativo ($P_a - P_i > 0$). Foram avaliados neste trabalho os resultados de P_a e de $P_a - P_i$ obtidos para os compostos TTPCs frente aos alvos estudados.

Esta estratégia de análise se insere nas abordagens de “Big data”, e se apresenta como uma alternativa a dificuldade de correlação entre resultados experimentais e resultados de experimentos *in silico* (Filimonov, 2008; Filimonov, 2014).

A incerteza de precisão dos resultados obtidos pela abordagem *ensemble docking*, utilizando diferentes arquivos protomol para um mesmo alvo estudado, pode ser estimada pelo desvio padrão da média (desvio padrão amostral) de medições repetidas, dividido pela raiz do número de medições realizadas de acordo com a Equação 2 (Montgomery, 2011; Eurachem, 2000). Na Equação 2 é apresentada a equação utilizada na combinação dos dados para obtenção da incerteza relativa desta componente em condições de reprodutibilidade.

Equação 4.2 – Estimativa da incerteza relativa para n medições de cada ligante-alvo.

$$\frac{\sigma_m}{\sqrt{n}}$$

Onde n = número de medições por par ligante-alvo e σ_m representa o desvio padrão médio (desvio padrão amostral) dos resultados para um mesmo par ligante-alvo.

A incerteza expandida do resultado de cada par ligante-alvo foi calculada, através do produto da incerteza relativa e um fator de abrangência igual a 2 (dois) (95% de confiança).

Os resultados de incerteza e de desvio padrão amostral possibilitam análise da dispersão dos resultados válidos e possibilita avaliar a dispersão dos resultados de índice de afinidade obtidos para os diferentes pares ligante-alvo.

4.2 – Estudos de triagem virtual com foco na utilização de Ferramentas Web baseadas na estrutura química dos ligantes ativos

Estas ferramentas utilizam a abordagem conhecida como desenvolvimento de novos fármacos baseado na estrutura química de fármacos já conhecidos (*ligand-based drug Discovery*) e possibilitam a triagem virtual de novos potenciais fármacos baseando-se na comparação das estruturas químicas dos compostos em estudo com estruturas químicas ou perfis gerados a partir da estrutura química de ligantes ativos testados *in vivo* ou *in vitro*, candidatos a novos fármacos e fármacos conhecidos (Koutsoukas, 2011).

Foram utilizadas as ferramentas ChemMapper e PASSonline que estão disponíveis em servidores web de acesso livre.

As estruturas dos compostos TTPCs estudados foram desenhadas utilizando o software ChemDraw (Cambridge software), convertidas para a representação tridimensional e salvas na extensão sdf que é um dos formatos de entrada das duas ferramentas utilizadas.

Os relatórios obtidos da análise de cada um dos TTPCs estudados, em cada ferramenta web, foram tratados utilizando planilhas do *software* MS Excel. Depois de tabeladas, as indicações de atividades biológicas obtidas através da ferramenta PASSonline foram classificadas de acordo com o número de triterpenos pentacíclicos potencialmente ativos. Foram eliminadas indicações de atividade biológica, que apresentavam resultados inferiores a 0,5 da subtração da probabilidade de ser inativo da probabilidade de serem ativos ($Pa - Pi < 0,5$). Os resultados foram apresentados de acordo com a série de TTPCs estudada e o número de compostos ativos.

A ferramenta PASSonline (<http://www.pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>) utiliza abordagem *Quantitative structure-activity relationships* (QSAR) baseada na decomposição das estruturas químicas em descritores 2D e/ou 3D, seguida da geração de modelos obtidos de ligantes bioativos (Malgorzata, 2013). Nesta ferramenta estão reunidas informações de mais de 3500 tipos de atividades biológicas potenciais, incluindo os efeitos farmacológicos, mecanismos de ação, efeitos tóxicos e adversos, interação com enzimas metabólicas e transportadores, ação toxicológica para alguns organismos, tais como protozoários, micro-organismos e organismos terrestres e aquáticos relacionados a impacto ambiental entre outras informações.

O PASSonline realiza a previsão de potenciais atividades biológicas para os compostos avaliados de acordo com a adequação aos modelos QSAR e similaridade com mais de 250.000 compostos ativos, incluindo fármacos, candidatos a fármacos, compostos em processo de registro e compostos tóxicos (Malgorzata, 2013). Os resultados são apresentados em termos de probabilidade da estrutura química ser ativa (Pa) ou da probabilidade da estrutura química ser inativa (Pi). O volume de resultados fornecido pela ferramenta é muito grande, e o relatório de resultados em geral é muito extenso, o que dificulta sua análise. A principal forma de análise é avaliar a ocorrência a situação em que $Pa > Pi$ além do número de alvos indicados relacionados a um mesmo tipo de potencial farmacológico (Lagunin, 2011).

Os resultados de índice de similaridade obtidos com o auxílio da ferramenta ChemMapper, para os compostos TTPCs estudados também foram tabelados e tratados

utilizando planilhas do software MS Excel. As indicações de alvos biológicos foram classificadas de acordo com o número de TTPCs potencialmente ativos e a série destes triterpenos (friedelano ou lupano). A Ferramenta utiliza como parâmetro, na submissão da estrutura, o *Similarity Threshold* que determina o mínimo valor de índice de similaridade que deve ser apresentado como relevante para que apresente a indicação de um alvo biológico. O valor de *Similarity Threshold* utilizado foi 1.2 (escala de similaridade de 0 a 2) que representa o mínimo de 0,6 em uma escala de similaridade de 0 a 1 para apresentação dos resultados.

Foram utilizadas todas as bases de dados disponíveis *Drugbank* (4.645 compostos), *pdb* (7.072 compostos), *ChemBL* (339.624 compostos), *BindingDB* (364.221 compostos) e *KEGG* (5.928 compostos) que estão relacionadas a potenciais alvos, efeitos biológicos, potenciais agroquímicos e propriedades ADMET. Os melhores resultados de índice de similaridade, para cada alvo, foram reunidos e apresentados na forma de percentual de correlação utilizando o valor de *similarity score* fornecido no relatório e a escala de similaridade adotada pela própria ferramenta.

A ferramenta ChemMapper (<http://lilab.ecust.edu.cn/chemmapper/help.html>) integra a comparação estrutural de compostos de interesse com compostos ativos, candidatos a fármacos e fármacos comerciais em uma das bases de dados disponíveis. Utiliza a estrutura bidimensional e tridimensional dos compostos de interesse em uma busca de similaridade que integra a avaliação da similaridade em relação à superposição com as estruturas disponíveis nas bases de dados e a disposição de um conjunto de farmacóforos potenciais. Esta ferramenta apresenta ótimo desempenho nos testes de validação em comparação com os programas mais utilizados para este tipo de estudo. Baseia-se na seleção de conjuntos de três farmacóforos potenciais de cada vez, seguido de uma superposição das estruturas e avaliação do conjunto dos farmacóforos dos compostos ativos e a que se deseja estudar. Após a avaliação de todos os conjuntos de três pontos comuns entre as estruturas químicas, somente a melhor superposição é retida. Para o ordenamento dos resultados é utilizada tanto a forma das estruturas químicas superpostas, quanto o número total de farmacóforos em comum. No início do teste, quando for possível, a ferramenta gera um número grande de possíveis tautômeros e protômeros, para aumentar a extensão da busca, com conseqüente melhora na precisão dos resultados finais. A ferramenta é fundamentada no programa SHAFTS publicado recentemente e que foi validado com o banco de dados DUD, que foi desenvolvido para validação de estudos de seleção virtual, contendo 40 alvos e conjuntos de moléculas ativas e *decoys* (compostos inativos de estrutura similares a dos compostos ativos) escolhidos como

“iscas” de compostos falsos positivos para diminuir a chance de seleção destes compostos pelo método estatístico (Gong, 2013).

4.3 – Estudo de ADMET

Neste estudo foram utilizadas ferramentas disponíveis em servidores web que realizam predição *in silico* de potenciais efeitos adversos, ecotoxicidade e parâmetros físico-químicos variados relacionados à solubilidade e disponibilidade dos compostos estudados em diferentes condições de pH.

Foram utilizadas as ferramentas PreADMET e GUSAR que realizam predições de efeitos adversos relacionados à ADME e toxicidade, utilizando modelos QSAR com base em dados de compostos ativos, carcinógenos químicos e tóxicos ao organismo humano e/ou a diversos outros organismos. Sua utilização pode possibilitar a identificação de compostos com problemas relacionados à ADMET e a redução do tempo e custos envolvidos nas etapas pré-clínicas, contribuindo inclusive para diminuir a quantidade de animais utilizados nesses testes.

A ferramenta GUSAR (<http://www.pharmaexpert.ru/gusar/index.html>) utiliza como metodologia a decomposição de estruturas químicas em descritores que são comparados com os descritores de compostos disponíveis em um banco de dados de compostos biologicamente ativos (Alexey, 2011). Foi desenvolvido em uma nova abordagem que utiliza modelos de QSAR para comparação quantitativa de grupos de descritores de átomos das estruturas químicas e posterior regressão auto consistente (Alexey, 2011). Através desta ferramenta foi realizado o estudo *in silico* para determinação da dose letal em 50% (LD₅₀) em ratos de cada um dos derivados lupanos e friedelanos estudados nas formas de administração subcutânea, intravenosa, via-oral e intraperitoneal. Foi determinado o fator de bioacumulação, a concentração letal 50% (CL₅₀) para as espécies *Daphnia magna* (Mini crustáceo), *Pimefales promelas* (peixe conhecido como Vairão) e concentração que compromete o crescimento em 50% (IGC₅₀) do protozoário *Tetrahymena pyriformis*.

A ferramenta PreADMET (<http://preadmet.bmdrc.org/index.php>) é baseada em processos de comparação estrutural mistos e modelos QSAR utilizando bancos de dados de compostos submetidos a testes pré-clínicos *in vitro* e/ou *in vivo* relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (Lee, 2003; 2004). A ferramenta integra mais de 1400 descritores moleculares 3D, previsão de potencial efeito tóxico, mutagênico, carcinogênico e possível ligação com proteínas plasmáticas (Lee, 2003; 2004). Também

utiliza as mesmas metodologias para avaliar a toxicidade em organismos específicos, com foco em efeito ecotoxicológico ou impacto ambiental.

PreADMET utiliza metodologias matemáticas específicas para também estimar algumas propriedades físico-químicas importantes para estudos pré-clínicos de viabilidade e otimização de compostos candidatos a futuros fármacos (Lee, 2003; 2004). Permite também prever a permeabilidade do composto em estudo na barreira hemato-encefálica, absorção intestinal humana (HIA) e possível ligação com proteínas plasmáticas. PreADMET foi utilizada na previsão de alguns parâmetros relacionados à toxicidade, absorção, distribuição, além do potencial carcinogênico dos derivados friedelanos e lupanos estudados. Foram avaliados a absorção no intestino humano (em %), a penetração na barreira hemato-encefálica *in vitro*, o potencial de induzir carcinogênese em rato, além do teste de Ames (Ames, 1979).

Todos os testes foram realizados com os derivados friedelanos e lupanos estudados e como padrão de referência foi utilizado morfina, que também apresenta 5 (cinco) anéis em sua estrutura química. Este composto foi escolhido por ainda não se dispor de um TTPC de uso comercial. A morfina (Figura 4.8) é um opiáceo isolado da *Papaver somniferum* (Papoula), de forte ação analgésica, que age sobre o sistema nervoso central (SNC) fazendo com que o cérebro funcione mais devagar. Apresenta baixa toxicidade por via oral e maior toxicidade quando administrada por via intravenosa (Loguinov, 2001). Não apresenta problemas relacionados a ecotoxicidade.

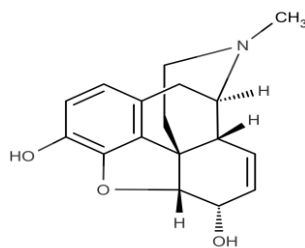


Figura 4.8 – Estrutura química da morfina, composto utilizado como referência nas avaliações *in silico* de ADMET.

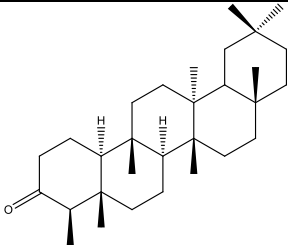
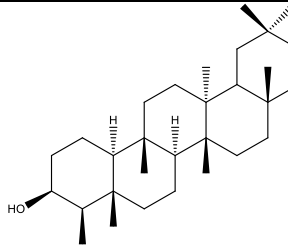
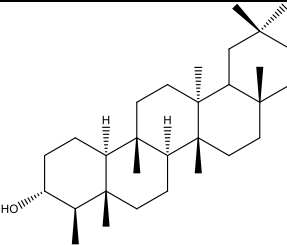
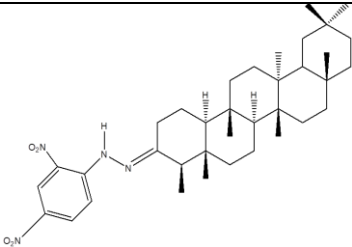
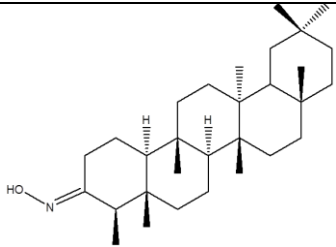
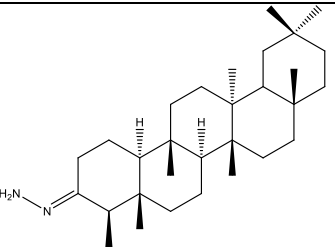
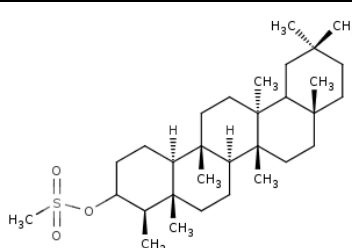
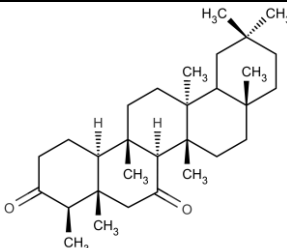
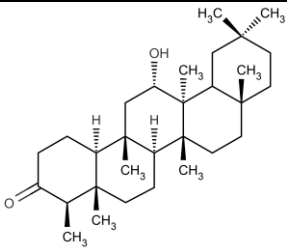
4.4 – Avaliação da atividade *in vitro* direcionada por resultados de estudos *in silico* utilizando ancoragem molecular e ferramentas web utilizadas no trabalho

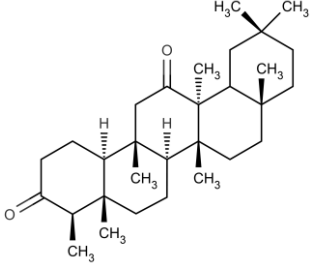
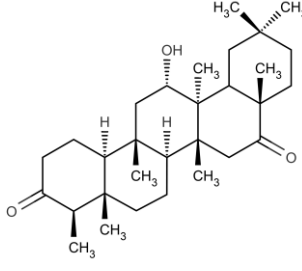
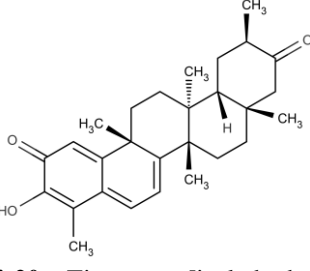
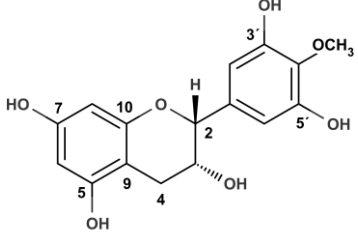
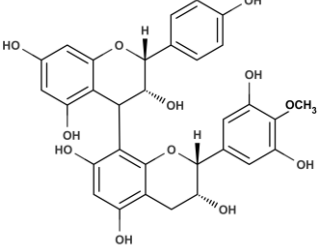
A utilização de técnicas de análise *in silico* tem como principal função o direcionamento para testes *in vitro* e/ou *in vivo* com maior possibilidade de êxito. Na maioria

das vezes, testar compostos isolados ou sintetizados, de forma ampla, para diferentes efeitos e alvos biológicos não é uma alternativa viável, devido a demanda de tempo e recursos empregados. Nestes casos algumas técnicas de predição *in silico* possibilitam o direcionamento para testes biológicos, otimizando o tempo e recursos empregados.

Foram avaliados, utilizando as técnicas de avaliação *in silico*, alguns compostos extraídos e/ou sintetizados no Neplam. Resultados de testes *in silico* dos compostos Fri-01, Fri-02, Fri-03, Fri-16, Fri-17, Fri-18, Fri-19, Fri-20, Epi-01 e Pra-01, extraídos de folhas, galhos e raízes de *Maytenus gonoclada* (Oliveira, 2007; Silva, 2013; Silva, 2014) foram comparados a resultados de testes *in vitro* de seus extratos etanólicos das mesmas partes da planta. Os compostos estudados Fri-06, 08 e 11 foram sintetizados no Neplam por Oliveira (2007). O composto Fri-15 foi sintetizado no Neplam por Miranda (2007). Os compostos estudados estão apresentados na Tabela 4.1. As substâncias foram escolhidas, principalmente, com base na disponibilidade e quantidade adequada para os testes biológicos.

Tabela 4.1 – Compostos estudados nos teste *in vitro* realizados

 <p>Fri-01 – [extraído de <i>M. gonoclada</i> (Oliveira, 2007)]</p>	 <p>Fri-02 – [extraído de <i>M. gonoclada</i> (Oliveira, 2007)]</p>	 <p>Fri-03 – [extraído de <i>M. gonoclada</i> (Oliveira, 2007)]</p>
 <p>Fri-06 - Friedelin-3-(2,4-dinitrofenil)-hidrazona [preparado a partir de Friedelina (Oliveira, 2007)]</p>	 <p>Fri-08 - 3-friedelanona oxima [preparado a partir de Friedelina (Oliveira, 2007)]</p>	 <p>Fri-11 - Friedelin-3-hidrazona [preparado a partir de Friedelina (Oliveira, 2007)]</p>
 <p>Fri-15 – Friedelin 3 mesila [preparado a partir de Friedelina (Miranda, 2007)]</p>	 <p>Fri-16 – 3,7-dioxofriedelano [isolado de <i>M. gonoclada</i> (Silva, 2013)]</p>	 <p>Fri-17 - 3-oxo-12alfa-hidroxifriedelano [isolado de <i>M. gonoclada</i> (Oliveira, 2013)]</p>

 <p>Fri-18 - 3,12-dioxofriedelano [isolado de <i>M. gonoclada</i> (Silva, 2013)]</p>	 <p>Fri-19 - 3,16-dioxo-12alfa-hidrofriedelano [isolado de <i>M. gonoclada</i> (Silva, 2013)]</p>	 <p>Fri-20 – Tingenona [isolado de <i>M. gonoclada</i> (Silva, 2014)]</p>
 <p>Epi-01 - 4'-<i>O</i>-metilepigalocatequina [isolado de <i>M. gonoclada</i> (Silva, 2014)]</p>	 <p>Pra-01 - proantocianidina A [isolado de <i>M. gonoclada</i> (Silva, 2014)]</p>	

A aplicação das ferramentas e da abordagem de ancoragem molecular proposta foi utilizada para direcionar diferentes compostos a estudos *in vitro* da atividade anti-*leishmania*, citotóxica, antiviral e indução de apoptose em células Vero, conforme acessibilidade para os testes e disponibilidade dos compostos no Neplam.

4.4.1 – Testes *in vitro* de inibição do crescimento (IC₅₀) em formas extracelulares de *Leishmania amazonensis*

Foi avaliada a inibição do crescimento (IC₅₀) em formas extracelulares de *Leishmania amazonensis*, para os compostos descritos na Tabela 4.1. Dentre os compostos avaliados estão os triterpenos pentacíclicos Fri-06, Fri-08, Fri-11 e Fri-15 estudados por avaliação *in silico* utilizando ancoragem molecular e as ferramentas web ChemMapper e PASSonline.

Os ensaios *in vitro* de inibição do crescimento de formas extracelulares de *Leishmania amazonensis* foram realizados pela Profa. Dra. Sílvia Ribeiro de Souza, no laboratório de farmacognosia da Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade de Brasília.

Procedimento

Foram colocados 100 µL de meio de cultura Schneider estéril (Sigma-Aldrich®) em cada poço, dos 96 poços de uma placa de cultura celular. Em seguida, foram adicionadas as

substâncias estudadas em diluição seriada. Uma suspensão de 10^5 formas promastigotas, contadas em câmara de Neubauer foi acrescentada em cada poço. O volume final de cada poço foi completado para 200 μ L. A concentração final das amostras na primeira diluição foi de 100 μ g/mL. A placa foi incubada por 48 h a 22-26 °C. Após este período foram adicionados 100 μ g/poço de uma solução de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) em PBS (solução salina tamponada com fosfato [Sigma-Aldrich®]) a 5 mg/mL, por 4 h a 37 °C, e ao abrigo da luz. Em seguida, foram adicionados 100 μ L de DMSO para a liberação dos cristais de formazan. Nesse experimento, foram usados promastigotas na fase log para otimizar a leitura, cuja absorbância foi medida em espectrofotômetro a 570 nm para quantificação da metabolização do agente colorimétrico. Esses experimentos foram realizados em triplicata, permitindo a determinação do valor de 50% da inibição do crescimento (IC50) pelo programa Microsoft Excel. O controle positivo utilizado foi Anfotericina B e o controle negativo foi feito com a metade do conteúdo de *Leishmania amazonensis*.

4.4.2 – Testes *in vitro* da atividade antiviral (*anti-poliovirus*), efeito citotóxico e potencial indução de apoptose

Foram realizados os estudos *in silico*, utilizando ancoragem molecular e as ferramentas ChemMapper e PASSonline, para os compostos extraídos de *Maytenus gonoclada* Fri-16 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01 apresentados na Tabela 4.1 (páginas 59-60).

Também foram realizados ensaios *in vitro* do efeito *anti-poliovirus*, da citotoxicidade em células VERO, além de teste de apoptose para os compostos extraídos Fri-20, Epi-01 e Pra-01, bem como, dos extratos etanólicos obtidos de folhas, galhos e de raízes de *M. gonoclada*.

O testes biológicos *in vitro* foram realizados no Departamento de Química, Biotecnologia e Engenharia de Bioprocessos da Universidade Federal de São João Del-Rei, pela aluna Dra. Regina Aparecida Gomes Assenço, sob orientação do professor Dr. José Carlos Magalhães. Os resultados dos ensaios *in vitro* foram confrontados com os resultados obtidos da avaliação *in silico* utilizando as ferramentas web ChemMapper e PASSonline.

Procedimentos

Testes *in silico* para identificação de potenciais alvos e efeitos biológicos

As estruturas químicas dos constituintes Fri-16 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01, extraídos de *Maytenus gonoclada*, foram, salvas em arquivos de extensão sdf para realização dos testes *in silico* (para a ancoragem molecular, os arquivos foram preparados utilizando o procedimento descrito no item 4.1.1.2, página 46). As estruturas químicas foram submetidas à avaliação *in silico* utilizando ancoragem molecular e as ferramentas PASSonline e ChemMapper para predição de potenciais alvos e efeitos biológicos.

Cultura de células VERO e de *Poliovírus*

A cepa do *Poliovírus* foi cedida pela Dra. Erna Geeissen Kroom, Laboratório de Vírus, ICB, UFMG, Brasil. Os estoques de vírus foram preparados a partir dos sobrenadantes de cultura de células VERO (de rim de macaco verde Africano *Cercopithecus aethiops*, ATCC CCL-81) escolhida em função da susceptibilidade ao *Poliovírus*. A propagação do *Poliovírus* foi feita em monocamadas de células infectadas e armazenados a -70 °C.

Material vegetal

A espécie *Maytenus gonoclada* Mart. (Celastraceae) é de ocorrência natural principalmente nos estados da Bahia, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, onde é popularmente conhecida como “Tiuzinho” (Oliveira, 2007). Dentre os metabólitos secundários já isolados de *M. gonoclada*, destacam-se os triterpenos pentacíclicos (TTPCs), predominando os de esqueleto friedelano, e a tingenona, um triterpeno quinonametídeo que tem sido encontrado em maior quantidade nas raízes (Silva, 2011; Silva, 2013). Os triterpenos 3-oxo-12 α -hidroxifriedelano e 3-oxo-12 α ,29-dihidroxifriedelano não haviam sido anteriormente isolados de outra espécie de planta (Oliveira, 2007; Silva, 2011).

M. gonoclada foi coletada na Serra da Piedade, Caeté, Minas Gerais, Brasil e identificada pela Dra. Rita Maria Carvalho-Okano. O espécime identificado como (HBCB 60280) foi depositado no Herbário da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Folhas, galhos e raízes foram submetidos à secagem em temperatura ambiente e em seguida, cada material foi pulverizado em moinho.

Para obtenção dos extratos submetidos a testes de atividade citotóxica e *anti-Poliovírus*, folhas, galhos e raízes, pulverizados, foram respectivamente submetidos à

extração em aparelho Soxhlet com etanol. A recuperação do solvente extrator foi realizada utilizando evaporador rotatório, em temperatura não superior a 55 °C.

Em função da solubilidade em meio aquoso, para os testes de citotoxicidade e de efeito *anti-Poliovírus*, foram selecionados os extratos etanólicos obtidos de folhas (MGEEF), galhos (MGEG) e de raízes (MGR). Extratos etanólicos e constituintes Fri-20, Epi-01 e Pra-01 foram isolados de *M. gonoclada* por Silva e colaboradores (2013).

Ensaio de citotoxicidade

Células VERO foram respectivamente expostas a diferentes concentrações do extrato (MGEEF, MGEG ou MGR) e dos constituintes Fri-20, Epi-01 e Pra-01, por 72 hs. Após a incubação, a viabilidade celular foi avaliada utilizando o brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazólio (Método MTT) (Twentyman e Luscombe, 1987). Cada amostra foi testada em triplicata para concentrações variando de 0,30 a 125 µg/mL). A citotoxicidade foi expressa como CC₅₀, ou seja, a concentração de amostra que reduziu o crescimento celular em 50%.

Preparo das soluções

Para os testes de citotoxicidade e de atividade *anti-poliovírus*, os extratos etanólicos e constituintes Fri-20, Epi-01 e Pra-01 isolados de *M. gonoclada*, foram pesados em tubos de Eppendorf, e depois dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) da marca Merck, com auxílio de ultrassom por 10 minutos, para se obter concentração estoque de 10,0 ± 2,0 mg/mL. Foram preparadas as seguintes soluções (mg/mL) de (MGEEF) (12,4), (MGEG) (10,4), (MGR) (10,4), (Fri-20) (12,5), (Epi-01) (10,5) e (Pra-01) (11,2).

Determinação do título viral

O título infeccioso do estoque de *Poliovírus* foi determinado através do método de contagem de placas de lise, descrito por Burleson, 1992. Através da fórmula Título/ mL = n x FC x 10* [onde n é o número de placas de lise contadas, FC é o fator de correção para mL e * o inverso da diluição do vírus empregada no poço] obteve-se o título 2,5 x 10³ unidades formadoras de placas (PFU)/mL.

O título do vírus, por mL foi considerado como sendo igual ao número de áreas de lise contáveis (30 a 300), multiplicado por dez, multiplicado pelo inverso da diluição na qual foram contadas as áreas de lise. Assim, o título do *Poliovírus* foi estimado a partir do efeito

citopático (ECP) (Castrucci, 1983) e expresso em placas de lise correspondente a diluição de vírus necessária para infectar 50 % das culturas de células inoculadas (Campos e Kroon, 1993).

Ensaio anti-*Poliovírus*

Células VERO foram tripsinizadas e transferidas para microplaca de 96 poços (5×10^4 células/poço). Para cada amostra de extratos ou constituinte, foi feita triplicata com 4 diluições seriadas. As suspensões de *Poliovírus* foram adicionadas sobre os extratos e constituintes isolados, em quatro concentrações, a partir da CC_{50} . Foram executados controles, em paralelo, durante cada experimento para: citotoxicidade (células tratadas não infectadas), de células (células não tratadas não infectadas), de vírus (células infectadas não tratadas). A atividade antiviral foi avaliada pelo método MTT (Betancur-Galvis, 1999). A inibição da replicação viral foi calculada a partir da fórmula: % inibição da replicação viral = $(V - CV) / (CC - CV)$ sendo V, CV, CC igual à média das DO_{570} do poço com célula + vírus + extrato (V), do poço só com célula + vírus (CV) e do poço só com células (CC), respectivamente. A concentração de cada extrato efetiva para inibir em 50% a morte celular (EC_{50}), observada nos poços célula + vírus + extrato, foi calculada por análise de regressão linear, considerando-se a equação da reta adequada quando o valor de R^2 foi igual ou superior a 0,90. Posteriormente, calculou-se o índice de seletividade (SI) a partir dos resultados de CC_{50} e de EC_{50} .

Análise estatística

Os valores médios \pm desvio-padrão foram representativos de quatro experimentos independentes. Para a determinação da CC_{50} , e valores da EC_{50} , regressões lineares de concentração e curvas de resposta foram utilizadas. A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa Prism 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, CA.

Avaliação de apoptose pelo método anexina-iodeto de propídio

Para determinar a ocorrência de apoptose nos testes de citotoxicidade, inicialmente a solução tamponada de *anexina* foi diluída 1:10, em água ultra purificada. As células VERO foram lavadas 2 vezes com PBS (solução salina com tampão fosfato) e ressuspensas de forma a se obter 3×10^6 /mL de células em solução tamponada de *anexina* (contendo 10 mM HEPES/NaOH; pH 7,4; 140 mM NaCl; 2,5 mM $CaCl_2$). Foi adicionada amostra, para cada

uma das concentrações avaliadas dos constituintes Fri-20, Epi-01 e Pra-01, em tubos para ensaio (análise em triplicata/constituente/concentração).

Foram adicionados 100,0 μL da suspensão de células por tubo de análise. Em seguida, foram adicionados 5,0 μL de anexina-V FITC e 10,0 μL de iodeto de propídio por tubo. Os tubos foram incubados por 15 minutos, a 25 °C (em ausência de luminosidade). Logo após, foram adicionados 400,0 μL de solução tamponada de *anexina* 1x/tubo e feita a análise utilizando Citômetro de Fluxo Becton-Dickinson FACSCalibur, em até 60 min. Os resultados foram expressos na forma de gráficos e histogramas.

5 – Resultados

5.1 – Ferramentas Web - Parâmetros relacionados à ADMET

Foram realizados testes *in silico* de estudos relacionados à segurança na utilização dos TTPCs estudados, utilizando a ferramenta web Gusar. Estes estudos não clínicos, estão relacionados à toxicidade de dose única (aguda), onde são avaliadas as diferentes vias de administração e a toxicidade a micro-organismos, organismos aquáticos e terrestres de alta sensibilidade (aguda e crônica) (Anvisa, 2013).

Também foram realizados testes *in silico* para avaliar parâmetros pré-clínicos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e tóxico-cinética, com auxílio da ferramenta web PreADMET. Foram avaliados, utilizando a ferramenta PreADMET, a absorção no trato intestinal, permeabilidade na barreira hemato-encefálica, bem como genotoxicidade e carcinogenicidade (Anvisa, 2013).

Foram realizados estudos *in silico* de toxicidade e dose letal 50% (DL₅₀) no software GUSAR para diferentes vias de administração dos derivados lupanos e friedelanos, em rato. Foram avaliadas as vias de administração oral (oral), subcutânea (SC), intravenosa (IV) e intraperitoneal (IP). Os resultados obtidos para derivados lupanos e friedelanos de toxicidade e dose letal (DL₅₀), nas diferentes vias de administração, são apresentados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Dose letal (DL₅₀) esperada para os derivados lupanos e friedelanos, em diferentes vias de administração

Compostos	Massa molecular	IP DL ₅₀ (mg/kg, em rato, em rato)*	IV DL ₅₀ (mg/kg, em rato)*	Oral DL ₅₀ (mg/kg, em rato)*	SC DL ₅₀ (mg/kg, em rato)*
Fri-01	426,7	1770	28	4188	2371
Fri-02	428,7	2295	27	4157	1447
Fri-03	428,7	2295	27	4157	1447
Fri-04	549,1	1369	8	3035	2690
Fri-05	499,8	951	7	1968	1633
Fri-06	610,4	596	5	849	526
Fri-07	593,4	722	5	783	675
Fri-08	441,7	1635	13	3971	2214
Fri-09	441,7	1419	77	3786	1064
Fri-10	443,7	1493	31	1785	616
Fri-11	425,7	1622	48	4522	2517
Fri-12	427,8	1792	17	4841	1263

Compostos	Massa molecular	IP DL ₅₀ (mg/kg, em rato, em rato)*	IV DL ₅₀ (mg/kg, em rato)*	Oral DL ₅₀ (mg/kg, em rato)*	SC DL ₅₀ (mg/kg, em rato)*
Fri-13	444,7	1290	30	2661	880
Fri-14	442,7	2429	30	3795	2577
Lup-01	424,4	1671	8	3330	1372
Lup-02	426,4	1684	6	2888	787
Lup-03	426,4	1684	6	2888	787
Lup-04	425,4	1951	9	3477	1602
Lup-05	500,4	798	5	2675	1070
Lup-06	483,4	957	5	2068	924
Lup-07	594,4	1024	6	1725	287
Lup-08	577,4	1127	6	1559	370
Lup-09	425,4	1193	35	3338	1667
Lup-10	429,4	1265	20	2452	223
Lup-11	411,4	1545	19	2897	808
Lup-12	409,4	1755	19	3779	1546
LUP-13	426,4	1739	15	3213	1421
LUP-14	430,3	1636	33	2597	330
Morfina ^a	285,3	73	61	202	68
Morfina ^b	285,3	100 ^c	140 ^d	335 ^e	109 ^f

* - Resultados obtidos para derivados de TTPC por testes *in silico* utilizando a ferramenta GUSAR.

As abreviaturas utilizadas representam: **IP** = Intraperitoneal; **IV** = intravenosa; **SC** = Subcutânea.

(a) – Resultados obtidos por previsão *in silico* utilizando a ferramenta GUSAR

(b) - Resultados experimentais obtidos através da base de dados Chemdplus e nas referências abaixo.

(c) - European Patent Application. N°0047990

(d) - Jackson, 1952.

(e) – Lewis, 2004.

(f) – Paul, 1989.

Dados obtidos em testes *in vivo* da toxicidade do composto químico morfina, administrado em diferentes vias, também estão apresentados na Tabela 5.1. Foi possível observar que os dados obtidos dos testes *in silico* com a ferramenta GUSAR apresentam-se próximos aos resultados obtidos nos estudos *in vivo* apresentados. Todos os derivados friedelanos e lupanos propostos indicaram menor toxicidade nas vias de administração oral (oral), subcutânea (SC) e intraperitoneal (IP), quando comparados com os resultados apresentados para morfina. Estes resultados são considerados interessantes, pois, o composto morfina é registrado para administração por diferentes vias e apresenta toxicidade considerada baixa, quando administrado por via oral (Loguinov, 2001).

Os resultados dos estudos *in silico* indicaram que quando administrado por via intravenosa, a toxicidade da morfina é inferior à dos compostos TTPCs estudados.

A ferramenta GUSAR também foi utilizada para previsão de parâmetros relacionados a toxicidade dos derivados estudados através da concentração letal (CL₅₀) em *Daphnia magna* (minicrustáceo) utilizado em testes de ecotoxicidade aguda, concentração letal de *Pimefales promelas* (peixe conhecido como Vairão) utilizado na avaliação de ecotoxicidade aguda e crônica (Lagunin, 2007; Arenzon, 2011). Também foi avaliada a concentração que compromete o crescimento em 50% (IGC₅₀) de *Tetraimena piriformis* (protozoário) e o fator de bioacumulação para todos os compostos (Lagunin, 2007).

Os resultados indicaram que todos os TTPCs estudados apresentam maior toxicidade para organismos aquáticos (*Pimefales promelas*) que o composto morfina utilizado como referência. A análise dos dados também possibilitou concluir que os TTPCs apresentam fator de bioacumulação até 2,5 vezes maior que o obtido para morfina.

Estes parâmetros são complementares aos estudos de toxicidade e são importantes no caso de um futuro registro destes compostos químicos como medicamentos, medicamentos veterinários e/ou defensivos agrícolas. Na Tabela 5.2 (página 69), são apresentados os resultados obtidos nestes estudos.

A previsão quantitativa *in silico* da ecotoxicidade dos derivados utilizando a ferramenta GUSAR, utiliza uma base de compostos que apresentam resultados experimentais de testes *in vitro*, tendo como condições (de exposição ao composto) 96 horas para cálculo de CL₅₀ de *Pimefales promelas* (Vairão), 48 horas para cálculo de CL₅₀ de *Daphnia magna* e 48 horas para cálculo de IGC₅₀ para *Tetraimena piriformis*.

Com o auxílio da ferramenta PreADMET, foram realizadas previsões *in silico* da absorção no intestino humano (em %), a penetração na barreira hemato-encefálica, o potencial de induzir carcinogênese em rato, além do teste de Ames. O teste de Ames é um ensaio biológico para avaliar o potencial mutagênico de compostos químicos através da indução de mutação em bactérias de *Salmonella tifimurium* (Ames, 1979). Os resultados são apresentados na Tabela 5.3 (página 70), tendo como composto de referência à morfina.

Tabela 5.2 – Avaliação da toxicidade de derivados lupanos e friedelanos frente às espécies *Daphnia magna*, *Pimefales promelas* e *Tetraimena piriformis*, realizado com auxílio da ferramenta GUSAR

Teste toxicológico	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14	Morfina
Fator de Bioacumulação (Log10)	2,65	2,48	2,48	1,14	0,87	0,87	1,32	2,44	1,76	1,54	2,50	2,50	1,70	2,25	0,84
Dados de CL ₅₀ em <i>Daphnia magna</i> (em µmol / L)	2,64	5,05	5,05	0,25	0,26	0,26	0,34	1,08	5,12	4,13	2,47	2,47	3,27	4,98	3,61
Dados de CL ₅₀ em <i>Pimefales promelas</i> (em nmol / L)	45,29	29,99	29,99	0,28	0,04	0,04	0,18	17,18	108,64	111,94	18,54	18,54	92,90	53,83	37,58x10 ³
Dados de IGC ₅₀ em <i>Tetraimena piriformis</i> (em mmol / L)	21,33	19,41	19,41	3,32	2,55	2,55	2,86	20,09	55,21	49,55	11,75	11,75	43,85	83,95	258,23

Teste toxicológico	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14	Morfina
Fator de Bioacumulação (Log10)	2,07	2,37	2,37	1,90	1,49	1,72	0,97	1,43	1,60	1,28	2,03	2,18	1,96	1,68	0,84
Dados de CL ₅₀ em <i>Daphnia magna</i> (em µmol / L)	1,21	1,73	1,73	0,47	0,13	0,16	0,17	0,21	1,35	2,34	2,36	0,84	1,12	1,68	3,61
Dados de CL ₅₀ em <i>Pimefales promelas</i> (em nmol / L)	5,32	14,52	14,52	15,07	0,20	0,37	0,03	0,08	79,80	89,95	17,34	17,58	30,97	79,62	37,58x10 ³
Dados de IGC ₅₀ em <i>Tetraimena piriformis</i> (em mmol / L)	1,2x10 ⁻³	26,30	26,30	12,76	2,16	2,82	2,51	5,18	26,67	31,84	14,96	11,35	24,60	33,34	258,23

Tabela 5.3 – Avaliação *in silico* de parâmetros relacionados à absorção, distribuição e toxicidade de derivados lupanos e friedelanos realizada pelo software PreADMET

TTPC	Absorção no intestino humano (HIA, %)	Penetração barreira hemato-encefálica <i>in vivo</i> (Concentração cérebro/ Concentração sangue)	Teste de Ames	Potencial de carcinogênese (rato)
Fri-01	100	0,22	Não Mutagênico	Negativo
Fri-02	100	0,23	Não Mutagênico	Negativo
Fri-03	100	0,23	Não Mutagênico	Negativo
Fri-04	99,25	0,23	Não Mutagênico	Negativo
Fri-05	98,99	0,25	Não Mutagênico	Negativo
Fri-06	92,64	0,02	Não Mutagênico	Negativo
Fri-07	91,06	0,04	Não Mutagênico	Negativo
Fri-08	96,84	0,19	Não Mutagênico	Negativo
Fri-09	97,82	0,19	Não Mutagênico	Negativo
Fri-10	91,04	0,09	Não Mutagênico	Negativo
Fri-11	94,26	0,23	Não Mutagênico	Negativo
Fri-12	99,78	0,20	Não Mutagênico	Negativo
Fri-13	97,89	0,04	Não Mutagênico	Negativo
Fri-14	100	0,20	Não Mutagênico	Negativo
Lup-01	100	0,23	Mutagênico	Negativo
Lup-02	100	0,23	Mutagênico	Negativo
Lup-03	100	0,23	Mutagênico	Negativo
Lup-04	96,86	0,19	Mutagênico	Negativo
Lup-05	99,26	0,22	Mutagênico	Negativo
Lup-06	99,04	0,25	Mutagênico	Negativo
Lup-07	93,27	0,03	Mutagênico	Positivo
Lup-08	91,66	0,05	Mutagênico	Negativo
Lup-09	97,84	0,18	Mutagênico	Negativo
Lup-10	96,82	0,03	Mutagênico	Negativo
Lup-11	99,82	0,19	Mutagênico	Negativo
Lup-12	94,32	0,23	Mutagênico	Negativo
Lup-13	100	0,19	Mutagênico	Negativo
Lup-14	95,92	0,06	Mutagênico	Negativo
Morfina ^a	99,71 ^b	0.29 ± 0.07 ^c	Não Mutagênico ^d	Positivo ^d

(a) - Resultados experimentais e teóricos obtidos nas referências abaixo

(b) - Dado obtido da base de dados Drugbank em 16/08/2014.

(c) - Tunblad, 2003

(d) - Thompson, 2007

A absorção intestinal é um parâmetro muito importante para um potencial candidato a fármaco, pois, a via de administração oral é a mais segura, e preferencial, em grande parte dos fármacos disponíveis no mercado hoje. Valores entre 0 e 20% representam absorção intestinal baixa, entre 20 e 70% é absorção moderada e acima de 70%, a absorção no intestinal é considerada alta (Bostrom, 2007).

Os resultados do estudo *in silico*, utilizando a ferramenta PreADMET, indicam que os TTPCs estudados podem apresentar alta absorção no intestino humano. Estes resultados são interessantes já que a via de administração oral foi identificada como a mais segura nos estudos *in silico* realizados com auxílio de GUSAR.

Os resultados do teste de Ames, realizado *in silico* utilizando a ferramenta PreADMET, indicou que todos derivados lupanos apresentam potencial mutagênico. No entanto, somente o derivado Lup-07 apresentou potencial de promoção de carcinogênese em rato, no estudo *in silico* realizado com a mesma ferramenta. Mesmo apresentando potencial efeito mutagênico, um composto pode não apresentar potencial indução de carcinogênese (ou o contrário), pois o teste de Ames é baseado em indução de mutação em bactérias *Salmonella typhimurium* e não em rato (Ames, 1979). Isso pode ser observado nos dados de estudos *in vitro* realizados com o composto morfina que foi apresentado como referência. Os resultados dos estudos *in silico* indicaram também que os derivados friedelanos não apresentam potencial efeito mutagênico e potencial de induzir carcinogênese em rato.

Os resultados obtidos para penetração pela barreira cérebro/sangue (hemato-encefálica) indicam que estes derivados podem passar através desta barreira. Isto é crucial em compostos como a morfina que se destinam a atuação frente ao sistema nervoso central ou aqueles destinados ao tratamento de câncer nesta região (Ajay, 1999). Foi observada, nos estudos *in silico*, a indicação que apenas o TTPC friedelano Fri-05 pode apresentar potencial penetração pela barreira cérebro/sangue comparável ao apresentado por morfina, apresentada como referência. Resultados inferiores a 0,1 representam baixa permeabilidade, já resultados superiores a 2,0 representam alta absorção (Bostrom, 2007). No entanto, todos os compostos TTPCs estudados apresentaram moderada penetração na barreira hemato-encefálica. Todos os derivados TTPCs estudados *in silico*, apresentaram alta absorção no intestino humano, que é comparável ao composto morfina.

5.2 – Ferramenta Web – Predição de efeitos biológicos potenciais

Foram realizados estudos *in silico* para identificação de potenciais efeitos e alvos biológicos, relacionados a triterpenos pentacíclicos, utilizando as ferramentas PASSonline e ChemMapper. Utilizando a ferramenta PASSonline, foi possível identificar diferentes atividades biológicas relacionadas aos compostos estudados. O número de alvos indicados pelo PASSonline, com valores de Pa-Pi > 0 foram apresentados para cada derivado friedelano e

lupano estudado (Figura 5.1). PASSonline indicou diferentes efeitos biológicos relacionados aos compostos TTPCs estudados, no entanto, apresentou resultados idênticos para os compostos TTPCs Fri-02 e Fri-03 da série dos friedelanos e para Lup-2 e Lup-03 da série dos lupanos. Os friedelanos Fri-02 e Fri-03 e lupanos Lup-02 e Lup-03, se diferenciam com relação a disposição α e β da hidroxila ligada ao carbono 3. Foi observado que os resultados obtidos pela ferramenta PASSonline para Fri-02 e Fri-03 apresentaram-se idênticos com relação ao número de predições e dos valores de Pa e Pi, e o mesmo também ocorreu entre os lupanos Lup-02 e Lup-03. Os resultados observados possibilitam inferir que a mudança na disposição de grupos hidroxila não causa efeito significativo nas predições, utilizando modelos QSAR, realizadas pela ferramenta PASSonline.

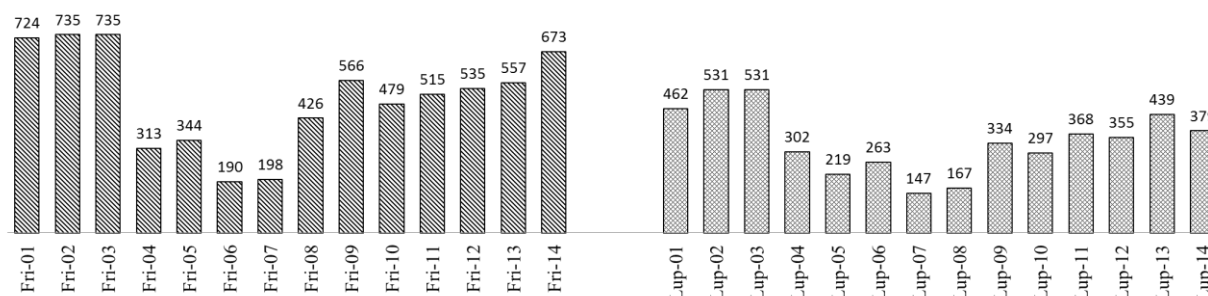


Figura 5.1 – Número de potenciais atividades biológicas indicadas por PASSonline a cada friedelano (Fri) e lupano (Lup) estudados.

A utilização da ferramenta PASSonline teve como objetivo identificar potenciais atividades biológicas dentre as 3500 atividades avaliadas pela ferramenta. Foram listados como relevantes os alvos com valores de Pa-Pi superiores a 0,5. Em seguida, foram identificadas as 31 potenciais atividades biológicas que se relacionam a, no mínimo, 8 compostos (~ 60% dos compostos / classe de TTPCs) de friedelanos (Tabela 5.4, pág. 74) e lupanos (Tabela 5.5, pág.75).

As potenciais atividades biológicas antiviral, antitumoral (antineoplásico) e anti-inflamatória foram indicadas para a grande maioria dos TTPCs friedelanos e lupanos estudados, pelo PASSonline. Conforme o levantamento bibliográfico apresentado no item 3.1 (página 18), estas atividades estão relacionadas a diferentes triterpenos de diversas classes, o que reafirma a necessidade do estudo com foco nestas atividades, para novos triterpenos extraídos de produtos naturais e derivados TTPCs sintetizados no NEPLAM.

Grande número das potenciais atividades biológicas relatadas na Tabela 5.5 (página 75), referem-se aos efeitos antitumoral (antineoplásico) e regulador do mecanismo de apoptose.

Todos os derivados friedelanos propostos, de acordo com PASSonline, apresentaram potencial efeito agonista de apoptose e estimulante do fator NF kappa B que estão ligados diretamente com a indução de apoptose (Tabela 5.4, pág. 74). Estas potenciais atividades biológicas também foram indicadas, pelo PASSonline, como relevantes para grande número dos derivados lupanos estudados (Tabela 5.5, pág. 75). O estímulo ao fator NF kappa B também se relaciona a atividade anti-inflamatória que também foi indicada pela ferramenta PASSonline como importante alvo para a maioria dos triterpenos pentacíclicos das séries friedelano e lupano avaliados.

Segundo Vivek e colaboradores (2010), o estímulo ao fator NF kappa B representa uma importante alternativa na promoção do efeito antitumoral e anti-inflamatório e associado aos triterpenos pentacíclicos da série lupano como lupeol, ácido betulínico e derivados, da série dos oleananos como β -amirina e ácido oleanólico e da série dos ursanos como ácido ursólico e α -amirina, entre outros TTPCs.

Apoptose é o mecanismo de morte celular programada e é acionado nas células no final de seu ciclo de vida (Wong, 2011). Compostos agonistas de apoptose e estimulantes do fator NF kappa B, da caspase 8 e da caspase 3, possibilitam equilibrar o processo de apoptose celular que em células tumorais (neoplasias) é suprimido pela alta regulação de enzimas anti-apoptóticas Bcl-2 e Bcl-XL (Wong, 2011). A indicação de diferentes efeitos biológicos relacionados a indução de apoptose, torna esta, uma importante alternativa em futuros estudos de avaliação de atividade *in vitro* e *in vivo* de triterpenos isolados de produtos naturais no NEPLAM.

No levantamento bibliográfico foi identificado o efeito antiprotozoário de triterpenos pentacíclicos, principalmente frente a organismos como tripanossoma, leishmania e plasmódio. A ferramenta PASSonline também apontou potencial atividade antiprotozoário para a maioria dos compostos estudados frente à leishmania, principalmente para os triterpenos pentacíclicos da série dos lupanos.

Os efeitos biológicos grifados nas Tabelas 5.4 e 5.5 estão relacionados diretamente ao tratamento de doenças virais, parasitárias e de câncer, que são de interesse para este trabalho. O objetivo de utilizar a ferramenta PASSonline foi identificar os potenciais alvos biológicos que apresentam maior probabilidade de sucesso. Neste sentido, foram apresentados nas Tabelas 5.4 e 5.5 somente aqueles que apresentam resultados de Pa-Pi > 0,5 frente as substâncias estudadas.

Tabela 5.4 – Potenciais atividades biológicas identificadas, pelo PASSonline, para derivados friedelanos estudados

Nº	Atividades biológicas - PASSonline	Fri01	Fri02	Fri03	Fri04	Fri05	Fri06	Fri07	Fri08	Fri09	Fri10	Fri11	Fri12	Fri13	Fri14
		Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
1	<u>Fator de transcrição NF kappa B estimulante</u>	0,89	0,89	0,89	0,80	0,77	0,73	0,72	0,85	0,83	0,79	0,88	0,87	0,80	0,87
2	<u>Transcrição fator estimulante</u>	0,89	0,89	0,89	0,80	0,77	0,73	0,72	0,85	0,83	0,79	0,88	0,87	0,80	0,87
3	<u>Agonista de apoptose</u>	0,87	0,81	0,81	0,66	0,64	0,60	0,63	0,84	0,71	0,63	0,78	0,73	0,61	0,84
4	Dermatológico	0,79	0,73	0,73	0,61	0,60	0,52	0,51	0,73	0,65	0,62	0,74	0,69	0,70	0,64
5	<u>Antineoplásico</u>	0,84	0,88	0,88	0,64	0,76	0,55	0,77	0,80	0,70	a	0,78	0,74	0,77	0,85
6	Substrato CYP2J	0,86	0,88	0,88	0,60	0,53	a	a	0,65	0,69	0,87	0,74	0,64	0,87	0,78
7	Inibidor Oxirredutase	0,85	0,84	0,84	0,64	0,64	a	a	0,64	0,76	0,81	0,82	0,75	0,82	0,83
8	<u>Antinociceptivo</u>	0,77	0,75	0,75	0,59	0,66	a	a	0,58	0,62	0,53	0,65	0,69	0,61	0,58
9	<u>Caspase 8 estimulante</u>	0,69	0,76	0,76	0,50	0,63	a	a	0,52	0,56	0,54	0,60	0,55	0,57	0,69
10	Tratamento Doenças da próstata	0,69	0,62	0,62	0,52	0,59	a	0,51	0,59	0,64	a	0,65	0,63	0,52	0,52
11	Antipsoriático	0,67	0,65	0,65	0,54	a	a	a	0,67	0,51	0,50	0,66	0,59	0,64	0,58
12	<u>Citoprotetor</u>	0,71	0,75	0,75	0,52	a	a	a	0,56	0,56	0,64	0,64	0,60	0,64	0,59
13	Inibidor da gastrina	0,73	0,70	0,70	a	0,53	a	a	0,57	0,63	0,64	0,63	0,61	0,66	0,61
14	<u>Tratamento distúrbios hepáticos</u>	0,78	0,76	0,76	0,53	a	a	a	0,59	0,64	0,52	0,67	0,70	0,70	0,68
15	Promotor de insulina	0,73	0,83	0,83	a	0,61	---	---	0,52	0,80	0,67	0,68	0,69	0,73	0,60
16	Inibidor myc	0,62	0,63	0,63	0,52	0,57	a	a	0,56	0,52	a	0,59	0,57	0,50	0,55
17	Inibidor de hidrolase Acilcarnitina	0,78	0,89	0,89	a	a	a	---	0,65	0,68	0,76	0,74	0,77	0,76	0,78
18	Alquil acetil inibidor glicero fosfatase	0,73	0,87	0,87	a	a	a	---	0,59	0,63	0,62	0,65	0,56	0,66	0,67
19	Anti-eczemático	0,84	0,84	0,84	a	0,57	a	a	0,58	a	0,71	0,66	0,60	0,71	0,74
20	<u>Antiviral (Influenza)</u>	0,70	0,75	0,75	a	a	a	a	0,65	0,67	0,58	0,70	0,75	0,54	0,69
21	RA inibidor expressão	0,73	0,73	0,73	0,53	a	a	a	0,80	0,63	a	0,63	0,53	0,59	0,61
22	potenciador da expressão HMOX1	0,73	0,73	0,73	0,63	a	0,60	a	a	a	0,65	0,66	0,52	0,73	0,69
23	Antagonista de integridade membranar	0,79	0,88	0,88	a	a	a	a	0,65	0,86	0,56	0,75	0,81	0,60	0,85
24	Testosterona 17beta-desidrogenase (NADP +) inibidor	0,87	0,89	0,89	a	a	a	a	0,63	0,83	0,73	0,73	0,65	0,77	0,77
25	Hepatoprotetor	0,76	0,80	0,80	a	a	a	a	a	0,55	0,54	0,60	0,64	0,71	0,67
26	Protetor Mucomembranoso	0,82	0,86	0,86	a	a	---	---	a	0,73	0,70	0,64	0,74	0,82	0,59
27	Relacionados com a NF-E2 fator estimulante 2	0,72	0,56	0,56	a	a	a	a	0,54	0,57	a	0,62	0,55	0,54	0,62
28	<u>Anti-inflamatório</u>	0,77	0,71	0,71	0,53	a	a	a	0,64	a	a	0,51	a	0,66	0,62
29	<u>Antineoplásico (câncer de pulmão)</u>	0,67	0,64	0,64	a	a	a	a	0,50	0,51	a	0,52	0,52	a	0,71
30	<u>Caspase 3 estimulante</u>	0,75	0,86	0,86	a	0,71	a	a	0,84	a	a	0,55	0,57	a	0,76
31	Eritropoiese estimulante	0,61	0,67	0,67	a	a	a	a	a	0,58	0,52	0,52	0,55	0,63	a

A legenda (a) refere-se a indicações de potencial efeito biológico Pa-Pi < 0,50. A legenda (---) refere-se a indicação do efeito biológico para o composto onde Pa < Pi.

Tabela 5.5 – Potenciais atividades biológicas identificadas, pelo PASSonline, para derivados lupanos estudados

Nº	Atividades biológicas - PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
		Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
1	<u>Antineoplásico</u>	<u>0,952</u>	<u>0,946</u>	<u>0,946</u>	<u>0,895</u>	<u>0,911</u>	<u>0,865</u>	<u>0,881</u>	<u>0,861</u>	<u>0,820</u>	<u>0,588</u>	<u>0,914</u>	<u>0,892</u>	<u>0,898</u>	<u>0,692</u>
2	<u>Fator de transcrição NF kappa B estimulante</u>	<u>0,945</u>	<u>0,946</u>	<u>0,946</u>	<u>0,859</u>	<u>0,817</u>	<u>0,808</u>	<u>0,763</u>	<u>0,765</u>	<u>0,838</u>	<u>0,815</u>	<u>0,871</u>	<u>0,881</u>	<u>0,867</u>	<u>0,836</u>
3	<u>Transcrição fator estimulante</u>	<u>0,945</u>	<u>0,946</u>	<u>0,946</u>	<u>0,859</u>	<u>0,817</u>	<u>0,808</u>	<u>0,763</u>	<u>0,765</u>	<u>0,838</u>	<u>0,815</u>	<u>0,871</u>	<u>0,881</u>	<u>0,867</u>	<u>0,836</u>
4	Dermatológica	0,727	0,729	0,729	0,725	0,630	0,644	0,555	0,568	0,701	0,630	0,692	0,737	0,702	0,799
5	<u>Antineoplásico (câncer da tireóide)</u>	<u>0,710</u>	<u>0,74</u>	<u>0,740</u>	<u>0,578</u>	<u>0,551</u>	<u>0,566</u>	<u>0,521</u>	<u>0,534</u>	<u>0,568</u>	<u>0,539</u>	<u>0,591</u>	<u>0,607</u>	<u>0,599</u>	<u>0,552</u>
6	Inibidor glucuronidase Beta	0,707	0,719	0,719	0,701	0,650	0,649	0,587	0,585	0,675	0,679	0,690	0,715	0,725	0,682
7	Agente bloqueador neuromuscular acetilcolina	0,711	0,716	0,716	0,575	0,565	0,564	0,548	0,578	0,644	0,538	0,680	0,666	0,673	0,508
8	Retinol inibidor da desidrogenase	0,687	0,703	0,703	0,645	0,584	0,573	0,520	0,520	0,605	0,570	0,646	0,672	0,642	0,603
9	<u>Antineoplásico (câncer do sistema endócrino)</u>	<u>0,670</u>	<u>0,694</u>	<u>0,694</u>	<u>0,548</u>	<u>0,527</u>	<u>0,541</u>	<u>0,507</u>	<u>0,520</u>	<u>0,555</u>	<u>0,518</u>	<u>0,567</u>	<u>0,574</u>	<u>0,571</u>	<u>0,530</u>
10	<u>Antineoplásico (câncer de pulmão)</u>	<u>0,828</u>	<u>0,845</u>	<u>0,845</u>	<u>0,633</u>	<u>0,571</u>	<u>0,711</u>	a	<u>0,685</u>	<u>0,525</u>	a	<u>0,653</u>	<u>0,658</u>	<u>0,762</u>	<u>0,616</u>
11	<u>Antineoplásico (melanoma)</u>	<u>0,895</u>	<u>0,854</u>	<u>0,854</u>	<u>0,598</u>	<u>0,571</u>	<u>0,565</u>	a	<u>0,525</u>	<u>0,568</u>	<u>0,560</u>	<u>0,910</u>	<u>0,643</u>	<u>0,59</u>	a
12	<u>Agonista de apoptose</u>	<u>0,898</u>	<u>0,877</u>	<u>0,877</u>	<u>0,699</u>	<u>0,507</u>	<u>0,55</u>	a	<u>0,550</u>	<u>0,508</u>	a	<u>0,565</u>	<u>0,604</u>	<u>0,738</u>	<u>0,521</u>
13	<u>Caspase 8 estimulante</u>	<u>0,775</u>	<u>0,864</u>	<u>0,864</u>	<u>0,512</u>	a	<u>0,645</u>	a	<u>a</u>	<u>0,519</u>	<u>0,543</u>	<u>0,545</u>	<u>0,592</u>	<u>0,618</u>	<u>0,629</u>
14	<u>Antineoplásico (câncer do ovário)</u>	<u>0,805</u>	<u>0,817</u>	<u>0,817</u>	<u>0,550</u>	a	<u>0,594</u>	a	<u>0,595</u>	<u>0,580</u>	a	<u>0,729</u>	<u>0,588</u>	<u>0,659</u>	a
15	Inibidor myc	0,684	0,722	0,722	0,580	0,547	0,591	a	0,528	0,580	0,536	0,584	0,607	0,673	0,567
16	Anti-eczemático	0,718	0,779	0,779	0,634	0,552	0,645	a	a	0,625	0,670	0,646	0,694	0,697	0,711
17	Bilirrubina oxidase inibidor	0,577	0,609	0,609	0,508	a	a	a	a	0,528	0,520	0,534	0,537	0,528	0,522
18	Substrato CYP2J	0,729	0,786	0,786	0,535	a	a	---	---	0,530	0,701	0,522	0,644	0,556	0,714
19	Testosterona 17beta-desidrogenase (NADP +) inibidor	0,799	0,849	0,849	0,598	a	a	---	a	0,782	0,567	0,618	0,702	0,702	0,664
20	Antiacne	0,539	0,508	0,508	0,519	a	a	a	a	0,559	a	0,516	0,535	0,531	0,621
21	<u>Antineoplásico (câncer colorretal)</u>	<u>0,857</u>	<u>0,831</u>	<u>0,831</u>	<u>0,506</u>	a	<u>0,616</u>	a	<u>0,684</u>	a	a	<u>0,809</u>	<u>0,585</u>	<u>0,726</u>	a
22	<u>Antiprotozoários (Leishmania)</u>	<u>0,918</u>	<u>0,888</u>	<u>0,888</u>	a	a	<u>0,688</u>	a	<u>0,542</u>	<u>0,514</u>	a	<u>0,666</u>	<u>0,564</u>	<u>0,814</u>	a
23	<u>Caspase 3 estimulante</u>	<u>0,849</u>	<u>0,976</u>	<u>0,976</u>	<u>0,824</u>	a	<u>0,736</u>	a	a	a	a	<u>0,546</u>	<u>0,523</u>	<u>0,757</u>	<u>0,502</u>
24	Inibidor da CYP17	0,523	0,572	0,572	a	a	a	a	a	0,605	0,503	0,527	0,527	0,513	0,520
25	Tratamento Doenças da próstata	0,587	0,531	0,531	0,503	a	0,561	a	a	0,647	a	0,558	0,572	0,592	a
26	Inibidor de hidrolase Acilcarnitina	0,686	0,863	0,863	a	a	a	---	---	a	0,762	0,635	0,593	0,640	0,720
27	Inibidor Alquilacetilglicerosfosfatase	0,618	0,839	0,839	0,500	a	a	---	---	0,565	a	a	0,566	0,575	0,603
28	<u>Antineoplásico (câncer de mama)</u>	<u>0,809</u>	<u>0,794</u>	<u>0,794</u>	<u>0,572</u>	a	a	a	<u>0,535</u>	a	a	<u>0,779</u>	<u>0,588</u>	<u>0,684</u>	a
29	<u>Antineoplásico (câncer de cólon)</u>	<u>0,854</u>	<u>0,826</u>	<u>0,826</u>	a	a	<u>0,613</u>	a	<u>0,679</u>	a	a	<u>0,806</u>	<u>0,563</u>	<u>0,723</u>	a
30	Eritropoiese estimulante	0,579	0,671	0,671	a	a	a	---	a	0,580	0,507	0,546	0,519	a	0,530
31	Hepatoprotetor	0,771	0,916	0,916	a	a	a	a	a	a	0,592	0,598	0,556	0,729	0,722

A legenda (a) refere-se a indicações de potencial efeito biológico Pa-Pi < 0,500. A legenda (---) refere-se a indicação do efeito biológico para o composto onde Pa < Pi.

A tabela com todos os resultados obtidos por PASSonline está apresentada em material adicional. Os resultados da avaliação *in silico* da potencial atividade antiprotozoário dos derivados friedelanos e lupanos estudados com a ferramenta PASSonline são apresentados na Tabela 5.6.

Tabela 5.6 – Potencial atividade antiprotozoário indicada por PASSonline, para os TTPCs estudados

Derivados Friedelanos Estudados	Antiprotozoário (<i>Leishmania</i>)	Antiprotozoário (<i>Plasmodio</i>)	Derivados Lupanos Estudados	Antiprotozoário (<i>Leishmania</i>)	Antiprotozoário (<i>Plasmodio</i>)
Fri-01	<u>0,54</u>	0,28	Lup-01	<u>0,92</u>	<u>0,56</u>
Fri-02	<u>0,73</u>	0,22	Lup-02	<u>0,89</u>	0,46
Fri-03	<u>0,73</u>	0,22	Lup-03	<u>0,89</u>	0,46
Fri-04	0,08	---	Lup-04	0,50	0,14
Fri-05	0,44	0,08	Lup-05	0,30	0,08
Fri-06	0,17	---	Lup-06	<u>0,69</u>	0,20
Fri-07	0,31	---	Lup-07	0,37	0,06
Fri-08	0,32	0,07	Lup-08	<u>0,54</u>	0,05
Fri-09	0,40	0,10	Lup-09	<u>0,51</u>	0,08
Fri-10	0,27	0,08	Lup-10	0,30	---
Fri-11	0,38	0,17	Lup-11	<u>0,67</u>	0,23
Fri-12	0,48	0,17	Lup-12	<u>0,56</u>	0,23
Fri-13	0,16	---	Lup-13	0,81	0,22
Fri-14	<u>0,64</u>	0,16	Lup-14	0,44	0,13

A legenda (---) refere-se a indicação da atividade biológica para o composto, onde $P_a < P_i$.

Analisando os resultados, foi possível observar a indicação de poucos TTPCs estudados com potencial atividade antiprotozoário frente à *Leishmania* ($P_a - P_i > 0,5$). Não foram observados resultados relevantes que indiquem o potencial efeito antimalárico (frente ao protozoário Plasmódio).

A ferramenta ChemMapper foi utilizada para identificar potenciais alvos biológicos relacionados aos TTPCs estudados. Foram apresentados os potenciais alvos indicados para no mínimo 8 (oito) dos 14 compostos TTPCs friedelanos (Tabela 5.7, página 78), utilizando a ferramenta ChemMapper. Na Tabela 5.8 (página 81) foram apresentados os resultados obtidos, pelo ChemMapper, para os TTPCs lupanos estudados, utilizando os mesmos critérios. Foram obtidos resultados para alvos estudados na avaliação da atividade *in silico* por ancoragem molecular. Estes resultados foram estão apresentados nas Tabelas 5.7 e 5.8 (páginas 78 a 81), mesmo quando apresentaram indicações para um menor número de derivados da mesma classe.

Na Figura 5.2 (página 76) foi apresentado o número de alvos biológicos relevantes indicados por ChemMapper. A análise da Figura 5.2 possibilita concluir que a similaridade estrutural tridimensional apresenta grande seletividade, mesmo para compostos isoméricos. Isto

pode ser observado no diferente número de alvos indicados para os TTPCs das séries friedelano e lupano. A análise dos resultados fornecidos por ChemMapper está fundamentada no maior valor possível de índice de similaridade (IS). Assim, foram considerados relevantes, os resultados que apresentaram índice de similaridade igual ou superior a 0,6. Também foram reunidos e analisados os resultados obtidos por ChemMapper utilizando todas as bases de dados disponíveis.

Por avaliar a superposição das estruturas químicas em representação tridimensional, a abordagem utilizada por ChemMapper, possibilita obter previsões distintas para todos os TTPCs, mesmo para Fri-02 e Fri-03 (friedelanos) e Lup-02 e Lup-03 (lupanos) que apresentam distinção na disposição espacial da hidroxila ligada ao carbono 3 do anel A (Figuras 4.4 e 4.5, páginas 48 e 49).

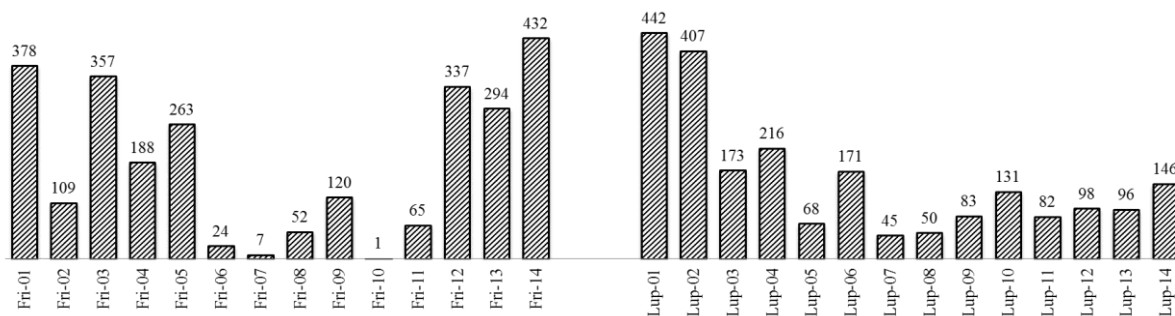


Figura 5.2 – Número de alvos indicados por ChemMapper para os diferentes TTPC estudados.

Tabela 5.7 – Potenciais alvos biológicos identificados, por ChemMapper, como interessantes na investigação de atividade biológica dos TTPCs Friedelanos estudados

Alvos Biológicos - ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Receptor de androgênio	0,72	0,65	0,61	0,66	0,60	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	0,61	0,66
Receptor de progesterona	0,71	0,67	0,63	0,65	0,60	---	---	0,64	0,63	---	0,65	0,69	0,62	0,69
Esqualeno - hopene ciclase	0,68	0,66	---	0,61	0,67	---	---	0,66	0,69	0,62	0,67	0,66	0,60	0,73
Citocromo P450 3A4	0,70	0,66	0,63	---	0,62	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Receptor de estrogênio	0,69	0,65	0,60	---	0,60	---	---	0,63	0,62	---	0,60	0,62	0,61	0,66
Receptor mineralocorticóide	0,70	0,66	0,63	---	0,62	---	---	0,64	0,69	---	0,65	0,66	0,66	0,67
3-beta-hidroxi-delta (5) desidrogenase esteróide	0,67	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,65	---	0,62	0,61	0,61	0,67
3-oxo-5-beta-4-esteróide desidrogenase	0,70	0,66	0,67	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,61	0,62	0,64
Aldo-ceto redutase de um membro da família C1	0,70	0,66	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Redutase aldose	0,73	---	0,71	0,64	0,73	0,65	0,61	---	---	---	---	0,71	0,67	0,70
Anticorpo fragmento Fab	0,70	0,66	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Apolipoproteína D	0,70	0,66	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Anticorpo quimérico Fab 1E9-DB3	0,70	0,66	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Receptor androstano- constitutiva	0,69	0,66	0,61	---	---	---	---	0,66	0,63	---	0,67	0,66	0,61	0,61
Glicogênio fosforilase (PYGM)	0,70	---	0,69	0,64	0,64	0,63	0,62	---	---	---	---	0,69	0,64	0,68
Pentaeritritol tetranitrato redutase	0,70	0,62	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Proteína Tirosina Fosfatase 1B	0,71	---	0,73	0,65	0,64	0,63	0,62	---	---	---	---	0,73	0,70	0,67
Esteróide 21-mono-oxigenase	0,67	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,65	---	0,62	0,61	0,61	0,67
Esteróide delta-isomerase	0,67	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,61	---	0,63	0,61	0,61	0,60
Aldo-ceto redutase de um membro da família C3	0,66	0,63	0,60	---	0,60	---	---	0,63	0,62	---	---	0,63	---	0,62
Lactamase beta	0,72	---	0,69	0,61	0,61	0,62	---	---	---	---	---	0,69	0,64	0,68
Ciclo-oxigenase-1	0,72	---	0,66	0,65	0,65	0,61	---	---	---	---	---	0,66	0,61	0,73
Delta (24) -esterol redutase	0,66	0,65	0,64	---	---	---	---	0,61	0,72	---	0,64	0,65	---	0,62
Delta (4) -3-oxosteroid 5-beta-redutase	0,67	0,63	0,62	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,61	---	0,67
DNA-polimerase beta	0,69	---	0,68	0,63	0,64	0,65	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,69
Ent-pimara-8 (14), 15-dieno-sintase	0,63	0,61	0,62	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,63	0,61	---	0,61
Ent-sandaracopimaradiene sintase	0,63	0,61	0,62	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,63	0,61	---	0,61
Estradiol 17-beta-1-desidrogenase	0,66	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,61	---	0,63	0,63	---	0,60
Estradiol 17-beta-1-desidrogenase	0,66	0,61	---	---	0,61	---	---	0,60	---	---	0,61	0,61	0,63	0,67
Estrogénica 17-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase	0,68	0,65	0,61	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	0,60

Alvos Biológicos - ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Óxido Nítrico Sintase, induzida	0,72	---	0,68	0,68	0,71	0,61	---	---	---	---	---	0,68	0,66	0,73
Receptor do ácido retinóico, RXR-alfa	0,65	0,62	0,67	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,62	---	0,63
Esteróide 17-alfa-mono-oxigenase	0,67	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,65	---	0,62	0,61	---	0,67
Esterilo-sulfatase	0,62	0,60	0,60	---	0,64	---	---	---	0,65	---	---	0,60	0,60	0,62
Família sulfotransferase, citosólica, 2B, membro 1 isoforma b	0,67	0,64	---	---	---	---	---	0,63	0,62	---	0,64	0,64	0,60	0,61
Anidrase carbônica I	0,75	---	0,70	0,65	0,64	---	---	---	---	---	---	0,73	0,67	0,70
Anidrase carbônica II	0,71	---	0,69	0,64	0,61	---	---	---	---	---	---	0,67	0,65	0,66
Citocromo P450 19a1	0,66	0,63	0,60	---	0,60	---	---	---	---	---	---	0,63	0,62	0,63
VEGFR-2 (KDR)	0,69	---	0,66	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,68	0,65	0,68
Regulador apoptose Bcl-2	---	---	0,67	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	0,68	0,63	0,67
Araquidonato 5-lipoxigenase	0,68	---	0,70	---	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,62	0,68
Ciclo-oxigenase-2	0,69	---	0,66	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,69	0,63	0,68
Dihidroorotato desidrogenase	---	---	0,65	0,63	0,66	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,66
serina / treonina-proteíno-quinase 33	0,68	---	0,66	---	0,63	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	0,65
Adenosina A1	0,74	---	0,71	---	---	---	---	---	---	---	---	0,72	0,71	0,71
Dihidrofolato redutase	0,69	---	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	0,70	0,63	0,67
Metaloproteinase 1	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,61	0,64
Metionina aminopeptidase 2 (MetAP2)	0,72	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	0,69	0,65	0,73
Adenosina A3 Receptor	---	---	---	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,67
Dihidrofolato redutase (DHFR)	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	---
Glutaciona-s-transferase A2	0,66	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---
Glutaciona-s-transferase A3	0,66	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---
HIV-1 transcriptase reversa RNase H	---	---	0,65	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,61	---
Adenosina A2A	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	0,66
Anidrase carbônica 2	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	0,61
DNA-polimerase subunidade alfa	0,69	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
DNA topoisomerase 2-alfa	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,65
HIV-1 integrase	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	0,68
HIV-1 Protease cadeia A	---	---	0,67	---	0,63	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
Adenosina A1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,66
beta-2-adrenérgico	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DNA (cytosine-5) uma isoforma b metiltransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,65
Prostaglandina G / H sintase 1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,71
Prostaglandina G / H sintase 2	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63
Adenosina desaminase	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos Biológicos - ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Receptor da adenosina A2b	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Regulador apoptose Bcl-xL	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Dihidroorotato desidrogenase (DHODH)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
DNA (cytosine-5) 1 metiltransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
DNA da topoisomerase I	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Glutationa-S-transferase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---
Serina / treonina-proteína-quinase	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

A legenda (---) refere-se a não indicação do alvo biológico para o composto, (IS) - Representa o índice de similaridade (*Similarity Score/2*)

IS – representa o Índice de Similaridade

Tabela 5.8 – Potenciais alvos biológicos identificados, por ChemMapper, como interessantes na investigação de atividade biológica dos TTPCs

Lupanos estudados

Alvos Biológicos - ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Receptor de androgênio	0,76	0,63	0,63	0,63	0,61	0,61	---	---	0,62	0,60	0,66	0,66	0,67	0,61
Receptor de progesterona	0,66	0,62	0,62	0,64	0,62	0,60	---	---	0,64	0,63	0,66	0,66	0,63	0,65
Esqualeno - hopeno ciclase	0,75	0,70	0,65	0,64	0,60	0,62	---	---	0,61	0,64	0,64	0,66	0,64	0,64
Citocromo P450 3A4	0,63	0,69	0,65	0,60	0,60	0,61	---	---	0,61	0,64	0,62	0,62	0,64	0,61
Receptor de estrogênio	0,73	0,76	0,76	0,61	0,63	0,65	---	---	0,70	0,64	0,74	0,75	0,72	0,64
Receptor mineralocorticoide	0,73	0,68	0,68	0,62	---	0,65	---	---	0,63	0,65	0,64	0,64	0,64	0,65
3-beta-hidroxi-delta (5) desidrogenase -esteroide	0,73	0,68	0,68	0,62	---	0,65	---	---	0,63	0,65	0,64	0,64	0,64	0,65
3-oxo-5-beta-4-esteróide desidrogenase	0,63	0,74	0,74	0,67	---	0,64	---	---	0,63	0,62	0,67	0,69	0,65	0,62
Aldo-ceto redutase de um membro da família C1	0,63	0,64	0,64	0,61	---	0,62	---	---	0,61	0,62	0,62	0,62	0,62	0,61
Aldose redutase	0,67	0,63	0,63	0,60	---	0,60	---	---	0,60	0,63	0,62	0,66	0,62	0,64
Anticorpo Fragmento fab	0,77	0,71	0,71	0,62	0,60	0,61	---	---	0,64	---	0,67	0,64	0,64	---
Apolipoproteína D	0,73	0,68	0,68	0,61	---	---	---	---	0,63	0,61	0,63	0,63	0,64	0,61
Anticorpo quimérico Fab 1E9-DB3	0,73	0,68	0,65	0,61	---	---	---	---	0,65	0,61	0,63	0,63	0,65	0,61
Receptor androstano- constitutivo	0,76	0,68	0,68	0,62	---	---	---	---	0,63	0,61	0,64	0,63	0,63	0,61
Glicogênio fosforilase (PYGM)	0,69	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
pentaeritritol tetranitrato redutase	0,70	0,61	0,63	0,63	0,63	0,65	0,61	0,63	---	0,60	---	---	---	0,62
Proteína Tirosina Fosfatase 1B	0,67	0,62	0,62	0,62	---	---	---	---	0,63	0,66	0,61	0,61	0,62	0,66
Esteróide 21-mono-oxigenase	0,69	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
Esteróide delta-isomerase	0,69	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
Aldo-ceto redutase de um membro da família C3	0,69	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
Lactamase beta	0,72	0,67	0,67	0,62	---	---	---	---	0,64	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
Ciclo-oxigenase-1	0,69	0,78	0,76	0,73	0,62	0,64	0,61	0,62	---	0,62	---	---	---	0,62
Delta (24) -sterol redutase	0,69	0,67	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,61
Delta (4) -3-oxosteroid 5-beta-redutase	0,67	0,61	0,62	0,63	0,64	0,62	0,62	0,64	---	0,62	---	---	---	0,64
DNA-polimerase beta	0,73	0,69	0,61	0,63	0,81	0,78	0,68	0,70	---	0,69	---	---	---	0,69
Ent-pimara-8 (14), 15-dieno-sintase	0,69	0,68	0,68	0,65	---	---	---	---	0,67	0,60	0,68	0,67	0,68	0,60
Ent-sandaracopimaradiene sintase	0,69	0,68	0,68	0,65	---	---	---	---	0,67	0,60	0,65	0,67	0,68	0,60
Estradiol 17-beta-1-desidrogenase	0,66	0,62	0,60	0,62	0,60	0,60	---	---	0,64	---	0,66	0,66	0,63	---
Estradiol 17-beta-1-desidrogenase	0,69	0,69	0,66	0,62	0,66	0,62	0,65	0,61	---	0,61	---	---	---	0,61
Estrógenica 17-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase	0,69	0,74	0,74	0,67	---	---	---	---	0,69	0,64	0,68	0,69	0,64	0,64
Óxido Nítrico Sintase, induzida	0,69	0,65	0,65	0,63	---	---	---	---	0,63	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
Receptor do ácido retinóico, RXR-alfa	0,67	0,68	0,66	0,67	0,66	0,68	0,66	0,69	---	0,61	---	---	---	0,67
Globulina de ligação do hormônio sexual	0,71	0,64	0,64	0,64	---	0,61	---	---	0,61	0,62	0,62	0,61	---	0,60
Esteróide 17-alfa-mono-oxigenase	0,67	0,63	0,63	0,61	---	---	---	---	0,61	0,64	0,66	0,66	0,67	0,64

Alvos Biológicos - ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Esterilo-sulfatase	0,64	0,70	0,70	0,62	---	0,62	---	---	0,63	0,63	---	0,64	0,63	0,62
família sulfotransferase, 2B citosólica, membro 1 isoforma b	0,80	0,70	0,72	0,73	0,71	0,73	0,68	0,68	---	0,69	---	---	---	0,69
11-beta-hidroxiesteróides desidrogenase 2 (11-beta-HSD2)	0,65	0,62	0,62	---	---	---	---	---	0,61	0,64	0,61	0,61	0,61	0,64
16-alfa-hidroxiprogesterona desidratase	0,72	0,69	0,69	0,62	---	---	---	---	0,64	---	0,64	0,64	0,64	0,61
17-beta-hidroxiesteróides desidrogenase 1 (17-beta-HSD1)	0,67	0,72	0,72	---	---	---	---	---	0,63	0,64	0,63	0,64	0,64	0,64
20-alfa-hidroxiesteróide-desidrogenase	0,67	0,72	0,72	---	---	---	---	---	0,63	0,64	0,63	0,64	0,64	0,64
3 desidrogenase (17) alfa-hidroxiesteróide	0,65	0,62	0,62	---	---	---	---	---	0,61	0,64	0,61	0,61	0,61	0,64
Redutase de 3-ceto-esteróides	0,72	0,71	---	0,71	0,66	0,63	0,61	0,61	---	0,61	---	---	---	0,61
6-fosfo-1-frutoquinase	0,71	0,73	0,73	0,64	0,60	---	---	---	0,66	---	0,68	0,66	0,67	---
Receptor de acetilcolina cadeia alfa de proteínas	0,64	0,60	0,60	0,61	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,64	0,62
Receptor de acetilcolina cadeia delta proteínas	0,64	0,60	0,60	0,61	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,64	0,62
Álcool sulfotransferase	---	0,64	0,66	0,67	0,64	0,61	0,64	0,70	---	0,61	---	---	---	0,64
Aldo-ceto redutase de um membro da família C2	0,68	0,74	0,74	---	---	---	---	---	0,63	0,64	0,63	0,65	0,63	0,64
Aldosterona sintase	---	0,66	0,67	0,67	0,65	0,60	0,64	0,64	---	0,60	---	---	---	0,60
Alfa-1/ alfa-1-B / receptor adrenérgico alfa-1d	0,66	0,61	0,61	0,61	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,62	0,63	0,63
Ancestral Corticoide Receptor	0,62	0,69	0,62	0,61	---	---	---	---	0,61	---	0,64	0,64	0,64	0,61
Aromatase (CYP19)	---	0,65	---	0,72	0,60	0,62	0,64	0,61	---	0,62	---	---	---	0,63
Anidrase carbônica I	0,66	0,62	0,62	0,64	---	---	---	---	0,64	---	0,66	0,66	0,63	---
Anidrase carbônica II	0,70	0,79	0,79	---	---	---	---	---	0,61	---	0,63	0,63	0,67	0,61
Citocromo P450 19a1	0,64	0,70	0,70	0,62	---	---	---	---	0,64	---	0,67	0,64	0,65	---
DNA topoisomerase II alfa	0,66	0,63	0,63	0,61	---	---	---	---	0,61	0,61	---	---	0,63	0,81
VEGFR-2 (KDR)	0,68	0,66	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	0,61
Regulador apoptose Bcl-2	0,68	0,65	0,64	0,65	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
Araquidonato 5-lipoxigenase	0,68	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ciclo-oxigenase-2	---	---	---	0,67	0,62	0,61	---	0,65	---	0,64	---	---	---	0,61
Dihidroorotato desidrogenase	0,72	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
serina / treonina-proteína-quinase 33	0,72	0,68	---	---	---	0,65	---	0,60	---	---	---	---	---	---
Adenosina A1	---	---	---	0,63	---	0,61	---	---	---	0,62	---	---	---	0,62
Dihidrofolato redutase	0,66	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Metaloproteinase 1	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	0,65	---	---	---	0,65
Metionina aminopeptidase (MetAP2)	0,69	0,66	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---
Serina / treonina-proteína-quinase PM3	0,69	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Adenosina A3 Receptor	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	0,63	0,62	---
Dihidrofolato redutase (DHFR)	0,68	---	---	---	---	0,67	---	0,61	---	---	---	---	---	---
Glutationa-S-transferase A2	0,70	0,65	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glutationa-S-transferase A3	0,73	0,68	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---

Alvos Biológicos - ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
HIV-1 de transcriptase reversa RNase H	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
Adenosina A2A	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Anidrase carbônica 2	0,70	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DNA-polimerase subunidade alfa	0,72	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DNA topoisomerase 2-alfa	0,67	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
HIV-1 integrase	---	---	---	---	---	0,68	0,61	---	---	---	---	---	---	---
HIV-1 Protease cadeia A	---	0,64	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---
Adenosina A1	0,75	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DNA (cytosine-5) uma isoforma b metiltransferase	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	0,64	---	---	---	---
Prostaglandina G / H sintase 1	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Prostaglandina G / H sintase 2	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Adenosina desaminase	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor da adenosina A2b	---	---	---	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---
Regulador apoptose Bcl-xL	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Dihidroorotato desidrogenase (DHODH)	0,73	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DNA (cytosine-5) 1 metiltransferase	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
DNA da topoisomerase I	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

A legenda (---) refere-se a não indicação do alvo biológico para o composto, (IS) - Representa o índice de similaridade (*Similarity Score/2*)

IS – representa o Índice de Similaridade

Alguns alvos indetificados no levantamento bibliográfico (item 3.1, página 18) e avaliados no planejamento da ancoragem molecular, foram indicados pelo ChemMapper para, no mínimo, 1 (um) dos TTPCs estudados.

Diferentes alvos biológicos foram apontados para a maioria dos derivados friedelanos e lupanos. Entre eles, estão o receptor de androgênio (AR) (Li, 2008), glutathione s-transferase (Yabuno, 1998), receptor do ácido retinóico RXR-alfa (Liu, 1998), e os reguladores de apoptose Bcl-2 e Bcl-XL, que são alvos biológicos relacionados diretamente com ao efeito indutor de apoptose celular e antitumoral. Os receptores de estrogênio e progesterona (Lewis-Wambi, 2009; Bailey, 2012) também estão relacionados com o efeito antitumoral, principalmente relacionado à câncer de mama (Hammond, 2010).

Também foram observadas as indicações de DNA topoisomerase II, HIV integrase, HIV polimerase, HIV transcriptase reversa e DNA polimerase I, que são alvos relacionados à pesquisa de novas substâncias com atividade antitumoral e antiviral (item 3.1, página 18).

De acordo com os resultados obtidos com o auxílio de ChemMapper, 38 alvos biológicos distintos foram apontados para pelo menos 7 dos friedelanos estudados, enquanto que, 58 alvos biológicos foram apontados para, no mínimo 7 compostos lupanos estudados. O maior número de indicações de potenciais alvos por ChemMapper pode estar relacionado ao maior número de TTPCs da série lupano disponíveis nas bibliotecas de compostos ativos que apresentaram efeito biológico em testes *in vivo* e *in vitro*. No entanto, a indicação de grande número de alvos potenciais comuns para as duas séries de TTPCs, pode indicar a existência de alvos biológicos com maior afinidade a TTPCs.

Outros alvos e efeitos biológicos, listados na Tabela 5.9 (página 85), estão relacionados à atividade biológica de TTPCs e foram indicados pelas ferramentas ChemMapper e PASSonline.

Alvos comuns às duas séries de TTPCs (friedelanos e lupanos) serão considerados como promissores, no direcionamento dos estudos de avaliação de atividade *in vitro* e/ou *in vivo* de TTPCs nos grupos de pesquisa NEPLAM e NEQUIM.

Tabela 5.9 – Alvos e efeitos biológicos identificados para TTPCs pelas ferramentas ChemMapper e PASSonline e sua correlação com dados da literatura

Efeito biológico	Alvo relacionado	Triterpenos pentacíclicos	Informações adicionais	Referências
Antineoplásico (indução de apoptose)	Ciclo-oxigenase-2	Glicirrizina, Ácido Madecássico, α - e β -Amirina	Não informado	Curtin, 2009 Won, 2010
Antineoplásico (indução de apoptose)	Caspase-3	Ácido Glicirretínico, Ginsenosida, Ácido oleanólico, pristimerina	Não informado	Wu, 2005 Shin, 2009
Antineoplásico (indução de apoptose)	Caspase-8	Ginsenosida, Ácido oleanólico, pristimerina	Não informado	Wu, 2005 Vivek, 2010
Antineoplásico	Fator de Necrose Tumoral alfa	Glicirrizina, Ginsenosida, Ácido Madecássico, Ácido betulínico	Não informado	Takei, 2008 Rabi, 2008
Antineoplásico (indução de apoptose) e anti-inflamatório	Estimulante do Fator NF-kappa B	Ácido ursólico, Witanolida, Pristimerina, Ácido oleanólico, Lupeol, Glycyrrizina, Ácido Glicirretínico, Ginsenosida, α - e β -Amirina, Ácido betulínico	Não informado	Kasperczyk, 2005; Medeiros, 2007; Takei, 2008; Vitor, 2009; Vivek, 2010; Chu, 2010; Kim, 2010
Antineoplásico	Receptor de estrogênio	Glicirrizina	Não informado	Niwa, 2007; Chu, 2010
Antineoplásico	Receptor de androgênio	Ácido Boswelico	Não informado	Kunnumakkara, 2009
Antineoplásico e Anti-inflamatório	Óxido Nítrico Sintase, induzida (iNOX)	Ácido Madecássico	Não informado	Won, 2010
Antineoplásico	Matriz metaloproteinase	Ginsenosida	Não informado	Zhang, 2008
Antineoplásico (indução de apoptose)	Regulador de Apoptose Bcl-2	Ácido ursólico, Ginsenosida, Ácido betulínico	Não informado	Rzeski, 2006
Antiviral e anti-inflamatório	Ciclo de divisão celular (cdc)	Celastrol	Não informado	Zhang, 2009
Antineoplásico (cancer de mama)	Não informado	Gincenozina	FC-II – em andamento	Vivek, 2010
Hipertensão	Não informado	Gincenozina	FC-II – terminada	Vivek, 2010
Acidente Vascular Cerebral Isquêmico	Não informado	Gincenozina	(FC-III – terminada)	Vivek, 2010

Efeito biológico	Alvo relacionado	Triterpenos pentacíclicos	Informações adicionais	Referências
Antineoplásico (tumores sólidos e do sistema linfático)	Não informado	CDDO	(FC-I – terminada)	Vivek, 2010
Tratamento de desordens Hepáticas	Não informado	CDDO-Me	FC-II – terminada	Vivek, 2010
Excesso aparente de mineralocorticóides	Mínieracorticóides receptor	Ácido Glicirretinico	FC - III – terminada	Vivek, 2010
Doença renal	Não informado	Ácido Glicirretinico	FCII – em andamento	Vivek, 2010
Tratamento de desordens Hepáticas (Hepatite C)	Não informado	Glicirrizina	FC-II – em andamento	Takei, 2008 Vivek, 2010
Síndrome do nervo displásico	Não informado	Ácido betulínico	FC-II – em andamento	Vivek, 2010

5.3 – Resultados obtidos na Ancoragem Molecular

5.3.1 – Resultados obtidos na Preparação dos alvos

Os mapas de contato e outras informações do estudo *in silico* utilizando ancoragem molecular estão disponibilizados em material adicional (fornecido em CD).

Na preparação dos 29 alvos (310 arquivos PDB) para o estudo de ancoragem molecular, foi realizada classificação e análise dos *fingerprints* de contato em grupos para seleção de 3 a 15 arquivos pdb contendo a sequência de aminoácidos de cada receptor (alvo) estudado, em interação com um composto ativo (ligante ativo).

Também foi realizada avaliação individual de todos os arquivos pdb avaliados para um mesmo alvo, selecionando aqueles arquivos que continham ligantes ativos em interação com os sítios de ligação. Este filtro possibilitou a eliminação de grande número de arquivos pdb e a seleção de menor número de arquivos, o que acabou resultando em mapas de contatos (classificação dos *fingerprints* de contato por HCA) contendo poucos grupos de perfil de interação com o sítio de ligação. Em grande número de alvos, a análise hierárquica de agrupamentos (contatos) não possibilitou a identificação de diferenças significativas entre o perfil de interação dos diferentes compostos ativos, e os arquivos foram escolhidos de forma aleatória.

A seleção manual dos arquivos possibilitou filtrar de forma individual os arquivos selecionados na construção dos arquivos protomol (modelos de sítio de ligação), o que confere maior confiabilidade à sua construção. A seleção automatizada muitas vezes resulta na seleção de arquivos com ligantes não ativos ou ligantes ativos em interação fora do sítio de ligação, que conduzem a identificação equivocada do sítio de ligação dos alvos estudados.

Foram priorizados, com a utilização dos mapas de contatos (análise hierárquica de agrupamentos (contatos)), arquivos pdb que se apresentavam perfis de interação distintos com o sítio de ligação, o que aumentou a variabilidade nos resultados de índice de afinidade, mas permitiu avaliar a extensão da interação ligante-alvo de forma conservadora. Em alguns casos, o número de estruturas cristalográficas era bem reduzido e todas as estruturas disponíveis foram avaliadas na ancoragem molecular.

Na construção de um arquivo protomol para cada um dos arquivos selecionados, por alvo estudado, foram identificados problemas na estrutura de alguns arquivos pdb. Estes problemas referem-se a ocorrência de parte das estruturas do alvo (no cristal necessário a análise cristalográfica) com distinta disposição espacial de átomos ou aminoácidos em sua conformação. Estas variações geram dúvidas com relação a real conformação da estrutura química dos alvos disponibilizados nestes arquivos. Assim, arquivos contendo esta característica foram eliminados e não fazem parte do estudo de ancoragem molecular. Devido a eliminação destes arquivos, os alvos Anidrase carbônica 2 (CA2), DNA topoisomerase I (DNATOP01), e Receptor tipo-periferal benzodiazepina (TP) não foram avaliados na ancoragem molecular.

5.3.2 – Tratamentos dos dados e validação estatística do método de ancoragem molecular utilizado frente a cada alvo estudado

A habilidade de identificar a conformação mais provável do ligante na interação com o sítio de ligação de um receptor (alvo), com o menor desvio possível, é a principal função da ferramenta computacional utilizada na técnica de ancoragem molecular. A ferramenta Surfex foi selecionada, por ser previamente validada e apresentar maior precisão no processo de busca conformacional em comparação com diversas outras ferramentas disponíveis para o mesmo propósito (Kelleberger, 2004). No entanto, como o procedimento de ancoragem molecular é influenciado pela determinação dos sítios de ligação dos alvos em estudo, o cálculo de desvio quadrático médio entre as conformações ancoradas pela ferramenta e a conformação ideal de interação observada no arquivo cristalográfico é uma necessidade. Esta comparação possibilita avaliar a acurácia do procedimento de busca conformacional na identificação das conformações mais prováveis (aquelas que apresentam maior correlação com a interação mais estável).

Na avaliação da qualidade do processo de busca conformacional foi utilizado o *software* Surfex para determinação dos RMSD (desvio quadrático médio) dos pares Ligante-alvo utilizados como modelo para a geração dos arquivos protomol (Kim, 2008). De acordo com Holt e colaboradores (2008) valores de RMSD (calculados por Surfex) abaixo de 2,5 Å significam grande compatibilidade e similaridade da estrutura ancorada do ligante com a estrutura cristalográfica do mesmo.

Foi realizado o cálculo de RMSD para 146 pares de ligante-alvo dos arquivos protomol estudados na ancoragem molecular. Na Tabela 5.10 é apresentado um resumo do cálculo de RMSD, onde grande número de resultados apresentou RMSD < 2 (138 resultados ou 94,5%).

Tabela 5.10 – Resultados do cálculo de RMSD para 146 pares ligante-alvo avaliados [resultados de RMSD apresentados em Å (Angstroms)]

Cálculo de RMSD	Nº de dados	Media	Dados de RMSD (%)
Nº de determinações	146	1,06	---
RMSD < 2,0	138	0,98	94,5%
RMSD < 1,0	71	0,57	48,6%
RMSD > 2,0	8	2,46	5,5%

Foi identificado que 138 resultados apresentaram RMSD abaixo de 2,0. Através da média dos resultados obtidos foi possível concluir que no processo de busca conformacional, mais de 90% das conformações indicadas como mais prováveis, tendem a apresentar resultados de RMSD próximos de 1 (um).

Devido ao processo de cristalização necessário as análises cristalográficas, a conformação dos ligantes nos arquivos cristalográficos, são bons modelos para conformação mais provável na interação ligante-alvo (Holt, 2008). Estes resultados, apresentados na Tabela 5.10, indicam alto grau de correlação entre a conformação e posicionamento dos ligantes ancorados com os mesmos ligantes disponíveis em interação com os alvos no arquivo cristalográfico. Também demonstram a acurácia no procedimento de preparação dos alvos e ligantes para a correta identificação da conformação mais provável.

A ferramenta surflex apresenta como resultado da ancoragem ligante-alvo o índice de afinidade (*Affinity score*) que calibrado com logaritmo da constante de dissociação pK_d [$K_d =$ constante de dissociação] (Tripos, 2007). K_d ($K_d = k(\text{alvo livre})/k(\text{ligante-alvo})$) é uma propriedade intrínseca de qualquer par ligante-alvo, e apesar de variar com a temperatura, não apresenta problemas em testes de atividades com foco em humanos que apresentam temperatura corporal relativamente constante (Kim, 2008). Na Tabela 5.11 são apresentados os pares ligante-alvo avaliados no cálculo de RMSD, bem como os valores de K_d disponíveis em bases de dados de resultados experimentais BindingDB, BindDB e BindMoad.

Na Figura 5.3 foi apresentada a sobreposição das conformações de estruturas cristalográficas e obtidas na ancoragem molecular no estudo de RMSD. Foi possível observar o

alto grau de correlação entre o posicionamento e sobreposição das mesmas. Foi possível observar na Figura 5.3 alto grau de similaridade na conformação assumida pela estrutura ancorada (em vermelho) em comparação com as estruturas cristalográficas (em verde), mesmo para 3ZT3 que apresentou RMSD de 1,30.

Tabela 5.11 – Resultados de RMSD para os pares Ligante-alvo avaliados no estudo de ancoragem molecular

Alvos estudados	Arquivo (PDB)	Ligante ativo ^b	RMSD (em Å)*	Kd (nM; fonte)	pKd=(-log(Kd), na base 10)	Índice de Afinidade ^a
1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase	1ONP	FOM	0,67			4,28
1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase	1T1S	CBQ	0,16			5,72
1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase	2EGH	FOM	1,56			5,54
1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase	3A06	FOM	1,20			6,41
1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase	3ANL	SYC	0,85			4,16
1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase	3RAS	FM5	0,62			5,56
1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase	2JCX	FOM	0,15	* 40 (BDB)	7,4	5,57
Ácido Delta-aminolevulínico desidratase	1EB3	DSB	1,43			4,61
Ácido Delta-aminolevulínico desidratase	1H7N	SHF	0,88			4,86
Ácido Delta-aminolevulínico desidratase	1B4K	SHF	1,14			3,77
Ácido Delta-aminolevulínico desidratase	1GZG	LAF	1,28			5
Ácido Delta-aminolevulínico desidratase	1W1Z	SHF	1,19			5,99
Ácido Delta-aminolevulínico desidratase	2C1H	DSB	1,46			8,58
Adenosina desaminase	1A4L	DCF	1,62			4,83
Adenosina desaminase	1NDW	FR2	0,18			7,33
Adenosina desaminase	3ETW	SCN	0,06			2,88
Aminopectidase N	3AU9	FOM	2,16			6,09
Aminopectidase N	3B2P	MLI	0,20			2,87
Aminopectidase N	3B2X	MLI	0,11			3,48
Aminopectidase N	3B34	MLI	1,20			4,76
Aminopectidase N	3B37	MLI	0,85			3,19
Araquidonate 5-lipoxigenase	2Q7M	2CS	2,08			3,14
Araquidonate 5-lipoxigenase	2P2I	608	1,90			7,71
Araquidonate 5-lipoxigenase	2Q7R	3CS	1,43			6,99
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	3BDZ	MLI	0,26			3,22
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	3C4C	324	0,35	100 - 330 (BDB)	6,48 – 7,00	8,29
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	4DBN	0JA	1,73			5,63
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	3PPK	FNI	0,60			7,26
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	3PSB	SM6	1,84			8,04
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	4DOA	FHG	0,99			9,14
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	4ERM	DTP	1,00			9,26
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	4G9C	0WP	1,84			2,3

Alvos estudados	Arquivo (PDB)	Ligante ativo ^b	RMSD (em Å)*	Kd (nM; fonte)	pKd=(-log(Kd), na base 10)	Índice de Afinidade ^a
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	4K9W	7AW	1,64			6,76
B-Raf Proto-oncogênese serina/treonina proteíno quinase	4KSQ	1SW	2,79			1,71
Citocromo P450 19A1	3MDT	VOR	1,70	5 (BMOAD)	8,30	4,21
Citocromo P450 19A1	1IZO	PAM	0,76			6,87
Citocromo P450 19A1	3EQM	ASD	1,18			3,5
Citocromo P450 19A1	3RFM	CFE	0,06			4,08
Citocromo P450 19A1	3S79	ASD	0,78			3,64
Citocromo P450 19A1	3S7S	EXM	0,73			3,99
Citocromo P450 19A1	4GL5	G29	0,54			7,66
Citocromo P450 19A1	4GL7	0XJ	0,57			6,36
Citocromo P450 19A1	2FDY	D4G	0,69			3,13
Citocromo P450 19A1	3C6G	VD3	1,04			8,08
Citocromo P450 19A1	4J6B	PLO	1,42			5,19
Citocromo P450 19A1	4KQ8	ASD	0,99			3,72
Dihidrofolato redutase	1JOL	FFO	1,84			7,32
Dihidrofolato redutase	1M7A	MQU	0,21			5,43
Dihidrofolato redutase	2CD2	FOL	0,91			8,37
Dihidrofolato redutase	3IX9	MTX	0,48			8,2
Dihidropteroato sintetase	1TX0	PT1	1,05			5,68
Dihidropteroato sintetase	3TZF	HH2	1,59			7,73
Dihidropteroato sintetase	3MCN	B57	0,56			6,23
Dihidropteroato sintetase	3MCO	APC	1,24			6,35
Dihidropteroato sintetase	4DAI	0J5	1,29			6,35
Dihidropteroato sintetase	4NIL	2O8	0,70			1,88
Dihidropteroato sintetase	3G6Y	TTP	1,36			8,02
DNA polimerase	1ZJN	DGT	0,97			9,21
DNA polimerase	9ICT	DGT	1,00			7,68
DNA polimerase	8ICY	TTP	1,62			4,63
DNA polimerase	1ZET	TTP	1,70			6,77
DNA polimerase	3G42	792	1,82			7,59
DNA polimerase	1XSN	D3T	1,50			8,43
DNA polimerase	2W7O	DGT	0,86			8,3
DNA polimerase	3HX0	D3T	0,84			9,26
DNA polimerase	8ICV	DGT	0,96			7,05
HIV-1 integrase	3ZT4	ZT2	0,20	1375000 (BMOAD) 1570000 (PDBbind)	2,80	5,92

Alvos estudados	Arquivo (PDB)	Ligante ativo ^b	RMSD (em Å)*	Kd (nM; fonte)	pKd=(-log(Kd), na base 10)	Índice de Afinidade ^a
HIV-1 integrase	3NF6	IMV	1,47			4,23
HIV-1 integrase	3ZT3	ZT4	1,30	1435000 (BMOAD) 1375000 (PDBbind)	2,84	5,42
HIV-1 integrase	3OVN	MPV	0,28	2800000 (BMOAD) 2800000 (PDBbind)	2,55	3,94
HIV-1 Protease	3FX5	KNI	1,59			10,02
HIV-1 Protease	1N49	RIT	1,50	* 0.6-0.608 (BDB)	9,22 - 9,22	6,59
HIV-1 Protease	1HTF	G26	1,49			5,69
HIV-1 Protease	1G2K	NM1	1,53	577 (BDB)	6,24	5,51
HIV-1 transcriptase reversa	3V81	NVP	1,48			5,7
HIV-1 transcriptase reversa	1EP4	S11	0,41			6,54
HIV-1 transcriptase reversa	1RT3	U05	1,57			3,55
HIV-1 transcriptase reversa	1RTD	TTP	1,10			7,99
HIV-1 transcriptase reversa	1S1W	UC1	0,42			7,67
HIV-1 transcriptase reversa	2OPQ	HBQ	1,61			4,81
HIV-1 transcriptase reversa	1FK9	EFZ	0,31			6,56
HIV-1 transcriptase reversa	3DYA	PZL	0,88			7,36
Metionina aminopeptidase 2	3IU7	FCD	0,39			3,53
Metionina aminopeptidase 2	3IU8	T03	0,68			2,58
Metionina aminopeptidase 2	3IU9	T07	0,86			5,69
Metionina aminopeptidase 2	1QZY	TDE	0,61			6,18
Metionina aminopeptidase 2	2EA2	F77	0,65			5,89
Metionina aminopeptidase 2	3FMR	TN4	1,86			5,76
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	2AYL	FLP	0,10			7,66
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	2ADU	R20	0,08			3,5
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	2OYE	IM8	2,66			5,13
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	2OYU	IMS	1,48			0,14
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	3KK6	CEL	0,37			8,34
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	3MW9	NAI	1,63			8,89
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	3N8Z	FLP	1,11			7,96
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	4LDO	1WV	1,20			5,25
PGHS1 - Prostaglandina G/H sintase 1	4O1Z	MXM	0,75			4,16
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	6COX	S58	0,45			7,28
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	3QH0	PLM	1,08			7,52
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	3HS6	EPA	0,73			10,02
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	3LN0	52B	1,63			3,13

Alvos estudados	Arquivo (PDB)	Ligante ativo ^b	RMSD (em Å)*	Kd (nM; fonte)	pKd=(-log(Kd), na base 10)	Índice de Afinidade ^a
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	3OLU	1AG	1,11			6,7
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	3QAK	UKA	0,87			9,22
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	3QJX	MLI	0,13			4,08
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	3QMO	NS4	0,57			3,24
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	3NT1	NPS	0,38			7,26
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	1EQG	IBP	0,75			8,09
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	1PGG	IMM	1,61			3,61
PGHS2 - Prostaglandina G/H sintase 2	1PTH	SAL	1,38			2,67
Receptor de Adenosina A2a	3UZA	T4G	0,21	1,16 (BDB)	8,94	5,4
Receptor de Adenosina A2a	3UZC	T4E	1,61	0,25 (BDB)	9,61	3,63
Receptor de Adenosina A2a	3EML	ZMA	0,83		8,74 - 9,66	7,42
Receptor de Adenosina A2a	2YDV	NEC	0,91			6,9
Receptor de Adenosina A2a	3VG9	ZMA	1,75	0,22 - 0,33 (BDB)	9,48 - 9,66	5,38
Receptor tirosine-proteino quinase erbB-2	3PP0	03Q	0,64			9,48
Receptor tirosine-proteino quinase erbB-2	3RCD	03P	2,84			6,9
Regulador de Apoptose Bcl-2	1YSW	43B	1,27			3,97
Regulador de Apoptose Bcl-2	2O21	43B	2,05			5,14
Regulador de Apoptose Bcl-2	2O2F	LI0	1,35			5,76
Regulador de Apoptose Bcl-2	4AQ3	398	0,84			3,83
Regulador de Apoptose BCL-XL	2LP8	33B	0,62			0,75
Regulador de Apoptose BCL-XL	3ZLN	H0Y	1,09			5,02
Ribonucleosídeo difosfato redutase	1XJJ	DGT	0,97			8,02
Ribonucleosídeo difosfato redutase	3TBA	DGT	1,20			4,8
Ribonucleosídeo difosfato redutase	4E4X	T1Q	0,38			7,35
Ribonucleosídeo difosfato redutase	3UUS	DTP	1,00			4,99
Ribonucleosídeo difosfato redutase	1PEQ	TTP	1,04			6,17
Ribonucleosídeo difosfato redutase	3TAM	M06	1,02			8,2
Ribonucleosídeo difosfato redutase	3H2F	B60	0,13			7,88
Ribonucleosídeo difosfato redutase	3HNF	TTP	1,09			7,84
Ribonucleosídeo difosfato redutase	4R1R	TTP	1,64			5,78
Ribonucleosídeo difosfato redutase	1XJK	DGT	1,35			7,31
Ribonucleosídeo difosfato redutase	1XJM	TTP	0,98			10,28
TNF-alfa	1FT4	703	1,73			0,7
TNF-alfa	2O2M	LI0	0,91			7,04
TNF-alfa	2OI0	283	1,14			5,37
TNF-alfa	3KME	Z59	1,44			5,5

Alvos estudados	Arquivo (PDB)	Ligante ativo ^b	RMSD (em Å)*	Kd (nM; fonte)	pKd=(-log(Kd), na base 10)	Índice de Afinidade ^a
TNF-alfa	3KMC	403	1,51			6,22
Factor de crescimento vascular endotelial	1YW7	A41	0,76			5,1
Factor de crescimento vascular endotelial	1YWN	LIF	2,86			4,12
Factor de crescimento vascular endotelial	3B3B	MLI	0,09			3,04
Factor de crescimento vascular endotelial	3B8R	887	0,59			7,98
Factor de crescimento vascular endotelial	3EWD	MCF	2,26			2,92
Factor de crescimento vascular endotelial	3EWH	K11	0,56			6,4
Factor de crescimento vascular endotelial	4A03	F98	1,48			6,44
Factor de crescimento vascular endotelial	4AGC	AXI	0,41			10,75

(BDB) – Base de dados BindingDB - www.bindingdb.org/

(BMOAD) – Base de dados Binding MOAD – <http://bindingmoad.org/>

(PDBbind) – Base de dados PDBBind Database - www.pdbbind.org/

* - Valores de RMSD ≤ 2 Å, indicam alto grau de correlação entre as conformações ancoradas e as disponíveis nos arquivos cristalográficos.

a - Índice de afinidade calculado pela técnica de ancoragem molecular realizada com auxílio do *software* Surflex.

b - Referências das substâncias ativas na base de dados Protein Data Bank (www.rcsb.org). Os nomes destas substâncias podem ser obtidos na tabela de siglas do material adicional a esta tese, fornecido em CD.

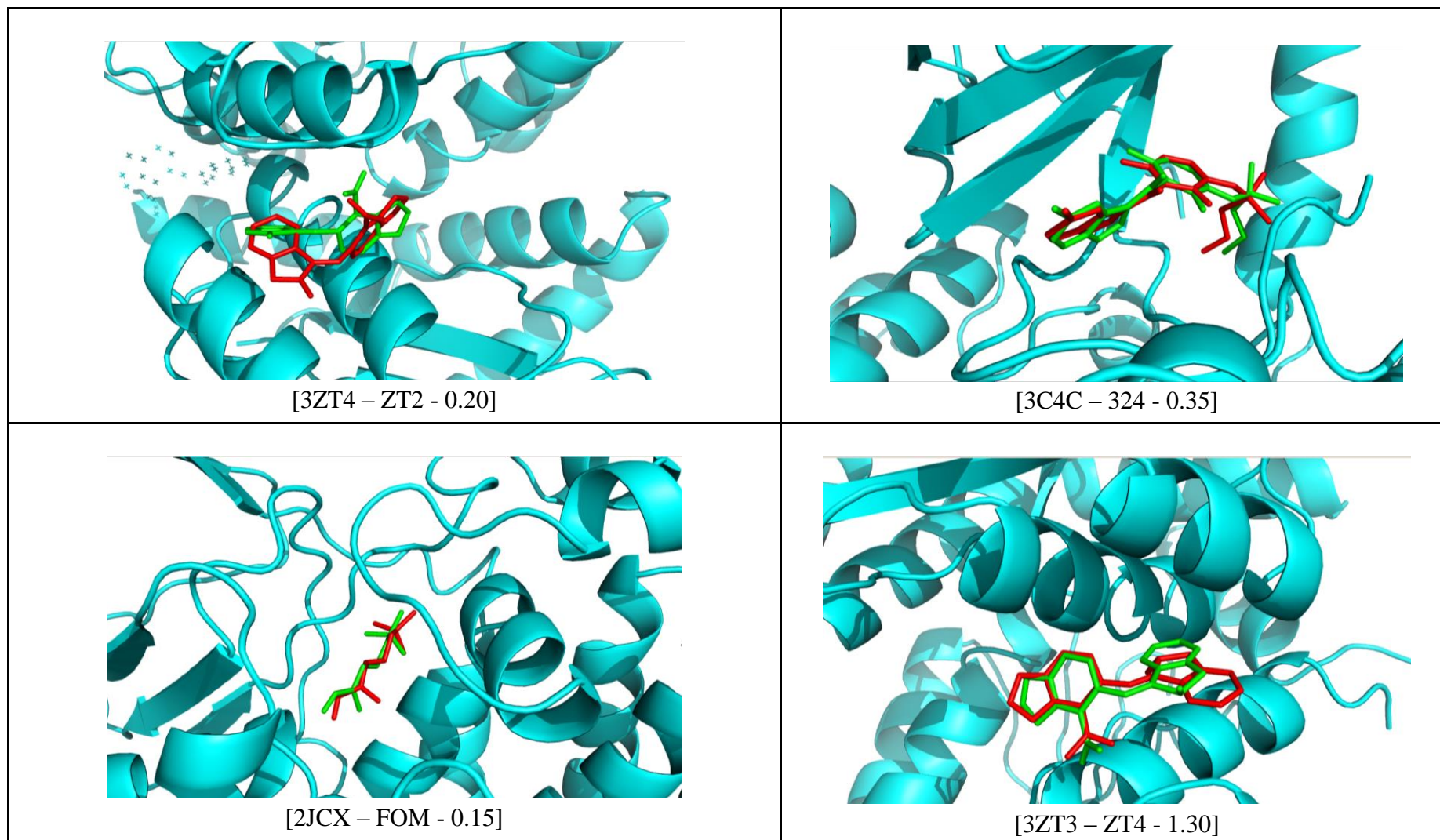


Figura 5.3 – Representação gráfica da sobreposição das conformações (mais provável) das estruturas ancoradas e das estruturas cristalográficas, utilizadas no cálculo de RMSD [Alvo – ligante – RMSD (Verde = estrutura cristalográfica e vermelho=melhor pose ancorada)].

Na validação das ferramentas computacionais para o estudo de ancoragem molecular, a comparabilidade dos resultados com dados obtidos em ensaios *in vitro* e *in vivo* é vital. Quando se utiliza uma ferramenta comercial (já validada anteriormente) como Surfex, estudos de correlação entre resultados obtidos com auxílio da ferramenta e resultados obtidos experimentalmente por técnicas *in vitro* e/ou *in vivo* já foram realizados durante o processo de validação.

Em geral, os resultados de diferentes técnicas de identificação de efeitos biológicos são apresentadas como forma de confirmação (resultados utilizados de forma complementar). Estudos envolvendo a comparação e análise de correlação direta entre resultados obtidos de diferentes técnicas de identificação de um mesmo efeito biológico não é usual, já que é dependente de fatores como laboratório, analista, reagentes e materiais biológicos utilizados.

Resultados experimentais obtidos em testes *in vitro* e/ou *in vivo* utilizando técnicas distintas e/ou em laboratórios distintos, podem apresentar baixa correlação. Muitas vezes, quando disponíveis resultados obtidos por diferentes ensaios *in vitro* e/ou *in vivo*, estes são apresentados de forma qualitativa ou na forma de faixa (exemplo: de 20 a 200 µg/L).

Do mesmo modo, a correlação entre resultados obtidos por testes *in silico*, com resultados de testes *in vitro* e/ou *in vivo* obtidos em laboratórios distintos e utilizando técnicas distintas, também tende a apresentar correlação ainda menor.

A comparação dos resultados de índice de afinidade obtidos na ancoragem molecular com valores reais obtidos em testes biológicos foi realizada para os pares ligante-alvo utilizados na preparação dos arquivos protomol. Este tipo de estudo também tem como obstáculo a baixa disponibilidade de resultados de testes experimentais dos mesmos pares ligante-alvo.

Na Figura 5.4 (página 98) foram apresentados os resultados da correlação de valores de pKd (Tabela 5.10) obtidos em bases de dados de testes biológicos e valores de índice de afinidade calculados no procedimento de ancoragem molecular utilizando Surfex.

Foram avaliadas as correlações linear e polinomial (polinômio de 2º grau) dos dados, utilizando o software MS Excel. Foi possível observar, através da análise da Figura 5.4 (página 98), que os dados apresentam melhor correlação com a curva polinomial, no entanto, esta correlação ainda é baixa.

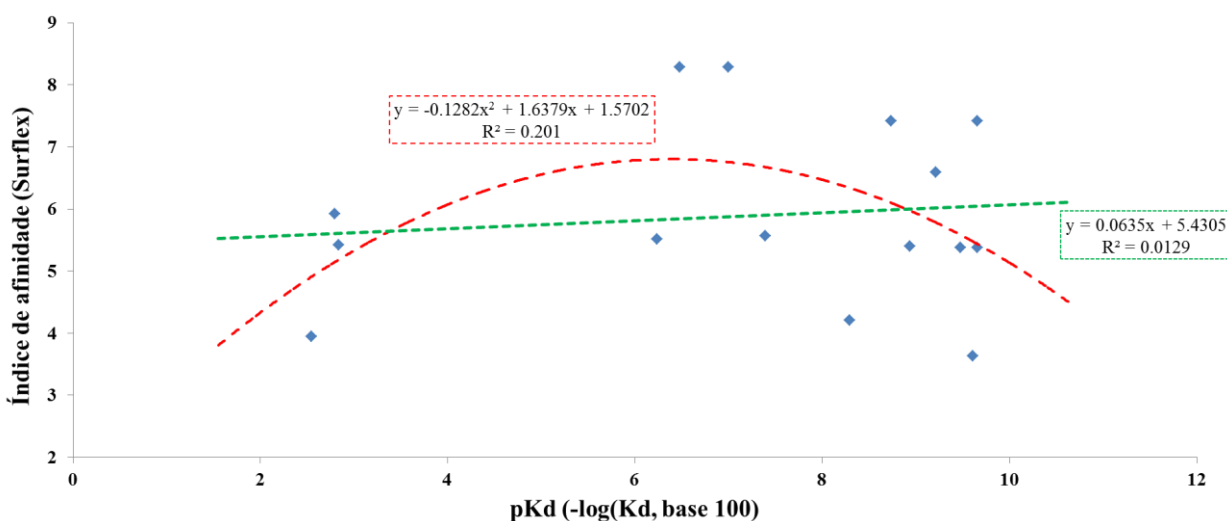


Figura 5.4 – Representação por gráfico de dispersão dos resultados obtidos na ancoragem molecular (Surflex) e os resultados de experimentos *in vitro* e/ou *in vivo* dos mesmos pares ligante-alvo, obtidos de base de dados direcionadas.

A correlação entre resultados de pKa obtidos por duas técnicas distintas é uma alternativa utilizada na validação de diferentes ensaios *in vitro* e também de ferramentas de predição de atividade *in silico*. Na validação do software Surflex, resultados de índice de afinidade apresentaram alta correlação, quando comparados com resultados de pKb obtidos por um mesmo ensaio *in vitro* (foram avaliados resultados para 34 pares ligante-alvo) (Jain, 2003; Hold, 2008). Estudos independentes realizados por Yang e colaboradores (2009) também demonstraram o alto grau de correlação entre os resultados obtidos por Surflex e resultados obtidos de bioensaios (metodologia de bioensaio AR-CALUX) realizados para identificação de efeito agonista ou antagonista do receptor de androgênio. Recentes estudos também observaram alta correlação na comparação de resultados obtidos por Surflex e técnicas de avaliação de atividade *in vitro* (Mukherjee, 2013; Li, 2012 e 2013).

Neste trabalho, não foi possível a comparação com dados obtidos com uma mesma técnica de ensaio *in vitro* e/ou *in vivo* devido a indisponibilidade de obtenção destes resultados para os pares ligante-alvo estudados.

Como alternativa para avaliação dos dados e identificação dos TTPCs mais promissores em relação aos alvos estudados foi realizada uma análise robusta dos dados a partir da probabilidade de ser ativo e de ser inativo de cada composto TTPC analisado. A probabilidade do TTPC ser ativo (P_a) foi estimada com relação aos resultados de índice de afinidade obtidos para um grupo de compostos ativos a cada alvo estudado. A probabilidade do TTPC ser inativo foi estimada com relação aos resultados de compostos não ativos a cada alvo estudado.

5.3.3 – Resultados do estudo *in silico* por ancoragem molecular de derivados friedelanos e lupanos

Neste trabalho foi preparada uma base de alvos (contendo 29 alvos) para ancoragem molecular, com foco na avaliação de potencial atividade de triterpenos pentacíclicos. Foram preparados cerca de 310 arquivos protomol (modelo de sítio de ligação para ancoragem) relacionados aos potenciais antitumoral, anti-inflamatório, antiviral e antiparasitário. Os alvos preparados e estudados na ancoragem molecular foram apresentados na Tabela 3.1 (página 24).

Foram avaliados 1421 compostos frente a cada arquivo protomol, na abordagem de ancoragem molecular inversa, onde um composto é avaliado de forma abrangente, através da ancoragem molecular com o sítio de ligação de diferentes alvos biológicos. Foram realizados neste estudo cerca de 460.000 ancoragens ligante-alvo.

A partir dos dados de índice de afinidade obtidos utilizando o *software* Surflex foi possível efetuar uma comparação entre os resultados obtidos na ancoragem dos TTPCs, com dados obtidos de compostos ativos associados a cada um dos alvos estudados.

A comparação dos resultados obtidos é complexa e foi justificada neste estudo, devido à alta correlação apresentada no estudo de RMSD.

Foram calculados os valores de “probabilidade de ser ativo” (Pa) com base nos maiores resultados obtidos de índice de afinidade para cada ligante ativo e triterpeno pentacíclico estudado. Pa refere-se a posição do resultado obtido por cada triterpeno pentacíclico em relação aos resultados dos compostos ativos avaliados, e é expresso em escala de 0 a 1. A mesma abordagem foi utilizada para calcular a “probabilidade de ser inativo” (Pi) com base nos maiores resultados de índice de afinidade obtidos para os ligantes não ativos a cada alvo estudado e os resultados dos TTPCs estudados.

Os resultados calculados de Pa e Pa-Pi para os TTPCs em relação aos alvos estudados foram apresentados nas Figuras 5.5 e 5.6, respectivamente. Foi utilizada escala de 0 a 0,5 dos valores de Pa e Pa-Pi para favorecer a interpretação dos gráficos.

A coloração mais intensa nos diagramas representa maiores valores obtidos para Pa (Figura 5.5, pág. 101) e Pa-Pi (Figura 5.6, pág. 102). Como a probabilidade de ser ativo (Pa) foi calculada em relação aos maiores resultados de índice de afinidade apresentados por compostos ativos, todos os resultados que apresentam coloração azul no diagrama apresentaram resultados de índice de afinidade comparáveis aos compostos ativos frente aos alvos estudados.

Embora, existam referências que relacionam alguns triterpenos pentacíclicos apresentando atividade biológica com os alvos Prostaglandina G/H sintase 1 [PGHS1 (6 arquivos protomol)], Prostaglandina G/H sintase 2 [PGHS2 (9 arquivos protomol)], Ácido delta-aminolevulínico desidratase [DAAD (10 arquivos protomol)], Dihidroorotato desidrogenase [DOM (11 arquivos protomol)] e HIV transcriptase reversa [HIVRTRANS (9 arquivos protomol)], não foram observados pelo menos 2 resultados válidos (acima de zero) para qualquer um dos TTPCs em ancoragem com estes alvos.

Resultados negativos (considerados não válidos) são observados quando a conformação assumida pelo sítio de ligação do receptor no arquivo pdb não se apresenta adequada para a ancoragem molecular do ligante (composto químico de interesse). Resultados negativos podem estar relacionados ao aumento das energias de repulsão em função de incompatibilidade entre o tamanho da estrutura dos TTPCs e o tamanho dos sítios de ligação dos arquivos avaliados.

Os resultados observados indicam que os alvos não se apresentaram promissores para o direcionamento dos TTPCs estudados, para testes *in vivo* e/ou *in vitro* posteriores. Os demais alvos estudados apresentaram resultados de $P_a > 0$ para pelo menos 2 triterpenos pentacíclicos e foram comparados com os resultados de P_a - P_i (Figura 5.5 e 5.6, págs. 101 e 102).

Foram calculados os valores de P_i para todos os compostos TTPCs em relação aos compostos inativos ancorados para cada um dos alvos estudados. Foram avaliados no mínimo 1000 compostos inativos a cada um dos alvos estudados, e os valores de P_i correspondem a porcentagem de compostos inativos que apresentaram resultados de índice de afinidade maiores que o apresentado por cada triterpeno pentacíclico para o alvo em questão.

Quando a análise dos dados obtidos se restringe a comparação com resultados de compostos ativos (P_a), grande número de TTPCs são indicados como potenciais compostos ativos frente a diferentes alvos, como se pode observar no diagrama da Figura 5.5 (página 101). No entanto, o procedimento de ancoragem molecular avalia a interação dos ligantes com os sítios de ligação nos arquivos protomol, e os resultados devem ser analisados de forma crítica para se identificar aqueles que são mais promissores.

Neste estudo, foram considerados promissores apenas compostos que apresentam valores de P_a - $P_i > 0$. Esta análise possibilita identificar os TTPCs que apresentaram resultados de índice de afinidade com maior probabilidade de serem ativos, considerando também sua probabilidade de ser inativo. Quanto maior o valor de P_a - P_i para a interação do TTPC com o alvo, maior será sua afinidade com o mesmo e maior probabilidade de êxito, considerando o reconhecimento molecular de forma estatística.

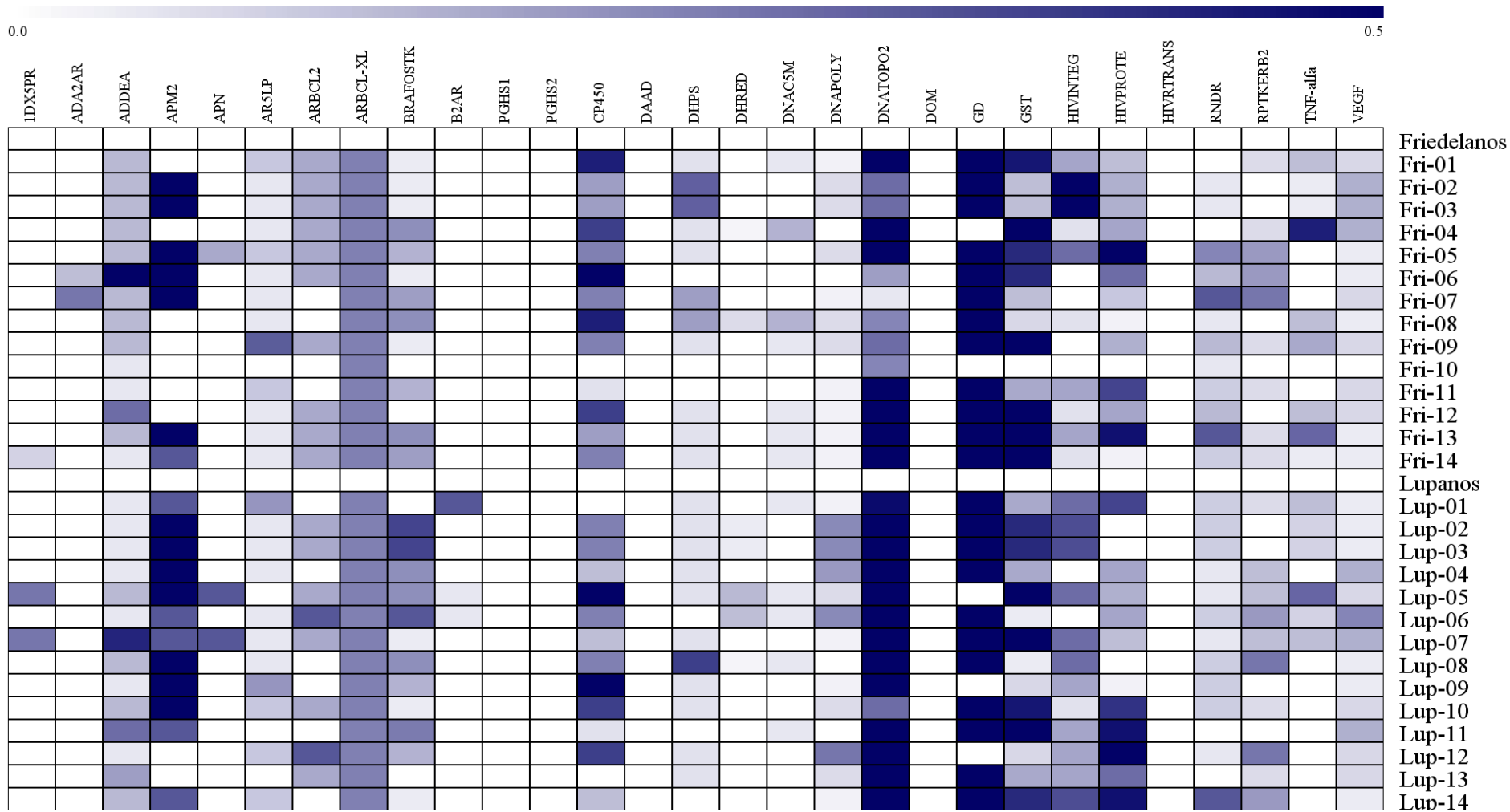


Figura 5.5 – Diagrama de avaliação dos valores de Pa (probabilidade de ser ativo) para os compostos TTPCs das séries friedelanos (Fri) e lupanos (Lup) estudados.

Onde: = 0 > 0,5

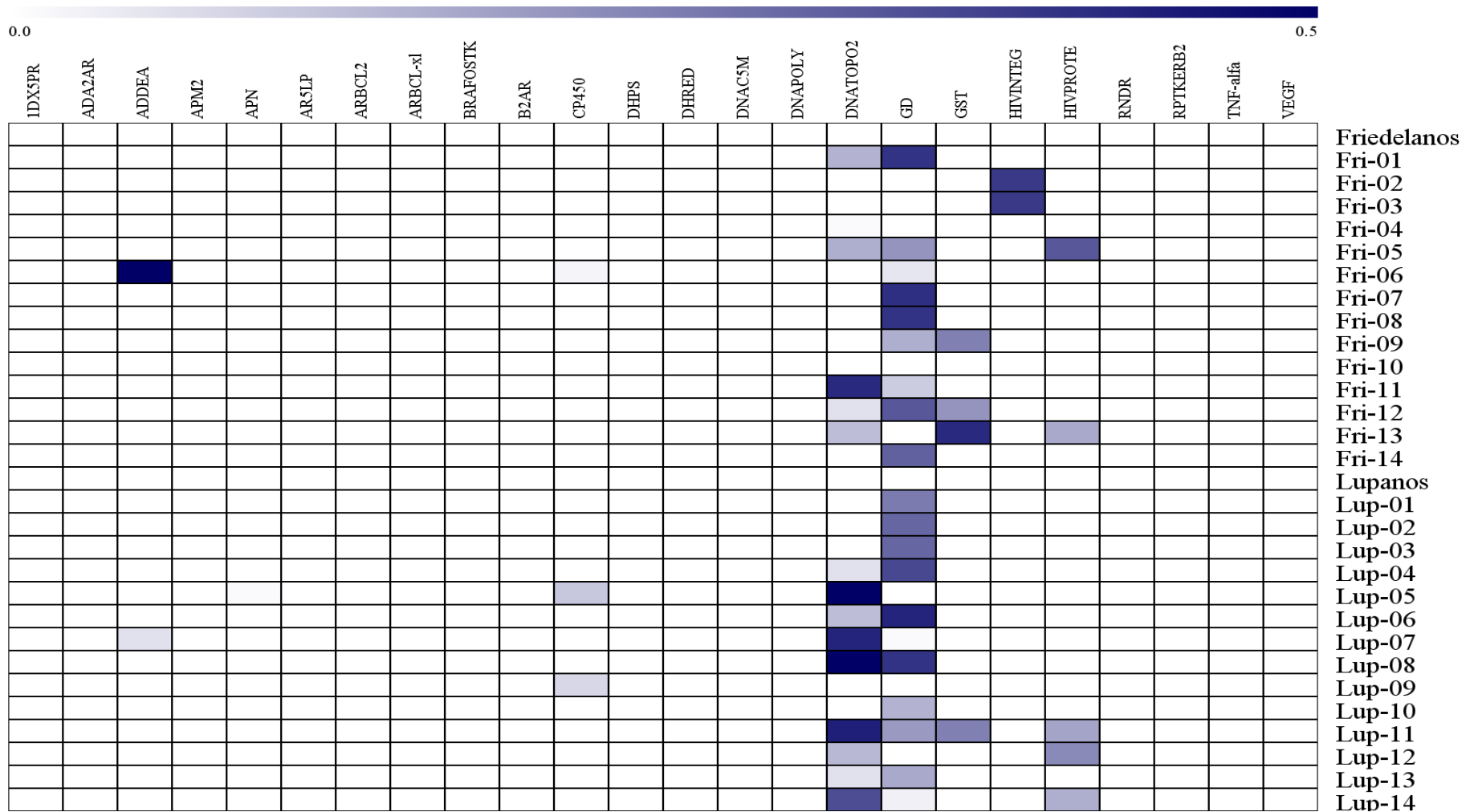


Figura 5.6 – Diagrama de avaliação dos valores de Pa-Pi para os compostos TTPCs das séries friedelanos (Fri) e lupanos (Lup) estudados.

Onde: = 0 > 0,5

Na análise do diagrama da Figura 5.6 (página 102), foi possível observar que apenas os compostos Fri-06 e Lup-07 apresentaram resultados de Pa-Pi > 0 frente ao alvo adenosina desaminase (ADDEA). Foi observado que os TTPCs lupanos Lup-05 e 09 apresentaram Pa-Pi > 0 frente ao alvo citocromo P450 19A1. Os TTPCs Fri-01, 05 e 11- 13, e os lupanos Lup-04, 05-08 e 11-14 apresentaram resultados de Pa-Pi > 0 frente ao alvo DNA topoisomerase II (DNATOPO2). Os friedelanos Fri-01, 05-09, 11-12 e 14, e os lupanos Lup-01-04, 06, 08, 10-11 e 13 apresentaram resultados de Pa-Pi > 0 frente ao alvo glutamato desidrogenase (GD). Os TTPCs friedelanos Fri-09 e 12-13, e lupano Lup-11 apresentaram resultados positivos frente ao alvo glutathione S-transferase (GST). Apenas os TTPCs Fri-02 e 03 apresentaram resultados positivos frente ao alvo HIV-1 integrase (HIVINTEG). Os TTPCs friedelanos Fri-05 e 13, e lupanos Lup-11, 12 e 14 apresentaram resultados de Pa-Pi > 0 frente ao alvo HIV-1 protease (HIVPROTE). Não foram observados resultados de Pa-Pi > 0 para TTPCs das séries friedelano e lupano frente aos demais alvos estudados.

As enzimas DNA topoisomerase (DNATOPO2) e Glutamato desidrogenase (GD) estão diretamente relacionadas à proliferação, ao desenvolvimento e a maturação de parasitas como diferentes espécies de leishmania, plasmódio e tripanossoma. A inibição de DNATOPO2 é uma importante alternativa no tratamento de leishmaniose, malária e doença de Chagas. Foram observados resultados de Pa-Pi > 0 para 14 TTPCs frente ao alvo DNATOPO2 e 18 TTPCs frente ao alvo GD. Neste sentido, estes alvos foram considerados os mais promissores entre os alvos estudados. DNA topoisomerase II (DNATOPO2) está relacionada ao tratamento de doenças parasitárias e também de neoplasias, pois sua inibição está associada à inibição do processo de divisão celular. A indicação de TTPCs como potenciais inibidores do citocromo P450 19A1 (CP450), é importante, pois o mesmo é associado ao tratamento de câncer de mama, doença que acomete grande número de mulheres. Além de DNATOPO2 e CP450, a inibição da enzima glutathione S-Transferase também está relacionada ao tratamento de neoplasias, pois sua ação promove a eliminação dos agentes quimioterápicos utilizados no combate às células tumorais, diminuindo a eficácia dos tratamentos.

A inibição das enzimas adenosina desaminase, HIV-1 integrase e HIV-1 protease, apresentada por alguns TTPCs estudados é considerada importante, já que as mesmas estão associadas ao tratamento anti-HIV. Nas Tabelas 5.12 a 5.18 (páginas 104-116) foram apresentados os resultados obtidos para os alvos considerados mais promissores ADDEA, CP450, DNATOPO2, GD, GST, HIVINTEG e HIVPROTE, respectivamente. Foram utilizadas siglas em substituição a nomes extensos de compostos para facilitar a construção das tabelas.

Uma tabela relacionando estas siglas com os nomes dos compostos está disponível no material adicional, em anexo.

Foi observado, analisando a Tabela 5.12, que apenas o composto Fri-06 apresentou resultado de $Pa-Pi > 0,5$ o que representa uma indicação relevante de potencial efeito inibidor. O valor de $Pa = 0,714$, indica que 71,4% dos ligantes ativos estudados apresentaram resultados máximos de índice de afinidade inferior ao apresentado por Fri-06, o que é relevante quando comparado com o valor Pi observado. O composto Lup-07 não apresentou $Pa > 0,5$ o que representa uma baixa indicação de potencial atividade, quando se considera a pequena distância entre os resultados de Pa e Pi obtidos. Os resultados de índice de afinidade obtidos para os compostos estudados foram apresentados na forma de diagrama de dispersão na Figura 5.7 (página 105).

Tabela 5.12 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo Adenosina desaminase (ADDEA)

Compostos estudados (ADDEA)	IA (máximo)	IA (médio)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,72	3,21	0,143	0,671	< 0
Fri-02	5,06	4,01	0,143	0,578	< 0
Fri-03	5,06	4,01	0,143	0,578	< 0
Fri-04	4,56	3,91	0,143	0,711	< 0
Fri-05	4,70	3,40	0,143	0,680	< 0
Fri-06	7,02	3,64	0,714	0,185	0,529
Fri-07	5,07	2,96	0,143	0,574	< 0
Fri-08	5,19	4,14	0,143	0,544	< 0
Fri-09	5,01	3,53	0,143	0,591	< 0
Fri-10	3,59	2,48	0,048	0,919	< 0
Fri-11	4,41	3,34	0,048	0,748	< 0
Fri-12	5,36	4,30	0,286	0,496	< 0
Fri-13	4,70	3,73	0,143	0,680	< 0
Fri-14	4,39	3,59	0,048	0,753	< 0
Lup-01	4,14	3,06	0,048	0,802	< 0
Lup-02	3,27	2,77	0,048	0,961	< 0
Lup-03	3,27	2,77	0,048	0,961	< 0
Lup-04	4,07	2,43	0,048	0,822	< 0
Lup-05	4,59	2,92	0,143	0,704	< 0
Lup-06	3,99	3,23	0,048	0,840	< 0

Compostos estudados (ADDEA)	IA (máximo)	IA (médio)	Pa	Pi	Pa-Pi
Lup-07	5,92	3,36	0,429	0,369	0,06
Lup-08	5,00	2,61	0,143	0,596	< 0
Lup-09	4,30	3,47	0,048	0,771	< 0
Lup-10	4,65	2,51	0,143	0,691	< 0
Lup-11	5,36	3,50	0,286	0,496	< 0
Lup-12	3,60	2,59	0,048	0,918	< 0
Lup-13	5,22	3,15	0,190	0,539	< 0
Lup-14	4,86	3,31	0,143	0,640	< 0

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

Foram avaliados 21 compostos ativos e 1350 compostos inativos frente ao alvo ADDEA, além dos 28 TTPCs estudados. Foram ancorados modelos protomol gerados a partir dos arquivos 2AJC, 2BGN, 2BUB, 2ONC, 3C45, 3NOX e 4A5S obtidos na base de dados Protein Data Bank. Foram utilizados no cálculo de Pa e Pi os maiores resultados obtidos para a ancoragem de cada par ligante-alvo.

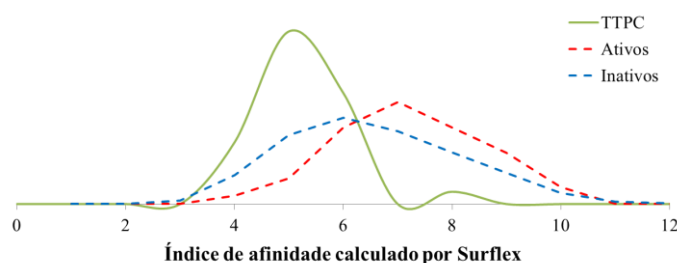


Figura 5.7 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo ADDEA (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).

Foi possível observar na dispersão dos dados que a maioria dos TTPCs estudados apresentou índices de afinidade inferiores aos observados para compostos ativos e inativos, não sendo considerados promissores frente ao alvo ADDEA.

Na Tabela 5.13 foram apresentados os resultados obtidos com a ancoragem molecular frente ao alvo citocromo p450 19A1 (CP450).

Tabela 5.13 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo citocromo P450 19A1 (CP450)

Compostos estudados (CP450)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	5,49	0,96	0,438	0,602	< 0
Fri-02	4,90	0,86	0,188	0,742	< 0
Fri-03	4,90	0,86	0,188	0,742	< 0
Fri-04	5,37	0,88	0,375	0,630	< 0
Fri-05	5,16	0,68	0,25	0,684	< 0
Fri-06	5,80	1,28	0,563	0,539	0,023
Fri-07	5,10	1,02	0,25	0,695	< 0
Fri-08	5,52	0,83	0,438	0,597	< 0
Fri-09	5,06	0,71	0,250	0,702	< 0
Fri-10	3,77	0,66	0,000	0,923	< 0
Fri-11	4,51	0,62	0,063	0,824	< 0
Fri-12	5,43	1,17	0,375	0,617	< 0
Fri-13	4,93	0,47	0,188	0,73	< 0
Fri-14	5,19	0,69	0,250	0,681	< 0
Lup-01	4,01	0,34	0,000	0,892	< 0
Lup-02	4,98	0,61	0,250	0,718	< 0
Lup-03	4,98	0,61	0,250	0,718	< 0
Lup-04	4,73	0,57	0,125	0,773	< 0
Lup-05	6,16	0,90	0,563	0,449	0,113
Lup-06	5,02	1,17	0,250	0,709	< 0
Lup-07	4,67	1,11	0,125	0,789	< 0
Lup-08	5,18	1,35	0,250	0,682	< 0
Lup-09	6,05	0,65	0,563	0,478	0,084
Lup-10	5,43	0,38	0,375	0,617	< 0
Lup-11	4,50	0,45	0,063	0,826	< 0
Lup-12	5,30	0,70	0,375	0,649	< 0
Lup-13	4,30	0,54	0,000	0,856	< 0
Lup-14	4,77	0,49	0,125	0,765	< 0

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

Foram avaliados 15 compostos ativos e 1350 compostos inativos frente ao alvo CP450, além dos 28 TTPCs estudados. Foram ancorados modelos protomol gerados a partir dos

arquivos 1IZO, 1XQD, 2Y46, 2Z81, 3DSI, 3MDT, 3N9Z, 3QZ1, 3V8D e 4K9W obtidos na base de dados Protein Data Bank. Foram utilizados no cálculo de Pa e Pi, os maiores resultados obtidos para a ancoragem de cada par ligante-alvo.

A análise da Tabela 5.13 indica que grande parte dos TTPCs estudados apresenta baixa probabilidade de serem ativos ($P_a < 0,5$) e maior probabilidade de serem inativos ($P_i > 0,5$). Apenas, os TTPCs Fri-06, Lup-05 e Lup-09 apresentaram resultados de $P_a > P_i$, indicando maior probabilidade de serem ativos.

Os três compostos também apresentaram $P_a > 0,5$ o que indica que o índice de afinidade máximo obtido, é superior a 50% dos 15 compostos ativos estudados. Estes resultados foram considerados relevantes, indicando um promissor potencial dos TTPCs Fri-06, Lup-05 e Lup-09 para inibição de CP450. Analisando a dispersão dos resultados obtidos para os diferentes ligantes (Figura 5.8), é possível observar que grande número de TTPCs apresentou resultado de índice de afinidade comparável ao apresentado por ligantes ativos e inativos. A sobreposição dos diagramas construídos a partir dos resultados máximos de índice de afinidade calculados para ligantes ativos e inativos, também possibilita inferir que esta propriedade parece não ser decisiva no reconhecimento molecular das moléculas ativas para o alvo CP450.

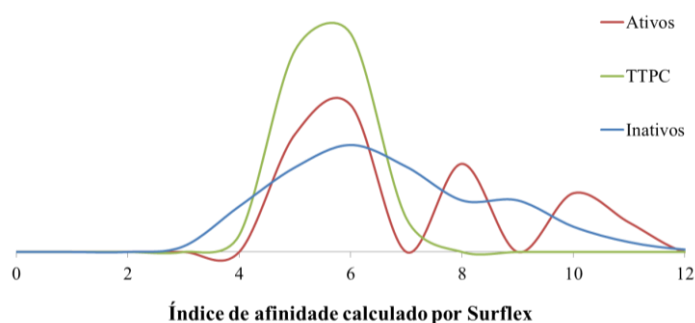


Figura 5.8 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo CP450 (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).

Foram identificados 15 TTPCs com resultados de $P_a - P_i > 0$ na análise da Tabela 5.14 (página 108), frente ao alvo DNATOPO2. Nesta tabela estão apresentados os resultados obtidos na ancoragem molecular dos 28 TTPCs frente ao alvo DNATOPO2. Foram avaliados 19 compostos ativos (incluindo 1 TTPC ativo em fase de testes), 1350 compostos inativos e os 28 TTPCs estudados, frente ao alvo DNATOPO2.

Tabela 5.14 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo DNA topoisomerase II (DNATOPO2)

Compostos estudados (DNATOPO2)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	7,65	4,42	0,667	0,519	0,148
Fri-02	6,22	3,39	0,286	0,727	< 0
Fri-03	6,22	3,39	0,286	0,727	< 0
Fri-04	7,03	0,79	0,619	0,614	0,005
Fri-05	7,75	3,16	0,667	0,503	0,164
Fri-06	4,87	a	0,190	0,887	< 0
Fri-07	2,99	a	0,048	0,995	< 0
Fri-08	5,13	2,96	0,238	0,868	< 0
Fri-09	6,16	3,11	0,286	0,739	< 0
Fri-10	5,45	3,13	0,238	0,825	< 0
Fri-11	8,64	4,35	0,810	0,394	0,416
Fri-12	7,40	4,77	0,619	0,555	0,064
Fri-13	7,55	2,64	0,667	0,540	0,127
Fri-14	6,83	a	0,619	0,639	< 0
Lup-01	6,41	a	0,476	0,704	< 0
Lup-02	6,48	3,17	0,524	0,692	< 0
Lup-03	6,48	3,17	0,524	0,692	< 0
Lup-04	7,35	4,22	0,619	0,560	0,059
Lup-05	9,90	a	0,952	0,253	0,699
Lup-06	7,57	2,11	0,667	0,537	0,130
Lup-07	8,76	a	0,810	0,380	0,430
Lup-08	11,33	5,54	0,952	0,141	0,811
Lup-09	6,96	1,92	0,619	0,626	< 0
Lup-10	6,06	1,93	0,286	0,753	< 0
Lup-11	8,87	4,26	0,810	0,368	0,441
Lup-12	7,63	2,81	0,667	0,523	0,143
Lup-13	7,34	3,85	0,619	0,563	0,056
Lup-14	8,15	2,24	0,810	0,456	0,354
Olean-12-en-3beta-15alfa-diol (#)	9,24	6,21			

a – Incerteza não calculada devido a obtenção de apenas 2 resultados válidos de índice de afinidade para o par ligante-alvo.

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex.

Pa - probabilidade de ser ativo. Pi - probabilidade de ser inativo.

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança).

(#) - Triterpeno pentacíclico ativo ao alvo em processo de estudo (fase clínica) (Wada, 2001).

Foram ancorados arquivos protomol gerados a partir dos arquivos 3L4J, 3L4K e 4G0V, obtidos na base de dados Protein Data Bank. Foram utilizados no cálculo de Pa e Pi os maiores resultados obtidos para a ancoragem molecular de cada par ligante-alvo. Alguns compostos não apresentaram resultados válidos (apresentaram resultado negativo) na ancoragem com pelo menos um dos três arquivos protomol avaliados. Para estes compostos, não foram calculados o desvio padrão amostral e a incerteza expandida para o par ligante-alvo.

A análise da Tabela 5.14 (página 108), foram identificados 13 TTPCs que apresentam resultados de $Pa < 0,5$ e apenas Lup-05 e Lup-08 apresentaram $Pa-Pi > 0,5$. Foram observados 14 TTPCs apresentando valores de $Pa > 0,5$ e $Pa-Pi > 0$, e estes foram considerados promissores. Os compostos Lup-05 e Lup-08 apresentaram resultados de $Pa > 0,9$, ou seja, apresentam índice de afinidade superior a 90% dos compostos ativos estudados. Os compostos Lup-05 e Lup-08 também apresentaram índice de afinidade maior que o obtido para o composto TTPC Olean-12-en-3beta-15alfa-diol considerado muito ativo. Associados aos resultados de $Pa-Pi > 0,5$, Lup-05 e Lup-08 foram considerados os TTPCs mais promissores frente ao alvo DNATOPO2.

Foram identificados 20 TTPCs com resultados de $Pa-Pi > 0$ na análise da Tabela 5.15, frente ao alvo glutamato desidrogenase (GD). Na Tabela 5.14 foram apresentados os resultados obtidos na ancoragem molecular dos 28 TTPCs frente ao alvo GD. Foram ancorados modelos protomol gerados a partir dos arquivos 3ETE, 3ETG, 3MVQ, 3MW9 e 1HWZ, obtidos na base de dados Protein Data Bank.

Tabela 5.15 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo Glutamato desidrogenase (GD)

Compostos estudados (GD)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	6,18	0,71	0,667	0,271	0,396
Fri-02	4,30	0,41	0,667	0,723	< 0
Fri-03	4,30	0,41	0,667	0,723	< 0
Fri-04	3,83	0,50	0,000	0,834	< 0
Fri-05	5,33	0,56	0,667	0,453	0,213
Fri-06	4,70	0,87	0,667	0,616	0,051
Fri-07	6,29	0,97	0,667	0,255	0,411
Fri-08	6,20	0,87	0,667	0,269	0,398
Fri-09	5,11	0,84	0,667	0,504	0,163
Fri-10	3,53	0,74	0,000	0,896	< 0
Fri-11	4,84	0,59	0,667	0,571	0,096

Compostos estudados (GD)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-12	5,86	0,70	0,667	0,340	0,327
Fri-13	4,35	0,46	0,667	0,706	< 0
Fri-14	5,77	0,67	0,667	0,358	0,308
Lup-01	5,53	0,96	0,667	0,407	0,260
Lup-02	5,71	0,76	0,667	0,371	0,296
Lup-03	5,71	0,76	0,667	0,371	0,296
Lup-04	6,03	1,16	0,667	0,307	0,360
Lup-05	4,01	0,41	0,000	0,793	< 0
Lup-06	6,45	1,32	0,667	0,234	0,433
Lup-07	4,55	0,42	0,667	0,662	0,005
Lup-08	6,23	1,25	0,667	0,264	0,403
Lup-09	3,48	0,37	0,000	0,905	< 0
Lup-10	5,02	0,84	0,667	0,519	0,147
Lup-11	5,27	0,81	0,667	0,466	0,201
Lup-12	3,82	0,76	0,000	0,839	< 0
Lup-13	5,13	0,60	0,667	0,501	0,166
Lup-14	4,63	0,63	0,667	0,642	0,025

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

A enzima Glutamato desidrogenase está diretamente relacionada ao efeito antiprotozoário. Doenças tropicais, cujos vetores de disseminação são protozoários, são na maioria das vezes negligenciadas pela indústria farmacêutica por resultar em baixo retorno financeiro. A maioria dos infectados, são de níveis sociais mais baixos, estão em regiões de saneamento básico deficitário e dispõem de poucos recursos financeiros. Existem poucas substâncias ativas e disponíveis de forma comercial para doenças como malária, leishmaniose e Chagas. Foram ancoradas apenas 3 substâncias ativas relacionadas ao alvo glutamato desidrogenase. O número limitado de compostos ativos dificulta a análise robusta para a avaliação da probabilidade dos TTPCs estudados serem ativos. Devido ao pequeno número de compostos ativos estudados, também foi considerado como critério para seleção de compostos TTPCs mais promissores, a obtenção de resultados de valores de $Pa > 0,6$ (maior que 2 dos 3 compostos avaliados).

Os TTPCs da série friedelanos Fri-01, 05, 06, 07, 08, 12 e 14 e lupano Lup-01, 02, 03, 04, 06, 08 e 11 (13 compostos) apresentaram resultados de $Pi < 0,5$ e $Pa-Pi > 0$, e foram considerados os mais promissores para direcionamento a testes *in vitro* e/ou *in vivo*, dentre os

TTPCs que apresentaram $P_a > 0,5$. No diagrama de dispersão de resultados de índice de afinidade (Figura 5.9), é possível identificar que grande parte dos triterpenos pentacíclicos estudados foram comparáveis aos compostos ativos. A análise robusta dos dados, que compara os resultados em relação aos índices de afinidade de compostos inativos, foi fundamental para identificação de TTPCs promissores frente à GD.

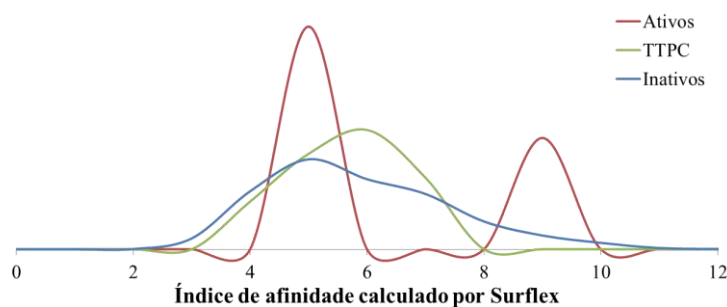


Figura 5.9 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo GD (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).

Alguns TTPCs apresentaram resultados de $P_a - P_i > 0$, indicando um potencial efeito anti-HIV por inibição de enzimas como glutathione S-transferase (GST), HIV-1 integrase (HIVINTEG) e HIV-1 protease (HIVPROTE). A atividade antiviral de triterpenos pentacíclicos foi relatada em diferentes estudos que não apontaram os alvos relacionados.

Foram utilizados na ancoragem molecular frente ao alvo GST, modelos protomol gerados a partir dos arquivos 1EV4, 1EV9, 1YKC, 3GUS, 3LOH, 4EE0, 4HY0 e 4JI obtidos na base de dados Protein Data Bank. Foram ancorados 24 compostos ativos, 1350 compostos inativos, além dos 28 TTPCs estudados. Os resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo GST estão apresentados na Tabela 5.16 (página 112).

Embora os TTPCs tenham apresentado índice de afinidade comparáveis aos apresentados pelos compostos ativos, a maioria dos TTPCs estudados (24 compostos) apresentaram resultados de $P_a < P_i$ indicando maior probabilidade de serem inativos. Os triterpenos pentacíclicos friedelanos Fri-09, 12 e 13 e lupanos Lup-11 apresentaram resultados de $P_a > 0,5$ e $P_a - P_i > 0$ (Tabela 5.16), indicando maior probabilidade de serem ativos frente ao alvo Glutathione S-transferase. Foi observado um baixo desvio padrão amostral dos resultados obtidos para estes 4 TTPCs e para os 24 compostos ativos avaliados. Os TTPCs Fri-09, Fri-12,

Fri-13 e Lup-11 foram considerados promissores também por apresentarem resultados de $P_i < 0,5$.

Tabela 5.16 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo Glutathione S-transferase (GST)

Compostos estudados (GST)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,69	0,51	0,458	0,700	< 0
Fri-02	3,87	0,65	0,125	0,906	< 0
Fri-03	3,87	0,65	0,125	0,906	< 0
Fri-04	5,16	1,11	0,542	0,587	< 0
Fri-05	4,53	0,98	0,417	0,747	< 0
Fri-06	4,57	1,00	0,417	0,734	< 0
Fri-07	3,91	0,45	0,125	0,892	< 0
Fri-08	3,37	0,47	0,083	0,965	< 0
Fri-09	5,92	0,87	0,708	0,405	0,303
Fri-10	2,73	0,48	0,00	0,995	< 0
Fri-11	4,24	0,73	0,208	0,812	< 0
Fri-12	5,76	0,79	0,667	0,44	0,226
Fri-13	6,26	0,95	0,792	0,319	0,473
Fri-14	5,16	1,18	0,542	0,587	< 0
Lup-01	3,96	0,72	0,167	0,886	< 0
Lup-02	4,55	0,65	0,417	0,741	< 0
Lup-03	4,55	0,65	0,417	0,741	< 0
Lup-04	3,97	0,86	0,167	0,884	< 0
Lup-05	5,07	0,74	0,500	0,620	< 0
Lup-06	3,09	0,44	0,042	0,984	< 0
Lup-07	4,92	0,83	0,500	0,650	< 0
Lup-08	3,30	0,62	0,042	0,967	< 0
Lup-09	3,67	0,45	0,083	0,937	< 0
Lup-10	4,65	0,54	0,458	0,712	< 0
Lup-11	5,92	0,89	0,708	0,405	0,303
Lup-12	3,7	0,48	0,083	0,936	< 0
Lup-13	4,13	0,67	0,208	0,845	< 0
Lup-14	4,54	0,53	0,417	0,743	< 0

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

Foi também analisado o diagrama da Figura 5.10 (página 113) contendo a dispersão apresentada pelos ligantes ativos e inativos estudados frente ao alvo GST. Foi possível observar

que grande parte dos TTPCs apresenta valores de índice de afinidade com maior probabilidade de serem inativos (apresentaram resultados menores que a maioria dos compostos inativos).

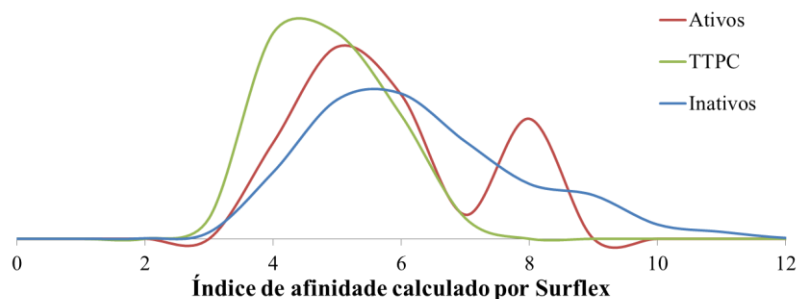


Figura 5.10 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo GST (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).

As enzimas HIVINTEG e HIVPROTE executam funções relacionadas com a inserção do genoma viral no DNA no hospedeiro. HIVINTEG cliva especificamente um dinucleotídeo do cDNA viral, e utiliza a hidroxila terminal para integrar o DNA viral no genoma do hospedeiro (Agrawal, 2012). O vírus HIV expressa suas proteínas em uma cadeia polipeptídica única composta de diversas proteínas diferentes unidas, e a principal função de HIVPROTE é clivar esta cadeia liberando as diversas proteínas, facilitando a infestação das células de defesa do sistema imune (Cunico, 2008; Eissenstat, 2012).

Na ancoragem de HIVINTEG foram ancorados 23 compostos ativos, 1350 compostos inativos e os 28 TTPCs estudados. Foram utilizados na preparação dos modelos de sítio de ligação (protomol), os arquivos 3NF7, 3NF6, 3ZSW, 3ZSX, 3ZSY, 4BE1, 4DMN, 3OVN, 3ZT3 e 3ZT4 obtidos na base de dados de alvos Protein Data Bank. Os resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo HIVINTEG foram apresentados na Tabela 5.17 (página 114).

Foram indentificados, entre os TTPCs estudados, apenas os friedelanos Fri-02 e Fri03 apresentando valores de $P_a > 0,7$ e $P_a - P_i > 0,39$, considerados como promissores frente ao alvo HIVINTEG. Não foram observadas diferenças nos valores de P_a e P_i obtidos para os triterpenos pentacíclicos Fri-02 e Fri03 que apresentam como única diferença estrutural a disposição α e β da hidroxila ligada ao carbono 3 (Ver Figura 4.4, página 48). Todos os demais TTPCs estudados apresentaram maior probabilidade de serem inativos $P_i > 0,5$ e $P_a - P_i < 0$.

Tabela 5.17 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo HIV-1 integrase (HIVINTEG)

Compostos estudados (HIVINTEG)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,16	0,66	0,176	0,869	< 0
Fri-02	6,30	0,67	0,706	0,314	0,391
Fri-03	6,30	0,67	0,706	0,314	0,391
Fri-04	3,51	0,42	0,059	0,958	< 0
Fri-05	4,78	0,45	0,294	0,710	< 0
Fri-06	3,13	0,62	0,000	0,981	< 0
Fri-07	3,17	0,28	0,000	0,979	< 0
Fri-08	3,71	0,41	0,059	0,934	< 0
Fri-09	3,35	0,20	0,000	0,972	< 0
Fri-10	1,57	0,23	0,000	1,000	< 0
Fri-11	4,16	0,41	0,176	0,869	< 0
Fri-12	3,79	0,47	0,059	0,925	< 0
Fri-13	4,15	0,31	0,176	0,873	< 0
Fri-14	4,04	0,38	0,059	0,888	< 0
Lup-01	4,71	0,65	0,294	0,723	< 0
Lup-02	4,98	0,77	0,353	0,66	< 0
Lup-03	4,98	0,77	0,353	0,66	< 0
Lup-04	3,41	0,41	0,000	0,965	< 0
Lup-05	4,69	0,49	0,294	0,727	< 0
Lup-06	3,41	0,32	0,000	0,965	< 0
Lup-07	4,76	0,80	0,294	0,715	< 0
Lup-08	4,87	0,92	0,294	0,690	< 0
Lup-09	4,28	0,44	0,176	0,839	< 0
Lup-10	3,70	0,29	0,059	0,934	< 0
Lup-11	4,20	0,39	0,176	0,864	< 0
Lup-12	4,36	0,47	0,176	0,825	< 0
Lup-13	4,20	0,61	0,176	0,864	< 0
Lup-14	5,19	0,48	0,353	0,605	< 0

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

A análise do diagrama da dispersão dos resultados obtidos para ligantes ativos, inativos e TTPCs (Figura 5.11) indicou que a maioria dos TTPCs apresentou resultados com maior probabilidade de ser inativos.

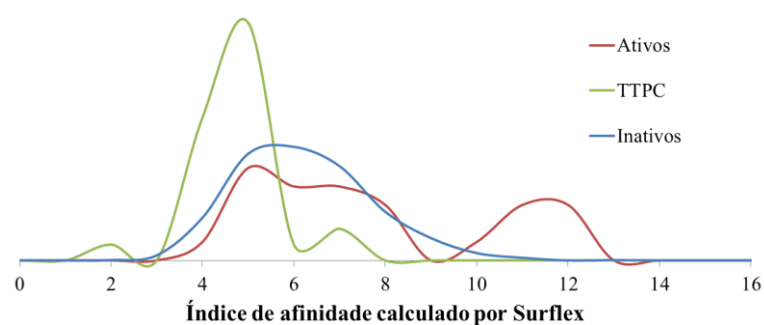


Figura 5.11 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo HIVINTEG (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).

Foram ancorados 55 compostos ativos, 1350 compostos inativos e os 28 TTPCs estudados frente ao alvo HIVPROTE. Foram utilizados os arquivos 3UFN, 3TKG, 3IAW, 3FX5, 2QD7, 1AID, 1N49, 1K6C, 1G2K, 1HTF e 1G2K na construção dos arquivos protomol utilizados na ancoragem molecular. A maioria dos TTPCs estudados apresentou maior probabilidade de serem inativos $P_i > P_a$ e não foram considerados promissores. No entanto, os compostos TTPCs Fri05, Fri-13, Lup-11, Lup-12 e Lup-14 apresentaram resultados de $P_a - P_i > 0$ e foram considerados promissores frente ao alvo HIVPROTE. Os resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo HIVPROTE foram apresentados na Tabela 5.18.

Tabela 5.18 – Resultados obtidos na ancoragem molecular para o alvo HIV-1 protease (HIVPROTE)

Compostos estudados (HIVPROTE)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	6,16	0,74	0,093	0,888	< 0
Fri-02	6,38	0,80	0,111	0,872	< 0
Fri-03	6,38	0,80	0,111	0,872	< 0
Fri-04	7,25	0,56	0,13	0,778	< 0
Fri-05	11,84	0,85	0,537	0,219	0,318
Fri-06	8,25	0,73	0,241	0,645	< 0
Fri-07	6,04	0,49	0,074	0,899	< 0
Fri-08	5,48	0,46	0,019	0,949	< 0
Fri-09	6,56	0,64	0,111	0,851	< 0
Fri-10	4,62	0,57	0,000	0,982	< 0
Fri-11	9,12	1,11	0,315	0,524	< 0
Fri-12	7,53	0,55	0,167	0,736	< 0
Fri-13	10,89	0,94	0,426	0,308	0,118

Compostos estudados (HIVPROTE)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-14	5,34	0,37	0,019	0,957	< 0
Lup-01	8,99	0,53	0,315	0,539	< 0
Lup-02	4,97	0,82	0,000	0,973	< 0
Lup-03	4,97	0,82	0,000	0,973	< 0
Lup-04	7,63	0,86	0,167	0,725	< 0
Lup-05	6,81	0,74	0,111	0,826	< 0
Lup-06	7,10	0,81	0,130	0,797	< 0
Lup-07	6,15	0,62	0,093	0,89	< 0
Lup-08	4,81	0,51	0,000	0,976	< 0
Lup-09	5,37	0,47	0,019	0,954	< 0
Lup-10	9,47	0,99	0,333	0,478	< 0
Lup-11	10,99	0,92	0,426	0,295	0,131
Lup-12	11,22	0,93	0,463	0,275	0,188
Lup-13	8,23	0,97	0,241	0,647	< 0
Lup-14	10,77	1,06	0,426	0,316	0,110

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

Foi possível observar grande dispersão nos resultados de índice de afinidade obtidos para compostos ativos, no diagrama de dispersão dos resultados (Figura 5.12), para o alvo HIVPROTE. Também foi possível observar que mesmo apresentando valores calculados de índice de afinidade $IA \geq 10,77$, os TTPCs Fri05, Fri-13, Lup-11, Lup-12 e Lup-14, ainda apresentaram resultados de $Pa < 0,5$. Estes resultados foram considerados promissores em relação aos resultados obtidos pelos ligantes inativos avaliados.

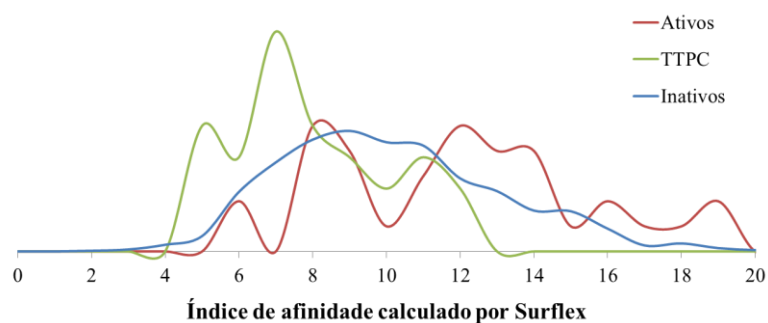


Figura 5.12 – Diagrama de dispersão de resultados máximos obtidos na ancoragem molecular do alvo HIVPROTE (Foi utilizada a média móvel de ordem 2 na construção das linhas de tendência).

Foram observados, em alvos considerados não promissores, resultados muito baixos e não comparáveis aos obtidos para os compostos ativos estudados. Isto pode estar relacionado ao perfil de interação dos ligantes com os sítios de ligação (maior número de interação por ligação de hidrogênio, por exemplo) e também devido às energias de repulsão em função de incompatibilidades entre o tamanho da estrutura dos TTPCs e o tamanho dos sítios de ligação dos arquivos avaliados.

A componente flexibilidade relativa incorporada pela utilização de vários arquivos protomol gerados a partir de arquivos pdb diferentes, influência na dispersão dos resultados, o que leva a necessidade de estimar a incerteza relacionada aos resultados para cada par ligante alvo. A dispersão dos resultados obtidos na ancoragem com diferentes arquivos foi calculada através do desvio padrão amostral, e reflete a relativa flexibilidade dos sítios de ligação que depende do arquivo cristalográfico. Os resultados de desvio padrão amostral para os compostos estudados frente aos alvos mais promissores apresentaram-se baixos, em relação aos valores médios calculados. Isto é importante, pois a ocorrência de valores absurdos de desvio padrão amostral podem estar relacionados a ocorrência de *outliers*, que dificultariam a análise dos resultados obtidos.

Os diagramas de classificação dos *fingerprints* de contato utilizados na seleção dos arquivos pdb utilizados e os resultados obtidos na ancoragem molecular dos demais alvos considerados não promissores para direcionamento dos TTPCs estudados, foram apresentados em material adicional.

5.4 – Resultados obtidos de ensaios *in silico* e *in vitro* para TTPCs e outros compostos disponíveis no Neplam

Como mencionado no item 4.4, foram realizados estudos *in silico* utilizando ancoragem molecular e as ferramentas PASSonline e ChemMapper para o direcionamento para testes *in vitro* dos triterpenos pentacíclicos Fri-01, Fri-02, Fri-03, Fri-06, Fri-08, Fri-11 e Fri-16 a Fri-20, bem como os compostos Epi-01 e Pra-01 (apresentados na Tabela 4.1, páginas 59) e os extratos etanólicos de folhas, galhos e raízes de *Maytenus gonoclada*.

5.4.1 – Resultados de testes *in silico* utilizando ferramentas web e ancoragem molecular

Foram avaliados, utilizando a Ferramenta PASSonline, os compostos Fri-16 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01. Foram selecionados e apresentados na Tabela 5.19, os potenciais efeitos biológicos indicados para o maior número dos compostos isolados nos extratos das folhas, galhos e raízes de *M. gonoclada*. Os efeitos biológicos indicados por PASSonline para os compostos também isolados de *M. gonoclada* Fri-01, Fri-02, Fri-03 e Lup-01, estão apresentados nas Tabelas 5.4 e 5.5 (páginas 74 e 75).

A análise dos resultados de Pa-Pi > 0,5, obtidos pelo PASSonline, indicou para a maioria dos compostos estudados o potencial efeito antineoplásico, agonista de apoptose, hepatoprotetor, anti-inflamatório e antiviral. Estes resultados apresentam alta correlação com os resultados de Pa-Pi obtidos para os TTPCs Fri-01, Fri-02 e Fri-03 que foram apresentados nas Tabelas 5.4 e 5.5 (página 74 e 75).

Tabela 5.19 – Potenciais efeitos biológicos indicados, pelo PASSonline, para os compostos extraídos de *M. gonoclada*

Atividades Biológicas - PASSonline	Fri-16	Fri-17	Fri-18	Fri-19	Fri-20	Epi-01	Pra-01
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Antineoplásico	0,85	0,86	0,82	0,88	0,78	0,75	0,70
Agonista de apoptose	0,87	0,81	0,82	0,72	0,87	0,72	0,62
Receptor de androgênio (inibidor da expressão)	0,66	0,77	0,66	0,67	0,84	0,64	0,63
Quimiopreventivo	0,66	0,78	0,71	0,79	0,52	0,83	0,93
Hepatoprotetor	0,83	0,84	0,77	0,82	0,53	0,81	0,79
Protetor Muco membranoso	0,71	0,75	0,71	0,53	0,75	0,93	0,82
Anti-inflamatório	0,82	0,76	0,68	0,68	0,79	0,53	a
Antiviral (Influenza)	0,58	0,67	0,58	a	0,64	0,65	0,52
Caspase 3 estimulante	0,55	0,82	0,55	0,75	a	0,77	0,56
Citoprotetor	0,66	0,70	0,66	0,67	a	0,66	0,56
Tratamento distúrbios hepáticos	0,81	0,70	0,76	0,67	a	0,62	0,61
Testosterona 17beta-desidrogenase (NADP +) inibidor	0,82	0,91	0,82	0,88	0,69	0,52	a
Antineoplásico (câncer de mama)	0,61	0,67	0,55	0,67	0,57	0,57	a
Antinociceptivo	0,76	0,75	0,76	0,75	0,52	a	a
Dermatológica	0,80	0,74	0,75	0,70	0,62	a	a
Imunossupressor	0,68	0,66	0,57	0,68	0,67	a	a
Antagonista do óxido nítrico sintase	a	0,73	0,53	0,71	0,50	0,52	a
Tratamento Doenças da próstata	0,69	0,62	0,70	0,65	0,51	a	a
Fator de transcrição NF kappa B estimulante	0,87	0,87	0,87	0,85	0,76	a	a
Estimulante fator de Transcrição	0,87	0,87	0,87	0,85	0,76	a	a
Anti-eczemático	0,80	0,81	0,80	0,78	0,57	---	---
Anti-metastático	0,53	0,56	0,53	0,54	a	a	a
Antineoplásico (câncer de pulmão)	0,73	0,70	0,62	0,65	a	a	a
Caspase 8 estimulante	0,61	0,74	0,61	0,70	a	a	a
Tratamento da demência	0,53	0,61	0,53	0,57	a	a	a
Membrana inibidor permeabilidade	a	0,67	a	0,66	a	0,80	0,66
Tratamento distúrbios da menopausa	0,52	0,60	0,56	0,63	a	a	a

Atividades Biológicas - PASSonline	Fri-16	Fri-17	Fri-18	Fri-19	Fri-20	Epi-01	Pra-01
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Vasoprotector	a	0,50	0,50	0,50	a	0,53	a
anti-psoriático	0,68	0,63	0,60	0,57	a	a	---
insulino promotor	0,57	0,63	0,57	0,50	---	---	---
Antiulcerativo	0,54	0,51	a	a	a	0,62	a
Antineoplásico (câncer da tireóide)	0,56	a	0,51	a	a	a	a
Inibidor da expressão JAK2	a	0,53	a	a	a	0,77	0,69
Tratamento de doenças proliferativas	a	0,51	a	0,54	a	0,71	0,80
Antineoplásico (melanoma)	0,54	a	a	a	0,54	a	---
Regulador do metabolismo lipídico	0,54	a	0,52	a	a	a	---
Antiacne	0,57	0,51	0,56	a	a	---	---
Antileucêmico	0,55	a	a	a	0,57	a	a
Analéptico cardiovascular	a	a	0,61	0,50	a	a	---
Prostático (benigno) tratamento da hiperplasia	0,56	a	0,56	a	a	---	---
Anti-carcinogênico	a	a	a	a	a	0,81	0,87
Anti-hipercolesterolêmico	a	a	a	0,50	a	0,60	a
Anti-oxidante	a	a	a	a	a	0,79	0,80
NOS2 inibidor expressão	a	a	a	a	a	0,67	0,63
TNF inibidor expressão	a	0,56	a	a	a	0,50	a
Anti-hemorrágico	---	a	---	a	a	0,898	0,818
Anti-mutagênico	---	---	---	---	---	0,948	0,884
Cardioprotector	---	---	---	---	---	0,664	0,512
Químio-protetor	---	---	---	---	---	0,643	0,582
Eliminador de radicais livres	---	---	---	---	---	0,899	0,95
Pa-Pi > 0,5	65	107	67	99	37	103	68

[---] - representa ausência de resultado para a atividade biológica estudada.

[a] - representa resultados de Pa-Pi < 0,5 (critério de seleção)

[Pa] - probabilidade de ser ativo [calculado por PASSonline (Filimonov, 2008)]

[Pi] - probabilidade de ser inativo [calculado por PASSonline (Filimonov, 2008)]

Os resultados obtidos por PASSonline (Tabela 5.19) foram analisados e indicaram potencial efeito antiviral para influenza para os compostos Fri-16, Fri-17, Fri-18, Fri-20, Epi-01 e Pra-01. O mesmo efeito antiviral foi indicado para os compostos Fri-01, Fri-02 e Fri-03 (Tabela 5.4, página 74). Não houve indicação da potencial atividade antiviral frente à *poliovírus* pela ferramenta PASSonline. Os potenciais efeitos anti-inflamatório e agonista de apoptose, indicados pelo PASSonline, podem estar relacionados ao estímulo do fator transcripcional NF-Kappa B.

Foi utilizada a ferramenta ChemMapper para identificar potenciais alvos biológicos dos compostos isolados de *M. gonoclada* (Tabela 5.20, pág. 120). A análise dos dados obtidos pelo ChemMapper indicou potenciais alvos relacionados à indução de apoptose como Proto-oncogene serina/treonina-proteína quinase (Bachmann, 2005), Glutathione S-transferase (Yabuno, 1998), receptor de androgênio (Li, 2008), fosfolipase A2 citoplasmática (Adam-Klages, 1998), receptor de ácido retinóico RXR-alfa (Liu, 1998) e receptor de estrogênio (Lewis-Wambi, 2009), para alguns dos compostos Fri-16 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01 (Tabela 5.20) e para Fri-01 a Fri-03 (Tabelas 5.7 e 5.8, página 78 a 84). Também foram observadas

nas análises as indicações de potencial atividade inibitória frente a DNA topoisomerase II, Transcription factor NF kappa B inhibitor e DNA polymerase I, DNA polimerase, HIV-1 integrase, HIV-protease e HIV-1 transcriptase reversa, Adenosina Desaminase, Glutathione S-transferase que são alvos validados para a pesquisa de novas substâncias com atividade antiviral (Tabelas 5.19 e 5.20).

Tabela 5.20 – Potenciais alvos biológicos indicados, pelo ChemMapper, para os compostos extraídos de *M. gonoclada*

Alvo biológico - ChemMapper	Efeito relacionado	Fri-16	Fri-17	Fri-18	Fri-19	Fri-20	Epi-01	Pra-01
		I.S.	I.S.	I.S.	I.S.	I.S.	I.S.	I.S.
HIV-1 Integrase	Antiviral	0,61	0,66	0,63	0,67	0,69	0,81	0,64
Receptor de androgênio	Antitumoral	0,65	0,62	0,65	0,65	0,67	0,65	---
Citocromo P450 3A4	antifúngico	0,69	0,65	0,67	0,66	0,64	0,75	---
Estradiol 17-beta-1-desidrogenase	Antitumoral	0,63	0,61	0,61	0,61	0,64	0,76	---
3-oxo-5-beta-4-esteróide desidrogenase	Antitumoral	0,69	0,65	0,67	0,66	0,62	---	---
Estradiol 17-beta-1-desidrogenase	Antitumoral	0,63	0,63	0,64	0,63	0,65	---	---
Receptor de estrogênio	Antitumoral	0,66	0,63	---	0,64	0,71	0,66	---
Receptor de progesterona	Antitumoral	0,69	0,65	0,67	0,66	0,61	---	---
Receptor do ácido retinóico, RXR-alfa	Antitumoral	0,63	0,61	0,62	0,61	0,62	---	---
3-alfa-Hidroesteróide desidrogenase	Anti-inflamatório	0,64	---	---	0,63	0,65	---	---
Ciclo-oxigenase-1	Antitumoral	---	---	---	---	0,61	0,69	0,66
DNA-polimerase beta	Antiviral	---	---	---	---	0,67	0,74	0,64
Fosfolipase A2 (grupo II)	Anti-inflamatório	0,61	0,62	---	---	---	0,68	---
Fosfolipase A2 (VRV-PL-VIII-a)	Anti-inflamatório	0,61	0,62	---	---	---	0,68	---
Receptor de androgênio (AR)	Antitumoral	---	---	---	---	0,62	0,69	---
Araquidonato 5-lipoxigenase	Antitumoral	---	---	---	---	0,64	0,78	---
Citocromo P450 19A1	Antitumoral	---	---	---	---	0,67	0,81	---
Anidrase carbônica 2	Antitumoral	---	---	---	---	0,65	0,78	---
A ciclo-oxigenase-1 / ciclo-oxigenase-2	Antitumoral	---	---	---	---	0,65	0,67	---
Ciclo-oxigenase-2	Antitumoral	---	---	---	---	0,62	0,83	---
Receptor de Estrogênio (ER-alfa) / (ER-beta)	Antitumoral	---	---	---	---	0,64	0,70	---
Óxido Nítrico Sintase, induzida	Antitumoral	---	---	---	---	0,63	0,74	---
Fosfolipase A2, principal isoenzima	Anti-inflamatório	---	---	---	---	0,61	0,61	---
3-oxo-5-alfa-4-esteróide desidrogenase	Antitumoral	---	---	---	---	0,62	---	---
Adenosina Desaminase	Antiviral	---	---	---	---	---	0,66	---
Adenosina A2A	Anti-inflamatório	---	---	---	---	---	0,72	---
Aldo-ceto redutase de um membro da família C3	Antitumoral	---	---	---	---	0,67	---	---
Regulador apoptose Bcl-xL	Indução de apoptose	---	---	---	---	0,65	---	---
Factor de crescimento de fibroblástico receptor 1 (FGFR1)	Antitumoral	---	---	---	---	---	0,62	---
Receptor beta-2 adrenérgico	Antitumoral	---	---	---	---	0,65	0,71	---
Caspase-3	Indução de apoptose	---	---	---	---	---	0,69	---
Proteína quinase 2 (divisão celular)	Antifúngico e Antitumoral	---	---	---	---	---	0,65	---
Proteína quinase 6 (divisão celular)	Antitumoral	---	---	---	---	---	0,62	---

Alvo biológico - ChemMapper	Efeito relacionado	Fri-16	Fri-17	Fri-18	Fri-19	Fri-20	Epi-01	Pra-01
		I.S.	I.S.	I.S.	I.S.	I.S.	I.S.	I.S.
Citocromo P450ERYF	Antifúngico	---	---	---	---	0,71	---	---
Dengue tipo 2 do vírus da proteína NS3	Antiviral	---	---	---	---	---	0,74	---
Dihidrolato redutase	Antitumoral e Antiprotozoário	---	---	---	---	---	0,68	---
Dihidropteroato sintase	Antiprotozoário	---	---	---	---	---	0,61	---
DNA-polimerase subunidade alfa	Antiviral	---	---	---	---	0,72	---	---
DNA topoisomerase I	Antitumoral	---	---	---	---	---	0,80	---
DNA Topoisomerase II	Antitumoral	---	---	---	---	0,69	---	---
Glutaciona S-transferase	Antiviral	---	---	---	---	---	0,77	---
Glutaciona S-transferase A2	Antiviral	---	---	---	---	0,66	---	---
Glutaciona S-transferase A3	Antiviral	---	---	---	---	0,67	---	---
HIV-1 Protease	Antiviral	---	---	---	---	---	0,68	---
HIV-1 transcriptase reversa	Antiviral	---	---	---	---	---	0,71	---
Proto-oncogene serina / treonina-proteína quinase Pim-1	Antitumoral	---	---	---	---	---	0,74	---
Proto-oncogene tirosina cinase de proteína receptora Ret	Antitumoral	---	---	---	---	---	0,64	---
Timidilato sintase	Antitumoral e Antiprotozoário	---	---	---	---	---	0,62	---
Factor Nuclear NF-kappa-B	Indução de apoptose	---	---	---	0,61	0,74	---	---
Tirosino-proteína-quinase JAK2	Antitumoral	---	---	---	---	---	0,61	---
Estradiol 17-beta-desidrogenase	Antitumoral	---	---	---	---	---	---	---
Nº de alvos indicados / composto avaliado		95	66	77	75	239	720	17

[---] - representa a ausência de resultados para a atividade biológica listada.

[I.S.] - índice de similaridade (escala de 0 a 1, onde 1 equivale a 100% similaridade com ligante ativos das bases de dados estudadas)

Obs.: Foram apresentados resultados de índice de similaridade [onde: 1,2 *Similarity score* (ChemMapper) = 0,6 índice de similaridade].

Os resultados mais promissores obtidos na ancoragem molecular dos 28 TTPCs estudados (14 friedelanos e 14 lupanos) estão apresentados na Tabela 5.21. Os alvos mais promissores, frente a estes triterpenos pentacíclicos estudados, foram adenosina desaminase (ADDEA), citocromo P450 19A1 (CP450), DNA topoisomerase II (DNATOPO2), glutamato desidrogenase (GD), glutaciona S-transferase (GST), HIV-1 integrase e HIV-1 protease.

Tabela 5.21 – Triterpenos identificados como promissores na ancoragem molecular dos 29 alvos estudados

Alvo biológico	Friedelanos	Lupanos
ADDEA	Fri-06	Lup-07
CP450	Fri-06	Lup-05 e 09
DNATOPO2	Fri-01, 04, 05 e 11, 12 e 13	Lup-04, 05, 06, 07, 08, 11, 12, 13 e 14
GD	Fri-01, 05, 06, 07, 08, 09, 11, 12 e 14	Lup-01, 02, 03, 04, 06, 07, 08, 10, 11, 13 e 14
GST	Fri-09, 12 e 13	Lup-11
HIVINTEG	Fri-02 e 03	---
HIVPROTE	Fri-05 e 13	Lup-11, 12 e 14

Foi realizada também a ancoragem molecular dos compostos Fri-15 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01, frente aos alvos 1DX5PR, ADA2R, ADDEA, APN, AR5LP, ARBCL2, ARBCL-XL, B2AR, BRAFOSTIK, CP450, DAAD, DHPS, DHRED, DNAC5M, DNATOPO2, DOM, GD, GST, HIVINTEG, HIVPROTE, HIVRTRANS, PGHS1, PGHS2, RNDR, RPTKERB2, TNF- α e VEGF [Tabela 3.1 (Item 3.2)]. Não foram obtidos resultados de Pa-Pi>0 frente aos alvos ADA2AR, APN, ARBCL2, B2AR, BRAFOSTK, DAAD, DNAC5M, DOM, DHPS, DHRED, GST, HIVPROTE, HIVRTRANS, PGHS1, PGHS2, RNDR e VEGF, para os compostos Fri-15 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01. Os resultados de Pa-Pi obtidos para os compostos Fri-15 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01 estão apresentados na Figura 5.13.

O composto Fri-15 foi considerado promissor frente aos alvos CP450 e GD. Os compostos Fri-16 e Fri-19 foram considerados promissores frente aos alvos DNATOPO2 e GD. O composto Fri-17 foi considerado promissor frente ao alvo DNATOPO2. O composto Fri-18 foi considerado promissor frente aos alvos GD e HIVINTEG. O composto Fri-20 foi considerado promissor frente aos alvos ARBCL-XL, AR5LP, DNATOPO2 e GD. O composto Epi-01 foi considerado promissor frente aos alvos 1DX5PR, ADDEA, APM2, ARBCL-XL, DNAPOLY, GD, RPTKERB2 e TNF- α . O composto Pra-01 não apresentou resultados de Pa-Pi \geq 0, frente aos alvos estudados. As Tabelas contendo os resultados, os mapas de contato e os diagramas de dispersão dos resultados dos ligantes ativos e inativos estudados estão apresentados no material adicional.

Na Tabela 5.22 (página 123) estão apresentados os resultados mais promissores na ancoragem molecular dos compostos Fri-15 a 20 e Epi-01.

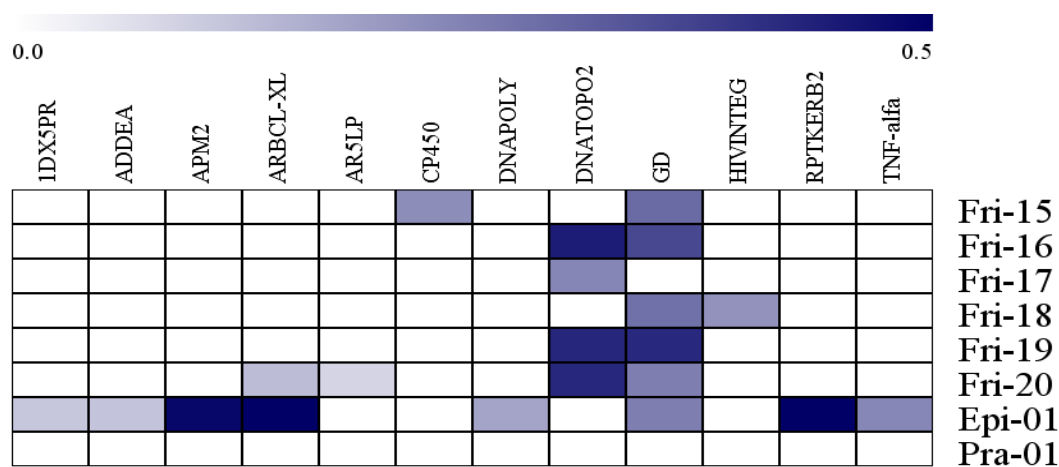


Figura 5.13 – Ancoragem molecular realizada para os compostos Fri-15 a 20, Epi-01 e Pra-01.

Tabela 5.22 – Resultados promissores identificados na ancoragem molecular dos compostos Fri-15 a Fri-20 e Epi-01

Alvo biológico	Resultados de Pa-Pi>0
1DX5PR	Epi-01
ADDEA	Epi-01
APM2	Epi-01
ARBCL-XL	Fri-20 e Epi-01
AR5LP	Fri-20
CP450	Fri-15
DNAPOLY	Epi-01
DNATOPO2	Fri-16, 17, 19 e 20
GD	Fri-15, 16, 18, 19 e 20, Epi-01
HIVINTEG	Fri-18
RPTKERB2	Epi-01
TNF-alfa	Epi-01

Os alvos Adenosina desaminase (ADDEA), Metionina aminopeptidase 2 (APM2), DNA polimerase (DNAPOLY), DNA topoisomerase II (DNATOPO2) e HIV-1 integrase (HIVINTEG) estão relacionados, na literatura, ao efeito antiviral. A enzima DNA polimerase é considerada um alvo relacionado ao efeito antiviral associado a compostos com propriedades anti-poliiovírus (Berdis, 2008). As enzimas DNA topoisomerase II (DNATOPO2), metionina aminopeptidase 2 (APM2), citocromo P450 19A1 (CP450), Araquidonato 5-lipoxigenase (AR5LP), Receptor proteíno tirosino quinase erbB-2 (RPTKERB2) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) estão relacionadas às atividades anti-inflamatória e antitumoral (antineoplásica). A inibição do regulador de apoptose BCL-XL é uma importante alternativa para a indução de apoptose celular, pois está relacionada diretamente a permeabilidade na membrana mitocondrial a fatores pró-apoptóticos. Os alvos glutamato desidrogenase e 1-desoxi-D-xilulose-5-fofato reductoisomerase estão relacionados ao efeito antiprotozoário.

Foi observada alta correlação entre os resultados obtidos na ancoragem molecular, com os alvos indicados pela ferramenta ChemMapper.

A alta probabilidade de serem ativos (Pa) observada para grande parte dos compostos isolados de *M. gonoclada* foi investigada através dos ensaios *in vitro* do efeito antiviral (*poliovirus*), citotóxico e indutor de apoptose.

O composto Fri-15 apresentou promissor efeito inibidor de glutamato desidrogenase que está diretamente associada à atividade antiprotozoário. Também foram obtidas indicações de potencial efeito inibidor desta enzima para os compostos Fri-06, Fri-08 e Fri-1, preparados no laboratório (Neplam) por Oliveira em 2007. As indicações de potencial efeito antiprotozoário

também foi observada nos resultados obtidos pela ferramenta PASSonline (Tabela 5.6, página 76). Foram avaliados a concentração inibitória *in vitro* de formas extracelulares de *Leishmania amazonensis* para avaliar o potencial efeito antiprotozoário dos derivados friedelanos e a acertividade das ferramentas utilizadas no direcionamento para testes frente ao parasita.

5.4.2 – Resultados de testes *in vitro* do efeito antiprotozoário, anti-poliovírus, citotóxico e indutor de apoptose celular

5.4.2.1 – Resultados de testes *in vitro* inibição do crescimento (IC₅₀) em formas extracelulares de *Leishmania amazonensis* por TTPCs

A indicação do potencial efeito antiparasitário específico a *leishmania* da maioria dos TTPCs estudados (das séries lupanos e friedelanos), obtida através da ferramenta PASSonline, foi investigada através de estudo *in vitro* da inibição do crescimento de 50% (IC₅₀) em formas extracelulares de *Leishmania amazonensis*. A ancoragem molecular indicou potencial efeito inibidor da enzima GD para os TTPCs da série friedelanos Fri-01, 05, 06, 07, 08, 12 e 14 (Figura 5.6) e lupano Lup-01, 02, 03, 04, 06, 08 e 11 (Pi < 0,5 e Pa-Pi > 0). Também foi observado para os compostos Fri-15, 16, 18, 19, 20 e Epi-01 nos resultados obtidos por ancoragem molecular, a indicação do potencial efeito inibidor de Glutamato desidrogenase (GD), enzima relacionada ao tratamento de doenças como leishmaniose, malária e Chagas.

Foi avaliado o potencial efeito inibidor de crescimento de formas extracelulares de *Leishmania amazonensis* dos compostos Fri-06, Fri-08, Fri-11 e Fri-15, mas, apenas os compostos Fri-06 e Fri-08 apresentaram resultado positivo de efeito inibidor. Foi avaliada a inibição do crescimento de formas extracelulares em diferentes concentrações para os compostos Fri-06 e Fri-08 (Figura 5.14, pág. 125) e determinada a concentração de inibição do crescimento (IC₅₀) (Tabela 5.23, pág. 125).

Tabela 5.23 – Resultados do teste *in vitro* de inibição do crescimento de *Leishmania amazonensis*

Concentração (em µg/mL)	Porcentagem de inibição (em %)	
	Fri-06	Fri-08
100	69	77
50	53	60
25	43	45
12,5	40	35
6,25	30	22
3,13	26	5
1,56	9	5
IC ₅₀ (em µg/mL)	43,74	32,58

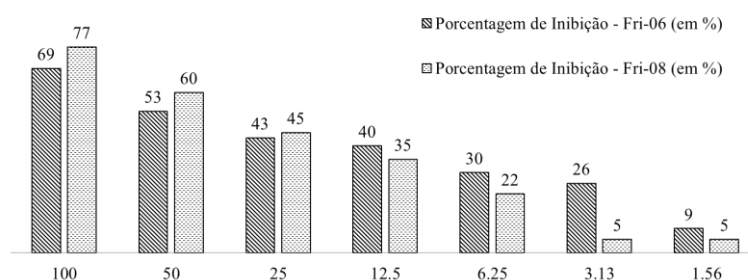


Figura 5.14 – Inibição de formas extracelulares de *Leishmania amazonensis* em função da concentração de Fri-06 e Fri08.

Os resultados observados nos testes *in vitro*, são coerentes com os obtidos no *estudo in silico*, que apontou Fri-06 e Fri-08 como compostos com potencial efeito antiprotozoário. A ausência de atividade *in vitro* de Fri-11 também apresenta alta correlação com os resultados obtidos na ancoragem molecular. O composto Fri-11 apresentou probabilidade de ser ativo (Pa) comparável a probabilidade de ser inativo (Pi), e seu resultado negativo de efeito inibitório também apresenta alta coerência com os resultados obtidos na ancoragem molecular. A indicação de potencial efeito anti-leishmania também foi obtida na avaliação dos potenciais efeitos biológicos com PASSonline, no entanto, a indicação de feito anti-leishmania para Fri-11 não foi confirmada.

5.4.2.2 – Resultados de testes *in vitro* de atividade antiviral (anti-*poliovirus*), citotóxica e indução de apoptose

Utilizando as ferramentas PASSonline e ChemMapper foram avaliados os compostos Fri-16 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01, com o objetivo de confrontar as predições *in silico* das diferentes ferramentas, com os resultados de testes *in vitro* de atividade anti-*poliovirus*, citotoxicidade em células Vero e teste de apoptose.

Devido a indicação de potencial efeito antiviral, e indutor de apoptose de grande número de constituintes de *Maytenus gonoclada*, foram avaliados os extratos etanólicos de folhas, galhos e raízes, bem como os constituintes puros Fri-20, Epi-01 e Pra-01. O efeito antiviral e citotóxico dos extratos foi avaliado frente a células Vero. Na análise dos resultados obtidos pela ferramenta PASSonline, também foi observada alta probabilidade dos constituintes Fri-20, Epi-01 e Pra-01 serem agonistas de apoptose. A indução de apoptose celular é uma alternativa importante no tratamento de diferentes tumores. Diferentes alvos biológicos estão relacionados ao efeito indutor de apoptose. O regulador de apoptose Bcl-Xl é considerado um fator anti-apoptótico, pois sua ação diminui a permeabilidade da membrana da mitocôndria aos fatores pró-apoptóticos como caspases 3 e 8 e citocromo c (Gross, 1999; Youle, 2008). O efeito indutor de apoptose de diferentes concentrações dos constituintes Fri-20, Epi-01 e Pra-01 foi avaliado pelo teste de anexina/iodeto de propídio.

Efeito anti-Poliovirus

No método utilizado para avaliação do efeito anti-*poliovirus*, o corante MTT é reduzido a formazan por enzimas mitocondriais das células viáveis, diferenciando as células que sofreram ou não o ECP causado pela infecção viral. Através do método MTT foi quantificado o índice de viabilidade celular dos extratos etanólicos MGEEF (Folhas), MGEG (galhos) e MGR (raízes), e dos compostos Fri-20, Epi-01 e Pra-01, isolados de *M. gonoclada*, utilizando células VERO e *Poliovirus*. A partir da CC₅₀ e da EC₅₀ foi calculado o índice de seletividade (IS) destas amostras. Não foi observado efeito anti-*Poliovirus* para os constituintes Fri-20, Epi-01 e Pra-01 e para os extratos etanólicos de *M. gonoclada*.

Efeito citotóxico

Extratos etanólicos de folhas, galhos e raízes, e os compostos Fri-20, Epi-01 e Pra-01 isolados de *M. gonoclada* foram submetidos a testes de citotoxicidade em células VERO. Os valores de CC₅₀ (com intervalo de 95% de confiança) observados para o extrato MGEEF

variaram de 87,74 a 119,3 $\mu\text{g/mL}$, para MGR, de 71,71 a 95,01 $\mu\text{g/mL}$ e para MGEG, de 158,9 a 212,9 $\mu\text{g/mL}$; sendo este o mais seguro dos extratos submetidos aos testes (Figura 5.15).

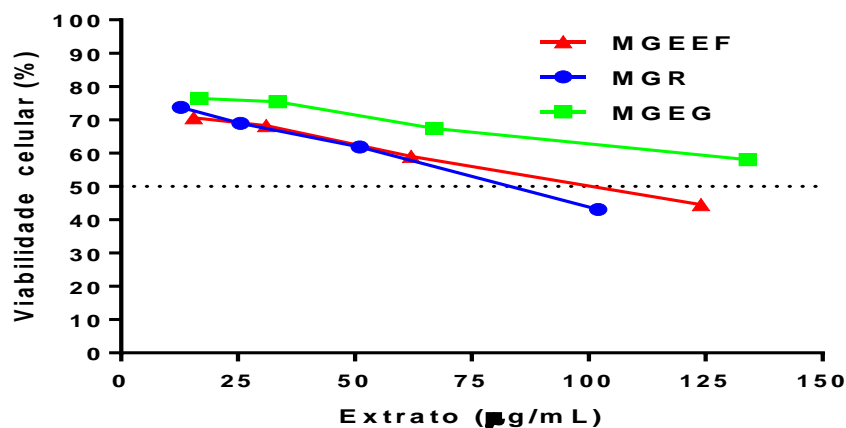


Figura 5.15 - Resultados do teste de efeito citotóxico de extratos de *M. gonoclada*, baseado na viabilidade de células Vero.

No entanto, esta citotoxicidade apresentada pelos extratos é baixa, pois, de acordo com Rieser e colaboradores (1996), extratos devem apresentar valores de $CC_{50} \leq 20,0 \mu\text{g/mL}$, para serem considerados citotóxicos.

Na Figura 5.16 é possível observar que os compostos isolados Fri-20, Epi-01 e Pra-01, apresentaram maior citotoxicidade, e que o Fri-20 (tingenona) apresentou maior citotoxicidade que os compostos Epi-01 e Pra-01 avaliados.

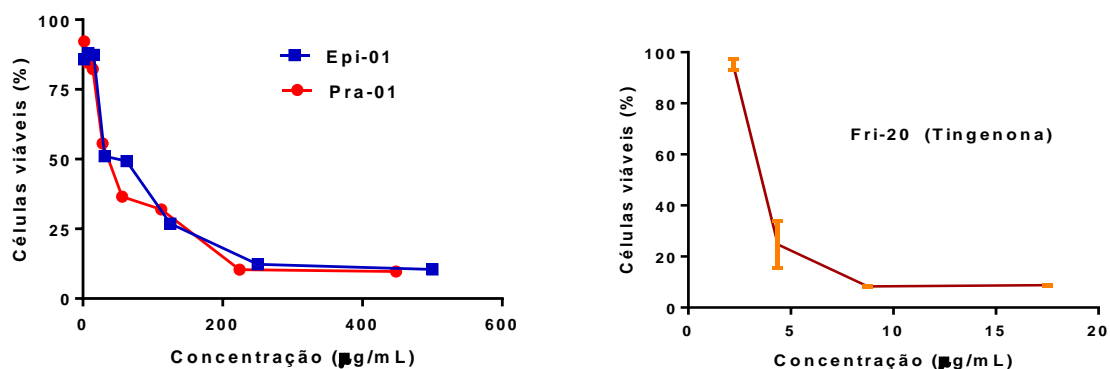


Figura 5.16 – Viabilidade celular em relação a concentração dos compostos Fri-20, Epi-01 e Pra-01.

A concentração citotóxica a 50% (CC_{50}) observada foi de aproximadamente 35,6 a 46,2 $\mu\text{g/mL}$ (Pra-01) e 49,2 a 54,4 $\mu\text{g/mL}$ (Epi-01) e cerca de 4,34 $\mu\text{g/mL}$ (Fri-20).

Teste de apoptose

Os compostos Fri-20, Epi-01 e Pra-01 também foram avaliados pelo método anexina-iodeto de propídio para constatar se a morte celular induzida ocorreu via processo de apoptose. A porcentagem de células viáveis e apoptóticas foi determinada por citometria de fluxo.

Os resultados estão apresentados na Figura 5.17 (pág 129), onde, no quadrante inferior esquerdo do citograma está representada a incidência de células viáveis (anexina V-/IP-). No quadrante superior direito, a incidência de apoptose precoce ou inicial, (anexina V+/IP-), no inferior direito, as células em apoptose tardia ou necrose secundária (anexina V+/IP+).

Os resultados observados no teste pelo método de anexina-iodeto de propídio indicaram que Fri-20 (tingenona) apresenta alto potencial de indução de apoptose mesmo em concentrações relativamente baixas como 4,34 µg/mL. Também foi observado que os compostos Epi-01 e Pra-01 apresentam efeito indutor de apoptose, porém, em menor intensidade que a apresentada pelo composto Fri-20.

A maior intensidade de efeito indutor de apoptose observada no teste *in vitro* para Fri-20, apresenta alto grau de correlação com os resultados obtidos pela ferramenta PASSonline. A indicação de potencial efeito indutor de apoptose por inibição de ARBCL-XL observada na ancoragem molecular para Fri-20 e Epi-01 também apresenta alto grau de correlação com os resultados obtidos no estudo *in vitro*.

Estes resultados apresentam alta correlação com a indicação de potencial efeito agonista de apoptose predito com o auxílio da ferramenta PASSonline. Estes resultados também podem estar relacionados aos potenciais alvos Proto-oncogênese serina/treonina-proteína quinase, Glutathione S-transferase, receptor de androgênio, fosfolipase A2 citoplasmática, receptor de ácido retinóico RXR-alfa e receptor de estrogênio indicados pela ferramenta ChemMapper.

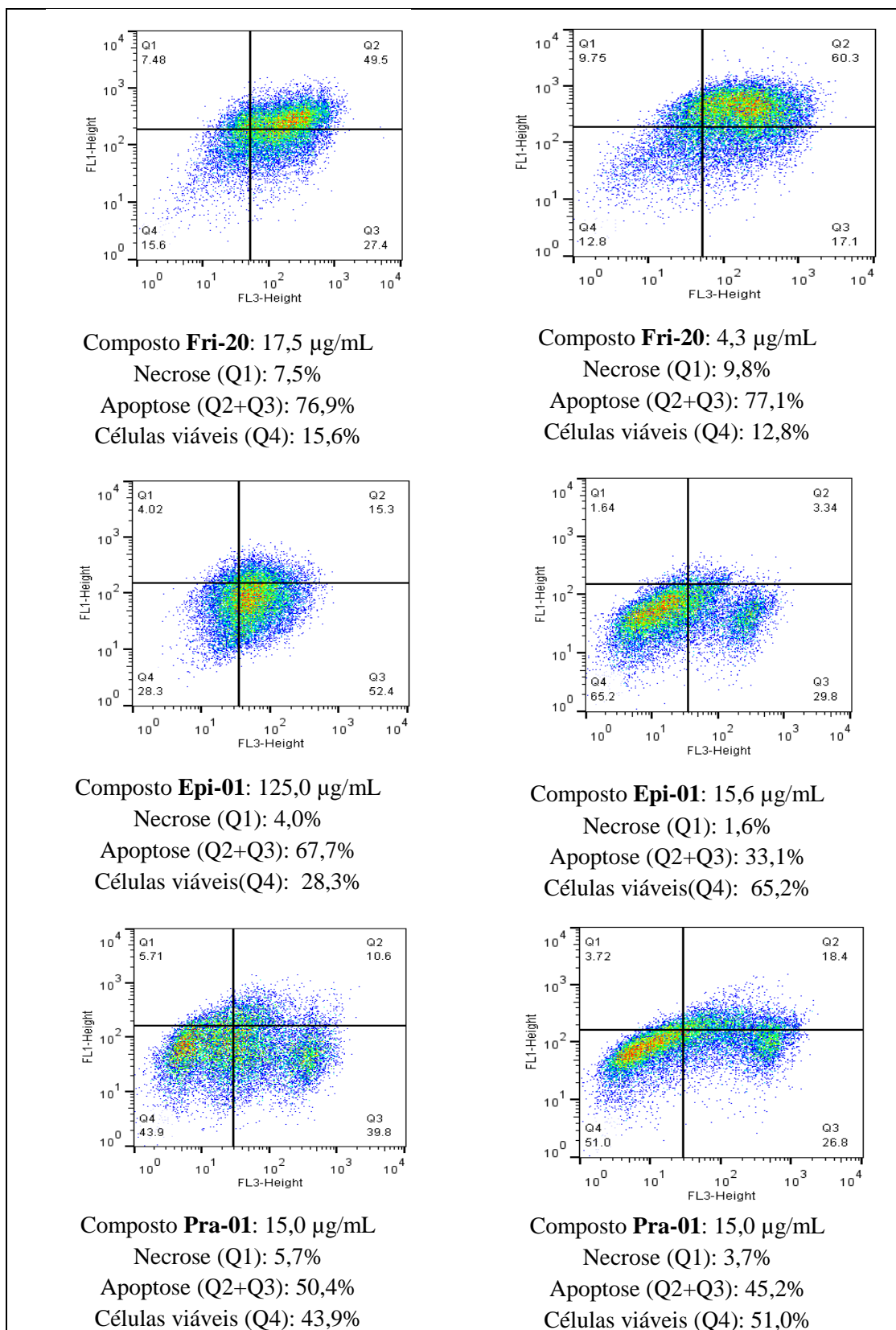


Figura 5.17 – Histogramas obtidos pelo método de anexina V/iodeto de propídio, usado para determinação de apoptose em células VERO tratadas com os compostos Fri-20, Epi-01 e Pra-01.

6 – Conclusão

Foi construída uma base de alvos para ancoragem molecular direcionada a triterpenos pentacíclicos friedelanos e lupanos. Nesta base foram inseridos os alvos 1DX5PR, ADA2R, ADDEA, APN, AR5LP, ARBCL2, ARBCL-XL, B2AR, BRAFOSTIK, CP450, DAAD, DHPS, DHRED, DNAC5M, DNATOPO2, DOM, GD, GST, HIVINTEG, HIVPROTE, HIVRTRANS, PGHS1, PGHS2, RNDR, RPTKERB2, TNF- α e VEGF [Tabela 3.1 (Item 3.2)].

Na validação dos arquivos dos alvos utilizados na ancoragem foi realizado o cálculo de RMSD. Os resultados indicaram que 138 (94,5 %) das 146 das ancoragens ligante-alvo realizadas tem valor de RMSD inferior a 2 e que 71 (aproximadamente 49 %) das determinações tem valor de RMSD inferior a 1. Estes resultados possibilitaram concluir que a conformação identificada como mais provável durante a ancoragem molecular apresentou alto grau de concordância com a conformação no arquivo cristalográfico, em aproximadamente 94,5% dos testes.

Foi preparada uma base de ligantes ativos (compostos químicos ativos), relacionados aos 29 alvos preparados, contendo 1.421 compostos distintos.

A ancoragem molecular dos 310 arquivos Protomol (29 alvos preparados) foi realizada para todos os triterpenos (14 friedelanos e 14 lupanos) e os dados foram confrontados com os resultados de índices de afinidade obtidos para os 1.421 compostos.

Através da análise robusta dos dados foram calculadas a probabilidade de ser ativo (P_a) e a probabilidade de ser inativo (P_i) para os compostos TTPCs estudados frente a cada alvo avaliado. O cálculo de P_a e P_i foi realizado para a interação de cada triterpeno pentacíclico estudado frente a cada alvo preparado. Através da avaliação da probabilidade de ser ativo (P_a) e a comparação com a probabilidade de ser inativo (P_i), foram identificados aqueles triterpenos pentacíclicos que se apresentaram mais promissores. A análise robusta se justifica, pois, a simples comparação entre os resultados de índice de afinidade de ligantes ativos e dos TTPCs avaliados (compostos de interesse) não fornece base suficiente para indicação de potencial efeito biológico. Em grande parte dos casos, os compostos de interesse apresentavam valores calculados de P_i superiores aos de P_a .

Os alvos mais promissores, aos triterpenos pentacíclicos estudados, foram adenosina desaminase (ADDEA), citocromo P450 19A1 (CP450), DNA topoisomerase II (DNATOPO2), glutamato desidrogenase (GD), glutathione S-transferase (GST), HIV-1 integrase e HIV-1 protease. Destaque para DNATOPO2 que apresentou-se como um alvo promissor para 6 friedelanos e 9 lupanos, e também para o alvo GD promissor frente a 9 friedelanos e 11 lupanos.

A indicação dos alvos ADDEA, CP450, DNATOPO2, GD, GST, HIVINTEG e HIVPROTE para diferentes triterpenos, apresenta alta correlação com os potenciais efeitos antitumoral, antiprotozoário e antiviral, indicados na análise dos dados obtidos pela ferramenta PASSonline. Estes resultados também apresentam alto grau de correlação com dados de atividade biológica de outros triterpenos pentacíclicos disponíveis na literatura.

As potenciais atividades biológicas dos compostos TTPCs foram investigadas utilizando a ferramenta PASSonline. A análise dos resultados indicou todos os triterpenos pentacíclicos das séries lupano e friedelano apresentam potencial efeito antitumoral, antiviral e indutor de apoptose celular.

Constatou-se nos resultados obtidos pela ferramenta ChemMapper, a indicação de alvos também relacionados aos efeitos antitumol e indutor de apoptose. Os estudos de ADMET utilizando as ferramentas GUSAR e PreADMET indicaram que os triterpenos estudados apresentam menor toxicidade por via oral, associada à alta absorção pelo trato gastrointestinal. Os resultados também revelaram boa permeação na barreira hemato-encefálica, quando comparado com o composto de referência morfina.

As ferramentas de avaliação *in silico*, descritas neste trabalho, foram utilizadas na previsão de potenciais efeitos biológicos de compostos puros disponíveis em maior quantidade no Neplam. Alguns resultados promissores foram avaliados através de ensaios *in vitro*.

As avaliações *in silico* dos potenciais efeitos e alvos biológicos relacionados aos compostos Fri-15 a Fri-20, Epi-01 e Pra-01 indicaram potencial efeito antitumoral, anti-inflamatório, antiviral e agonista de apoptose. Também foram observados alguns compostos com resultados promissores, no estudo de ancoragem molecular, para os alvos ADDEA, APM2, AR5LP, ARBCL-XL, CP450, DNAPOLY, DNATOPO2, GD, HIVINTEG, RPTKERB2 e TNF-alfa.

Estes resultados serviram de modelo no direcionamento para testes *in vitro* de avaliação do potencial biológico para os compostos Fri-06, Fri-08, Fri-11, Fri-15, Fri-20, Epi-01 e Pra-01. Foram testados os efeitos anti-poliiovírus, citotóxico e indutor de apoptose *in vitro* dos extratos etanólicos de folhas, galhos e raízes de *Maytenus gonoclada* e seus constituintes Fri-20, Epi-01 e Pra-01.

Os resultados dos testes *in vitro* indicaram que os compostos Epi-01 e Pra-01 apresentam citotoxicidade baixa, caracterizada pelo efeito indutor de apoptose. Também indicaram que o triterpeno pentacíclico Fri-20 (tingenona) apresenta alta citotoxicidade e efeito indutor de apoptose, mesmo em concentração baixa (4,3 µg/mL). Os extratos das folhas, galhos

e raízes de *M. gonoclada* e os compostos Epi-01 e Pra-01 apresentaram baixa citotoxicidade. Não foi observado efeito antiviral nos extratos e constituintes estudados.

Além das indicações, para Fri-06, Fri-08 e Fri-15, de potencial efeito inibidor de glutamato desidrogenase, obtidas pela ancoragem molecular, resultados indicando potencial efeito antiprotozoário de Fri-06, Fri-08 e Fri-11 também foram observados nos resultados obtidos pela ferramenta PASSonline. O teste *in vitro* do efeito inibidor de formas extracelulares de *Leishmania amazonensis*, realizado para os compostos Fri-06, Fri-08, Fri-11 e Fri-15, revelou que apenas os compostos Fri-06 e Fri-08 apresentaram efeito inibidor. Os resultados dos estudos *in vitro* indicaram boa correlação com as predições *in silico* realizadas por ancoragem molecular e as ferramentas PASSonline e ChemMapper. O presente trabalho abre perspectivas para aplicação de estudos *in silico* para estudos envolvendo triterpenos, tais como oleananos, taraxanos e outras séries, além de esteroides, saponinas e outros compostos isolados no NEPLAM e em outros grupos de pesquisa do Departamento de Química, ICEX, UFMG.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal, B.B.; Ichikawa, H.; Garodia, P.; Weerasinghe, P.; Sethi, G.; Bhatt, I. D.; Pandey, M.K.; Shishodia, S. Nair, M. G.; From traditional Ayurvedic medicine to modern medicine: identification of therapeutic targets for suppression of inflammation and cancer. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2006, **10**(1): 87-118.
- Agarwal, B.B.; Rangari, V.D. Anti-inflammatory and antiarthritic activities of lupeol and 19 α hydroxy-lupeol isolated from *Strobilanthes callosus* and *Strobilanthes ixiocephala* roots. In. *J. Pharm.*, 2003, **35**: 384-387.
- Agrawal, A.; DeSoto, J.; Fullagar, J.L.; Maddali, K.; Rostami, S.; Richman, D.D.; Pommier, Y.; Cohen, S.M. Probing chelation motifs in HIV integrase inhibitors. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2012, **109**(7): 2251–2256.
- Adam-Klages, S.; Schwandner, R.; Lüschen, S.; Ussat, S.; Kreder, D.; Krönke, M.; Caspase-Mediated Inhibition of Human Cytosolic Phospholipase A2 During Apoptosis. *The Journal of Immunology*, 1998, **161**: 5687-5694.
- Aiken, C.; Chen, C.H. Betulinic acid derivatives as HIV-1 antivirals. *Trends Mol. Med.*, 2005; **11**(1): 31-6.
- Ajay, G.W. Designing libraries with CNS activity. *J. Med. Chem.*, 1999, **42**: 4942-4943.
- Albert, D.; Zündorf, I.; Dingermann, T.; Müller, W.E.; Steinhilber, D.; Werz, O.; Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, **64**(12): 1767-75.
- Albrightson, C.R.; Short, B.; Dytko, G.; Zabko-Potapovich, B.; Brickson, B.; Adams, J.L.; Griswold, D.E.; Selective inhibition of 5-lipoxygenase attenuates glomerulonephritis in the rat. *Kidney Int.*, 1994, **45**(5): 1301-10.
- Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. D. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim. Nova*, 2005, **28**(1): 118-129.
- Alves, A. F. N. Um método computacional para estimar as afinidades entre proteínas flexíveis e pequenos ligantes. Instituto de Química da Universidade de São Paulo; Departamento de Bioquímica; São Paulo, 2013, pp. 72.

- Ames, B. N. Identifying environmental chemicals causing mutations and cancer. *Science*, 1979, **204**(4393): 587–593.
- Anderson, K.M.; Seed, T.M.; Peng, J.; Jajeh, A.; Meng, J.; Harris, J.E. Morphologic changes of apoptosis induced in human chronic myelogenous leukemia "blast" cells by SC41661A (Searle), a selective inhibitor of 5-lipoxygenase. *Scanning Microsc.*, 1994, **8**(3): 675-84; discussion 684-6.
- Anderson, K.M.; Alrefai, W.A.; Bonomi, P.A.; Anderson, C.A.; Dudeja, P.; Harris, J.E. A genomic response of H-358 bronchiolar carcinoma cells to MK 886, an inhibitor of 5-lipoxygenase, assessed with a cDNA array. *Anticancer Res.*, 2000, **20**(4): 2433-9.
- Anvisa, Guia para a condução de Estudos não clínicos de Toxicologia e segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos. Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia – GESEF Brasília, versão 2, 2013.
- Arenzon, A.; Pereira Neto, T.J.; Gerber, W. Manual sobre toxicidade em efluentes industriais. CEP SENAI de Artes Gráficas Henrique d'Ávila Bertaso. São Paulo. 2011. 40p.
- Armstrong, M.S.; Morris, G.M.; Finn, P.W.; Sharma, R.; Moretti, L.; Cooper, R.I.; Richards, W.G. ElectroShape: fast molecular similarity calculations incorporating shape, chirality and electrostatics. *J. Comp.-Aided Molec. Des.*, 2010, **24**(9): 789-801.
- Arnaud, S.K.; Benchmarking of HPCC: A novel 3D molecular representation combining shape and pharmacophoric descriptors for efficient molecular similarity assessments. *J. Molec. Graph. Modell.*, 2013, **41**: 20–30.
- Avila, C. M.; Romeiro, N. C. Proteínas tirosina quinases: Desafios do desenvolvimento de fármacos para a terapia do câncer. *Rev. Virtual Quim.*, 2010, **2**(1): 59-82.
- Axenopoulos, A.; Daras, P. A Shape Descriptor for Fast Complementarity Matching in Molecular Docking. *IEEE/ACM Transactions On Computational Biology and Bioinformatics*, 2012, **1**:1-33.
- Bailey, P.J.; Dallob, A.L.; Allison, D.L.; Anderson, R.L.; Bach, T.; Durette, P.L.; Hand, K.M.; Hopple, S.L.; Luell, S.; Meurer, R. Pharmacology of the dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase 3-hydroxy-5-trifluoromethyl-N-(2-(2-thienyl)-2-phenyl-ethenyl)-benzo(b)thiophene-2-carboxamide. *Arzneimittelforschung*, 1988, **38**(3): 372-8.

- Banno, N.; Akihisa, T.; Tokuda, H.; Yasukawa, K.; Taguchi, Y.; Akazawa, H.; Ukiya, M.; Kimura, Y.; Suzuki, T.; Nishino, H. Anti-inflammatory and Antitumor-Promoting Effects of the Triterpene Acids from the Leaves of *Eriobotrya japonica*. *Biol. Pharm. Bull.*, 2005, **28**(10); 1995-1999.
- Barbosa, M.D.; Arthur, A.S.; Louis, R.H.; MacDonald, T.; Polin, R.S.; Gazak, C.; Kassell, N.F.; The novel 5-lipoxygenase inhibitor ABT-761 attenuates cerebral vasospasm in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2001, **49**(5): 1205-1212; discussion 1212-3.
- Bachmann, M.; Möröy, T. The serine/threonine kinase Pim-1. *International Journal of Biochemical Cell Biology*, 2005, **37**(4): 726-730.
- Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M. *Química medicinal: as bases moleculares para ação dos fármacos*. Porto Alegre. Artmed, 2001.
- Beck, J.T.; Ullman, B.; Nutritional requirements of wild-type and folate transport deficient *Leishmania donovani* for pterins and folates. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1990, **43**: 221–230.
- Bello, A.R.; Nare, B.; Freedman, D.; Hardy, L.; Beverley, S. M. PTR1: a reductase mediating salvage of oxidized pteridines and methotrexate in the protozoan parasite *Leishmania major*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994, **91**: 11442–11446.
- Berdis AJ. DNA polymerases as therapeutic targets. *Biochemistry*, 2008, 47(32): 8253-8260.
- Betancur-Galvis, L.A.; Morales, G.E.; Forero, J.E.; Roldan J. Citotoxic and antiviral activities of Colombian medicinal plant extracts of the *Euphorbia* genus. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2002, **97**: 541-546.
- Boileau, C.; Martel-Pelletier, J.; Jouzeau, J.Y.; Netter, P.; Moldovan, F.; Laufer, S.; Tries, S.; Pelletier, J.P.; Licofelone (ML-3000), a dual inhibitor of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase, reduces the level of cartilage chondrocyte death in vivo in experimental dog osteoarthritis: inhibition of pro-apoptotic factors.; *J. Rheumatol.*; 2002, **29**(7): 1446-1453.
- Boivin, B.; Chaundary, F.; Dickinson, B.C.; Haque, A.; Pero, S.C.; Chang, C.J.; Touks, N.K. Receptor Protein-tyrosine Phosphatase α Regulates Focal Adhesion Kinase Phosphorylation and ErbB2 Oncoprotein-mediated Mammary Epithelial Cell Motility, *J. Biol. Chem.*, 2013, **288**: 36926-36935.

- Bohm, H.J. The Development of a Simple Empirical Scoring Function to Estimate the Binding Constant for a Protein-Ligand Complex of Known Three-Dimensional Structure., *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 1994, **8**:243-256.
- Bondeson, J.; Maini, R.N. Tumour necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: the clinical experience with infliximab (REMICADE). *Int J Clin Pract.*, 2001, **55**(3): 211-6.
- Bostrom, E. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone and Morphine with Emphasis on Blood-Brain Barrier Transport. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 50; Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala, 2007.
- Brooks, D.R.; Wang, P.; Read, M.; Watkins., Sims PF, Hyde JE. Sequence variation of the hydroxymethyldihydropterin pyrophosphokinase: dihydropteroate synthase gene in lines of the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*, with differing resistance to sulfadoxine. *Eur. J. Biochem.*, 1994, **224**(2): 397-405.
- Burleson, F.G.; Chambers, T.M.; Wiedbrauk, D.L. *Virology: a laboratory manual*. London: Academic Press, 1992. 250p.
- Calderón, D.M.B. Expressão do receptor beta-2 adrenérgico em carcinoma espinocelular de boca e sua associação com a evolução clínica tumoral. Univ. de São Paulo, Bauru, 2011.
- Calhoun, E.S.; Jones, J.B.; Ashfaq, R.; Adsay, V.; Baker, S.J.; Valentine, V.; Hempen, P.M.; Hilgers, W.; Yeo, C.J.; Hruban, R.H.; Kern, S.E.; BRAF and FBXW7 (CDC4, FBW7, AGO, SEL10) mutations in distinct subsets of pancreatic cancer: potential therapeutic targets. *Am. J. Pathol.*, 2003, **163**(4): 1255-60.
- Campos, M. A. S.; Kroon, E. G. Critical period for irreversible block of Vaccinia virus replication. *Rev. Microbiol.* 1993, **24**: 104-110.
- Catalano, A. et al. Methionine Aminopeptidase-2 Regulates Human Mesothelioma Cell Survival. *Am. J. Pathol.*; 2001, **159**(2): 721-731.
- Carlson, H.A.; McCammon, J.A. Accommodating Protein Flexibility in Computacional Drug Design. *Molec. Pharmacol.*, 2000, **57**: 213-218.

- Castedo, M.; Perfettini, J.L.; Kroemer, G.; Mitochondrial apoptosis and the peripheral benzodiazepine receptor: a novel target for viral and pharmacological manipulation. *J. Exp. Med.*, 2002, **196**(9): 1121-5.
- Chang, C. Pharmacophore-based Discovery of ligands for drug transport. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006, **58**: 1431-1450.
- Chang, C.H.; Wang, H.E.; Liaw, P.Y.; Peng, C.C.; Peng, R.Y. *Antrodia cinnamomea* Exhibits a Potent Neuroprotective Effect in the PC12 Cell-A β 25-35 Model - Pharmacologically through Adenosine Receptors and Mitochondrial Pathway. *Planta Med.*, 2012, **78**(17): 1813-23.
- Chaparro, S.; Dittrich, H.C.; Wilson, T.W.H. Rolofylline (KW-3902 or mk-7418): a new adenosine A1-receptor antagonist for acute congestive heart failure. *Future Cardiol.*, 2008, **4**(2): 117-123.
- Chavalitsheewinkoon-Petmitr P.; Pongvilairat G.; Auparakkitanon S.; Wilairat P. Gametocytocidal activity of pyronaridine and DNA topoisomerase II inhibitors against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum in vitro*. *Parasitol. Int.*, 2000, **48**(4): 275-280.
- Chwalek, M.; Lalun, N.; Bobichon, H. Structure-activity relationships of some hederagenin diglycosides: haemolysis, cytotoxicity and apoptosis induction. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006, **1760**:1418–1427.
- Chen, J.F.; Fredduzzi, S.; Bastia, E.; Yu, L.; Moratalla, R.; Ongini, E.; Schwarzschild, M.A.; Adenosine A2A receptors in neuroadaptation to repeated dopaminergic stimulation: implications for the treatment of dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology*, 2003, **61**(11, Suppl 6): S74-81.
- Chen, N.H.; Liu, J.W.; Zhong, J.J. Ganoderic acid Me inhibits tumor invasion through down-regulating matrix metalloproteinases 2/9 gene expression. *J. Pharmacol. Sci.* 2008, **108**: 212–216.
- Cheng C. Pharmacophore-based Discovery of ligands for drug transportes; *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006, **58**: 1431-1450.
- Chiarugi, V.; Magnelli, L.; Chiarugi, A.; Gallo, O.; Hypoxia induces pivotal tumor angiogenesis control factors including p53, vascular endothelial growth factor and the NFkB-dependent inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2. *J.Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1999, **125**(8-9): 525-528.

- Chowdhury A.R., Mandal, S.; Goswami, A.; Ghosh, M.; Mandal, L.; Chakraborty, D.; Ganguly, A.; Tripathi, G.; Mukhopadhyay, S.; Bandyopadhyay, S.; Majumder, H.K. Dihydrobetulinic Acid Induces Apoptosis in *Leishmania donovani* by Targeting DNA Topoisomerase I and II: Implications in Antileishmanial Therapy. *Mol. Med.*, 2003; **9**(1-2): 26-36.
- Chowdhury, S.F.; Guerrero, R.H.; Brun, R.; Ruiz-Perez, L.M.; Pacanowska, D.G.; Gilbert, I.H.; Synthesis and testing of 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidines as potential inhibitors of leishmanial and trypanosomal dihydrofolate reductase. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 2002, **17**(5): 293-302.
- Chu, R.; Zhao, X.; Griffin, C.; Staub, R.E.; Shoemaker, M.; Climent, J.; Leitman, D.; Cohen, I.; Shtivelman, E.; Fong, S. Selective concomitant inhibition of mTORC1 and mTORC2 activity in estrogen receptor negative breast cancer cells by BN107 and oleanolic acid. *Int. J. Cancer*, 2010, **127**(5): 1209-1219.
- Chwalczuk, K.; Rubaj, A.; Swiader, M.; Czuczwar, S.J. Influence of the antagonist of adenosine A1 receptors, 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine, upon the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs in mice. *Przegl. Lek.*, 2008, **65**(11): 759-63.
- Ciruela, F.; Albergaria, C.; Soriano, A.; Cuffí, L.; Carbonell, L.; Sánchez, S.; Gandía, J.; Fernández-Dueñas, V.; Adenosine receptors interacting proteins (ARIPs): Behind the biology of adenosine signaling. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, **1798**: 9-20.
- Clardy, J.; Walsh, C. Lessons from natural molecules. *Nature*, 2004, **432**: 829–837.
- Clark, R. L.; Deane, F. M.; Anthony, N. G.; Johnston, B. F.; McCarthy F. O. and Mackaya S. P. Exploring DNA topoisomerase I inhibition by the benzo[c]phenanthridines fagaronine and ethoxidine using steered molecular dynamics. *Bioorg. & Med. Chem.*, 2007, **15**: 4741–4752.
- Clercq, E. De. New developments in anti-HIV chemotherapy. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, **1587**: 258-275.
- Cluster-2.9; Hierarchical Cluster and Principal Component Analysis, <http://www.bch.msu.edu/ftp/pub/ai/stolcke/software/>; 2011.
- Coi, A.; Tonelli, M.; Ganadu, M.L.; Bianucci, A.M. Binding free energy calculations of adenosine deaminase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, **14**: 2636–2641.

- Cormanich, R. A.; Nunes, C.A.; Freitas, M.P. Desenhos de estruturas químicas correlacionam-se com propriedades biológicas: MIA-QSAR. *Quím. Nova.* 2012, **35**(6): 1157-1163.
- Coen D. M.; Richman D. D. Antviral agents. *in*: Knipe D.M.& Howley P.M. (Eds), *Fields Virology*, 5th ed. Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007 p.447-485.
- Cunico, W.; Gomes, C.R.B.; Vellasco, J.; Walcimar, T. HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos.; *Quím. Nova*, 2008, **31**(8): 2111-2117.
- Curtin, J.F.; Liu, N.; Candolfi, M.; Xiong, W.; Assi, H.; Yagiz, K.; Edwards, M.R.; Michelsen, K.S.; Kroeger, K.M.; Liu, C.; Muhammad, A.K.; Clark, M.C.; Arditi, M.; Comin-Anduix, B.; Ribas, A.; Lowenstein, P.R.; Castro, M.G. HMGB1 mediates endogenous TLR2 activation and brain tumor regression. *PLoS Med.* 2009, **6**: e10.
- Curtis, J.; Duraisingh, M.T.; Warhurst, D.C. *In vivo* selection for a specific genotype of dihydropteroate synthetase of *Plasmodium falciparum* by pyrimethamine-sulfadoxine but not chlorproguanil-dapsone treatment. *J. Infect. Dis.*, 1998, **177**(5): 1429-33.
- Damico, F. M. Angiogênese e doenças da retina.; *Arq. Bras. Oftalmol.*, 2007, **70**(3): 547-553.
- Dannhardt, G.; Kiefer, W. Cyclooxygenase inhibitors – current *status* and future prospects; *Eur. J. Med. Chem.*, 2001, **36**: 109–126.
- De Zwart, M.; Kourounakis, A.; Kooijman, H.; Spek, A.L.; Link, R.; Vvon- Frijtag, Drabbe D.; Künzel, J.K.; IJzerman, A.P. 5'-N-substituted carboxamidoadenosines as agonists for adenosine receptors. *J. Med. Chem.*, 1999, **42**(8): 1384-92.
- Deeb, D.; Gao, X.; Dulchavsky, S.A.; Gautam, S.C. CDDO-Me inhibits proliferation, induces apoptosis, down-regulates Akt, mTOR, NF-kappaB and NF-kappaB-regulated antiapoptotic and proangiogenic proteins in TRAMP prostate cancer cells. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2008, **7**: 31–39.
- Deeb, D.; Gao, X.; Jiang, H.; Janic, B.; Arbab, A.S.; Rojanasakul, Y.; Dulchavsky, S.A.; Gautam, S.C. Oleanane triterpenoid CDDO-Me inhibits growth and induces apoptosis in prostate cancer cells through a ROS-dependent mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 2010, **79**: 350–360.
- DeClercq, E. HIV-chemotherapy and -prophylaxis: new drugs, leads and approaches. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004, **36**(9):1800-1822.

- DeFrees, S.A.; Sawick, D.P.; Cunningham, B.; Heinstein, P.F.; Morr , D.J.; Cassady, J.M. Structure-activity relationships of pyrimidines as dihydroorotate dehydrogenase inhibitors. *Biochem Pharmacol.*, 1988, **37**(20): 3807-16.
- Dietterich, T.G.; Lathrop, R.H.; Lozano-Perez, T. Solving the multiple instance problem with axis-parallel rectangles. *Artif. Intell.*, 1997, 89:31–71.
- Dhalla, A.K.; Shryock, J.C.; Shreeniwas, R.; Belardinelli, L. Pharmacology and therapeutic applications of A1 adenosine receptor ligands. *Curr Top Med Chem.*, 2003, **3**(4): 369-85.
- Dhanasekaran, S. δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase from *Plasmodium falciparum*. *J. Biol. Chem.*, 2003, **279**: 6934-6942.
- Dietrich, S. W. Em Burger’s medicinal chemistry and drug discovery: principles and practice; Wolff, M. E. ed., 5th ed.; John Wiley: New York; cap. 12; 1995.
- Dong, Q.; Ginsberg, H.N.; Erlanger, B.F. Overexpression of the A1 adenosine receptor in adipose tissue protects mice from obesity-related insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.*, 2001, **3**(5): 360-6.
- DrugBank; <http://www.drugbank.ca/>; ultimo acesso em 2014.
- Dubois, R.N.; Abramson, S.B.; Crofford, L.; Gupta, R.A.; Simon, L.S.; Van De Putte, L.B.; Lipsky, P.E. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J.*, 1998, **12**(12): 1063-73.
- Duschak, V. G.; Couto, A. S. An Insight on Targets and Patented Drugs for Chemotherapy of Chagas Disease; Bentham Science Publishers Ltd. (Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery), 2007, **2**: 19-51.
- Edgar, R.C.; And Batzoglou, S.; Multiple sequence alignment.; *Current opinion in Structural Biology.*; 16:368-373; 2006.
- Eissenstat, M. et al. Enamino-oxindole HIV protease inhibitors.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 2012, 22, 5078–5083. ◀ N o confere!
- Eiznhamer, D.A.; Xu, Z.Q. Betulinic acid: a promising anticancer candidate. *iDrugs.* 2004, **7**(4): 359-73.
- El Yacoubi, M.; Ledent, C.; Parmentier, M.; Bertorelli, R.; Ongini, E.; Costentin, J.; Vaugeois, J.M. Adenosine A2A receptor antagonists are potential antidepressants: evidence based on pharmacology and A2A receptor knockout mice. *Br. J. Pharmacol.*; 2001, **134**(1): 68-7.

- Elledge, S.J.; Zhou, Z.; Allen, J.B. Ribonucleotide reductase: regulation, regulation, regulation. *Tr. Biochem. Sci.*, 1992, **17**(3): 119–123.
- Eurachem / Citac Guide CG 4, Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Second Edition, 2000.
- Eldridge, M.D.; Murray, C.W.; Auton, T.R.; Paolini, G.V.; Mee, R.P. Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 1997, **11**:425–445.
- Fátima, L.A.; Papa, P.C. Fator de crescimento do endotélio vascular (vegf): regulação transcricional e pós-transcricional. *Rev. Biol.*, 2010, **4**: 22-27.
- Ferone, R.; Roland, S. Dihydrofolate reductase-thymidylate synthase, a bifunctional polypeptide from *Crithidia fasciculata*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1980, **77**: 5802–5806.
- Ferry, D.R.; Deakin, M.; Baddeley, J.; Daryanani, S.; Bramhall, S.; Anderson, D.A.; Wakelam, M.J.; Doran, J.; Pemberton, G.; Young, A.M.; Buckels, J.; Kerr, D.J. A phase II study of the 5-lipoxygenase inhibitor, CV6504, in advanced pancreatic cancer: correlation of clinical data with pharmacokinetic and pharmacodynamic endpoints. *Ann Oncol.*, 2000, **11**(9): 1165-70.
- Filimonov, D. A.; Poroikov, V. Probabilistic Approaches in Activity Prediction. In: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. Eds. Alexandre Varnek and Alex Tropsha. RSC Publishing, 2008, cap. 6, pp. 182 – 216.
- Filimonov, D. A.; Lagunin, A. A.; Glorizova, T. A.; Rudik, A. V.; Druzhilovskii, D. S.; Pogodin, P. V.; Poroikov, V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, **50**(3): 444-457.
- Fisone, G.; Borgkvist, A.; Usiello, A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol. Life Sci.*, 2004, **61**(7-8): 857-72.
- Friesner, R.A.; Banks, J.L.; Murphy, R.B.; Halgren, T.A.; Klicic, J.J.; Mainz, D.T.; Repasky, M.P.; Knoll, E.H.; Shelley, M.; Perry, J.K.; Shaw, D.E.; Francis, P.; Shenkin, P.S. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy. *J. Med. Chem.* 2004, **47**:1739–1749.

- Hammond, M.E.H. et al; ASCO-CAP Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, **28**(16): 2784-2795.
- Flekhter, O.B.; Medvedeva, N.I.; Karachurina, L.T.; Baltina, L.A.; Galin F.Z.; Zarudii, F.S.; Tolstikov, G.A. Search for new drugs synthesis and pharmacological activity of betulin, betulinic acid, and allobetulin esters. *Pharm. Chem. J.*, 2005, **39**(8): 000-000.
- Foye, W.O.; Lemke, T.L.; Willians, D.A. Principles of medicinal chemistry medicinal chemistry, 4th ed., Williams & Wilkins: Baltimore, 1995.
- Frighetto, N.; Welendorf, R.M.; Silva, A.M.P.; Nakamura, M.J.; Siani, A.C. Aplicação de cromatografia centrífuga de contra-corrente na purificação de ácido ursólico das folhas de *Eugenia brasiliensis* Lam. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 2005, **15**(4): 338-343.
- Fukumasu, H.; Latorre, A.O.; Bracci, N.; Górnjak, S.L.; Dagli, M.L.Zaidan. Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas na terapia do câncer. *Rev. Bras. Toxicol.*, 2008, **21**(2): 49-59.
- Fulda, S. Betulinic Acid for Cancer Treatment and Prevention. *Int. J. Mol. Sci.*, 2008, **9**(6): 1096–1107.
- Fuxe, K.; Ferré S.; Genedani, S.; Franco, R.; Agnati, L.F. Adenosine receptor-dopamine receptor interactions in the basal ganglia and their relevance for brain function. *Physiol. & Behav.*, 2007, **92**(1-2): 210–217.
- Gava, Cíntia Maria; Bermudez, Jorge Antonio Zepeda; Pepe, Vera Lúcia Edais and Reis, André Luiz Almeida dos. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico?. *Ciênc. saúde coletiva*, 2010, **15**(3): 3403-3412.
- Galieue, S.; Tinel, N.; Casellas, P. The peripheral benzodiazepine receptor: a promising therapeutic drug target. *Curr. Med. Chem.*, 2003. **10**(16): 1563-72.
- Gallo, M.B.C.; Sarachine, M.J. Biological Activities of Lupeol. *Int. J. Biomed. Pharm. Sci.*, 2009, **3**(1), 46-66.
- Gangjee, A.; Vidwans, A.P.; Vasudevan, A.; Queener, S.F.; Kisliuk, R.L.; Cody, V.; Li, R.; Galitsky, L.; N.; Luft, J.; Pangborn, W. Structure-based drug design and synthesis of lipophilic 2,4-diamino-6-substituted quinazoline and their evaluation as inhibitors of

- dihydrofolate reductases and potential antitumor agents. *J. Med. Chem.*, 1998, **41**: 3426–3434.
- Gao, Z.G.; Jacobson, K.A. Emerging adenosine receptor agonists. *Expert Op. Emerg. Drugs*, 2007, **12**(3): 479–92.
- Geetha, T.; Varalakshmi, P. Anti-inflammatory activity of lupeol and lupeol linoleate in rats. *J. Ethnopharm.*, 2001, **76**(1): 77-80.
- Gfeller, D. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinform.*, 2013, **29**(23): 3073-3079.
- Gfeller, D. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*, 2013, **29**(23): 3073-3079.
- Gil, E.S.; Cunha, L.C.; Paula, J.R.; Bezerra, J.C.B.; Aguiar, F.A. Leishmaníase: Arsenal Terapêutico e Alvos Moleculares. *Vita et Sanitas*, Trindade/Go, v. 1, n . 01, 2007.
- Gilbert, H. I.; Didier, L. A.; Frearson, J. Finding New Hits in Neglected Disease Projects: Target or Phenotypic Based Screening? *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2011, **11**(10):1284-1291.
- Gilson, M.K.; Zhou, H.X. Calculation of Protein-Ligant Binding Afinities. *Ann. Biophys. Biomol. Struct.* 2007, **36**: 21-42.
- Giovanella, B.C.; Stehlin, J.S.; Wall, M.E.; Wani, M.C.; Nicholas, A.W.; Liu, L.F.; Silber, R. Potmesil, M.; DNA topoisomerase I--targeted chemotherapy of human colon cancer in xenografts. *Science*, 1989, **246**(4933): 1046-1048.
- Glasner, A.; Avrham, R.; Rosenne, E.; Benish, M.; Zmora, O.; Shemer, S.; Meiboom, H.; Ben-Eliyahu, S. Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative and a cyclooxygenase-2 inhibitor. *J. Immunol*, 2010, **184**(5): 2449-2457.
- Gong, J.; Cai, C.; Liu, X.; Ku, X.; Jiang, H.; Gao, D.; Li, H. ChemMapper: a versatile web server for exploring pharmacology and chemical structure association based on molecular 3D similarity method. *Bioinformatics*, 2013, **29**(14): 1827–1829, doi:10.1093/bioinformatics/btt270.
- Goodarzi, M.; Freitas, M.P. Predicting Boiling Points of Aliphatic Alcohols through Multivariate Image Analysis Applied to Quantitative Structure-Property Relationships. *The J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**(44): 11263-11265. 29, 2008

- Goodarzi, M.; Freitas, M.P. Prediction of electrophoretic enantio separation of aromatic amino acids/esters through MIA-QSPR. *Sep. Purif. Techn.*, 2009, **68**: 363-366.
- Goodarzi, M.; Freitas, M.P. Ramalho, T.C. Prediction of ¹³C chemical shifts in methoxyflavonol derivatives using MIA-QSPR. *Spectrochim. Acta Part A: Molec. Biomol. Spectrosc. Part A* 2009, **74**: 563-568.
- Graça, B.; Lunet, C.; Coelho, A.S.; Monteiro, G.; Freire, P.; Speidel, A.; Carvalho, L. Angiogênese e cancro da biopatologia à terapêutica. *Acta Méd. Port.*, 2004, **17**: 76-93.
- Gross, A.; McDonnell, J.M.; Korsmeyer, S.J. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes & Develop.*, 1999, **13**: 1899–1911.
- Guimarães, C. R. W. As Múltiplas Contribuições para a Complexação Proteína-Ligante: Consequências em Drug Design. *Rev. Virtual Quim.*, 2012, **4**(4), 348-364.
- Haapasalo, J.; Nordfors, K.; Järvelä, S.; Bragge, H.; Rantala, I.; Parkkila, A.K.; Haapasalo, H.; Parkkila, S. Carbonic anhydrase II in the endothelium of glial tumors: a potential target for therapy. *Neuro Oncol.*, 2007, **9**(3): 308-13.
- Hanada, K.; Akita, N.; Hashimoto I. Magnesium deficiency dermatitis--changes in leukotriene levels and effects of azelastine hydrochloride on the dermatitis and leukotriene B4. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi.*, 1990, **100**(7):757-60.
- Hansch, C.; Sammes, P.G.; Taylor, J.B. *Comprehensive medicinal chemistry: the rational design, mechanistic study & therapeutic application of chemical compounds*. Pergamon Press: Oxford. Vol. 4; 1990.
- Hardy, B.; Douglas, N.; Helma, C.; Rautenberg, M.; Jeliaskova, N.; Jeliaskov, .; Nikolova, I.; Benigni, R.; Tcheremenskaia, O.; Kramer, S.; Girschick, T.; Buchwald, F.; Wicker, J.; Karwath, A.; Gütlein, M.; Maunz, A.; Sarimveis, H.; Melagraki, G.; Afantitis, A.; Sopasakis, P.; Gallagher, D.; Poroikov, V.; Filimonov, D.; Zakharov, A.; Lagunin, A.; Glorizova, T.; Novikov, S.; Skvortsova, N.; Druzhilovsky, D.; Chawla, S.; Ghosh, I.; Ray, S.; Patel, H. and Escher, S. Collaborative development of predictive toxicology applications. *J. Cheminform.*, 2010, **2**: 7-9.
- Hardy, L.W.; Matthews, W.; Nare, B.; Beverley, S.M. Biochemical and genetic tests for inhibitors of *Leishmania* pteridine pathways. *Exp. Parasitol.*, 1997, **87**: 157–169.

- Harikumar, K.B.; Sung, B.; Pandey, M.K.; Guha, S.; Krishnan, S.; Agarwal, B.B. Escin, a Pentacyclic Triterpene, Chemosensitizes Human Tumor Cells through Inhibition of NF- κ B Signaling Pathway. *Mol. Pharmacol.* 2010, **77**: 818–827.
- Harmand, P.O.; Duval, R.I.; Delage, C.; Simon, A. Ursolic acid induces apoptosis through mitochondrial intrinsic pathway and caspase-3 activation in M4Beu melanoma cells. *Int. J. Cancer*, 2005, **114**: 1–11.
- Haskó, G.; Pacher, P. A2A receptors in inflammation and injury: lessons learned from transgenic animals. *J. Leuk. Biol.*, 2008, **83**(3): 447–55.
- Hayes, E.S. Adenosine receptors and cardiovascular disease: the adenosine-1 receptor (A1) and A1 selective ligands. *Cardiovasc Toxicol.*, 2003, **3**(1): 71–88.
- Hemanta K. Majumder. Drug Targets in Kinetoplastid Parasites. *Adv. Exper. Med. Biol.* 625 2008; **9**: 103-115.
- Hingorani, S.R.; Jacobetz, M.A.; Robertson, G.P.; Herlyn, M.; Tuveson, D.A. Suppression of BRAF(V599E) in human melanoma abrogates transformation. *Cancer Res.*; 2003, **63**(17): 5198-202.
- Hollosy, F.; Idei, M.; Csorba, G.; Szabo, E.; Bokonyi, G.; Sepródi, A.; Meszaros, G.; Szende, B.; Keri, G. Activation of caspase-3 protease during the process of ursolic acid and its derivative-induced apoptosis. *Anticancer Res*, 2001, **21**: 3485-3491.
- Holt, P. A.; Chaires, J. B.; Trent, J. O. Molecular Docking of Intercalators and Groove-Binders to Nucleic Acids Using Autodock and Surflex. *J. Chem. Inf. Model.*, 2008, **48**(8): 1602–1615. doi:10.1021/ci800063v.
- Hualiang, J.; Li, H.; Gao, Z.; Kang, L.; Zhang, H.; Yang, K.; Yu, K.; Luo, X.; Zhu, W.; Chen, K. TarFisDock: a web server for identifying drug targets with docking approach *Nucl. Acids Res.* 2006, **34**(2):W219-W224, doi:10.1093/nar/gkl114.
- Hrckova, G.; Velebny, S. Pharmacological Potential of Natural Compounds in the Control of Selected Protozoan Diseases. *Springer Briefs in Pharmaceutical Science & Drug Development* 2013, pp 1-28.
- Hsiang, Yaw-Huei; Liu, L.F. Identification of Mammalian DNA Topoisomerase I as an Intracellular Target of the Anticancer Drug Camptothecin. *Can. Res.*, 1988, **48**: 1722-1726.

- Huang, H.C.; Huang, C.Y.; Lin-Shiau, S.Y.; Lin, J.K. Ursolic acid inhibits IL-1beta or TNFalpha-induced C6 glioma invasion through suppressing the association ZIP/p62 with PKC-zeta and downregulating the MMP-9 expression. *Mol. Carcinog.* 2009, **48**: 517–531.
- Huang, S.Y.; Zou, X.; Ensemble Docking of Multiple protein structures: Considering Protein Structural Variations in Molecular Docking. *Prot: Struct. Funct. Bioinform.*, 2007, **66**: 399-421.
- IMS Health, http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Document/Market_Measurement_TL/Generic_Medicines_GA.pdf; 2009.
- IMS Health, http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/IMSInstitute/Documents/IHII_UseOfMed_report.pdf, 2010.
- IMS Health, http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMSInstituteforHealthcareInformatics/IHII_Medicines_in_U.S_Report_2011.pdf, 2011.
- IMS Health, http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMSHealthInstitute/Reports/Global_Use_of_Meds_Outlook_2017/IHII_Global_Use_of_Meds_Report_2013.pdf, 2013.
- IMS Health, http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMSInstituteforHealthcareInformatics/Global_Use_of_Medicines_Report.pdf, 2014.
- Istoedinheiro. Um negócio nada genérico. istoedinheiro.com.br/noticias/negocios/20111228/negocio-nada-generico/93240.shtml, 2012.
- ISO/GUM Guia para a Expressão da Incerteza de Medição; Terceira Edição Brasileira do ISO GUM em língua portuguesa - Rio de Janeiro: ABNT, INMETRO, 2003
- Isseroff, R.R. Beta adrenergic receptors in keratinocytes. *Dermatol. Clin.*, 2007, **25**(4): 643-653.
- Ivanetich, K.M.; Santi, D.V. Bifunctional thymidylate synthase dihydrofolate reductase in protozoa. *FASEB J.*, 1990 **4**:1591–1597.
- Jacobson, P.B.; Jacobs, R.S. Fuscocide: an anti-inflammatory marine natural product which selectively inhibits 5-lipoxygenase. Part II: Biochemical studies in the human neutrophil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, **262**(2): 874-82.
- Jackson, H. The evaluation of analgesic potency of drugs using thermal stimulation in the rat.

- Br. J. Pharmacol. Chemother. 1952, **7**(2):196-203.
- Jain, A.N. Scoring noncovalent protein-ligand interactions: a continuous differentiable function tuned to compute binding affinities. *J Comput-Aided Mol Des.* 1996, **10**:427–440.
- Jain, A.N. Surfex: Fully Automatic Flexible Molecular Docking Using a Molecular Similarity-Based Search Engine. *J. Med. Chem.* 2003, **46**:499-511.
- Jain, A.N. Surfex-Dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, 2007, **21**: 281–306.
- Jain, A.N.; Dietterich, T.G.; Lathrop, R.H.; Chapman, D.; Critchlow, R.E. Jr.; Bauer, B.E.; Webster, T.A.; Lozano-Perez, T. Compass: a shape-based machine learning tool for drug design. *J. Comput. Aided Mol.*, 1994, **8**:635–652.
- Jain, A.N.; Koile, K.; Chapman, D. Compass: predicting biological activities from molecular surface properties. Performance comparisons on a steroid benchmark. *J. Med. Chem.* 1994, **37**:2315–2327.
- Jain, A.N.; Harris, N.L.; Park, J.Y. Quantitative binding site model generation: compass applied to multiple chemotypes targeting the 5-HT_{1A} receptor. *J. Med. Chem.* 1995, **38**:1295–1308.
- Jain, A.N.; Pham, T.A. Customizing Scoring Functions for Docking. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 2008, **22**(5): 269–286. doi:10.1007/s10822-008-9174-y.
- Jarzyna, R.; Lenarcik, E.; Bryła, J. Chloroquine is a potent inhibitor of glutamate dehydrogenase in liver and kidney-cortex of rabbit. *Pharmacol Res.*, 1997 **35**(1): 79-84.
- JENALIB. Jena Library of Biological Macromolecules. <http://jenalib.fli-leibniz.de/> (Acessado em Julho de 2014).
- Jenkins, J.L.; Bender, A.; Davies, J.W. *In silico* target fishing: Predicting biological targets from chemical structure. *Drug Discov. Today: Technol.*, 2006, **3**(4): 413–421.
- Jones, G.; Willett, P.; Glen, R.C.; Leach, A.R.; Taylor, R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J. Mol. Biol.* 1997, **267**:727–748.
- José, A.M. Desenvolvimento de interface *web* e programação por *workflow* para *docking* automático de consenso. Departamento de Química. ICEx. UFMG. 2010.

- Jung, M.; Lee, S.; Kim, H.; Kim, H.; Recent Studies on Natural Products as Anti-HIV Agents; *Cur. Med. Chem.*, 2000, **7**(6), 649-661.
- Karaboga, A.S.; Petronin, F.; Marchettia, G.; Souchet, M.; Maigret, B. Benchmarking of HPCC: A novel 3D molecular representation combining shape and pharmacophoric descriptors for efficient molecular similarity assessments; *J. Mol. Graph. Modell.*, 2013, **41**: 20-30.
- Kashiwada, Y.; Sekiya, M.; Yamazaki, K.; Ikeshiro, Y.; Fujioka, T.; Yamagishi, T.; Kitagawa, S.; Takaishi Y.; Triterpenoids from the floral spikes of *Betula platyphylla* var. *japonica* and their reversing activity against multidrug-resistant cancer cells. *J. Nat. Prod.* 2007, **70**(4): 623-627.
- Kasperczyk, H.; La Ferla-Bruhl, K.; Westhoff, M.A.; Behrend, L.; Zwacka, R.M.; Debatin, K.M.; Fulda, S. Betulinic acid as new activator of NF-kappaB: molecular mechanisms and implications for cancer therapy. *Oncogene*, 2005, **24**: 6945–6956.
- KEGG - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <http://www.genome.jp/kegg/> (Acessado em Julho de 2014).
- Kelada, S.N.; Shelton, E.; Kaufmann, R.B.; Khoury, M.J. δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Genotype and Lead Toxicity: A HuGE. *Am. J. Epidemiem.*, 2001, **154**(1): 1-13.
- Kellenberger, E.; Rodrigo, J.; Muller, P.; Rognan, D. Comparative Evaluation of Eight Docking Tools for Docking and Virtual Screening Accuracy. *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 2004, **57**: 225-242.
- Kesel, A.J. Synthesis of Novel Test Compounds for Antiviral Chemotherapy of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS); *Curr. Med. Chem.*, 2005, **12**: 2095-2162.
- Kimura, M.; Saitoh, N.; Takahashi, T. Adenosine A(1) receptor-mediated presynaptic inhibition at the calyx of Held of immature rats. *J. Physiol.*, 2003, **553**: 415–426.
- Kim, S.M.; Lee, S.Y.; Cho, J.S.; Son, S.M.; Choi, S.S.; Yun, Y.P.; Yoo, H.S.; Yoon do, Y.; Oh, susceptibility of prostate cancer cells via inhibition of NF-kappaB. *Eur. J. Pharmacol.* 2010, **631**: 1–9.
- K.W.; Han, S.B.; Hong, J.T. Combination of ginsenoside Rg3 with docetaxel enhances the
- Kitchen, D.B.; Decornez, H.; Furr, J.R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2004, 935-949.

- Kirchmair, J.; Wolber, G.; Laggner, C.; Langer, T. Comparative Performance Assessment of the Conformational Model Generators Omega and Catalyst: A Large-Scale Survey on the Retrieval of Protein-Bound Ligand Conformations. *J. Chem. Inf. Model.*, 2006, **46** (4):1848-1861.
- Kim, R.; Skolnick, J. Assessment of programs for ligand binding affinity prediction. *J. Comput. Chem.*, 2008, **29**:1316–1331.
- Knighton, D.R.; Kan, C.C.; Howland, E.; Janson, C.A.; Hostomska, Z.K.; Welsh, M.; Matthews, D.A. Structure and kinetic channeling in bifunctional dihydrofolate reductase-thymidylate synthase. *Nat. Struct. Biol.*, 1994, **1**: 186–194.
- Koelzer, J.; Pereira, D.A.; Dalmarco, J.B.; Pizzolatti, M.G.; Tânia Silvia Fröde, T.S. Evaluation of the anti-inflammatory efficacy of *Lotus corniculatus*. *Food Chem.*, 2009, **117**: 444–450.
- Kommerer, H.; Kaluđerović, G.N.; Kalbitz, J.; Paschke, R. Lupane Triterpenoids - Betulin and Betulinic acid derivatives induce apoptosis in tumor cells. *Invest. New Drugs*. 2011, **29** (2): 266-272.
- Koutsoukas, A.; Simms, B.; Kirchmair, J.; Bond, P.J.; Whitmore, A.V.; Zimmer, S.; Young, M.P.; Jenkins, J.L.; Glick, M.; Glen, R.C.; Bender, A. From *in silico* target prediction to multi-target drug design: Current databases, methods and applications. *J. Proteom.*, 2011, **74**, 2554-2574.
- Koutsoukas, A.; Simms, B.; Kirchmair, J.; Bond, P.J.; Whitmore, A.V.; Zimmer, S.; Young, M.P.; Jenkins, J.L.; Glick, M.; Glen, R.C.; Bender, A. From *in silico* target prediction to multi-target drug design: Current databases, methods and applications. *J. Proteomics*, 2011, **74**(12): 2554-2574.
- Krungkrai, J.; Krungkrai, S.R.; Phakanont, K.; Antimalarial activity of orotate analogs that inhibit dihydroorotase and dihydroorotate dehydrogenase. *Biochem Pharmacol.*, 1992, **43**(6):1295-1301.
- Kubinyi, H. QSAR: Hansch analysis and related approaches. VCH: New York. 1993
- Kuno, M.; Seki, N.; Tsujimoto, S.; Nakanishi, I.; Kinoshita, T.; Nakamura, K.; Terasaka, T.; Nishio, N.; Sato, A.; Fujii, T. Anti-inflammatory activity of non-nucleoside adenosine deaminase inhibitor FR234938. *Eur.J. Pharmacol.*, 2006, **534**: 241–249.

- Kuntz, I. D. et al. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *J.Mol. Biol.*,1982, **161**: 269-288.
- Kutchukian, P.; Shakhnovich, E. Patente: N° WO2010090700 A2 - Systems and methods for generating and/or characterizing molecules for pharmaceutical and other uses. PCT/US2010/000125; publicada em 2010.
- Kunnumakkara, A.B.; Nair, A.S.; Sung, B.; Pandey, M.K.; Aggarwal, B.B. Boswellic acid blocks signal transducers and activators of transcription 3 signaling, proliferation, and survival of multiple myeloma via the protein tyrosine phosphatase SHP-1. *Mol. Cancer Res.* 2009, **7**: 118–128.
- Kwon, Ho Jeong; Shim, Joong Sup; Kim, Jin Hee; Cho, Hyun Young; Yum, Young Na; Kim, Seung Hee; Yu, Jaehoon. Betulinic Acid Inhibits Growth Factor-induced in vitro Angiogenesis via the Modulation of Mitochondrial Function in Endothelial Cells. *Cancer Sci.*, 2002, **93**(4): 417–425.
- Lagunin A.; Zakharov A.; Filimonov D.; Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Mol. Informatics*, 2011, **30**(2-3): 241–250.
- Lagunin A.A., Zakharov A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V. A new approach to QSAR modelling of acute toxicity. *SAR QSAR Environ. Res.*, 2007, **18**(3-4): 285-298.
- Lauthier, F.; Taillet, L.; Trouillas, P.; Delage, C.; Simon, A. Ursolic acid triggers calcium-dependent apoptosis in human Daudi cells. *Anticancer Drugs*, 2000, **11**: 737-745.
- Leal, A.S.M. Preparation and biological evaluation of new triterpene derivatives of ursolic and oleanolic acids. Faculty of Pharmacy. University of Coimbra. 2012.
- Lee, S.K.; Chang, G.S.; Lee, I.H.; Chung, J.E.; Sung, K.Y.; No, K.T. The PreADME: PC-Based Program for Batch Prediction of ADME Properties. *EuroQSAR*, 2004, **9**: 5-10.
- Lee, S.K.; Lee, I.H.; Kim, H.J.; Chang, G.S.; Chung, J.E.; No, K.T. The PreADME Approach: Web-based program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties. *Desig. Drugs Crop Protect.: proces., probl. Sol.*, 2003, 418-420.
- Leite, J.P.V.; Lombardi, J.A.; Chiari, E.; Oliveira, A.B. Isolamento biomonitorado de uma substância tripanossomicida de *Arrabidaea triplinervia* (Bignoniaceae), o ácido ursólico. *Ver. Bras. Farmacogn.*, 2001, **11**: 77-87.

- Leung, A.Y.; Foster, S. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drug and cosmetics; ed. 2nd; New York. John Wiley & Sons Inc. 1996.
- Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. 2004, pp. 2576.
- Lewis-Wambi, J.S.; Jordan, V. C. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? Breast Cancer Research, 2009, **11**(3): 1-12.
- Li, J.; Guo, W.J.; Yang, Q.Y. Effects of ursolic acid and oleanolic acid on human colon carcinoma cell line HCT15. World J. Gastroenterol., 2002, **8**(3): 493-495.
- Li, J.; Xu, L.Z.; Zhu, W.P.; Zhang, T.M.; Li, X.M.; Jin, A.P.; Huang, K.M.; Li, D.L.; Yang, Q.Y. Effects of ursolic acid and oleanolic acid on Jurkat lymphoma cell line *in vitro*. Zhongguo Aizheng Zazhi, 1999, **9**: 395-397.
- Li, M.; Marubayashi, A.; Nakaya, Y.; Fukui, K.; Arase, S. Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonyleurea receptor 2B as a target of minoxidil. J. Invest. Dermatol.; 2001, **117**(6): 1594-600.
- Li, T.; Liu, G.; Li, H.; Yang, X.; Jing, Y.; Zhao, G. The synthesis of ethacrynic acid thiazole derivatives as glutathione S-transferase pi inhibitors. Bioorg. Med. Chem., 2012, **20**(7): 2316-2322.
- Li, R.J.; Qiu, S.D.; Wang, H.X.; Tian, H.; Wang, L.R.; Huo, Y.W. Androgen receptor: a new player associated with apoptosis and proliferation of pancreatic beta-cell in type 1 diabetes mellitus. Apoptosis. 2008, **13**(8):959-71. doi: 10.1007/s10495-008-0230-9.
- Li, X.; Ye, L.; Wang, X.; Shi, W.; Liu, H.; Qian, X. Zhu, Y.; Yu, H. Molecular docking, molecular dynamics simulation, and structure-based 3D-QSAR studies on estrogenic activity of hydroxylated polychlorinated biphenyls. Science of the Total Environment, 2012, **441**: 230-238.
- Li, X.; Ye, L.; Wang, X.; Shi, W.; Liu, H.; Qian, X. Zhu, Y.; Yu, H. In silico investigations of anti-androgen activity of polychlorinated biphenyls. Chemosphere, 2013, **92**: 795-802.
- Liagre, B.; Bertrand, J.; Leger, D.Y.; Beneytout, J.L. Diosgenin, a plant steroid, induces apoptosis in COX-2 deficient K562 cells with activation of the p38 MAP kinase signalling and inhibition of NF-kappaB binding. Int. J. Mol. Med., 2005, **16**: 1095-1101.

- Lightfoot, D.A.; Bernhardt, K.; Mungur, R.; Nolte, S.; Ameziane, R.; Colter, A.; Jones, K.; Iqbal, M.J.; Varsa, E.; Young, B. Improved drought tolerance of transgenic *Zea mays* plants that express the glutamate dehydrogenase gene (*gdhA*) of *E. coli*. *Euphytica*, 2007, **156**(1–2): 103-116.
- Liu, J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *J. Ethnopharmacol.*, 1995, **49**(2): 57-68.
- Liu, R.; Takayama, S.; Zheng, Y.; Froesch, Barbara; Chen, Guo-quan; Zhang, X.; Reed, J. C.; Zhang, Xiao-kun; Acid-induced Apoptosis in Cancer Cells Receptor and Its Inhibition of Retinoic Interaction of BAG-1 with Retinoic Acid. *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**:16985-16992, doi: 10.1074/jbc.273.27.16985.
- Loguinov, AV; Anderson, LM; Crosby, GJ; Yukhananov, RY. Gene expression following acute morphine administration. *Physiol Genom.*, 2001, **6**(3):169-181.
- Lu, M-C.; El-Shazly, M.; Wu, T-Y.; Du, Y-D.; Chang, T-T.; Chen, C-F.; Hsu, Y-M.; Lai, K.H.; Chiu, C-P.; Chang, F-R.; Wu, Y-C. Recent research and development of *Antrodia cinnamomea*. *Pharm. Therap.*, 2013, **139**: 124-156.
- Lutty, G.A; McLeod, D.S.; Retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy: a role for adenosine. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2003, **22**(1): 95-111.
- Lyne, P.D. Structure-based virtual screening: an overview. *Drug Disc. Today*. 2002, **7**(20): 1047-1055.
- Lyne, P.D. Structure-based virtual screening: an overview. *Drug Disc. Today*, 2002, **7**(20): 1047-1055.
- Maaser, K.; Höpfner, M.; Jansen, A.; Weisinger, G.; Gavish, M.; Kozikowski, A.P.; Weizman A, Carayon P, Riecken EO, Zeitz M, Scherübl H. Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human colorectal cancer cells. *Br. J. Cancer.*, 2001, **85**(11): 1771-1780.
- Malgorzata, N.D.; Griffith, R. Combination of ligand- and structure based methods in virtual screening. *Drug Disc. Today: Technol.*, 2013, **10**(3): e395-e401.
- Mandala, A.; Ghoshb, S.; Bothrac, A.K.; Nandad, A.K.; Ghosh, P. Synthesis of friedelan triterpenoid analogs with DNA topoisomerase II α inhibitory activity and their molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.*; 2012, **54**: 137–143.

- Mangold, U.; Dax, C.I.; Saar, K.; Schwab, W.; Kirschbaum, B.; Müllner, S. Identification and characterization of potential new therapeutic targets in inflammatory and autoimmune diseases. *Eur. J. Biochem.*, 1999, **266**(3):1184-91.
- Manu, K.A.; Kuttan, G. Ursolic acid induces apoptosis by activating p53 and caspase-3 gene expressions and suppressing NF-kappaB mediated activation of bcl-2 in B16F-10 melanoma cells. *Int. Immunopharmacol.* 2008, **8**: 974–981.
- Marcinkeviciene, J.; Rogers, M.J.; Kopcho, L.; Jiang, W.; Wang, K.; Murphy, D.J.; Lippy, J.; Link, S.; Chung, T.D.; Hobbs, F.; Haque, T.; Trainor, G.L.; Slee, A.; Stern, A.M.; Copeland, R.A. Selective inhibition of bacterial dihydroorotate dehydrogenases by thiadiazolidinediones. *Biochem. Pharmacol.*, 2000, **60**(3): 339-42.
- Marinho, V.M.C.; Seidly, P.R.; Longo, W.P. A diversidade biológica – uma potencial fonte de vantagem competitiva para a indústria farmacêutica brasileira. *Revista Espacios*, 2008, **29**(1): 9-12.
- Martin-Cordero, C.; Reyes, M.; Ayuso, M.J.; Toro, M.V. Cytotoxic triterpenoids from *Erica andevalensis*. *Z. Naturforsch [C]*, 2001, **56**: 45-48.
- Martinson, E.A.; Johnson, R.A.; Wells, J.N. Potent adenosine receptor antagonists that are selective for the A1 receptor subtype. *Mol. Pharmacol.*, 1987, **31**(3): 247-52.
- Matsubara, E.; Shoji, M.; Abe, K. The treatment of Parkinson's disease with adenosine A2A receptor antagonists. *Nihon Rinsho*, 2002, **60**(1): 112-6.
- Matsuyama, M.; Yoshimura, R.; Tsuchida, K.; Takemoto, Y.; Segawa, Y.; Shinaka, T.; Kawahito, Y.; Sano, H.; Nakatani, T. Lipoxygenase inhibitors prevent urological cancer cell growth. *Int. J. Mol. Med.*, 2004, **13**(5): 665-8.
- Mauricio, André O. Reconhecimento Molecular de Sequências Específicas do DNA. Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química,
- McGuire, J.J. Anticancer antifolates: current status and future directions. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, **9**: 2593–2613.
- McMillan, R.M. Leukotrienes in respiratory disease. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2001, **2**(3): 238-44.

- Medeiros, R.; Otuki, M.F.; Avellar, M.C.; Calixto, J.B. Mechanisms underlying the inhibitory actions of the pentacyclic triterpene alpha-amyrin in the mouse skin inflammation induced by phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Eur. J. Pharmacol.* 2007, **59**: 227–235.
- Menchen, D. Brasil dobra produção de remédio para tratar doença de Chagas; <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/993301-brasil-dobra-producao-de-remedio-para-tratar-doenca-de-chagas.shtml>; 2011.
- Mercer, K.E.; Pritchard, C.A. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, **1653**(1): 25-40.
- Meissner, K.; Avram, M.J.; Yermolenka, V.; Francis, A. M.; Blood, J.; Kharasch, E.D. Cyclosporine-inhibitable Blood–Brain Barrier Drug Transport Influences Clinical Morphine Pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 2013, **119**(4): 941-953.
- Michael, J.K.; Bryan, L.R.; Blaine, N.A.; Paul, E.; John, J.I.; Brian, K. S. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat. Biotech.*, 2007, **25**: 197-206.
- Michal, W.L.; Pawel P.J. The role of DNA methylation in cancer development. *Folia Histochem. Cytobiol.*; 2006, **44**(3): 143-154.
- Milletti, F.; Storchi, L.; Sforza, G.; Cross, S.; Cruciani, G. Tautomer Enumeration and stability Prediction for virtual Screening on large Chemical Databases. *J. Chem. Inf. Model.*, 2009, **68**(49): 68-75.
- Miranda, R. R. S. Estudo fitoquímico e avaliação do potencial farmacológico de *Maytenus salicifolia* Reissek. Tese apresentada ao Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais –DQ/ICEx/UFMG, 2007.
- Mizushima, Y.; Iida, A.; Ohta, K.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K. Novel triterpenoids inhibit both DNA polymerase and DNA topoisomerase. *Biochem. J.*, 2000, **350**: 757–763.
- Mizushima, Y.; Ikuta, A.; Endoh, K.; Oshige, M.; Kasai, N.; Kamiya, K.; Satake, T.; Takazawa, H.; Morita, H.; Tomiyasu, H.; Yoshida, H.; Sugawara, F.; Sakaguchi, K.; Inhibition of DNA polymerases and DNA topoisomerase II by triterpenes produced by plant callus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003 **305**(2): 365-73.

- Mizushinaa, Yoshiyuki et al; Inhibition of DNA polymerases and DNA topoisomerase II by triterpenes produced by plant callus; *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, **305**(2): 365–373.
- Monopoli, A.; Lozza, G.; Forlani, A.; Mattavelli, A.; Ongini, E. Blockade of adenosine A2A receptors by SCH 58261 results in neuroprotective effects in cerebral ischaemia in rats. *Neuroreport.*, 1998, **9**(17): 3955-9.
- Montgomery, D.C.; Runger, G.C. *Applied Statistics and Probability for Engineers*. Ed. Wiley, 5^a ed. 2011.
- Moore, K.A.; Nicoll, R.A.; Schmitz, D. Adenosine gates synaptic plasticity at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2003, **100**: 14397-14402.
- Morris, G.M.; Goodsell, D.S.; Halliday, R.S.; Huey, R.; Hart, W.E.; Belew, R.K.; Olson, A.J. Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *J. Comput. Chem.* 1998, **19**:1639–1662.
- Morikawaa, T.; Xiea, Y.; Asaoc, Y.; Okamotoa, M.; Yamashitac, C.; Muraokaa, O.; Matsudac, H.; Pongpiriyadachad, Y.; Yuanb, D.; Yoshikawa, M. Oleanane-type triterpene oligoglycosides with pancreatic lipase inhibitory activity from the pericarps of *Sapindus rarak*. *Phytochemistry*; 2009, **70**(9), 1166–1172.
- Morris, G.M.; Goodsell, D.S.; Halliday, R.S.; Huey, R.; Hart, W.E.; Belew, R.K.; Olson, A.J. Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *J. Comput. Chem.*, 1998, **19**(14): 1639-1662.
- Mukherjee, G.; Jayaram, B. A rapid identification of hit molecules for target proteins via physico-chemical descriptors. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**: 9107-9116.
- Mukherjee, K. S.; Mukhopadhyay, B.; Mondal, S.; Gorai, D.; Brahmachari, G. Triterpenoid Constituents of *Borreria articularis*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2004, **51**: 229-231.
- Müller S, Liebau E, Walter RD, Krauth-Siegel RL. Thiol-based redox metabolism of protozoan parasites. *Trends Parasitol.*, 2003, **19**(7): 320-328.
- MeV - Mult Experiment View versão 4.1.1, <http://www.tm4.org/mev/>; 2011

- Muschietti, L.; Vila, R.; Cechinel, F.V.; Setzer, W. Tropical Protozoan Diseases: Natural Product Drug Discovery and Development; Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013.
- Nare, B.; Hardy, L.; Hardy, W.; Beverley, S. M.; Beverley. The role of pteridine reductase 1 and dihydrofolate reductase-thymidylate synthase in pteridine metabolism in the protozoan parasite *Leishmania major*. J. Biol. Chem., 1997, **272**:13883-13891.
- Nare, B.; Luba, J.; Hardy, L.; Hardy, W.; Beverley, S. M. New approaches to *Leishmania* chemotherapy: pteridine reductase 1 (PTR1) as a target and modulator of antifolate sensitivity. Parasitology, 1997, **114**: S101-S110.
- Nathan, C. Points of control in inflammation. Nature 2002, **420**, 846-852.
- Newman, D.J.; Cragg, G.M.; and Snader, K. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. J. Nat. Prod., 2003, **66**: 1022-1037.
- Nigam, N.; Prasad, S.; George, J.; Shukla, Y. Lupeol induces p53 and cyclin-B-mediated G2/M arrest and targets apoptosis through activation of caspase in mouse skin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2009, 381, 253–258.
- Niwa, K.; Lian, Z.; Onogi, K.; Yun, W.; Tang, L.; Mori, H.; Tamaya, T. Preventive effects of glycyrrhizin on estrogen-related endometrial carcinogenesis in mice. Oncol. Rep. 2007, **17**: 617–622.
- Nógrádi, A. The role of carbonic anhydrases in tumors.; Am J Pathol., 1998, **153**(1): 1-4.
- Nowak, D.G.; Amin, E.M.; Rennel, E.S.; Hoareau-Aveilla, C.; Gammons, M.; Damodoran, G.; Hagiwara, M.; Harper, S.J.; Woolard, J.; Ladomery, M.R.; Bates, D.O. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) splicing from pro-angiogenic to anti-angiogenic isoforms: a novel therapeutic strategy for angiogenesis. J Biol Chem. 2010, **285**(8): 5532-5540. doi: 10.1074/jbc.M109.074930.
- Ogungbe, I.V.; Setzer, W.N. *In-silico Leishmania* Target Selectivity of Antiparasitic Terpenoids. Molecules, 2013, **18**(7): 7761-7847.
- Okusa, M.D. A(2A) adenosine receptor: a novel therapeutic target in renal disease. Am. J. Physiol. Renal Physiol., 2002, **282**(1): F10-18.
- Oliveira, A. M. Reconhecimento molecular de seqüências específicas do DNA; tese de doutorado do Departamento de Química do ICEx-UFMG. 2004.

- Oliveira, M.L.G. Estudo Fitoquímico de Folhas de *Maytenus gonoclada* Martius (Celastraceae) e obtenção de Derivados Nitrogenados da Friedelina; Dissertação de Mestrado; Departamento de Química, ICEX, UFMG. 17 de Outubro de 2007.
- Oliveira, M.L.G.; Duarte, L.P.; Silva, G.D.F.; Filho, S.A.V.; Knupp, V.F.; Alves, F.G.P. 3Oxo-12 α -hydroxyfriedelane from *Maytenus gonoclada*: structure elucidation by ^1H and ^{13}C chemical shift assignments and 2D-NMR spectroscopy. *Mag. Res. Chem.*, 2007, **45**(10): 895-898.
- Ong, H.B.; Sienkiewicz, N.; Wyllie, S.; Fairlamb, A.H. Dissecting the Metabolic Roles of Pteridine Reductase 1 in *Trypanosoma brucei* and *Leishmania major*. *The J. Biol. Chem.*, 2011, **286**(12): 10429-10438.
- Oramas-Royo, S.M.; Chávez, H.; Martín-Rodríguez, P.; Fernández-Pérez, L.; Ravelo, Á.G.; Estévez-Braun, A. Cytotoxic Triterpenoids from *Maytenus retusa*. *J. Nat. Prod.*, 2010, **73**(12): 2029-2034.
- European Patent Application nº #0047990 - EPXXDW. (U.S. Patent and Trademark Office, Foreign Patents, Washington, DC 20231). 1979.
- Paluszewski, M.; Hamelryck, T.; Winter, P. Reconstructing protein structure from solvent exposure using tabu search. *Algorithms for Molecular Biology*, 2006, **1**(20): 1-14.
- Park, S. Y. et al; Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia-inducible factor-1alpha protein-dependent mechanism. *Int. J. Cancer*, 2010.
- Parkkila, S.; Rajaniemi, H.; Parkkila, A.K.; Kivela, J.; Waheed, A.; Pastorekova, S.; Pastorek, J.; Sly, W.S.; Carbonic anhydrase inhibitor suppresses invasion of renal cancer cells in vitro. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2000, **97**(5): 2220-2224.
- Paul R. Halfpenny, Raymond G. Hill, David C. Horwell, John Hughes, John C. Hunter, Stephen Johnson, David C. Rees. Highly selective κ -opioid analgesics. 2. Synthesis and structure activity relationships of novel N-(2-aminocyclohexyl)arylacetamide derivatives. *J. Med. Chem.*, 1989, **32** (7): 1620–1626
- Pavlova, N.I.; Savoniva, O.V.; Nikolaeva, S.N.; Boreko, E.I.; Flekhter, O.B. Antiviral activity of betulin, betulinic and betulonic acids against enveloped and non-enveloped viruses;. *Fitoterapia*, 2003, **74**: 489-492.

- PDTD - Potential Drug Target Database; <http://www.dddc.ac.cn/pdtd/>. (Acessado em Junho de 2014).
- Pham, T.A.; Jain, A.N. Parameter estimation for scoring protein-ligand interactions using negative training data. *J Med Chem.* 2006, **49**:5856–5868.
- Peirce. S.M.; Skalak, T.C.; Rieger J.M.; Macdonald, T.L.; Linden, J. Selective A(2A) adenosine receptor activation reduces skin pressure ulcer formation and inflammation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2001, **281**(1): H67-74.
- Peng, H.; Kumaravel, G.; Yao, G.; Sha, L.; Wang, J.; Van- Vlijmen, H.; Bohnert, T.; Huang, C.; Vu, C.B.; Ensinger, C.L.; Chang, H.; Engber, T.M.; Whalley, E.T.; Petter, R.C. Novel bicyclic piperazine derivatives of triazolotriazine and triazolopyrimidines as highly potent and selective adenosine A2A receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 2004, **47**(25): 6218-29.
- Pinho, M.S.L. Angiogênese: O Gatilho Proliferativo. *Ver. Brás. Coloproct.*, 2005, **25**(4): 396-402.
- Pisha, E.; Chai, H.; Lee, I.S.; Chagwedera, T.E.; Farnsworth, N.R.; Cordell, G.A.; Beecher, C.W.W.; Fong, H.H.S.; Kinghorn, A.D.; Brown, D.M.; Wani, M.C.; Wall, M.E.; Hieken, T.J.; Gupta, T.K.D.; Pezzuto, J.M. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nat. Med.* 1995, **1**: 1046-1051.
- Pommier, Y. DNA topoisomerase I and II in cancer chemotherapy: update and perspectives; *Cancer Chemoth. Pharm.*, 1993, **32**(2): 103-108.
- PróGenéricos, Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos; <http://www.progenericos.org.br/index.php/mercado>, consultado em 07/06/2014.
- PubChem; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>; ultimo acesso em 2014.
- QUACPAC; 1.1 ed.; OpenEye Scientific Software, Inc.: Santa Fe, N. Mex., 2004
- Quere, L.; Wenger, T.; Schramm, H.J. Triterpenes as potential dimerization inhibitors of HIV-1 protease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, **227**: 484-488.
- Rabi, T.; Shukla, S.; Gupta, S. Betulinic acidsuppresses constitutive and TNFalpha-induced NF-kappaB activation and induces apoptosis in human prostate carcinoma PC-3 cells. *Mol. Carcinog.*, 2008, **47**: 964–973.

- Ralph, S.A.; D'Ombra, M.C.; McFadden, G.I. The apicoplast as an antimalarial drug target.; *Drug Resist Updat.* 2001, **4**(3): 145-51.
- Rao, S.; Sanschagrin, P.C.; Greenwood, J.R.; Repasky, M.P.; Sherman, W.; Farid, R. Improving database enrichment through ensemble docking. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 2008, **22**: 621-627.
- Rastelli, G.; Pacchioni, S.; Parenti, M.D. Structure of *Plasmodium vivax* dihydrofolate reductase determined by homology modeling and molecular dynamics refinement. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**(19): 3257-3260.
- Rarey, M.; Kramer, B.; Lengauer, T.; Klebe, G. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *J. Mol. Biol.* 1996, **261**:470–489.
- RCSB Protein Data Bank - RCSB PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>. Acessado em julho de 2014).
- Recanatini, M.; Bisi, A.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Valenti, P.; Palzer, M.; Paluszczak, A.; Hartmann, R.W. A new class of nonsteroidal aromatase inhibitors: design and synthesis of chromone and xanthone derivatives and inhibition of the P450 enzyme aromatase and 17 alpha-hydroxylase/C17,20-lyase. *J. Med. Chem.*, 2001, **44**(5): 672-80.
- Reche, P.; Arrebola, R.; Olmo, A.; Santi, D. V.; Gonzalez-Pecanowska, D.; Ruiz-Perez, L. M. Cloning and expression of the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene from *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1994, **65**: 247–258.
- Reed, J.C. Bcl-2 family proteins: regulators of apoptosis and chemoresistance in haematologic malignancies. *Semin. Haematol.*, 1997, **34**: 9-19.
- Reguera, R.M.; Redondo, C.M.; Gutierrez de Prado, R.; Pérez-Pertejo, Y.; Balaña-Fouce, R. DNA topoisomerase I from parasitic protozoa: A potential target for chemotherapy. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, **1759**(3-4):117-31.
- Rzeski, W.; Stepulak, A.; Szymanski, M.; Siffringer, M.; Kaczor, J.; Wejksza, K.; Zdzisinska, B.; Kandefer-Szerszen, M. Betulinic acid decreases expression of bcl-2 and cyclin D1, inhibits proliferation, migration and induces apoptosis in cancer cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2006, **374**: 11–20

- Riju, A.; Sithara, K.; Suja, S.N.; Shamina, A.; Santhosh, J.E. *In Silico* Screening Major Spice Phytochemicals for their Novel Biological Activity and Pharmacological Fitness. *J. Bioequiv. Availab.*, 2009, **1**(2): 063-073.
- Rios, M.Y.; Gonzalez-Morales, A.; Villarreal, M.L. Sterols, triterpenes and biflavonoids of *Viburnum juncundum* and cytotoxic activity of ursolic acid. *Planta Med.*, 2001, **67**: 683-684.
- Robello, C.; Navarro, P.; Castanys, S.; Gamarro, F. A pteridine reductase gene *ptr1* contiguous to a P-glycoprotein confers resistance to antifolates in *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biol. Parasitol.*, 1997, **90**: 525–535.
- Roberts, W.G.; Simon, T.J.; Berlin, R.G.; Haggitt, R.C.; Snyder, E.S.; Stenson, W.F.; Hanauer, S.B.; Reagan, J.E.; Cagliola, A.; Tanaka, W.K.; Simon, S.; Berger, M.L. Leukotrienes in ulcerative colitis: results of a multicenter trial of a leukotriene biosynthesis inhibitor, MK-591. *Gastroenterology.*, 1997, **112**(3): 725-32.
- Rodrigues, R. P.; Mantoani, S. P.; de Almeida, J. R.; Pinsetta, F. R.; Semighini, E. P.; da Silva, V. B.*; da Silva, C. H. P. Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos. *Rev. Virtual Quim.*, 2012, **4** (6): 739-776.
- Rzeski, W.; Stepulak, A.; Szymanski, M.; Sifringer, M.; Kaczor, J.; Wejksza, K.; Zdzisinska, B.; Kandefler-Szerszen, M. Betulinic acid decreases expression of bcl-2 and cyclin D1, inhibits proliferation, migration and induces apoptosis in cancer cells. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 2006, **374**: 11-20.
- Saleem, M. Lupeol, a novel anti-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene.; *Cancer Lett.*, 2009, **285**(2):109-115.
- Samoilov, M. Stochastic effects in enzymatic biomolecular systems: framework, fast & slow species and quasi-steady state approximations. University of California, Berkeley, Workshop on Dynamical Stochastic Modeling in Biology, 2003, p 78-87.
- Saraswat, B.; Visen, P.K.S.; Dayal, R.; Agarwal, D.P.; Patnaik, G.K. Protective action of ursolic acid against chemical induced hepato-toxicity in rats. *Ind. J. Pharmacol.*, 1996, **28**: 232-239.
- Sattar, A.; Bamkova, V.; Kujumgiev, A.; Galabov, A.; Ignatova, A.; Todorova, C.; Popov, S. Chemical composition and biological activity of leaf exudates from some *Lamiaceae* plants. *Pharmazie*, 1995, **50**: 62-65.

- Savita, D.; Shivakumar, B.M.; Vipra, S. Identification of potential anti-tumorigenic targets for rosemary components using dual reverse screening approaches. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.*, 2013, **3**(1): 399-408.
- Schimmer, A.D.; Munk-Pedersen, I.; Minden, M.D.; Reed, J.C. Bcl-2 and apoptosis in chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2003, **4**(3): 211-218.
- Schwartz, G.J. Physiology and molecular biology of renal carbonic anhydrase. *J. Nephrol.*, 2002, **15**(5): S61-74.
- Scott, D. A.; Coombs, G. H.; Sanderson, C.; Sanderson, B.E. Folate utilization by *Leishmania* species and the identification of intracellular derivatives and folate metabolizing enzymes, *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1987, **23**:139-149.
- Sekhoacha, M. Antimalarial activity and cytotoxicity of some South African medicinal plants and their active constituents. Tesis. University of Cape Town, South Africa. 2008.
- Senkovich, O.; Bhatia, V.; Garg, N.; Chattopadhyay, D.; Lipophilic Antifolate Trimetrexate Is a Potent Inhibitor of *Trypanosoma cruzi*: Prospect for Chemotherapy of Chagas Disease; *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 2005, **49**: 3234-3238.
- Senkovich, O.; Pal, B.; Schormann, N.; Chattopadhyay, D. *Trypanosoma cruzi* genome encodes a pteridine reductase 2 protein; *Mol. Biochem. Parasitol.*, 2003, **127**: 89-92.
- Senthilraja, P.; Sahu, Sunil Kumar; Kathiresan, K. Potential of mangrove derived compounds against dihydrofolate reductase: An *in-silico* docking study. *J. Comput. Biol. Bioinform. Res.*, 2012, **4**(2): 23-27.
- Setzer, W.N.; Ogungbe, I.V. *In-silico* investigation of antitrypanosomal phytochemicals from Nigerian medicinal plants. *PLoS. Negl. Trop. Dis.*, 2012, **6**(7): 1727-1729.
- Seufferlein, T.; Seckl, M.J.; Schwarz, E.; Beil, M.; Wichert, G.; Baust, H.; Lührs, H.; Schmid, R.M.; Adler, G. Mechanisms of nordihydroguaiaretic acid-induced growth inhibition and apoptosis in human cancer cells. *Br. J. Cancer*, 2002, **86**(7):1188-96.
- Shibouta Y, Terashita Z, Imura Y, Shino A, Kawamura M, Ohtsuki K, Ohkawa S, Nishikawa K, Fujiwara Y. Involvement of thromboxane A2, leukotrienes and free radicals in puromycin nephrosis in rats. *Kidney Int.*, 1991, **39**(5): 920-9.
- Shimakura, S.; Boland, C.R.; Eicosanoid production by the human gastric cancer cell line AGS and its relation to cell growth; *Cancer Res.*; 52(7):1744-9; 1992.

- Shin, D.Y.; Kim, G.Y.; Li, W.; Choi, B.T.; Kim, N.D.; Kang, H.S.; Choi, Y.H. Implication of intracellular ROS formation, caspase-3 activation and Egr-1 induction in platycodon D-induced apoptosis of U937 human leukemia cells. *Biomed. Pharmacother.* 2009, **63**: 86–94.
- Shizawa, T.; Maeda, K.; Abe, K.; Ishii, T.; Kamitani, T. Effects of TMK688, a novel anti-allergic drug, on allergic nasal obstruction and exudative responses in sensitized guinea pigs. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1997, **356**(6): 815-819.
- Shoichet, B.K. Virtual screening of chemical libraries. *Nature*, 2004, **432**: 862-865.
- Shoichet, B.K.; Bodian, D.L.; Kuntz, I.D. Molecular docking using shape descriptors. *J. Comp. Chem.*, 1992, **13**(3): 380-397.
- Silva, F.C.; Guedes, F.A.F.; Franco, M.W.; Barbosa, F.A.R.; Marra, C.A.; Duarte, L.P.; Silva, G.D.F.; Filho, S.A.V. Algistatic effect of a quinonamethide triterpene on *Microcystis novacekii*. *Journal of Applied Phycology*, 2013; **25**(6): 1723-1728.
- Silva, F.C.; Oliveira, M.L.G.; Rodrigues, V.G.; Carvalho, S.M.; Duarte, L.P.; Silva, G.D.F.; Miranda, R.R.S.; Figueiredo, R.C.; Moraes, J.C.; Filho, S.A.V. Attractive Effects of Hexane Extract and Triterpenes from *Maytenus gonoclada* on *Tenebrio molitor*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2013, **49**(3): 571-574.
- Smyth, John F.; Paine, Rosanne M.; Jackman, Ann L.; Harrap, K.R.; Chassin, M.M.; Adamson, J.; Richard, H.; David, G. The Clinical Pharmacology of the Adenosine Deaminase Inhibitor 2'-Deoxycoformycin. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1980, **5**: 93-101.
- Sobolev, V.; Sorokine, A.; Prilusky, J.; Abola, E. And Edelman, M. Automated analysis of interatomic contacts in proteins. *Bioinformatics*, 1999, **15**: 327-332.
- Sousa, S. F.; Cerqueira, N.M.F.S.A.; Fernandes, P.A.; Ramos, M. J. Virtual Screening in Drug Design and Development. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2010, **13**(5): 442-453.
- Sousa, Maria C.; Varandas, Raquel; Santos, Rita C.; Santos-Rosa, Manuel; Alves, Vera; Salvador, Jorge A. R. Antileishmanial Activity of Semisynthetic Lupane Triterpenoids Betulin and Betulinic Acid Derivatives: Synergistic Effects with Miltefosine. *Plos One*; 2014, **9**(3): e89939-e89939.

- Spitz, J.; Wickham, M. Pharmaceutical High Profits: The Value of R&D, or Oligopolistic Rents? Working Paper, forthcoming in the American Journal of Economics and Sociology; 2012, 71(1): 1-36.
- Stewart, L.R.; White, A.R.; Jobling, M.F.; Needham, B.E.; Maher, F.; Thyer, J.; Beyreuther, K.; Masters, C.L.; Collins, S.J.; Cappai, R. Involvement of the 5-lipoxygenase pathway in the neurotoxicity of the prion peptide PrP106-126. *J. Neurosci. Res.*, 2001, **65**(6): 565-572.
- Stumpfe, D.; Bajorath, J. Exploring Activity Cliffs in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.*, 2012, **55** (7): 2932–2942, doi.org/10.1021/jm201706b.
- Sun L, Hui AM, Kanai Y, Sakamoto M, Hirohashi S. Increased DNA methyltransferase expression is associated with an early stage of human hepatocarcinogenesis. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1997, **88**(12):1165-70.
- Sundaram, U.; Hassanain, H.; Suntres, Z.; Yu, J.G.; Cooke, H.J.; Guzman, J.; Christofi, F.L. Rabbit chronic ileitis leads to up-regulation of adenosine A1/A3 gene products, oxidative stress, and immune modulation. *Biochem. Pharmacol.*, 2003, **65**(9): 1529-38.
- Symes, J.C.; Kurin, M.; Fleshner, N.E.; Medin, J.A. Fas-mediated killing of primary prostate cancer cells is increased by mitoxantrone and docetaxel. *Mol. Cancer Ther.*, 2008, **7**(9): 3018-28.
- Szlosarek, P.W.; Balkwill, F.R. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol.*, 2003, **4**(9): 565-7.
- Takada, Y.; Aggarwal, B.B. Betulinic acid suppresses carcinogen-induced NF-kappa B activation through inhibition of I kappa B alpha kinase and p65 phosphorylation: abrogation of cyclooxygenase-2 and matrix metalloprotease-9. *J. Immunol.* 2003, 171, 3278-3286.
- Tang, Y.; Zhu, W.; Chen, K.; Jiang, H. New technologies in computer-aided drug design: Toward target identification and new chemical entity Discovery. *Drug Discovery Today: Techn., Med. Chem.*, 2006, **3**: 307-313.
- Takei, H.; Baba, Y.; Hisatsune, A.; Katsuki, H.; Miyata, T.; Yokomizo, K.; Isohama, Y. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J. Pharmacol. Sci.* 2008, **106**: 460–468.

- Thomas, G. Química medicinal: Uma introdução. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. R.J. 2003.
- Thomson, P.D.R.; Montvale, N.J. Physicians Desk Reference 61st ed, Genotoxicity, 2007., p. 578.
- Thompson, J.D.; Gibson, T.J.; Plewniak, F.; Jeanmougin, F.; Higgins, D.G. The CLUSTAL_X windows interface: flexible strategies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tools. Nucleic Acids Res., 1997, **25**(24):4876-4882.
- Tokuda, H.; Ohigashi, H.; Koshimizu K. Inhibitory effects of ursolic and oleanolic acid on skin tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. Cancer Lett., 1986, **33**: 279-285.
- Torres-Santos, E.C.; Lopes, D.; Oliveira, R.R.; Carauta, J.P.; Falcao, C.A.; Kaplan, M.A.; Rossi-Bergmann, B.; Antileishmanial activity of isolated triterpenoids from *Pourouma guianensis*.; Phytomedicine.;11(2-3):114-20; 2004.
- Toshihiro, A.; Ogihara, Jun, O.; Kato, J.; Yasukawa, K.; Motohiko. U.; Yamanouchi, S.; Oishi, K. Inhibitory effects of triterpenoids and sterols on human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase. Lipids, 2001, **36**(5): 507-512.
- Totrov, M.; Abagyan, R.; Flexible ligand docking to multiple receptor conformations: a practical alternative. Curr. Opinion Struct. Biol., 18:178-184; 2008.
- Triglia, T.; Cowman, A.F. Primary structure and expression of the dihydropteroate synthetase gene of *Plasmodium falciparum*. Proc. Natl. Acad. Sci., 1994, **91**: 7149-7153.
- Tripes. <http://www.tripos.com/surflex/> - acessado em junho de 2014.
- TTD – Therapeutic Targets Database; <http://bidd.nus.edu.sg/group/TTD/ttd.asp>.. (Acessado em Junho de 2014).
- Tunblad, Karin Jonsson, E. N. Hammarlund-Udenaes, M. Morphine Blood-Brain Barrier Transport Is Influenced by Probenecid Co-Administration. Pharmaceutical Research, 2003, **20**(4): 618-623.
- Turner, C.R.; Quinlan, M.F.; Schwartz, L.W.; Wheeldon, E.B. Therapeutic intervention in a rat model of ARDS: I. Dual inhibition of arachidonic acid metabolism. Circ Shock., 1990, **32**(3): 231-42.

- Twentyman, P.R.; Luscombe, M. A study of some variables in a tetrazolium dye (MTT) based assay for cell growth and chemosensitivity. *British Journal of Cancer*, 1987; **56**: 279–285.
- UniProtKB/Swiss-Prot, P10415_BCL2_HUMAN; <http://www.uniprot.org/uniprot/P10415>. 2012
- Van de Kerkhof, P.C.; Van-Pelt, H.; Lucker, G.P.; Steijlen, P.M.; Heremans, A. Topical R-85355, a potent and selective 5-lipoxygenase inhibitor, fails to improve psoriasis. *Skin Pharmacol.*, 1996, **9**(5): 307-11.
- Vardhini, S.R.D. *In silico* Analysis of Protein-Ligand Docking of DHFR (Dihydro Folate Reductase) and Quassinoids. *Int. J. Comp. Appl.*, 2013, **62**(12): 14-19.
- Verkhivker GM, Bouzida D, Gehlhaar DK, Rejto PA, Arthurs S, Colson AB, Freer ST, Larson V, Luty BA, Marrone T, Rose PW (2000) *J Comput Aided Mol Des* 14:731–751
- Verdonk, M.L.; Cole, J.C.; Hartshorn, M.J.; Murray, C.W.; Taylor, R.D. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins*, 2003, 52:609–623.
- Vivek R.Y.; Sahdeo, P.; Sung, B.; Kannappan R.; Aggarwal, B.B. Targeting Inflammatory Pathways by Triterpenoids for Prevention and Treatment of Cancer. *Toxins*, 2010, **2**: 2428-2466.
- Vitor, C.E.; Figueiredo, C.P.; Hara, D.B.; Bento, A.F.; Mazzuco, T.L.; Calixto, J.B. Therapeutic action and underlying mechanisms of a combination of two pentacyclic triterpenes, alpha- and beta-amyrin, in a mouse model of colitis. *Br. J. Pharmacol.* 2009, **157**: 1034–1044.
- Vleeming, W.; van Rooij, H.H.; Wemer, J.; Porsius, A.J. Characterization and modulation of antigen-induced effects in isolated rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1991, **18**(4): 556-65.
- Wada, S.; Iida, A.; Tanaka, R. Screening of triterpenoids isolated from *Phyllanthus flexuosus* for DNA topoisomerase inhibitory activity. *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**(12): 1545-1547.
- Wal, P.; Wal, A.; Sharma, G.; Rai, A. K. Biological activities of lupeol. *Syst. Rev. Pharm.*, 2011, **2**:96-103.
- Wang, P.; Lee, C.S.; Bayoumi, R.; Djimde, A.; Doumbo, O.; Swedberg, G.; Dao, L.D.; Mshinda, H.; Tanner, M.; Watkins, W.M.; Sims, P.F.; Hyde, L.E. Resistance to antiflates

- in *Plasmodium falciparum* monitored by sequence analysis of dihydropteroate synthetase and dihydrofolate reductase allelea in a large number of field samples of diverse origins. *Mol. Bioch. Parasitol.*, 1997; 89 (2), 161-177.
- Wang, P.; Ownby, S.; Zhang, Z.; Yuan, W.; Li, S. Cytotoxicity and inhibition of DNA topoisomerase I of polyhydroxylated triterpenoids and triterpenoid glycosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**(9): 2790-2796.
- Wang, P.; Read, M.; Sims, P.F.G.; Hyde, L.E. Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilization. *Molec. Microbiol.*, 1997, **23**: 979-986.
- Waterbeemd, H.; V.D.; Gifford, E. ADMET *in silico* modelling: towards prediction paradise?; *nature*; 2003, **2**: 192-204.
- Waterbeemd, H.V.; Gifford, E. ADMET *in silico* modelling: towards prediction paradise; *nature reviews; drug discovery*. <http://www.nature.com/reviews/drugdisc>. Vol. 2; 2003.
- Wang, R.; Lai, L.; Wang, S. Further development and validation of empirical scoring functions for structure-based binding affinity prediction. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2002, 16:11–26.
- Welch, W.; Ruppert, J.; Jain, A.N. Hammerhead: Fast, fully automated docking of flexive ligands to protein binding sites. *Chem. Biol.*, 1996, **3**:449–462.
- Wermuth, C. G.; *The practice of medicinal chemistry*; Academic Press: San Diego; 2000.
- Willemsen, M.A.; Rotteveel, J.J.; Steijlen, P.M.; Heerschap, A.; Mayatepek E. 5-Lipoxygenase inhibition: a new treatment strategy for Sjögren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics*, 2000, **31**(1):1-3.
- Williams, C.S.; Mann, M.; DuBois, R.N. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene*, 1990, **18**(55): 7908-16.
- Winnett, G.; van Hagen, D.; Schrey, M. Prostaglandin J2 metabolites inhibit aromatase activity by redox-sensitive mechanisms: potential implications for breast cancer therapy. *Int. J. Cancer*, 2003, **103**(5): 600-605.

- Won, J.H.; Shin, J.S.; Park, H.J.; Jung, H.J.; Koh, D.J.; Jo, B.G.; Lee, J.Y.; Yun, K.; Lee, K.T. Anti-inflammatory Effects of Madecassic Acid via the Suppression of NF-kappaB Pathway in LPS-Induced RAW 264.7 Macrophage Cells. *Planta Med.* 2010, **76**: 251–257.
- Wong R.S.Y. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2011; **30**(87): 1-14.
- Wu, C.C.; Chan, M.L.; Chen, W.Y.; Tsai, C.Y.; Chang, F.R.; Wu, Y.C. Pristimerin induces caspase-dependent apoptosis in MDA-MB-231 cells via direct effects on mitochondria. *Mol. Cancer Ther.* 2005, **4**: 1277–1285.
- Xiao, Wei-Lie; Li, Rong-Tao; Li, Sheng-Hong; Xiao-Li; Sun, Han-Dong; Zheng, Yong-Tang; Rui-Rui; Wang, Lu, Yang; Wang, Cheng; Zheng, Qi-Tai. Lancifodilactone F: A Novel Nortriterpenoid Possessing a Unique Skeleton from *Schisandra lancifolia* and its Anti-HIV Activity. *Org. Lett.*, 2005, **7**(7): 1263–1266.
- Xiaofeng, L.; PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach. *Nucl. Ac. Res.*, 2010, **38**: W609-W614.
- Xie, K. Interleukin-8 and human cancer biology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001, **12**: 375–391.
- Xie, W.; Sahinidis, N.V. Residue-rotamer-reduction algorithm for the protein side-chain conformation problem. 2006, **22**(2): 188-194.
- Yadav, V. R.; Prasad, S.; Sung, B. Kannappan, R. and Aggarwal B. B. Targeting Inflammatory Pathways by Triterpenoids for Prevention and Treatment of Cancer; *Toxins*, 2010, **2**: 2428-2466.
- Yabuno, T.; Konishi, N.; Nakamura, M.; Tsuzuki, T.; Tsunoda, S.; Sakaki, T.; Hiasa, Y. Drug resistance and apoptosis in ENU-induced rat brain tumor treated with anti-cancer drugs. *Journal of Neuro-Oncology*, 1998, **36**(2): 105-112.
- Yan, S.L.; Huang, C.Y.; Wu, S.T.; Yin, M.C. Oleanolic acid and ursolic acid induce apoptosis in four human liver cancer cell lines. *Toxicol in Vitro*, 2010, **24**: 842-848.
- Yang, Gong et al; Isothiocyanate exposure, glutathione S-transferase polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, **91**: 704-711.
- Yang, W.; Mu, Y.; Giesy, J. P.; Zhang, A.; Yu, H. Anti-androgen activity of polybrominated diphenyl ethers determine by comparative molecular similarity indices and molecular docking. *Chemosphere*, 2009, **75**: 1159–1164

- Yokota, M.; Tani, E.; Maeda, Y.; Kokubu, K. Effect of 5-lipoxygenase inhibitor on experimental delayed cerebral vasospasm. *Stroke*, 1987, **18**(2): 512-8.
- Yoon, J.J.; Lee, Y.J.; Kim, J.S.; Kang, D.G.; Lee, H.S. Protective role of betulinic acid on TNF α -induced cell adhesion molecules in vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010, **391**: 96-101.
- You, H.J.; Choi, C.Y.; Kimb, J.Y.; Parke, S.J.; Hahmc, Kyung-Soo and Jeong, H. G. Ursolic acid enhances nitric oxide and tumor necrosis factor-K production via nuclear factor-UB activation in the resting macrophages. *FEBS Let.*, 2001, **509**: 156-160.
- Youle, R.J.; Strasser, A.; The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat. Rev. Molec. Cell Biol.*, 2008, **9**: 47-59.
- Zavodszky, M.I.; Sanschagrin, P.C.; Korde, R.S.; Kuhn, L.A. Distilling the Essential Features of a Protein Surface for Improving Protein-Ligand Docking, Scoring, and Virtual Screening. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2002, **16**:883–902.
- Zhang, Z.; Li, X.; Lv, W.; Yang, Y.; Gao, H.; Yang, J.; Shen, Y.; Ning, G. Ginsenoside Reduces insulin resistance through inhibition of c-Jun NH₂-terminal kinase and nuclear factorkappaB. *Mol. Endocrinol.* 2008, **22**: 186–195.
- Zeldin, D.C. The 5-lipoxygenase pathway: a new therapeutic target for the treatment of pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, **165**(2): 146-147.
- Zhang, C.; Li, B.; Gaikwad, A.S.; Haridas, V.; Xu, Z.; Gutterman, J.U.; Duvic, M. Avicin D selectively induces apoptosis and down regulates p-STAT-3, bcl-2, and survivin in cutaneous T-cell lymphoma cells. *J. Invest. Dermatol.* 2008, **128**: 2728-2735.
- Zhang, T.; Li, Y.; Yu, Y.; Zou, P.; Jiang, Y.; Sun, D. Characterization of celastrol to inhibit hsp90 and cdc37 interaction. *J. Biol. Chem.* 2009, **284**: 35381–35389.
- Zhu, Y.I.; Stiller, M.J. Preview of potential therapeutic applications of leukotriene B₄ inhibitors in dermatology. *Skin Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.*, 2000, **13**(5): 235-45.
- Zuccotto, F.; Martin, A.C.; Laskowski, R.A.; Thornton, J.M.; Gilbert, I.H. Dihydrofolate reductase: a potential drug target in trypanosomes and leishmania. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 1998, **12**(3): 241-57.

Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S.F.; Di Lucrezia, R.; Leal, I.; Maes, L.; Ruiz-Perez, L.M.; Gonzalez-Pacanowska, D.; Gilbert, I.H. Novel inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolate reductase. Eur. J. Med. Chem., 2001, **36**(5): 395-405.

8 - Anexo 1 - Referencial teórico - ancoragem Molecular

8.1 - Planejamento racional de fármacos

O emprego de técnicas computacionais como a modelagem molecular e o QSAR para o planejamento de novos compostos mais potentes e menos tóxicos, há anos, é uma realidade para empresas envolvidas no processo de desenvolvimento de novos medicamentos (Maurício, 2004). Os compostos planejados, com o auxílio destas técnicas, são sintetizados e suas atividades farmacológicas são determinadas acelerando o processo de descoberta de compostos denominados “hits”, que são os compostos que possuem características promissoras para se tornar um composto líder (*Lead*). O procedimento primordial para o desenvolvimento de novos compostos com atividade biológica é a descoberta de um composto líder. Este deverá reunir algumas das características estruturais mais importantes para que a interação com o receptor responsável pelo efeito biológico seja favorável termodinamicamente (Maurício, 2004).

A determinação de um *Lead* pode se fundamentar em metodologias variadas que se resumem em três principais:

- 1 - Testes biológicos em varredura aleatória (*random screening*);
- 2 - Estudos do metabolismo dos fármacos;
- 3 - Planejamento racional.

A varredura aleatória tem na Química Combinatória um importante aliado, mas apresenta a desvantagem de estar restrito, unicamente, à descoberta da matriz, não oferecendo perspectivas para a concepção dos demais integrantes da série. O estudo de metabólitos é interessante por ser sinalizador de estruturas que atuam como pró-fármacos, isto é, fármacos que não apresentam atividade da forma como são administrados, mas sim como subprodutos de outras reações que ocorrem no interior do organismo (Maurício, 2004). O planejamento racional é o mais poderoso e promissor destas metodologias, permitindo extrapolações que levam a novas estruturas ativas com um menor custo e tempo empregado (Barreiro, 2001).

Associadas ao planejamento racional estão as abordagens com foco na estrutura do ligante (*structure-based drug Discovery*) e com foco na estrutura do alvo (*target-based drug Discovery*). As abordagens como foco na estrutura do ligante dependem da definição do

grupo farmacofórico, ou seja, a porção da molécula diretamente responsável pelo reconhecimento do receptor. Esta condição depende das informações disponíveis do sistema em estudo, de um elevado grau de inferência, que se sedimenta no estabelecimento de uma relação estrutura-atividade (SAR) que, quando é acompanhada de uma equação que relaciona aspectos da estrutura química com a potência, recebe a designação QSAR (relação quantitativa estrutura-atividade) (Almeida, 2011).

Ferramentas de planejamento de novos fármacos com foco na estrutura dos alvos biológicos, como a Modelagem Molecular, dependem da identificação dos alvos biológicos. Por demandar, em alguns casos, um processamento mais complexo, sua utilização foi fortalecida pelo vertiginoso desenvolvimento de novos *softwares* computacionais e de máquinas eficientes (Maurício, 2004).

8.2 - Reconhecimento molecular

O reconhecimento molecular é um processo chave em sistemas biológicos. A replicação e transcrição do DNA, a adesão celular, a interação entre receptores/ligantes e os ciclos metabólitos são alguns dos processos que têm por base o reconhecimento molecular. A compreensão destes processos exige que se conheçam as interações que contribuem para o reconhecimento molecular. A seletividade resultante do reconhecimento molecular é resultado de um balanço sensível entre contribuições que se opõem à complexação e aqueles que a favorecem (Guimarães, 2012).

Processos irreversíveis, mesmo muito mais raros, também são importantes para explicar e prever a ação dos fármacos. Entretanto, fármacos que interagem reversivelmente apresentam maiores possibilidades terapêuticas, por não afetarem drasticamente a estrutura molecular de enzimas e proteínas essenciais e por serem anuladas após um período curto de interrupção do tratamento (de modo geral).

O processo de reconhecimento ocorre substancialmente em certas regiões tridimensionais críticas nas macromoléculas orgânicas de onde se desencadeiam todos os fenômenos biológicos envolvidos no modo de ação dos fármacos. Esta região específica denomina-se sítio ativo e nem sempre sua determinação é trivial.

A identificação dos sítios ativos dos alvos utilizados neste trabalho foi realizada através da análise das estruturas cristalográficas disponíveis em bases de dados, em interação com ligantes ativos.

8.2.1 - Forças relevantes para o reconhecimento molecular entre ligante-sítio receptor

A formação do complexo entre o fármaco e o receptor pode ser vista como a soma de várias contribuições energéticas, que por sua vez podem ser favoráveis ou desfavoráveis à interação (Maurício, 2004).

O processo de complexação proteína-ligante é extremamente complicado e diversas contribuições desempenham papel crucial na afinidade entre moléculas pequenas e seus alvos biológicos. A energia livre de complexação é resultado de um balanço sensível entre contribuições que se opõem à complexação, como termos de penalidade para o ligante e a proteína (perda de interações com o solvente, deformação intramolecular e perdas entrópicas), e as que a favorecem como interações intermoleculares proteína-ligante e a liberação de águas do sítio ativo (Guimarães, 2012).

Ocorre um ganho entrópico e entálpico quando as moléculas de água ao redor do ligante e no sítio ativo da proteína são liberadas para se difundirem em solução e interagirem entre si. Estes ganhos são opostos por uma perda entálpica relacionada à perda de interações ligante-solvente e proteína-solvente. O próximo par de efeitos corresponde a perdas entrópicas translacionais e rotacionais do ligante e proteína ao se complexarem que são atenuadas em parte pela entropia residual vibracional ganha no complexo (Guimarães, 2012).

Finalmente, o ganho entálpico proveniente das interações intermoleculares proteína-ligante, talvez o efeito mais importante para afinidade e especificidade, é oposto pelas perdas entrópicas conformacionais, torcionais e vibracionais do ligante e proteína, além da perda entálpica relacionada a suas deformações no complexo.

A formação do complexo entre o fármaco e o receptor é favorecida pelo estabelecimento de um decréscimo na energia de Gibbs (ΔG) do sistema, que se relaciona com a constante de equilíbrio do processo de formação do complexo pela relação clássica $\Delta G = -RT \ln K_{eq} = \Delta H - T\Delta S$ (Maurício, 2004). A energia envolvida na formação do complexo pode ser avaliada quantitativamente como a soma das contribuições dos diferentes

tipos de interações entre ligante-receptor apresentadas abaixo (Barreiro, 2001). O ganho entálpico proveniente das interações intermoleculares talvez seja o efeito mais importante para afinidade e especificidade entre ligante e proteína. Interações intermoleculares são classificadas em muitos tipos, e.g., ligações hidrogênio, pontes salinas, ligações halogênio, interações π - π , interações cátion- π e interações hidrofóbicas. Estas interações são na verdade resultado de uma combinação de 3 contribuições fundamentais, eletrostática, polarização e van der Waals, com pesos diferentes para as mesmas em cada uma das interações acima (Guimarães, 2012).

Forças eletrostáticas: As forças de atração eletrostática são aquelas resultantes da interação entre dipolos e/ou íons de cargas opostas, cuja magnitude depende diretamente da constante dielétrica do meio e da distância entre as cargas. O efeito de polarização ocorre quando a distribuição de carga permanente de uma molécula é modificada por um campo elétrico externo, gerado por moléculas vizinhas (íons ou neutras com dipolos permanentes). Ao ser polarizada, a molécula passa a ter um momento dipolo induzido cuja magnitude depende da polarizabilidade de seus átomos e do campo elétrico.

No pH fisiológico, os aminoácidos presentes nos biorreceptores encontram-se ionizados, podendo interagir com fármacos que apresentem grupos carregados positiva ou negativamente. Adicionalmente, as forças de interação eletrostática podem incluir dois tipos de interações, que variam energeticamente como exemplo íon-dipolo e dipolo-dipolo.

Forças de dispersão: Conhecidas como forças de dispersão de London ou interações de Van der Waals, se caracterizam pela aproximação de moléculas apolares apresentando formação de dipolos induzidos que são resultado de uma flutuação local transiente de densidade eletrônica entre grupos apolares adjacentes (Barreiro, 2001). Em geral são interações de energia fraca, porém em situação de interações múltiplas, somadas acarretam contribuições energéticas significativas, sendo importantes ao processo de reconhecimento molecular (Barreiro, 2001).

Interações Hidrofóbicas: Como formas de dispersão, as interações hidrofóbicas são individualmente fracas e ocorrem em função da interação em cadeias ou subunidades apolares (Barreiro, 2001). Normalmente, as cadeias ou subunidades hidrofóbicas, presentes tanto nos ligantes como no sítio receptor, encontram-se organizadamente solvatadas por

camadas de moléculas de água (Guimarães, 2012). A aproximação das superfícies hidrofóbicas promove o colapso da estrutura organizada da água, permitindo a interação ligante-receptor à custa do ganho entrópico associado à desorganização do sistema. Interações hidrofóbicas podem ser observadas entre a interação do fator de ativação plaquetária (PAF) com o seu biorreceptor (Figura 8.1) (Barreiro, 2001).

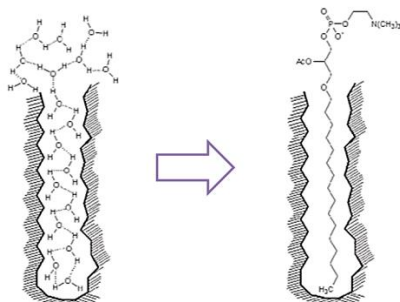


Figura 8.1 - Reconhecimento molecular do composto PAF via interações hidrofóbicas com Bolsa lipídica do biorreceptor (Barreiro, 2001).

Ligação de hidrogênio e pontes salinas: São formadas entre heteroátomos eletronegativos, como oxigênio, nitrogênio e o átomo de hidrogênio de ligações O-H, N-H e C-H, como resultado das polarizações. Ligações hidrogênio e pontes salinas são de natureza eletrostática com um forte componente de polarização. Elas tendem a ser lineares para minimizar a repulsão entre as cargas parciais negativas ($-\delta$) dos átomos eletronegativos participantes e se tornam cada vez mais lineares quanto mais negativas forem as cargas e menor a distância entre doador (D) e receptor (A) (Guimarães, 2012). Existem basicamente 3 tipos de ligação hidrogênio em relação à posição do próton entre A e D. A ligação de hidrogênio conhecida como “normal”, é energeticamente mais favorável para o próton ficar mais próximo ao D. Na ligação conhecida como de “pequena barreira”, o próton não tem preferência entre D e A e os dois mínimos de energia são separados por uma pequena barreira. Já aquela conhecida como “curta”, o próton prefere localizar-se em uma posição quase que equidistante entre D e A, como no caso da ligação hidrogênio entre o íon fluoreto e o ácido fluorídrico (Figura 8.2) (Guimarães, 2012).

As ligações de hidrogênio são as mais importantes interações não covalentes existentes nos sistemas biológicos, sendo responsáveis pela manutenção das conformações bioativas de macromoléculas e interações purinas-pirimidinas dos ácidos nucleicos.

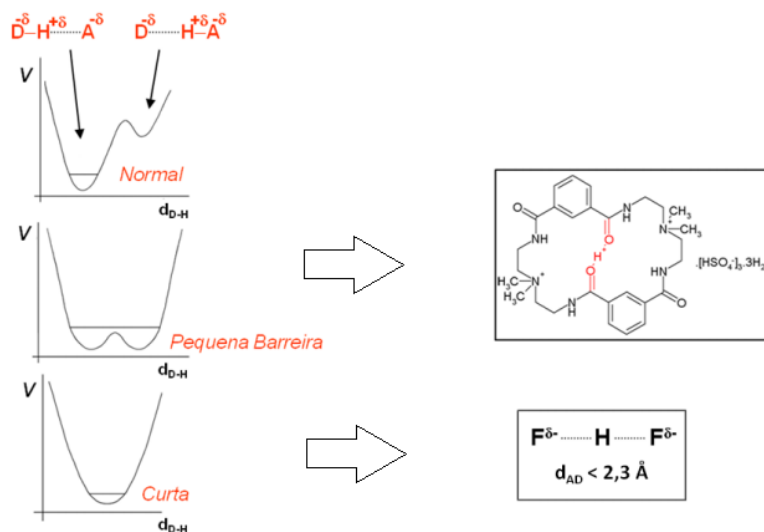


Figura 8.2 - Perfil de energia potencial para 3 tipos de ligações hidrogênio, normal, de pequena barreira e curta (adaptado de Guimarães, 2012).

Ligações de halogênio: A ligação halogênio ocorre entre um átomo de halogênio e uma base de Lewis. São interações direcionais que dão origem a geometrias bem definidas, como mostrado na Figura 8.3 (Guimarães, 2012). Embora a grande maioria destas interações ocorra entre oxigênio e um halogênio, contatos com nitrogênio e enxofre também foram observados. As ligações halogênio são dominadas por efeitos eletrostáticos, mas polarização e dispersão também são importantes (Lommerse, 1996). Conforme o halogênio aumenta de tamanho e, portanto, torna-se mais polarizável, menor é a influência que seu núcleo exerce nos elétrons. Desta forma, regiões de potencial eletrostático positivo aparecem no topo do halogênio, mais precisamente no lado oposto à ligação covalente com o átomo de carbono (Figura 8.3) (Lommerse, 1996).

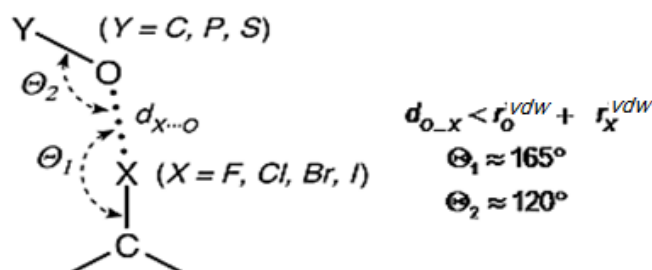


Figura 8.3 - Geometria para ligação halogênio. A distância entre O e X (X = F, Cl, Br, I) é menor que a soma dos raios de van der Waals (adaptado de Guimarães, 2012).

Ligações covalentes: As interações intermoleculares envolvendo a formação de ligações covalentes são de elevada energia, considerando que a temperatura usual dos sistemas biológicos encontra-se entre 30 e 40°C, estas ligações são dificilmente clivadas em processos não enzimáticos (Barreiro, 2001). De ocorrência rara, complexos fármaco-receptor envolvendo ligações dessa natureza são raramente desfeitos, culminando com a inibição enzimática irreversível ou inativação do sítio receptor (Barreiro, 2001).

Interação cátion- π : A interação cátion- π é uma interação não covalente entre a face de um sistema π rico em elétrons e um cátion adjacente, e.g., Li^+ , Na^+ . A contribuição eletrostática proveniente de um monopolo (cátion) interagindo com um quadrupolo (anel aromático) domina a interação, mas é óbvio que a contribuição de polarização é significativa também por tratar-se de uma carga positiva próxima de um sistema altamente polarizável como o sistema π . Interações cátion- π são da mesma ordem de magnitude de ligações hidrogênio fortes e desempenham papel importante no reconhecimento molecular (Guimarães, 2012).

Interação π - π : A interação π - π refere-se a interação não covalente entre anéis aromáticos. O sistema prototípico para o estudo de interações π - π é o dímero do benzeno. Embora não possua um dipolo permanente, o benzeno tem um quadrupolo bem forte; os sistemas π (parcialmente negativos) acima e abaixo do anel (parcialmente positivo) geram dois dipolos que se cancelam, dando origem ao quadrupolo. A contribuição eletrostática é favorável em todas as orientações, mas especialmente na interação em T (onde uma molécula de benzeno se encontra perpendicular a outro) devido à melhor orientação entre os quadrupolos (Guimarães, 2012).

8.3 - Função de *Score* adotada no software Surflex

A função de *score* (função de contato ou pontuação) é a forma com que os softwares que realizam a ancoragem molecular calculam a interação entre ligante-receptor. Surflex emprega uma abordagem baseada em resultados empíricos associados ao conceito de campos de força. Esta abordagem faz uso do conhecimento das preferências de contato interatômico e está relacionada com a abordagem da física-estatística que emprega potenciais de força média entre ligações.

Surflex emprega uma função composta de termos relacionados à formação dos complexos ligante-receptor e estima alguns parâmetros através das afinidades entre as estruturas do ligante e do receptor (Jain, 2007). A função de *score* utilizada em Surflex tem profunda influência dos trabalhos de Bohm (Bohm, 1994; Welch, 1996; Pham, 2006). A abordagem de Bohm estabelece as condições para contato hidrofóbico, interações polares, e a fixação de custos entrópicos na torção, translação, e graus de liberdade rotacionais.

O grupo de funções de *score* empiricamente construídas geralmente compreende este mesmo conjunto básico de termos das demais abordagens e mais os detalhes das formas funcionais subjacentes, os dados utilizados para a parametrização (em muitos casos utilizando de funções sigmóide e/ou gaussiana), e métodos para a otimização de parâmetros variados (Rarey, 1996; Eldridge, 1997; Jones, 1997; Morris, 1998; Verkhivker, 2000; Zavodszky, 2002; Friesner, 2002; Wang, 2002; Verdonk, 2003).

A função de *score* é composta de uma soma de termos não lineares, contínuos e de primeira ordem por partes diferenciáveis. Estes termos são apresentados nas Equações 8.1, 8.2, 8.3 e 8.4 (pág. 177-178). Segundo, o regime de estimação de parâmetros para a função leva diretamente em consideração o problema da variação na conformação do ligante.

Pequenas alterações na conformação do ligante podem resultar em grandes diferenças no valor nominal de um resultado final de *score* (pontuação). Assim, ao invés de tomar a conformação precisa de uma estrutura cristalina, a abordagem é definir o *score* (pontuação) da melhor conformação encontrada na região mais provável do sítio de ligação (Jain, 2006).

A estrutura conceitual para esta abordagem foi desenvolvida por Compass, e denominada instância de aprendizado computacional de campo (Jain, 1994; Dietterich, 1997). A função de *score* foi ajustada para prever as afinidades de ligação dos complexos de proteína para 34 complexos ligante-receptor (que se sobrepõem de forma significativa com o conjunto de treino Bohm), com a seu índice de afinidade a ser representado em unidades de pKd (-log Kd), onde Kd corresponde a constante de dissociação (Jain, 1996). A razão dos potenciais de ligação no conjunto de treino foi ajustada para variar entre 10^{-3} a 10^{-14} em função de Kd, o que atende uma ampla variedade de classes funcionais.

Os termos, na ordem de importância são, segundo observações dos trabalhos de Bohm, a complementaridade hidrofóbica, complementaridade polar, termos entrópicos e termos de solvatação (Jain, 1996). Estes termos possibilitam avaliar todas as diferentes forças listadas no item 8.2.1 (página 169) e também a componente repulsão entre os núcleos dos átomos, no

caso de interpenetração das estruturas do ligante e do receptor. Segundo observações realizadas por Bohm, os termos mais dominantes são o contato hidrofóbico e o contato polar (Jain, 1996). O termo de contato polar tem um componente direcional e pode ser ordenado a partir das cargas formais dos átomos da proteína e do ligante (Equação 8.2). Esses termos são parametrizados com base nas distâncias entre as superfícies de van der Waals, com valores negativos indicando interpenetração entre raios de átomos avaliados. Cada átomo na proteína e no ligante é marcado como sendo não polares (por exemplo, o H de um grupo C-H) ou como sendo polar (por exemplo, o H de um grupo N-H e O-H ou O de um C = O), e uma carga formal pode ser atribuída a um determinado átomo polar, se ocorrer (Jain, 2007).

O termo de repulsão polar (Equação 8.3) mede o custo (energia de troca ou repulsão de Pauli) para a colocação de átomos de polaridade semelhante nas proximidades e é escalado pela direção (Jain, 2008). O termo entrópico restante (Equação 8.4) inclui os graus de liberdade de rotação e de translação perdido para o ligante após a ligação. Esta calcula o custo relacionado a perdas entrópicas conformacionais, torcionais e vibracionais para o ligante e a proteína (Jain, 2008). São utilizados pesos para termos de penalização (custo entrópico) que governam interpenetração estérica e contatos polares não complementares, com o objetivo de refinar a estimativa destes pela Equação 8.4 (Jain, 2008).

Os termos-chave que são parametrizados pela distância entre os átomos são incorporados nas equações do contato hidrofóbico (*steric_score*) e do contato polar (*polar_score*) estão apresentadas nas Equações 8.1 e 8.2.

$$\text{steric_score (contato hidrofóbico)} = l_1 \exp^{-(r+n_1)^2/n_2} + \frac{l_2}{1 + \exp^{n_3(r+n_4)}} + l_3 \max(0, r+n_5)^2$$

Equação 8.1 - Equação do contato hidrofóbico utilizada como termo da função de score de Surfex (Jain, 2008).

$$\text{polar_score (contato polar)} = \left[l_4 \exp^{\frac{-(r+n_6)^2}{n_7}} + \frac{l_5}{1 + \exp^{n_8(r+n_8)}} + l_3 \max(0, r+n_9)^2 \right] \left[\frac{1}{1 + \exp^{n_3(-(b_y \cdot v_i)(b_y \cdot v_j) - n_{10})}} \right] [(1 + n_{11}c_i)(1 + n_{11}c_j)]$$

Equação 8.2 - Equação do contato polar utilizada como termo da função de score de Surfex (Jain, 2008).

$$polar_repulsion_score = (\text{repuls\~{a}o polar}) = \left[l_6 \exp \frac{-(r+n_{12})^2}{n_{13}} \right] \left[\frac{1}{1 + \exp^{n_3(-(b_{ij} \cdot v_i)(b_{ij} \cdot v_j) - n_{10})}} \right]$$

Equa\~{c}o 8.3 - Equa\~{c}o da repuls\~{a}o polar utilizada como termo da fun\~{c}o de score de Surfex (Jain, 2008).

$$entropy_score = (\text{entropia no score}) = (l_7 \cdot n_rot) + (l_8 \log (\text{peso molecular}))$$

Equa\~{c}o 8.4 - Equa\~{c}o da perda entr\~{o}pica utilizada como termo da fun\~{c}o de score de Surfex (Jain, 2008).

Cada um dos termos \u00e9 composto de uma Gaussiana, e um termo quadr\u00e1tico que s\u00e3o dependentes, e s\u00e3o definidos como sendo \u00e0 dist\u00e2ncia de pares de \u00e1tomos menos a soma dos seus raios at\u00f4micos centro-a-centro (dist\u00e2ncias negativas surgem nominalmente com raios at\u00f4micos interpenetrantes). Os par\u00e2metros L1 e L4 s\u00e3o termos an\u00e1logos de pondera\~{c}o para intera\~{c}oes lipof\u00edlicas e liga\~{c}o de hidrog\u00eanio. O \u00faltimo termo L3 foi adicionado para prover uma forma estimativa do termo colis\u00e3o (Jain, 2007). O contato polar tamb\u00e9m \u00e9 dimensionado por direcionalidade e pela carga formal, se estiver presente. A partir do centro de um doador de pr\u00f3tons para o centro de um aceptor. Tal como acontece com o trabalho de Bohm, a fun\~{c}o de score (pontua\~{c}o) de Surfex inclui um termo de penalidade entr\~{o}pica que \u00e9 linear no n\u00famero de liga\~{c}oes que podem rotacionar no ligante, destinados a modelar o custo entr\~{o}pico de fixa\~{c}o dessas liga\~{c}oes, e um termo que \u00e9 linearmente proporcional ao log\u00e1ritmo do peso molecular do ligante, destina-se a modelar a perda de transla\~{c}o e de rota\~{c}o de entropia do ligante. Na Tabela 8.1 s\u00e3o apresentados os par\u00e2metros utilizados nos termos da fun\~{c}o de score de Surfex.

Tabela 8.1 – Explicação dos parâmetros utilizados nos diferentes termos da função de score utilizada por Surfex

Variável	Nome do Parâmetro	Função (segundo Jain, 2008)	Função (tradução para o português)
ι_1	stz	Steric Gaussian attraction scale factor	Gaussiana do fator escalar de atração estérica
ι_2	str	Steric sigmoid repulsion scale factor	Sigmoide do Fator escalar de repulsão estérica
ι_3	hrd	Steric hard penetration scale factor	Fator escalar de interpenetração estérica
ι_4	poz	Polar Gaussian attraction scale factor	Gaussiana Fator escalar atração Polar
ι_5	por	Polar sigmoid repulsion scale factor	Sigmoide do Fator de escala repulsão Polar
ι_6	pr2	Polar mismatch scale factor	Fator escalar de incompatibilidade
ι_7	ent N	Rotable bonds scale factor	Fator escalar relacionado a ligações rotacionáveis
ι_8	con	Molecular weight scale factor	Fator escalar de peso molecular
n1	stm	Steric Gaussian location	Gaussiana da localização estérica
n2	sts	Steric Gaussian spread	Gaussiana da propagação estérica
n3*	STT	Sigmoid steepness (10.0)	Sigmoide da Declividade (10.0)
n4	srm+stm	Steric sigmoid inflection point	Sigmoide do ponto de inflexão (fator estérico)
n5*	bump	Thresh VdW allowance for hard clashing (0.1)	Limite da interação de VDW para o contato direto (0,1)
n6	pom	Polar Gaussian location	Gaussiana da localização Polar
n7	pos	Polar Gaussian spread	Gaussiana da Propagação Polar
n8	srm+pom	Polar sigmoid inflection point	Sigmoide Polar ponto de inflexão
n9*	pbump	Thresh VdW allowance for polar clashing (0.7)	Limite da interação de VDW para contato polar (0,7)
n10	hpl	Polar direction sigmoid inflection point	Sigmoide da Direção Polar do ponto de inflexão
n11	csf	Charge scale factor	Fator escalar de carga
n12	prm	Polar repulsion Gaussian location	Gaussiana da localização da Repulsão Polar
n13	ms	Polar repulsion Gaussian spread	Gaussiana da propagação da Repulsão Polar

Os principais termos da função primária de *score* (contato ou pontuação) do software Surfex são as interações atômicas dos pares ligante-proteína. Os termos funcionais descritos são parametrizados em função de pKd (eixo y, na Figura 8.4) e as distâncias de superfície entre a proteína e os átomos do ligante (eixo x, Figura 8.4). Distâncias de superfície são negativas onde os raios atômicos interpenetram, como acontece com uma ligação de hidrogênio normal quando se usa raios fora da escala.

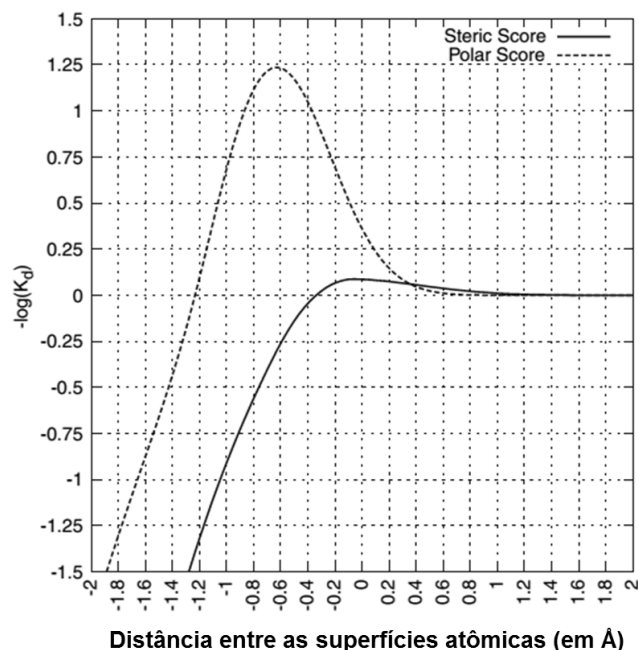


Figura 8.4 - Representação gráfica dos principais termos da função de score utilizado pelo software Surflex (utilizado neste trabalho) (Jain, 2007). Onde: $-\log(K_d)$ corresponde ao menos logaritmo da constante de dissociação K_d . Steric Score corresponde a representação gráfica do contato hidrofóbico em função de pK_d . *Polar_score* corresponde a representação gráfica do contato polar em função de pK_d . Distância entre as superfícies atômicas (Å) corresponde a distancia em ângstroms entre os raios atômicos de um átomo do ligante e outro do receptor em interação (ligação de hidrogênio).

Tal como acontece com o trabalho de Bohm, a função de *score* utilizada pelo *software* Surflex inclui um termo de penalidade entrópica que é linear no número de ligações que podem rodar (rotacionar) no ligante, destinados a modelar o custo entrópico de fixação dessas ligações, e um termo que é linearmente proporcional ao log do peso molecular do ligante, que se destina a modelar a perda de entropia de translação e de rotação do mesmo. Os termos de solvatação têm pouco efeito observado e são pontos ainda em melhoramento na maioria das ferramentas. Outras informações e uma discussão mais detalhada da função de *score* do programa Surflex pode ser encontrada em algumas referências (Jain, 1996; Pham, 2006).

8.4 - Busca Conformacional

Diferentes técnicas são utilizadas no processo de busca conformacional para identificação da conformação mais provável (conformação de menor energia na interação do ligante com o receptor). Como pode ser observado no diagrama da Figura 8.5, o objetivo da busca conformacional é encontrar uma conformação de menor energia ou mais provável (mínimo global) do ligante na interação com o sítio ativo do receptor.

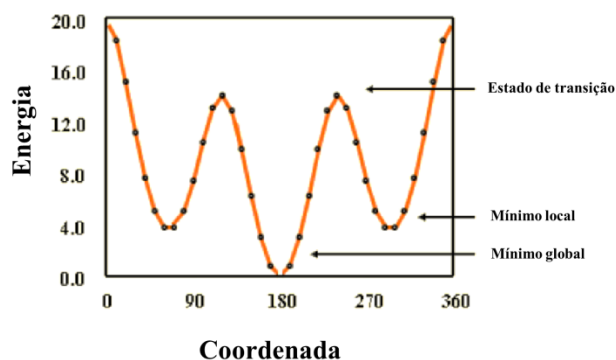


Figura 8.5 - Representação gráfica do processo de minimização de energia para identificação da conformação mais provável (correspondente ao mínimo global de energia).

Algumas ferramentas realizam a ancoragem molecular de forma rígida, utilizando na busca conformacional, bibliotecas de conformações pré-definidas que serão avaliadas frente ao sítio de ligação do alvo. Existem diferentes abordagens e ferramentas que permitem incorporar a flexibilidade das estruturas dos ligantes e dos alvos, avaliadas durante a ancoragem molecular. Esta flexibilidade aumenta o custo computacional da técnica (tempo de análise), porém, tem o objetivo de aumentar a precisão da técnica com um menor desvio quadrático médio entre a conformação mais provável do ligante identificada e a conformação assumida pelo ligante e sítio de ligação em uma situação real. Em muitas abordagens, onde o custo computacional é compatível com a triagem virtual de novos fármacos, são avaliadas várias estruturas rígidas geradas de um mesmo alvo, e a flexibilidade do ligante em relação a interação com cada uma delas. Neste tipo de abordagem, conhecida como *ensemble docking*, é avaliada a flexibilidade relativa do sítio de ligação, devido ao tratamento de dados obtidos com a ancoragem das várias estruturas de um mesmo alvo. Entre as principais técnicas de busca conformacional que avaliam a flexibilidade dos ligantes em interação com o sítio de ligação estão:

Algoritmo genético (direto ou Lamarquiano) - Utilizada em programas de ancoragem molecular como AutoDock, GOLD e Gambler. Técnica de busca utilizada na ciência da computação para achar soluções aproximadas em problemas de otimização e busca, fundamentado principalmente pelo americano John Henry Holland. Algoritmos genéticos são uma classe particular de algoritmos evolutivos que usam técnicas inspiradas pela biologia evolutiva de Darwin (Charles Darwin 1809-1882) e Lamarck (Jean-Baptiste de Lamarck 1744-1829) como hereditariedade, mutação, seleção natural e recombinação. Sua utilização na busca conformacional parte do princípio da racionalização do processo de identificação do mínimo energético global (conformação mais provável) através da teoria evolutiva, aumentando a probabilidade de êxito em menor tempo de busca. As diferentes conformações (ou poses) são induzidas de forma aleatória e avaliadas a partir da utilização de algoritmo genético ou algoritmo genético Lamarquiano. O algoritmo genético lamarquiano possibilita a criação aleatória de mutações mais severas que apenas o algoritmo genético segundo Darwin (genótipos distintos dos inicialmente gerados) que servirão de base para o mapeamento de fenótipos que possibilitarão a ramificação de possibilidades e a convergência de cálculos à conformação mais estável.

Durante a geração de poses por algoritmo genético Lamarquiano, são geradas de forma aleatória e analisadas entre 5 e 200 milhões de conformações do ligante no sítio ativo, dependendo do número de ligações rotacionáveis para o ligante. Entre elas, é identificada uma conformação mais provável e que apresenta o menor valor de energia livre de ligação.

Construção Incremental - Utilizada em programas de ancoragem molecular como DOCK, Surflex, FLEXX, Hammerhead e SLIDE. Os algoritmos sistemáticos exploram os graus de liberdade das moléculas, normalmente, através de sua construção incremental no sítio receptor. Os algoritmos utilizam-se do método de construção incremental através da fragmentação inicial da molécula. A simulação se inicia com o posicionamento de um fragmento do ligante, denominado âncora, no sítio ativo do alvo. Após cada fixação do fragmento âncora, os fragmentos remanescentes dos ligantes são adicionados sucessivamente, até atingir a reconstrução total da molécula com seu posicionamento em relação à estrutura do receptor. Assim, um algoritmo de construção incremental possui três fases: a seleção do fragmento âncora, o seu posicionamento no sítio e a fase da construção incremental. A heurística dos algoritmos incrementais considera o fato de que a maioria das moléculas possui pelo menos um fragmento rígido capaz de interagir com o sítio receptor. Esses fragmentos são

dispostos em várias posições favoráveis do sítio ativo. Em sequência, soluções de ancoragem são criadas, baseadas nas posições iniciais destes fragmentos, seguido pelo processo de construção incremental, onde o espaço conformacional dos novos fragmentos adicionados será explorado. Isto pode ser observado na Figura 8.6 que ilustra a abordagem.

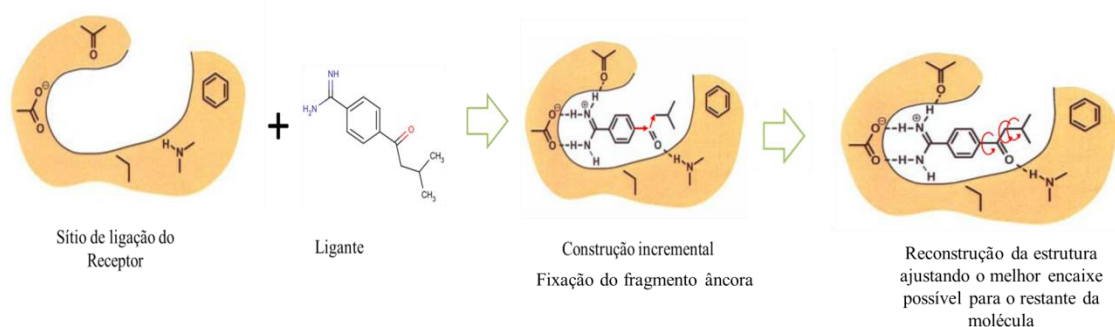


Figura 8.6 - Ilustração da abordagem de construção incremental

Tabu seleção (Tabu search) - Utilizada por softwares que realizam ancoragem molecular como PRO_LEADS e SFDock. Uma seleção tabu é, basicamente, uma heurística de melhoria local, onde a melhor conformação no sítio de ligação é escolhida repetidamente, até que o modelo a compare e substitua por uma ainda mais promissora. Durante a busca conformacional, é salvo um arquivo com as modificações em relação à estrutura base, porém, somente após uma exaustiva busca, a conformação mais provável é indicada (Paluszewski, 2006).

Correspondência com a forma molecular (Shape Matching) - Utilizada pelos softwares ZDOCK, MS-DOCK, M-ZDOCK, SYSDOC e EUDOC que realizam ancoragem molecular. Abordagem de rápido encaixe do ligante em um modelo rígido das proteínas com base na complementaridade geométrica. Neste modelo matemático de busca conformacional, é realizada a determinação da superfície molecular 3D do sítio de ligação e realizado um conjunto de marcações que se relacionam ao diferentes tipos de interação possíveis. Em seguida, é realizado o encaixe da estrutura 3D no espaço do sítio de ligação tendo como base as correlações entre a acomodação da estrutura do ligante e as interações entre as marcações da melhor forma possível. A propriedade fundamental desta abordagem é a sua invariância de rotação, o que evita a necessidade de tomar um conjunto exaustivo de rotações para cada par ligante-alvo. A análise das interações é reduzida a uma simples correspondência do histograma (Axenopoulos, 2012).

Modelo de Simulação de Monte Carlo - Utilizada em *softwares* de ancoragem molecular como MCDOCK, ICM e QXP. Na estratégia de algoritmo randômico, mudanças aleatórias são aplicadas aos movimentos translacionais, rotacionais e torcionais da molécula. Os algoritmos randômicos operam realizando mudanças aleatórias, geralmente alterando graus de liberdade (ligações rotacionáveis) de uma molécula, explorando, assim, diversas conformações possíveis. Após cada movimento, o complexo é minimizado e a energia da nova estrutura calculada pela função de *score*. A aceitação de um novo modo de ligação é baseada em sua energia: se for mais baixa, a configuração é aceita; se for mais alta, a configuração é aceita, com certa limitação, que depende da magnitude desse aumento (Rodrigues, 2012).

8.4.1 - Estratégia de busca por construção incremental realizada por Surfex

Como foi mencionado anteriormente, pequenas alterações na conformação do ligante podem resultar em grandes diferenças no valor nominal de um resultado final de *score* (pontuação). A abordagem de construção incremental do software Surfex tem como foco encontrar o local mais provável de interação e definir o *score* da melhor conformação possível do ligante, neste local (Jain, 2006).

Como pode ser observado na Figura 8.5 (página 178), a abordagem de construção incremental de Surfex, busca diferentes posições de encaixe de um fragmento âncora da estrutura do ligante e depois vai adicionando as outras partes, tendo como principal objetivo identificar através da função de pontuação e o *score* calculado para cada uma das diferentes posições avaliadas durante a busca conformacional e avaliado para seleção do posicionamento onde se obteve o melhor *score* possível ou a conformação mais provável.

Surfex emprega um modelo de sítio de ligação idealizado denominado protomol, que é utilizado, ao invés de toda a estrutura do alvo, para gerar e avaliar exaustivas conformações (poses) das moléculas ou fragmentos moleculares estudados. Protomols gerados por Surfex utilizam sondas moleculares (fragmentos moleculares da região superficial do sítio ativo) CH₄, C=O, O-H e N-H. Os fragmentos moleculares são dispostos de forma tridimensional no sítio ativo da proteína e otimizado com base na função de pontuação Surfex.

Fragments de alta pontuação são mantidos, com fragmentos redundantes sendo eliminados. O protomol destina-se a imitar as interações ideais de um ligante perfeito com o sítio ativo da proteína, criando um modelo para a ancoragem. Este é criado a partir da interação com o ligante ativo do arquivo utilizado. Surfex utiliza uma função de similaridade morfológica e técnicas de rápida geração de conformações para gerar alinhamentos possíveis de fragmentos de um ligante em interação com um modelo protomol.

Conformações (poses) dos fragmentos moleculares que tendem a maximizar a interação com um arquivo protomol são usadas como entrada para a função de pontuação e estão sujeitas a limites de interpenetração com a proteína e otimização local. As conformações parcialmente otimizadas dos fragmentos formam a base para posterior elaboração da postura ideal do ligante de entrada cheia (reconstrução da estrutura do ligante, da melhor forma, a partir do encaixe do fragmento base). Uma vez que a função de pontuação é baseada nas interações de pares átomo-átomo, é possível gerar uma pontuação de qualquer fragmento de uma conformação âncorada. O procedimento identifica fragmentos de alta pontuação que têm geometrias compatíveis para permitir a fusão, a fim de montar uma conformação de alta pontuação do ligante de entrada cheia. As moléculas inteiras resultantes do processo de fusão são classificadas com base na pontuação de encaixe, e estão sujeitos a uma maior otimização de sua pontuação baseada em gradiente. O procedimento retorna um número fixo de poses de pontuação superior ou igual a 10 (as 10 melhores conformações), e isso é padrão para a maioria das ferramentas.

A função de semelhança morfológica utilizada por Surfex compara medições de superfícies moleculares a partir de pontos no espaço (Jain, 1995). Semelhança morfológica é definida como uma função gaussiana das diferenças nas distâncias da superfície molecular de duas estruturas químicas em pontos de observação ponderados sobre uma grade uniforme (Jain, 1995). Uma limitação prática histórica de técnicas baseadas em forma tem sido a velocidade do ajuste da conformação e de alinhamento de pares de moléculas. No *software* Surfex, utilizado para realizar a ancoragem molecular neste trabalho, a busca conformacional mais rápida é possível porque as observações moleculares são locais e não são dependentes do quadro de coordenadas absoluto. A avaliação da semelhança das duas moléculas desalinhas é realizada, encontrando conjuntos de observadores de cada molécula que formam triângulos do mesmo tamanho, em que cada par de pontos correspondentes. A transformação que resulta

em uma sobreposição dos triângulos tenderá a produzir sobreposições de alta pontuação das moléculas.

Em um estudo realizado por Kellenberger e colaboradores (2004) comparando as 10 melhores conformações encontradas por 8 das principais ferramentas de ancoragem molecular, onde foram avaliados 100 receptores e um grupo de 1000 ligantes [10 são inibidores verdadeiros e outros 990 ligantes são compostos escolhidos aleatoriamente (grupo de falsos ativos)]. No trabalho de Kellenberger, todos os 990 ligantes inativos selecionados para a base de teste apresentavam massa molecular de 88 a 730u e parâmetros físico-químicos importantes para atividade de compostos ativos com alto grau de similaridade com substâncias ativas (como número de ligações rotacionáveis, número de doadores e aceptores de hidrogênio, lipossolubilidade (logP) e área superficial polar (PSA)). Foi avaliado o parâmetro de taxa de enriquecimento que corresponde a soma na porcentagem de similaridade com a conformação mais provável de cada uma das 10 conformações mais prováveis, encontradas por cada software avaliado. A análise da Figura 8.7 revelou que o software Surflex, utilizado neste trabalho, apresentou melhores resultados para as 10 melhores conformações de cada um dos 10 compostos ativos avaliados em cada uma das 8 diferentes ferramentas de ancoragem molecular (Kellenberger, 2004). Entre os 10 compostos ativos estudados frente à timidina quinase estão 7 análogos de pirimidina (compostos menores) e 3 estruturas maiores derivadas de purina (compostos maiores).

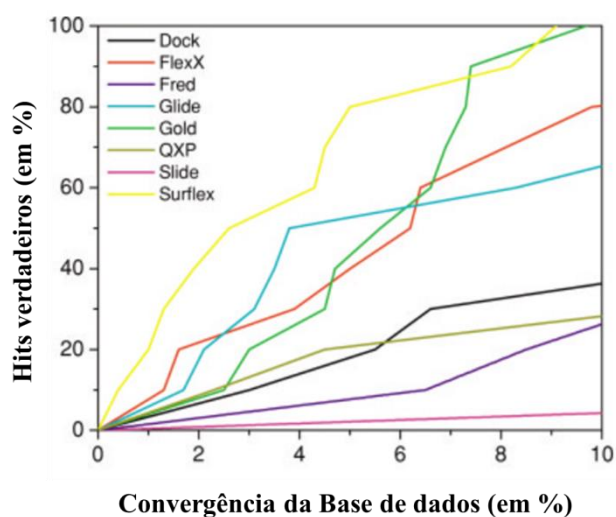


Figura 8.7 - Taxa de enriquecimento para cada uma das 10 melhores conformações encontradas pelos 8 diferentes softwares de ancoragem molecular. (a conformação 10 → conformação mais provável) (Kellenberger, 2004).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO E TOXICOLÓGICO DE
FRIEDELANOS, LUPANOS E DERIVADOS

Material adicional:

- Resultados do estudo de ancoragem molecular
- Resultados totais obtidos por ferramentas web PASSonline e ChemMapper
- Siglas e nomes dos ligantes obtidos do *Protein data base*

Doutorando: MAURO LÚCIO GONÇALVES DE OLIVEIRA

INGRESSO: Fevereiro 2010

ORIENTADORA: Prof^ª GRÁCIA DIVINA DE FÁTIMA SILVA

CO-ORIENTADOR: Prof JÚLIO CÉSAR DIAS LOPES

COLABORADORA: Prof^ª LUCIENIR PAINS DUARTE

COLABORADOR: Prof SIDNEY AUGUSTO VIEIRA FILHO

UFMG

Outubro / 2014

*A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará
ao seu tamanho original.*

Albert Einstein

*Dedico este trabalho primeiramente à Deus. A minha
família, meus orientadores, colaboradores e amigos Bibó e
Andrelly pelo apoio e colaboração incondicional a este trabalho.
Ao Mauro (pai), Ilma (mãe), Fabiana (amada esposa), Cristiano
(irmão) e a todos pela paciência e apoio nesta difícil tarefa e
grande realização.*

SUMÁRIO	188
Índice de Figuras	184
Índice de Tabelas.....	186
9 – Anexo 2 - Material adicional a Tese	195
9.1 –Ancoragem Molecular	195
9.1.1 – Alvos Biológicos - Análise hierárquica de agrupamentos e análise estatística dos dados do estudo de ancoragem molecular	195
9.1.1.1 – 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato reductoisomerase (1DX5PR)	197
9.1.1.2 – Receptor de Adenosina A2 (ADA2AR)	199
9.1.1.3 – Adenosina Deaminase (ADDEA).....	202
9.1.1.4 – Metionina aminopeptidase 2 (APM2).....	205
9.1.1.5 – Aminopeptidase N (APN).....	208
9.1.1.6 – Araquidonato 5-lipoxigenase (AR5LP)	209
9.1.1.7 – Regulador de apoptose Bcl-2 (ARBCL2).....	210
9.1.1.8 – Regulador de apoptose Bcl-XL (ARBCL-XL).....	213
9.1.1.9 – Receptor Beta-2 adrenérgico (B2AR).....	215
9.1.1.10 – B-Raf proteino quinase (BRAFOSTK).....	217
9.1.1.11 – Anidrase Carbônica II (CA2).....	219
9.1.1.12 – Prostaglandina G/H sintase 1 [Ciclooxigenase 1 (PGHS1)].....	219
9.1.1.13 – Prostaglandina G/H sintase 2 [Ciclooxigenase 2 (PGHS2)].....	221
9.1.1.14 – Citocromo P450 19 (CP450-19)	224
9.1.1.15 – Ácido delta-aminolevulínico desidratase (DAAD).....	225
9.1.1.16 – Dihidropteroato sintase (DHPS)	226
9.1.1.17 – Dihidrofolato Redutase (DHRED).....	227
9.1.1.18 – DNA (citosina-5) metiltransferase (DNAC5M)	229
9.1.1.19 – DNA polimerase (DNAPOLY)	231

9.1.1.20 – DNA Topoisomerase I (DNATOPO1) e DNA Topoisomerase II (DNATOPO2).....	232
9.1.1.21 – Mitochondrial Dihydroororato desidrogenase (DOM).....	234
9.1.1.22 – Glutamato desidrogenase (GD)	235
9.1.1.23 – Glutathiona S-transferase (GST)	237
9.1.1.24 – HIV-1 integrase (HIVINTEG).....	239
9.1.1.25 – HIV-1 protease (HIVPROTE)	241
9.1.1.26 – HIV transcriptase reversa (HIVRTRANS)	244
9.1.1.27 – Ribonucleosídeo Difosfato redutase (RNDR)	245
9.1.1.28 – Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α).....	247
9.1.1.29 – Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).....	249
9.2 – Dados obtidos nas Ferramentas Web de avaliação <i>in silico</i>	250
9.3 – Índice de siglas relacionadas aos compostos ativos extraídos da base de dados <i>Protein Data Bank - RCSB-PDB</i>	327

Índice de Figuras

Figura 1 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints</i> de contato gerados para as estruturas de 1DX5PR em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	198
Figura 2 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de ADA2R em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	201
Figura 3 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints</i> de contato gerados para as estruturas de ADDEA em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	204
Figura 4 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints</i> de contato gerados para as estruturas de APM2 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	207
Figura 5 – Representação gráfica dos resultados obtidos na ancoragem molecular de ARBCL2.....	212
Figura 6 – Representação gráfica dos resultados obtidos na ancoragem molecular de ARBCL-XL.	214
Figura 7 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints</i> de contato gerados para as estruturas de B2AR em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	216
Figura 8 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de BRAFOSTK em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	218
Figura 9 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de CA2 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	219
Figura 10 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de PGHS1 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	220
Figura 11 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de PGHS2 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	223
Figura 12 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de DAAD em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	225
Figura 13 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de DHPS em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	227
Figura 14 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de DHRED em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	229
Figura 15 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de DNAC5M em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	230
Figura 16 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de DNAPOLY em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	232

Figura 17 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de DNATOPO1 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	232
Figura 18 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de DNATOPO2 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	234
Figura 19 - Diagrama HCA dos contatos dos arquivos pdb de estruturas cristalográficas de DOM.	235
Figura 20 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de GD em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	237
Figura 21 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de GST em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	238
Figura 22 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de HIVINTEG em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	240
Figura 23 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de HIVPROTE em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	243
Figura 24 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de HIVRTRANS em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.....	245
Figura 25 – Diagrama HCA dos <i>fingerprints de contato</i> gerados para as estruturas de RNDR em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.	247
Figura 26 - Diagrama HCA dos contatos dos arquivos pdb de estruturas cristalográficas de TNF-alfa	248
Figura 27 - Diagrama HCA dos contatos dos arquivos pdb de estruturas cristalográficas de VEGF.....	250

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Relação de arquivos protomol utilizados por alvo (referência do arquivo PDB)	196
Tabela 2 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de 1DX5PR.....	197
Tabela 3 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de ADA2AR	199
Tabela 4 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de ADDEA	202
Tabela 5 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de APM2.....	205
Tabela 6 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de APN	208
Tabela 7 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de AR5LP	209
Tabela 8 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de ARBCL2	210
Tabela 9 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de ARBCL-XL	213
Tabela 10 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de B2AR	215
Tabela 11 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de BRAFOSTK	217
Tabela 12 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de PGHS1	219
Tabela 13 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de PGHS2	221
Tabela 14 – Resultados obtidos no estudo de ancoragem molecular para o alvo CP450-19.	224
Tabela 15 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DAAD.....	225

Tabela 16 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DHPS	226
Tabela 17 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DHRED.....	227
Tabela 18 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DNAC5M	229
Tabela 19 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DNAPOLY	231
Tabela 20 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DNATOPO2	233
Tabela 21 – Resultados obtidos no estudo de ancoragem molecular para o alvo DOM.	234
Tabela 22 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de GD.....	235
Tabela 23 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de GST.....	237
Tabela 24 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de HIVINTEG	239
Tabela 25 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de HIVPROTE.....	241
Tabela 26 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de HIVRTRANS	244
Tabela 27 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de RNDR	245
Tabela 28 – Resultados obtidos no estudo de ancoragem molecular para o alvo TNF-a.	247
Tabela 29 – Resultados obtidos no estudo de ancoragem molecular para o alvo VEGF.	249
Tabela 30 - Resultados de indicação de potenciais atividades biológicas indicadas para triterpenos friedelanos, obtidos com auxílio de PASSonline	251
Tabela 31 - Resultados de indicação de potenciais atividades biológicas indicadas para triterpenos lupanos, obtidos com auxílio de PASSonline.....	255

Tabela 32 - Resultados de indicação de alvos biológicos potenciais indicados para triterpenos friedelanos, obtidos com auxílio de ChemMapper.....	278
Tabela 33 – Resultados de indicação de alvos biológicos potenciais indicados para triterpenos lupanos, obtidos com auxílio de ChemMapper	302
Tabela 34 – Compostos ativos extraídos da base de dados Protein Data Base analisados na ancoragem molecular.....	327

9 – ANEXO 2 - Material adicional a Tese

Neste material foram apresentados os dados brutos e a preparação e análise estatística de todos os alvos estudados por ancoragem molecular. Alguns dados apresentados são discutidos neste material adicional a tese “Avaliação *in silico* do Potencial Farmacológico e Toxicológico de Triterpenos Pentacíclicos Friedelanos, Lupanos e Derivados”.

9.1 –Ancoragem Molecular

9.1.1 – Alvos Biológicos - Análise hierárquica de agrupamentos e análise estatística dos dados do estudo de ancoragem molecular

Na preparação dos 29 alvos para o estudo de ancoragem molecular, foi realizada a análise hierárquica de agrupamentos (HCA) dos *fingerprints* de contato para seleção de 3 a 15 arquivos pdb contendo a sequência de aminoácidos do receptor (alvos) estudado em interação com um composto ativo (ligante ativo). Também foram filtrados de forma manual todos os arquivos pdb para um mesmo alvo, selecionando aqueles arquivos pdb contendo ligantes ativos em interação com os sítios de ligação. Este filtro possibilitou a eliminação de grande número de arquivos pdb e a seleção de menor número de arquivos, o que acabou resultando em mapas de contatos de HCA contendo poucos grupos de perfis de interação, muito próximos, com o sítio de ligação. Em grande número de alvos, a análise hierárquica de agrupamentos (dos contatos) não possibilitou a identificação de diferenças evidentes e os arquivos foram escolhidos de forma aleatória. Em outros o pequeno número disponível de estruturas ligante-alvo (com ligantes ativos), não permitiu a seleção diferenciada e todos os arquivos disponíveis foram testados. Nestes casos, não foram construídos mapas de contato HCA.

Foram selecionados arquivos pdb que se apresentavam perfis de interação com o sítio de ligação diferente (quando foi possível), o que aumenta a variabilidade do estudo e permite incorporar uma relativa flexibilidade do sítio de ligação dos alvos. A maior variabilidade no resultado permitiu avaliar a dispersão dos resultados de forma conservadora.

Foi construído um arquivo protomol (modelo de sítio de ligação) para cada um dos arquivos selecionados por alvo estudado. Foram identificados alguns problemas, na construção dos arquivos protomol para os alvos TP, DNATOPO2, RPTKERB2 e CA2. Estes arquivos foram eliminados e não fazem parte do estudo de ancoragem molecular.

Abaixo são apresentadas apenas as tabelas contendo os resultados para os TTPCs estudados e ligantes ativos que apresentaram resultados válidos para ancoragem ligante-alvo. A descrição sobre a atividade encontra-se disponível no capítulo 5 (resultados). Também foram apresentados os Mapas de contato HCA, quando pertinentes ao estudo.

Na Tabela 1 foram apresentados os arquivos utilizados na preparação dos modelos protomol de cada alvo estudado.

Tabela 1 – Relação de arquivos protomol utilizados por alvo (referência do arquivo PDB)

Alvos	PDBs	Nº de ativos	Nº de inativos
1DX5PR	1ONP, 1QQ, 1T1S, 2EGH, 2JCX, 3A6, 3ANL, 3AU9, 3RAS, 4A03	11	1317
ADA2AR	3REY, 3QAK, 3EML, 3VG9	15	1331
ADDEA	2AJC, 2BGN, 2BUB, 2ONC, 3C45, 3NOX, 4A5S	21	1336
APM2	1QZY, 1R5G, 1YW7, 2EA2, 3FMR, 3IU7, 3PKC	6	1351
APN	2ZXG, 3B34, 3B3B, 3Q7J	6	1347
AR5LP	2Q7M, 2Q7R, 3V99	19	1333
ARBCL2	1YSW, 2O21, 2O22, 2O2F, 2W3L, 4AQ3, 4LXD	6	1354
ARBCL-xl	2LP8, 2YXJ, 4EHR, 3WIZ, 3ZLN, 3SPF, 3INQ, 2O2M, 3QKD	4	1350
B2AR	3D4S, 3NY8, 3NY9, 3NYA, 3PG, 3PDS, 3SN6, 4LDE, 4LDL, 4LDO	3	1332
BRAFOSTK	3C4C, 3OG7, 3PPK, 3PSB, 3Q4C, 4DBN, 4E26, 4E4X, 4EHE, 4KSQ	27	1325
CP450	1IZO, 1XQD, 2Y46, 2Z81, 3DSI, 3MDT, 3N9Z, 3QZ1, 3V8D, 4K9W	16	1337
DAAD	1B4K, 1EB3, 1GZG, 1H7N, 1L6S, 1OHL, 1W1Z, 2C1H, 2WOQ, 3OBK	7	691
DHPS	1TX, 2VEG, 3MCO, 4DAI, 4NIL	16	1339
DHRED	1JOL, 1M7A, 2CD2, 3IX9, 3JWF, 3M8, 3NXX, 3S9U, 3SGY, 3SH2, 4ELB, 4ELF, 4H95	26	1259
DNAC5M	1SVU, 2QRV, 3EPZ, 3SW9, 3SWR	20	1336
DNAPOLY	1XSN, 8ICY, 8ICV, 4DOA, 4DL5, 3HX, 3G6Y, 2W7O, 2BCU, 1ZET	30	1331
DNATOPO2	3L4J, 3L4K, 4GV	22	1320
DOM	1TV5, 1UUM, 2FPT, 2FQI, 2PRH, 2PRL, 2PRM, 3KVK, 3KVM, 3SFK, 3ZWS	19	1270
GD	3ETD, 3ETE, 3ETG, 3MVQ, 3MW9, 3QMU, 1HWZ	3	1355
GST	1EV4, 1EV9, 1YKC, 3GUS, 3LH, 4EE, 4HY, 4IJI	24	1329
HIVINTEG	3NF7, 3NF6, 3ZSW, 3ZSX, 3ZSY, 4BE1, 4DMN, 3OVN, 3ZT3, 3ZT4	24	1328
HIVPROTE	3UFN, 3TKG, 3IAW, 3FX5, 2QD7, 1AID, 1N49, 1K6C, 1G2K, 1HTF, 1G2K	43	1215
HIVRTRANS	1EP4, 1FK9, 1RT3, 1RTD, 3V81, 1S1W, 2OPQ, 3DYA, 3TAM	29	1287
PGHS1	4O1Z, 3N8Z, 2OYU, 2AIL, 1PT, 1PGG	44	1106
PGHS2	3HS6, 3KRK, 3LN, 3NT1, 3OLU, 3QH, 3QMO, 4M1, 6COX	55	1104
RNDR	4R1R, 4ERM, 3UUS, 3TBA, 3HNF, 1ZJN, 1PEQ, 1XJJ	21	1336
RPTKERB2	3N85, 3RCD	15	1327
TNF	3O64, 3KMC, 3KME, 3G42, 2OI, 2GHL, 2AZ5, 1FT4	23	1334
VEGF	4DBN, 1YWN, 3ETW, 3EWH, 3B8R, 4AGC, 1Y6B, 2QU6	25	1334

Nº de ativos - Número de compostos ativos estudados

Nº de inativos - Número de compostos inativos estudados

9.1.1.1 – 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato reductoisomerase (1DX5PR)

Tabela 2 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de 1DX5PR

Compostos estudados - 1DX5PR	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-06	2,63	0	0,000	0,930	< 0
Fri-09	1,54	0	0,000	0,984	< 0
Fri-14	4,7	0	0,091	0,504	< 0
Lup-04	0,41	0	0,000	0,997	< 0
Lup-05	5,21	0	0,273	0,385	< 0
Lup-07	5,04	0	0,273	0,427	< 0
Lup-12	0,93	0	0,000	0,993	< 0
Lup-13	1,91	0	0,000	0,977	< 0
Lup-14	0,65	0	0,000	0,994	< 0
Fri-15	5,32	3,28	1,26	0,95	0,286
Fri-16	4,92	3,96	0,95	0,72	0,143
Fri-17	5,06	3,53	0,69	0,52	0,143
Fri-18	4,14	2,80	0,84	0,63	0,048
Fri-19	4,28	2,76	0,59	0,45	0,048
Fri-20	4,04	3,16	0,81	0,62	0,048
Epi-01	5,98	3,92	1,23	0,93	0,476
Pra-01	5,18	4,05	0,87	0,71	0,143
34F*	6,4	0			
C0K*	6,55	0			
CBQ*	5,72	0			
F98*	5,45	0			
FM5*	6,96	0			
FOM*	4,9	0			
IMB*	6,3	0			
SYC*	4,48	0			
SYD*	6,39	0			
SYE*	5,76	0			
Fosmidomycin	4,9	0			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

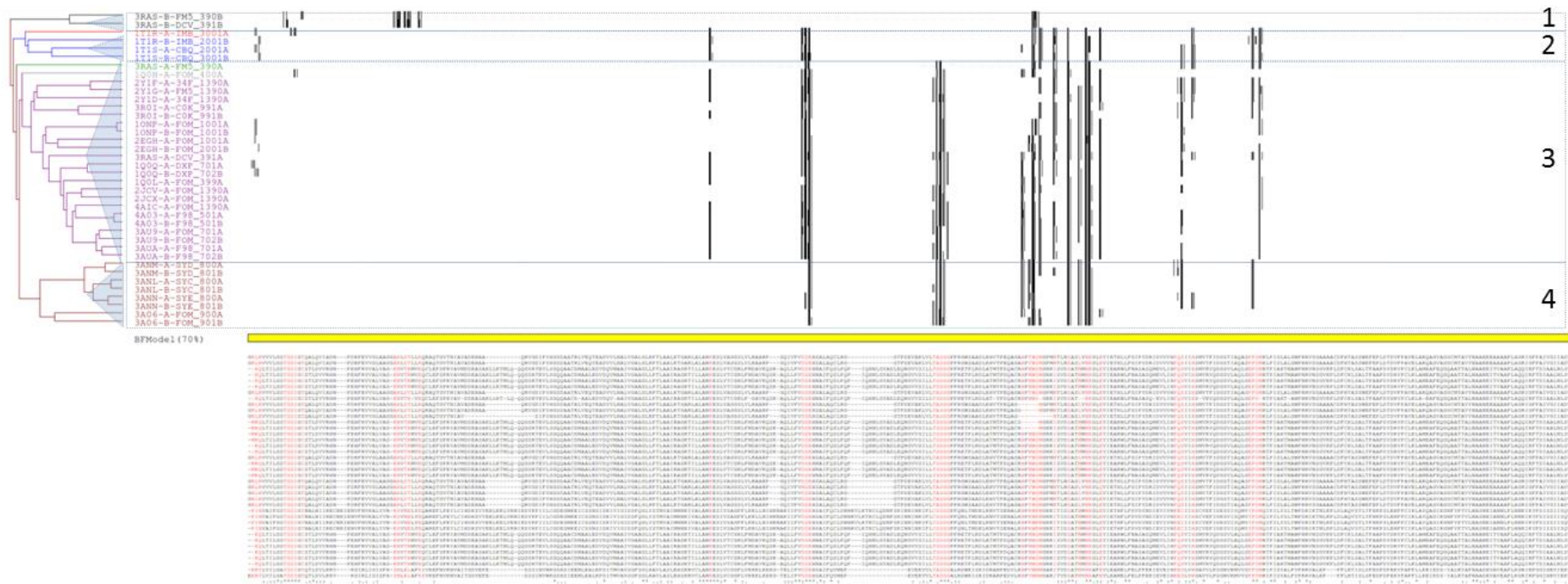


Figura 1 – Diagrama HCA dos *fingerprints* de contato gerados para as estruturas de 1DX5PR em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.2 – Receptor de Adenosina A2 (ADA2AR)

Tabela 3 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de ADA2AR

Compostos - ADA2AR	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	2,62	0,74	0,000	0,980	< 0
Fri-02	2,17	1,09	0,000	0,993	< 0
Fri-03	2,17	1,09	0,000	0,993	< 0
Fri-04	2,60	0,63	0,000	0,982	< 0
Fri-05	4,07	1,54	0,000	0,798	< 0
Fri-06	4,7	2,02	0,133	0,649	< 0
Fri-07	5,25	1,36	0,267	0,538	< 0
Fri-08	3,63	0,93	0,000	0,875	< 0
Fri-09	3,26	1,05	0,000	0,927	< 0
Fri-10	0,80	0,00	0,000	0,999	< 0
Fri-11	3,78	1,153	0,000	0,849	< 0
Fri-12	3,95	1,19	0,000	0,819	< 0
Fri-13	4,17	1,11	0,000	0,772	< 0
Fri-14	3,02	0,92	0,000	0,957	< 0
Lup-01	4,13	0,65	0,000	0,781	< 0
Lup-02	1,91	0,47	0,000	0,995	< 0
Lup-03	1,91	0,47	0,000	0,995	< 0
Lup-04	4,08	1,01	0,000	0,793	< 0
Lup-05	2,72	1,00	0,000	0,977	< 0
Lup-06	4,16	1,35	0,000	0,775	< 0
Lup-07	3,72	0,775	0,000	0,861	< 0
Lup-08	4,04	1,32	0,000	0,802	< 0
Lup-09	3,5	0,888	0,000	0,897	< 0
Lup-10	2,07	0,58	0,000	0,995	< 0
Lup-11	3,04	0,79	0,000	0,954	< 0
Lup-12	3,95	0,77	0,000	0,819	< 0
Lup-13	2,64	0,59	0,000	0,979	< 0
Lup-14	2,57	0,45	0,000	0,984	< 0
Fri-15	2,10	0,86	0,000	0,994	< 0
Fri-16	2,09	0,64	0,000	0,995	< 0
Fri-17	3,40	1,05	0,000	0,906	< 0
Fri-18	333	0,52	0,000	0,917	< 0
Fri-19	1,63	0,00	0,000	0,995	< 0
Fri-20	2,90	0,57	0,000	0,967	< 0
Epi-01	5,01	0,25	0,200	0,591	< 0
Pra-01	3,02	1,08	0,000	0,958	< 0
Caffeine	4,6	0,663			
KW-3902	6,67	1,19			
MRE-0094	7,88	1,00			
BG-9928	6,28	0,96			
GW-493838	5,03	0,40			
SCH58261	9,49	1,29			
CFF*	4,6	0,66			
NEC*	5,45	0,32			
OLA*	7,26	0,17			
OLC*	9,84	0,67			
STE*	7,19	0,40			
T4E*	4,72	0,44			

Compostos - ADA2AR	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
T4G*	6,15	0,66			
UKA*	9,22	3,06			
ZMA*	7,42	0,64			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela.
(Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

9.1.1.3 – Adenosina Deaminase (ADDEA)

Tabela 4 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de ADDEA

Compostos estudados - ADDEA	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,72	0,75	0,143	0,671	< 0
Fri-02	5,06	0,53	0,143	0,578	< 0
Fri-03	5,06	0,53	0,143	0,578	< 0
Fri-04	4,56	0,24	0,143	0,711	< 0
Fri-05	4,70	0,90	0,143	0,680	< 0
Fri-06	7,02	1,48	0,714	0,185	0,529
Fri-07	5,07	1,20	0,143	0,574	< 0
Fri-08	5,19	0,45	0,143	0,544	< 0
Fri-09	5,01	0,70	0,143	0,591	< 0
Fri-10	3,59	0,59	0,048	0,919	< 0
Fri-11	4,41	0,42	0,048	0,748	< 0
Fri-12	5,36	0,57	0,286	0,496	< 0
Fri-13	4,70	0,69	0,143	0,680	< 0
Fri-14	4,39	0,26	0,048	0,753	< 0
Lup-01	4,14	0,46	0,048	0,802	< 0
Lup-02	3,27	0,34	0,048	0,961	< 0
Lup-03	3,27	0,34	0,048	0,961	< 0
Lup-04	4,07	0,64	0,048	0,822	< 0
Lup-05	4,59	0,87	0,143	0,704	< 0
Lup-06	3,99	0,67	0,048	0,840	< 0
Lup-07	5,92	1,04	0,429	0,369	0,060
Lup-08	5,00	0,87	0,143	0,596	< 0
Lup-09	4,3	0,35	0,048	0,771	< 0
Lup-10	4,65	0,94	0,143	0,691	< 0
Lup-11	5,36	0,64	0,286	0,496	< 0
Lup-12	3,60	0,30	0,048	0,918	< 0
Lup-13	5,22	0,76	0,190	0,539	< 0
Lup-14	4,86	0,82	0,143	0,640	< 0
Fri-15	5,32	0,95	0,286	0,504	< 0
Fri-16	4,92	0,72	0,143	0,621	< 0
Fri-17	5,06	0,52	0,143	0,578	< 0
Fri-18	4,14	0,63	0,048	0,802	< 0
Fri-19	4,28	0,45	0,048	0,775	< 0
Fri-20	4,04	0,62	0,048	0,829	< 0
Epi-01	5,98	0,93	0,476	0,358	0,118
Pra-01	5,18	0,71	0,143	0,545	< 0
Pentostatin	4,52	0,63			
1DA*	6,10	0,80			
3D1*	6,13	0,88			
9DI*	6,43	0,65			
CFE*	5,29	0,66			
DCF*	4,52	0,63			
EH9*	5,64	0,82			
ES4*	3,17	0,41			
FR2*	6,27	0,92			
FR3*	5,82	0,61			
FR4*	8,03	1,08			
FR5*	8,81	1,01			
FR6*	5,94	0,77			

Compostos estudados - ADDEA	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
FR7*	5,20	0,56			
FR8*	7,64	1,17			
FR9*	7,28	0,92			
FRC*	6,7	0,82			
FRK*	5,73	0,79			
FRL*	7,41	0,91			
HPR*	5,26	0,53			
MCF*	7,37	0,82			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela.
(Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

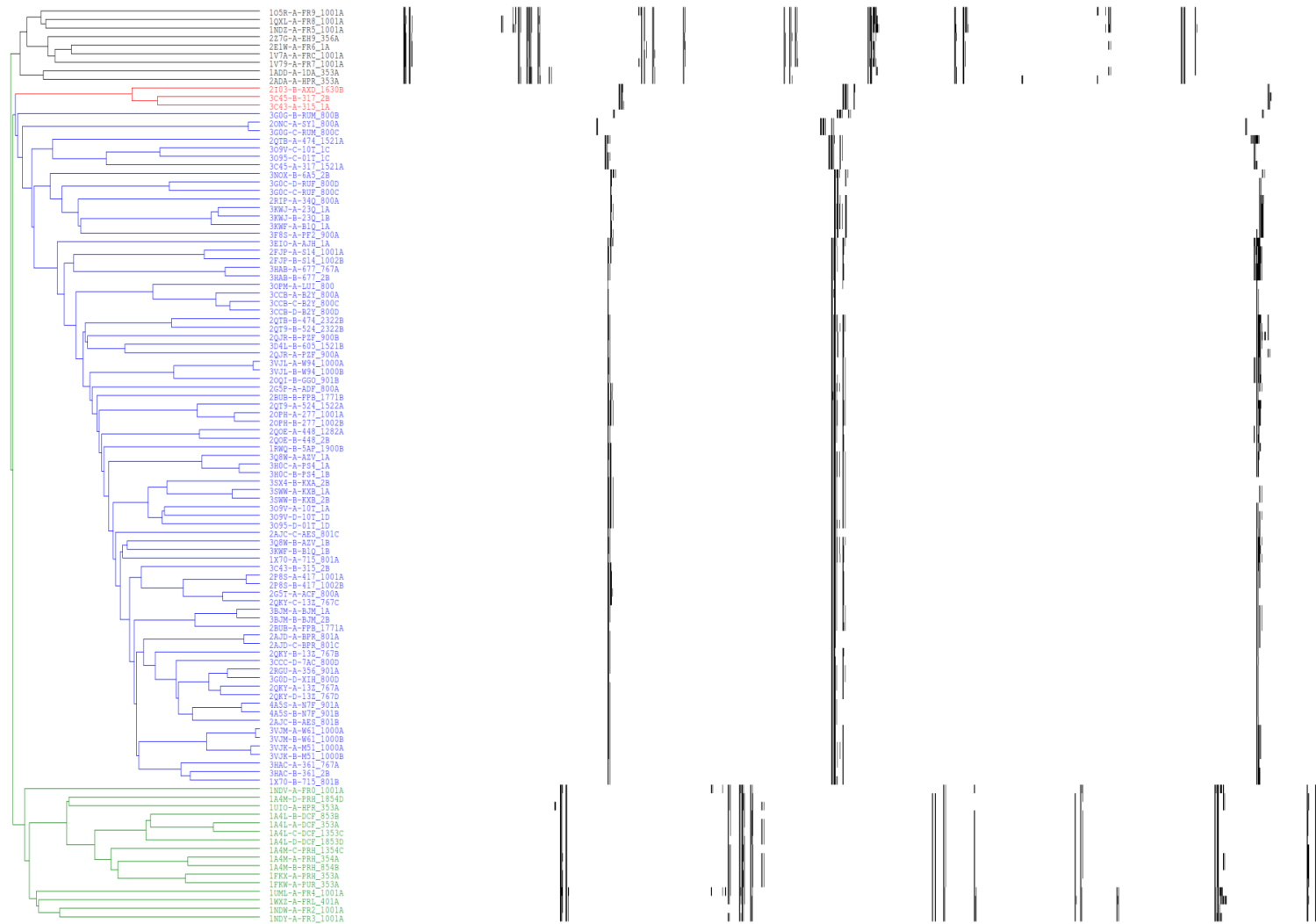


Figura 3 – Diagrama HCA dos *fingerprints* de contato gerados para as estruturas de ADDEA em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.4 – Metionina aminopeptidase 2 (APM2)

Tabela 5 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de APM2

Compostos - APM2	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	3,29	0,702	0,000	0,928	< 0
Fri-02	4,52	0,654	0,500	0,678	< 0
Fri-03	4,52	0,654	0,500	0,678	< 0
Fri-04	3,42	0,835	0,000	0,908	< 0
Fri-05	4,87	0,494	0,500	0,596	< 0
Fri-06	4,49	1,235	0,500	0,680	< 0
Fri-07	4,3	0,451	0,500	0,724	< 0
Fri-08	3,38	0,481	0,000	0,917	< 0
Fri-09	3,28	0,23	0,000	0,933	< 0
Fri-10	1,71	0,174	0,000	1,000	< 0
Fri-11	3,12	0,157	0,000	0,956	< 0
Fri-12	3,36	0,764	0,000	0,920	< 0
Fri-13	4,32	0,478	0,500	0,717	< 0
Fri-14	3,54	0,364	0,333	0,888	< 0
Lup-01	3,6	0,46	0,333	0,872	< 0
Lup-02	3,9	0,769	0,500	0,819	< 0
Lup-03	3,9	0,769	0,500	0,819	< 0
Lup-04	4,18	0,635	0,500	0,753	< 0
Lup-05	4,39	0,578	0,500	0,701	< 0
Lup-06	3,78	0,394	0,333	0,836	< 0
Lup-07	3,58	0,642	0,333	0,878	< 0
Lup-08	4,9	1,115	0,500	0,589	< 0
Lup-09	4,31	0,498	0,500	0,721	< 0
Lup-10	4,18	0,705	0,500	0,753	< 0
Lup-11	3,72	0,512	0,333	0,849	< 0
Lup-12	2,97	0,249	0,000	0,965	< 0
Lup-13	3,17	0,311	0,000	0,947	< 0
Lup-14	3,7	0,709	0,333	0,852	< 0
Fri-15	4,26	0,60	0,500	0,738	< 0
Fri-16	2,91	0,27	0,000	0,969	< 0
Fri-17	3,70	0,63	0,333	0,852	< 0
Fri-18	2,56	0,34	0,000	0,990	< 0
Fri-19	3,17	0,46	0,000	0,947	< 0
Fri-20	3,27	0,26	0,000	0,934	< 0
Epi-01	5,95	0,63	0,833	0,346	0,487
Pra-01	4,02	1,14	0,500	0,791	< 0
AT-101	3,88	0,401			
MCI-186	3,51	0,206			
MCI-186	3,51	0,206			
398*	5,75	1,693			
43B*	7,33	0,868			
LI0*	5,51	1,194			
SCH58261	9,49	1,285			
CFF*	4,6	0,663			
NEC*	5,45	0,318			
OLA*	7,26	0,168			
OLC*	9,84	0,669			
STE*	7,19	0,398			
T4E*	4,72	0,435			

Compostos - APM2	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
T4G*	6,15	0,658			
UKA*	9,22	3,055			
ZMA*	7,42	0,644			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela.
(Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 4 – Diagrama HCA dos *fingerprints* de contato gerados para as estruturas de APM2 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.5 – Aminopeptidase N (APN)

Tabela 6 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de APN

Compostos - APN	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	3,51	0,505	0,000	0,959	< 0
Fri-02	3,46	0,915	0,000	0,965	< 0
Fri-03	3,46	0,915	0,000	0,965	< 0
Fri-04	4,51	0,628	0,000	0,785	< 0
Fri-05	5,36	1,707	0,167	0,560	< 0
Fri-06	3,85	0,53	0,000	0,914	< 0
Fri-07	4,68	1,393	0,000	0,743	< 0
Fri-08	4,4	0,928	0,000	0,811	< 0
Fri-09	3,79	0,951	0,000	0,924	< 0
Fri-10	3,77	0,843	0,000	0,926	< 0
Fri-11	4,89	0,769	0,000	0,688	< 0
Fri-12	4,9	1,14	0,000	0,685	< 0
Fri-13	4,66	0,925	0,000	0,748	< 0
Fri-14	3,71	0,525	0,000	0,936	< 0
Lup-01	3,79	0,311	0,000	0,924	< 0
Lup-02	3,81	0,6	0,000	0,919	< 0
Lup-03	3,81	0,6	0,000	0,919	< 0
Lup-04	3,15	0,378	0,000	0,983	< 0
Lup-05	6,38	1	0,333	0,326	0,007
Lup-06	5,03	0,993	0,000	0,647	< 0
Lup-07	5,76	1,541	0,333	0,466	< 0
Lup-08	4,81	2,312	0,000	0,708	< 0
Lup-09	4,1	0,646	0,000	0,872	< 0
Lup-10	4,18	0,873	0,000	0,853	< 0
Lup-11	3,56	0,383	0,000	0,955	< 0
Lup-12	3,27	0,445	0,000	0,979	< 0
Lup-13	3,61	0,134	0,000	0,949	< 0
Lup-14	4,73	0,968	0,000	0,730	< 0
Fri-15	5,47	1,49	0,167	0,533	< 0
Fri-16	3,76	0,64	0,000	0,929	< 0
Fri-17	2,59	0,31	0,000	0,996	< 0
Fri-18	3,45	0,37	0,000	0,966	< 0
Fri-19	3,21	0,65	0,000	0,983	< 0
Fri-20	4,28	0,54	0,000	0,827	< 0
Epi-01	5,74	0,68	0,333	0,471	< 0
Pra-01	4,42	1,34	0,000	0,808	< 0
2-Cinnamamido-N1-HIDRoxi-N4-octilsuccinAMIDA	8,27	1,098			
2-Cinnamamido-N1-HIDRoxi-N4-pentilsuccinAMIDA	8,15	1,62			
2-amino-N1-benzil-N3-HIDRoximalonAMIDA	5,52	0,845			
2-benzil-N1-HIDRoxi-N3-FenetilmalonAMIDA	6,73	0,935			
KELATORFAN	7,17	0,965			
MAE*	5,06	1,08			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

9.1.1.6 – Araquidonato 5-lipoxigenase (AR5LP)

Tabela 7 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de AR5LP

Compostos - AR5LP	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,20	0,693	0,105	0,702	< 0
Fri-02	3,74	0,516	0,053	0,815	< 0
Fri-03	3,74	0,516	0,053	0,815	< 0
Fri-04	3,85	0,598	0,053	0,788	< 0
Fri-05	4,32	0,411	0,105	0,669	< 0
Fri-06	3,55	0,667	0,053	0,859	< 0
Fri-07	3,48	0,978	0,053	0,880	< 0
Fri-08	3,34	0,282	0,053	0,903	< 0
Fri-09	5,08	1,283	0,316	0,483	< 0
Fri-10	2,71	0,611	0,000	0,975	< 0
Fri-11	4,06	0,839	0,105	0,736	< 0
Fri-12	3,88	0,416	0,053	0,785	< 0
Fri-13	3,07	0,267	0,053	0,943	< 0
Fri-14	3,62	0,998	0,053	0,848	< 0
Lup-01	4,86	0,529	0,211	0,535	< 0
Lup-02	3,87	0,688	0,053	0,786	< 0
Lup-03	3,87	0,688	0,053	0,786	< 0
Lup-04	3,84	0,734	0,053	0,789	< 0
Lup-05	2,96	1,14	0,000	0,958	< 0
Lup-06	3,44	0,34	0,053	0,886	< 0
Lup-07	3,50	0,74	0,053	0,877	< 0
Lup-08	3,83	1,52	0,053	0,792	< 0
Lup-09	4,77	1,22	0,211	0,554	< 0
Lup-10	4,29	1,28	0,105	0,676	< 0
Lup-11	2,65	0,71	0,000	0,981	< 0
Lup-12	4,26	1,41	0,105	0,690	< 0
Lup-13	2,89	0,08	0,000	0,961	< 0
Lup-14	4,15	0,8	0,105	0,714	< 0
Fri-15	4,05	0,70	0,105	0,741	< 0
Fri-16	3,04	0,44	0,053	0,949	< 0
Fri-17	3,49	0,57	0,053	0,877	< 0
Fri-18	4,70	1,02	0,158	0,572	< 0
Fri-19	3,70	0,24	0,053	0,825	< 0
Fri-20	5,45	1,06	0,474	0,389	0,085
Epi-01	5,03	1,00	0,263	0,497	< 0
Pra-01	3,57	0,17	0,053	0,856	< 0
A-79175	5,33	0,90			
CV-6504	4,74	0,78			
ET615	7,5	0,42			
Fuscocide	6,21	0,24			
Hyperforin	4,41	2,82			
L-652,343	2,98	0,05			
Licofelone	3,97	0,27			
Masoprocol	7,49	1,21			
MK-591	6,08	1,40			
R-68151	5,04	0,50			

Compostos - AR5LP	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
R-85355	5,94	0,88			
SC41661A	5,09	0,14			
Silymarin	4,91	0,20			
Tepoxalin	5,84	0,51			
Zileuton	5,28	0,99			
ZM-230487	5,97	0,87			
2CS*	6,08	1,40			
3CS*	6,99	1,17			
OYP*	6,67	0,38			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela.
(Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

9.1.1.7 – Regulador de apoptose Bcl-2 (ARBCL2)

Tabela 8 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de ARBCL2

Compostos - ARBCL2	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,25	0,507	0,167	0,655	< 0
Fri-02	4,27	0,541	0,167	0,650	< 0
Fri-03	4,27	0,541	0,167	0,650	< 0
Fri-04	4,58	0,455	0,167	0,567	< 0
Fri-05	4,62	0,392	0,167	0,554	< 0
Fri-06	4,89	0,501	0,167	0,481	< 0
Fri-07	3,25	0,51	0,000	0,907	< 0
Fri-08	3,69	0,361	0,000	0,813	< 0
Fri-09	4,12	0,44	0,167	0,694	< 0
Fri-10	3,72	0,618	0,000	0,806	< 0
Fri-11	3,75	0,333	0,000	0,797	< 0
Fri-12	4,31	0,173	0,167	0,638	< 0
Fri-13	4,13	0,336	0,167	0,692	< 0
Fri-14	4,76	0,364	0,167	0,521	< 0
Lup-01	3,42	0,256	0,000	0,870	< 0
Lup-02	4,59	0,618	0,167	0,564	< 0
Lup-03	4,59	0,618	0,167	0,564	< 0
Lup-04	3,26	0,411	0,000	0,907	< 0
Lup-05	5,11	0,711	0,167	0,412	< 0
Lup-06	5,23	0,835	0,333	0,384	< 0
Lup-07	4,22	0,603	0,167	0,662	< 0
Lup-08	2,71	0,539	0,000	0,970	< 0
Lup-09	3,54	0,262	0,000	0,848	< 0
Lup-10	4,41	0,553	0,167	0,616	< 0
Lup-11	3,43	0,227	0,000	0,869	< 0
Lup-12	5,16	0,84	0,333	0,400	< 0
Lup-13	4,39	0,356	0,167	0,619	< 0
Lup-14	3,92	0,389	0,000	0,750	< 0
Fri-15	4,44	0,16	0,167	0,606	< 0
Fri-16	3,64	0,48	0,000	0,829	< 0

Compostos - ARBCL2	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-17	4,20	0,61	0,167	0,671	< 0
Fri-18	3,79	0,40	0,000	0,787	< 0
Fri-19	5,04	0,52	0,167	0,439	< 0
Fri-20	4,56	0,58	0,167	0,572	< 0
Epi-01	4,19	0,42	0,167	0,673	< 0
Pra-01	3,18	0,58	0,000	0,919	< 0
AT-101	3,94	0,576			
MCI-186	5,53	0,615			
MCI-186	5,53	0,615			
398*	7,21	0,777			
43B*	5,14	0,407			
LI0*	8	1,273			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela.
(Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

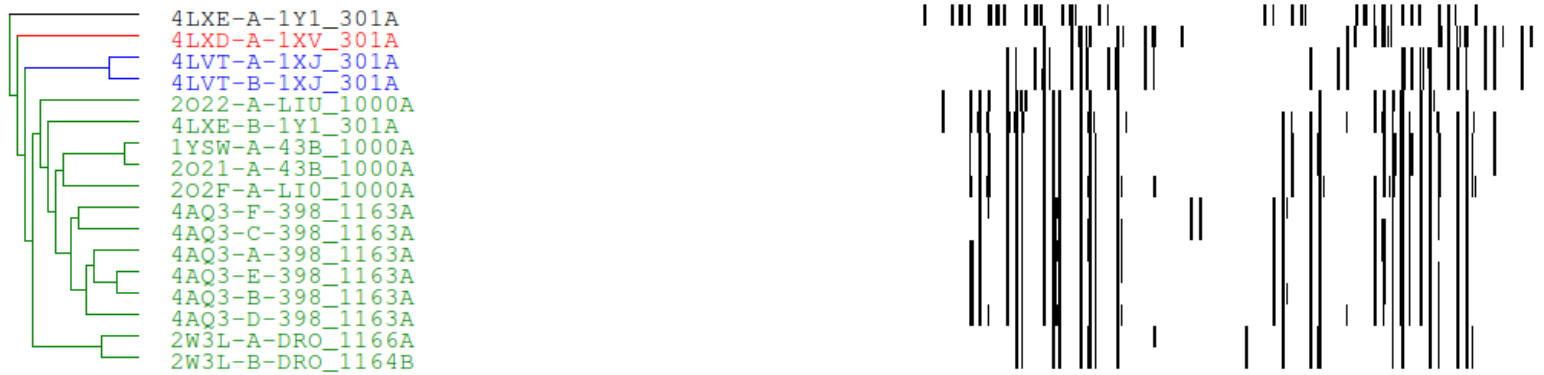


Figura 5 – Representação gráfica dos resultados obtidos na ancoragem molecular de ARBCL2.

9.1.1.8 – Regulador de apoptose Bcl-XL (ARBCL-XL)

Tabela 9 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de ARBCL-XL

Compostos - ARBCL-XL	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,62	0,552	0,250	0,647	< 0
Fri-02	3,73	0,375	0,250	0,874	< 0
Fri-03	3,73	0,375	0,250	0,874	< 0
Fri-04	4,35	0,398	0,250	0,713	< 0
Fri-05	4,07	0,399	0,250	0,803	< 0
Fri-06	3,73	0,754	0,250	0,874	< 0
Fri-07	4,67	0,6	0,250	0,631	< 0
Fri-08	4,00	0,419	0,250	0,815	< 0
Fri-09	4,71	0,478	0,250	0,626	< 0
Fri-10	2,76	0,319	0,250	0,981	< 0
Fri-11	4,7	0,705	0,250	0,628	< 0
Fri-12	4,8	0,559	0,250	0,591	< 0
Fri-13	4,62	0,427	0,250	0,647	< 0
Fri-14	4,98	0,663	0,250	0,542	< 0
Lup-01	4,51	0,846	0,250	0,677	< 0
Lup-02	4,12	0,592	0,250	0,786	< 0
Lup-03	4,12	0,592	0,250	0,786	< 0
Lup-04	2,73	0,307	0,250	0,983	< 0
Lup-05	4,92	0,643	0,250	0,558	< 0
Lup-06	4,87	0,46	0,250	0,572	< 0
Lup-07	4,09	0,472	0,250	0,798	< 0
Lup-08	2,85	0,362	0,250	0,979	< 0
Lup-09	2,8	0,325	0,250	0,980	< 0
Lup-10	3,61	0,501	0,250	0,902	< 0
Lup-11	4,07	0,618	0,250	0,803	< 0
Lup-12	3,39	0,346	0,250	0,930	< 0
Lup-13	4,48	0,591	0,250	0,684	< 0
Lup-14	4,15	0,494	0,250	0,778	< 0
Fri-15	4,87	0,56	0,250	0,573	< 0
Fri-16	4,53	0,43	0,250	0,674	< 0
Fri-17	3,17	0,23	0,250	0,959	< 0
Fri-18	4,58	0,44	0,250	0,662	< 0
Fri-19	4,24	0,49	0,250	0,752	< 0
Fri-20	5,70	0,66	0,500	0,368	0,132
Epi-01	7,46	0,73	1,000	0,095	0,905
Pra-01	4,09	0,67	0,250	0,799	< 0
AT-101	2,54	0,213			
4FC*	5,41	0,417			
TN1*	6	0,45			
43B*	6,51	0,506			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 6 – Representação gráfica dos resultados obtidos na ancoragem molecular de ARBCL-XL.

9.1.1.9 – Receptor Beta-2 adrenergico (B2AR)

Tabela 10 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de B2AR

Compostos - B2AR	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	1,60	0	0,000	0,969	0,000
Fri-02	1,86	0	0,000	0,945	0,000
Fri-03	1,86	0	0,000	0,945	0,000
Fri-04	2,42	0	0,000	0,860	0,000
Fri-05	1,97	0	0,000	0,930	0,000
Fri-07	1,78	0	0,000	0,951	0,000
Fri-08	0,65	0	0,000	0,999	0,000
Fri-09	1,67	0	0,000	0,962	0,000
Fri-11	1,19	0	0,000	0,992	0,000
Fri-13	1,47	0	0,000	0,981	0,000
Fri-14	1,87	0	0,000	0,944	0,000
Lup-01	3,58	0	0,000	0,487	0,000
Lup-02	1,27	0	0,000	0,988	0,000
Lup-03	1,27	0	0,000	0,988	0,000
Lup-04	2,5	0	0,000	0,836	0,000
Lup-05	2,71	0	0,000	0,780	0,000
Lup-06	2,75	0	0,000	0,770	0,000
Lup-07	1,04	0	0,000	0,996	0,000
Lup-08	1,89	0	0,000	0,942	0,000
Lup-09	0,01	0	0,000	1,000	0,000
Lup-10	1,32	0	0,000	0,987	0,000
Lup-11	0,99	0	0,000	0,996	0,000
Lup-12	1,33	0	0,000	0,987	0,000
Lup-13	1,43	0	0,000	0,981	0,000
Lup-14	1,33	0	0,000	0,987	0,000
Fri-15	1,39	0,00	0,000	0,983	< 0
Fri-16	3,05	0,00	0,000	0,661	< 0
Fri-17	2,93	0,00	0,000	0,709	< 0
Fri-18	2,32	0,00	0,000	0,877	< 0
Fri-19	1,02	0,00	0,000	0,995	< 0
Fri-20	2,68	0,00	0,000	0,792	< 0
Epi-01	2,99	0,00	0,000	0,676	< 0
Pra-01	3,08	0,00	0,000	0,652	< 0
1WV*	5,25	0			
QRW*	6,11	0			
QRX*	5,61	0			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

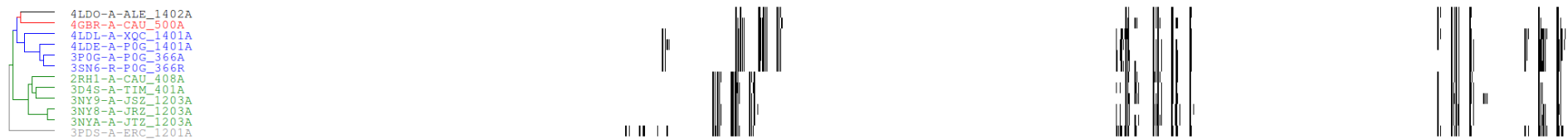


Figura 7 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de B2AR em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.10 – B-Raf proteino quinase (BRAFOSTK)

Tabela 11 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de BRAFOSTK

Compostos - BRAFOSTK	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,24	0,609	0,037	0,888	0,000
Fri-02	3,61	0,558	0,037	0,960	0,000
Fri-03	3,61	0,558	0,037	0,960	0,000
Fri-04	5,28	1,076	0,222	0,650	0,000
Fri-05	4,61	0,793	0,148	0,813	0,000
Fri-06	4,19	0,653	0,037	0,898	0,000
Fri-07	4,98	0,571	0,185	0,723	0,000
Fri-08	5,26	0,836	0,222	0,660	0,000
Fri-09	3,98	0,352	0,037	0,920	0,000
Fri-10	2,56	0,516	0,000	0,994	0,000
Fri-11	4,61	0,508	0,148	0,813	0,000
Fri-12	3,33	0,636	0,000	0,975	0,000
Fri-13	5,31	0,755	0,222	0,641	0,000
Fri-14	4,97	0,85	0,185	0,725	0,000
Lup-01	3,3	0,432	0,000	0,976	0,000
Lup-02	6,39	0,633	0,370	0,385	0,000
Lup-03	6,39	0,633	0,370	0,385	0,000
Lup-04	5,03	0,779	0,222	0,714	0,000
Lup-05	5,33	1,043	0,222	0,638	0,000
Lup-06	6,09	0,732	0,333	0,462	0,000
Lup-07	4,28	0,532	0,037	0,883	0,000
Lup-08	5,35	0,908	0,222	0,634	0,000
Lup-09	4,71	0,492	0,148	0,789	0,000
Lup-10	3,67	0,388	0,037	0,957	0,000
Lup-11	5,57	0,561	0,259	0,577	0,000
Lup-12	4,73	0,537	0,148	0,786	0,000
Lup-13	2,78	0,383	0,000	0,989	0,000
Lup-14	4,11	0,613	0,037	0,910	0,000
Fri-15	4,92	0,54	0,185	0,746	< 0
Fri-16	3,80	0,51	0,037	0,944	< 0
Fri-17	2,98	0,44	0,000	0,987	< 0
Fri-18	4,27	0,79	0,037	0,883	< 0
Fri-19	3,64	0,72	0,037	0,960	< 0
Fri-20	4,41	0,38	0,037	0,860	< 0
Epi-01	5,92	0,40	0,296	0,500	< 0
Pra-01	3,95	0,73	0,037	0,923	< 0
Sorafenib	4,41	0,279			
OJA*	7,37	0,883			
OT2*	5,02	0,641			
OWP*	6,22	0,602			
1SU*	7,97	0,827			
1SW*	4,8	0,477			
2VX*	7,54	0,402			
324*	8,98	0,723			
325*	9,37	0,724			
BOR*	10,73	1,17			
B1E*	10,01	0,731			
BAX*	4,41	0,279			
BR2*	7,45	0,46			

Compostos - BRAFOSTK	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
C4E*	6,01	0,336			
DFS*	10,1	0,966			
DTU*	4,48	0,327			
FNI*	7,26	0,494			
FOI*	7,08	0,375			
FP3*	6,41	0,36			
FP4*	8,46	0,693			
FSC*	5,54	0,749			
LIE*	9,99	0,686			
PPI*	3,59	0,197			
RI9*	5,86	0,563			
SM6*	8,04	0,545			
T1Q*	10,83	0,746			
TV4*	9,99	1,063			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela.
(Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

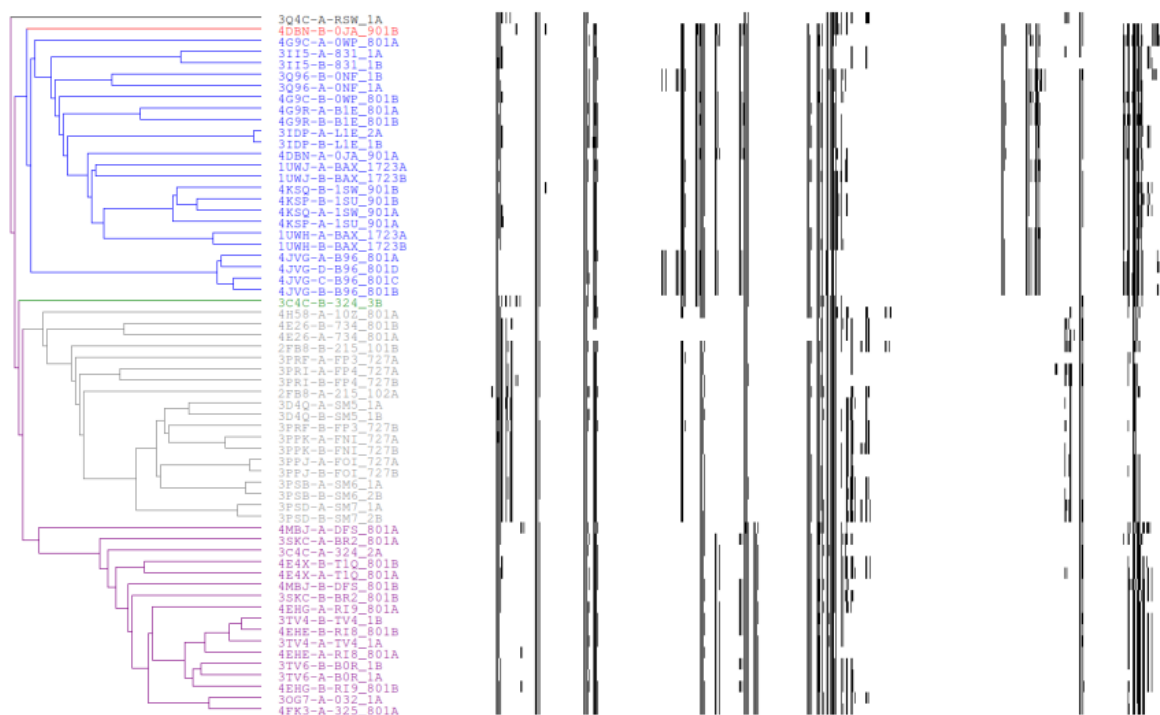


Figura 8 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de BRAFOSTK em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.11 – Anidrase Carbônica II (CA2)

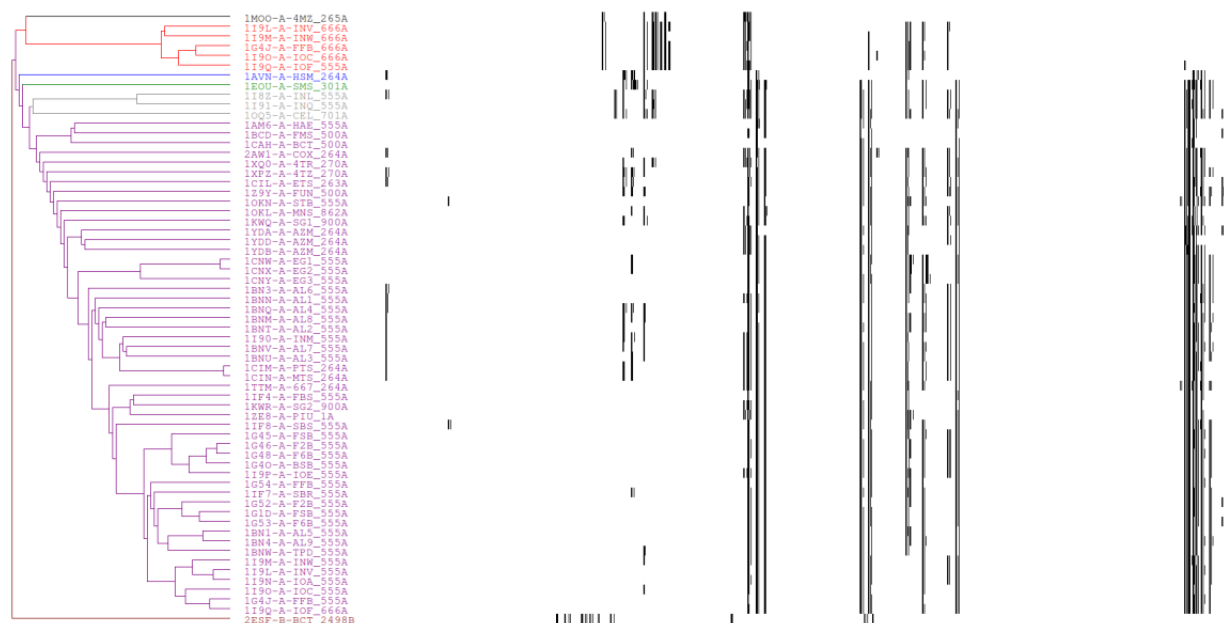


Figura 9 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de CA2 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.12 – Prostaglandina G/H sintase 1 [Ciclooxygenase 1 (PGHS1)]

Tabela 12 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de PGHS1

Compostos - PGHS1	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Epi-01	3,58	0,81	0,091	0,835	< 0
Balsalazide	5,85	1,458			
Bromfenac	5,52	0,618			
Mesalazine	3,98	0,3			
Catochin	5,15	0,68			
Epicatochin	4,02	0,387			
Curcumin	7,04	2,383			
Resorcinol	3,19	0,198			
Resveratrol	6,86	0,674			
Salsalato	4,86	0,22			
Suprofen	6,24	0,398			
1AG*	9,28	1,582			
34C*	7,18	0,572			
416*	5,3	1,542			
52B*	4,15	0,604			
AKR*	3,15	0,359			
BFL*	7,96	0,933			
CEL*	6,6	1,425			
D72*	4,51	0,803			
DF0*	6,7	0,825			

Compostos - PGHS1	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
EIC*	10,83	1,125			
EPA*	9,87	1,221			
FL2*	7,99	0,786			
FLP*	7,96	1,127			
FLR*	7,96	1,127			
HSQ*	4,02	0,374			
HXA*	9,18	1,164			
IBP*	7,36	0,7			
IM8*	4,64	2,04			
IMM*	3,61	0,691			
IMN*	6,76	1,079			
IMS*	4,64	2,04			
ISF*	4,63	0,594			
LAX*	8,7	0,881			
M4M*	2,64	0,573			
MXM*	4,47	0,393			
NIM*	4,94	0,96			
NPS*	8,07	1,001			
NPX*	8,07	1,001			
NS4*	6,18	1,286			
PGO*	3,38	0,332			
S58*	7,03	2,313			
SAL*	3,93	0,316			
SCL*	4,95	0,313			
Flurbiprofen	8	0,802			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 10 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de PGHS1 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.13 – Prostaglandina G/H sintase 2 [Ciclooxygenase 2 (PGHS2)]

Tabela 13 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de PGHS2

Compostos - PGHS2	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Epi-01	4,13	0,75	0,127	0,765	< 0
Carprofen	7,39	0,85			
Celecoxib	7,95	1,09			
DuP-697	7,59	1,48			
Etodolac	6,49	1,12			
Etoricoxib	7,03	0,91			
Ibuprofen	7,77	0,51			
Ketoprofen	6,37	0,46			
Lumiracoxib	6,06	0,42			
Meloxicam	3,68	0,78			
Microxine	6,57	0,41			
Nabumetone	6,46	0,46			
Naproxen	7,26	0,57			
Naproxene	7,26	0,57			
Nimesulide	4,86	0,54			
Nimesulide	4,86	0,54			
NS-398	5,58	1,05			
Fenilbutazone	6,89	0,73			
Resveratrol	6,57	0,43			
Rofecoxib	7,68	1,38			
Rofecoxib	7,68	1,38			
RWJ-67657	5,14	1,69			
Tenoxicam	5,62	0,86			
Tolmetin	8,24	0,41			
1AG*	11,32	1,22			
34C*	7,40	0,45			
416*	4,35	0,88			
52B*	3,13	0,47			
AKR*	3,88	0,31			
BFL*	7,47	0,58			
CEL*	7,95	1,09			
M4M*	5,68	0,95			
D72*	4,20	0,60			
DF0*	6,71	0,53			
EIC*	9,10	0,57			
EPA*	10,21	0,66			
FL2*	8,37	0,62			
FLP*	7,48	0,67			
FLR*	7,48	0,67			
HSQ*	4,12	0,43			
HXA*	10,90	0,56			
IBP*	7,77	0,51			
IM8*	6,95	1,04			
IMM*	5,00	1,02			
IMN*	3,93	0,29			
IMS*	6,95	1,04			
ISF*	5,12	0,64			
LAX*	11,55	0,99			
MXM*	3,68	0,78			

Compostos - PGHS2	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
NIM*	4,83	0,54			
NPS*	7,26	0,57			
NPX*	7,26	0,57			
NS4*	5,87	0,63			
PGX*	9,42	0,98			
S58*	7,47	1,49			
SAL*	3,86	0,31			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela.
(Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

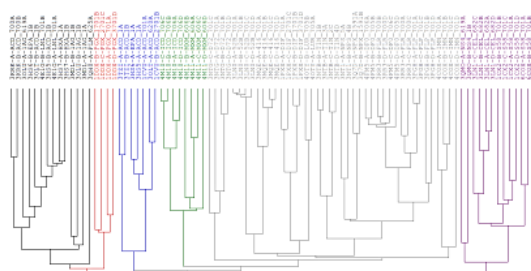
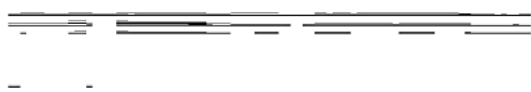
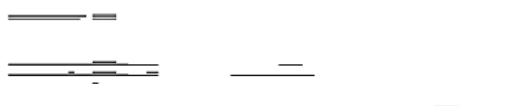
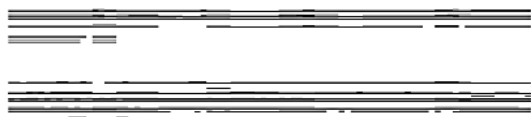


Figura 11 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de PGHS2 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.14 – Citocromo P450 19 (CP450-19)

Tabela 14 – Resultados obtidos no estudo de ancoragem molecular para o alvo CP450-19

Compostos - CP450	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	5,49	0,961	0,438	0,600	< 0
Fri-02	4,9	0,856	0,188	0,740	< 0
Fri-03	4,9	0,856	0,188	0,740	< 0
Fri-04	5,37	0,878	0,375	0,628	< 0
Fri-05	5,16	0,678	0,250	0,682	< 0
Fri-06	5,8	1,276	0,563	0,537	0,026
Fri-07	5,10	1,019	0,250	0,693	< 0
Fri-08	5,52	0,829	0,438	0,595	< 0
Fri-09	5,06	0,709	0,250	0,700	< 0
Fri-10	3,77	0,66	0,000	0,922	< 0
Fri-11	4,51	0,617	0,063	0,823	< 0
Fri-12	5,43	1,171	0,375	0,615	< 0
Fri-13	4,93	0,471	0,188	0,729	< 0
Fri-14	5,19	0,687	0,250	0,679	< 0
Lup-01	4,01	0,344	0,000	0,891	< 0
Lup-02	4,98	0,613	0,250	0,716	< 0
Lup-03	4,98	0,613	0,250	0,716	< 0
Lup-04	4,73	0,572	0,125	0,772	< 0
Lup-05	6,16	0,898	0,563	0,447	0,116
Lup-06	5,02	1,165	0,250	0,707	< 0
Lup-07	4,67	1,111	0,125	0,787	< 0
Lup-08	5,18	1,351	0,250	0,680	< 0
Lup-09	6,05	0,646	0,563	0,476	0,087
Lup-10	5,43	0,384	0,375	0,615	< 0
Lup-11	4,50	0,453	0,063	0,825	< 0
Lup-12	5,30	0,7	0,375	0,647	< 0
Lup-13	4,30	0,536	0,000	0,855	< 0
Lup-14	4,77	0,49	0,125	0,764	< 0
Fri-15	6,74	0,78	0,563	0,339	0,224
Fri-16	5,40	0,73	0,375	0,622	< 0
Fri-17	5,25	0,71	0,250	0,659	< 0
Fri-18	5,51	1,04	0,438	0,596	< 0
Fri-19	4,73	0,96	0,125	0,771	< 0
Fri-20	4,97	0,39	0,250	0,720	< 0
Epi-01	5,71	0,57	0,563	0,562	0,001
Pra-01	5,55	1,00	0,500	0,593	< 0
Aminoglutetimide	5,66	0,552			
Anastrozole	4,93	0,386			
Exemestane	5,29	0,421			
Exemestane	5,29	0,421			
Letrozole	4,56	0,493			
Testolactone	4,40	0,218			
140*	9,36	0,677			
ASD*	5,53	0,386			
C3S*	7,01	0,772			
D2V*	7,90	0,763			
FLI*	4,87	0,618			
G29*	5,48	0,354			
HTG*	7,76	0,492			
ZMO*	13,05	0,908			
ZMP*	9,64	0,323			

Compostos - CP450	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
ZMQ*	10,86	1,143			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

9.1.1.15 – Ácido delta-aminolevulínico desidratase (DAAD)

Tabela 15 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DAAD

Compostos estudados - DAAD	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Epi-01	0,59	0,00	0,000	0,942	< 0
4OX*	9,34	0,905			
DSB*	8,58	0,861			
LAF*	7,03	0,492			
PE5*	0,67	0			
SHF*	6,69	0,486			
SHO*	7,10	0,278			
SHU*	9,44	0,581			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

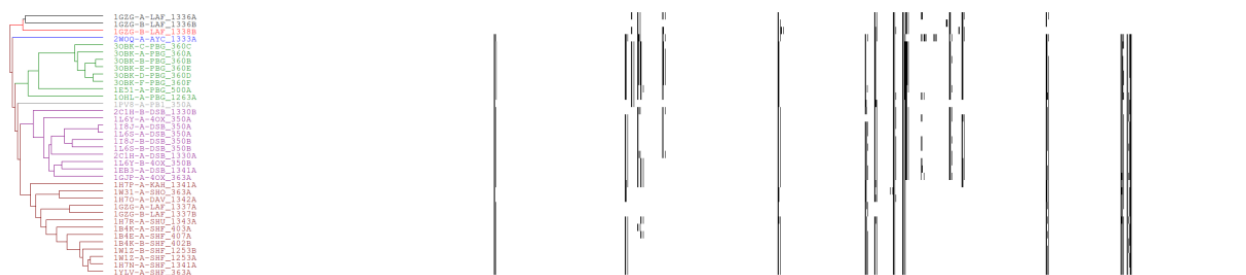


Figura 12 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de DAAD em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.16 – Dihidropteroato sintase (DHPS)

Tabela 16 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DHPS

Compostos estudados - DHPS	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,31	1,797	0,063	0,669	< 0
Fri-02	4,85	1,381	0,313	0,519	< 0
Fri-03	4,85	1,381	0,313	0,519	< 0
Fri-04	4,17	1,277	0,063	0,705	< 0
Fri-05	4	0,628	0,063	0,746	< 0
Fri-06	1,03	0,413	0,000	1,000	< 0
Fri-07	4,42	1,476	0,188	0,640	< 0
Fri-08	4,54	1,822	0,188	0,605	< 0
Fri-09	4,12	1,289	0,063	0,716	< 0
Fri-10	1,65	1,138	0,000	0,998	< 0
Fri-11	3,31	0,592	0,000	0,908	< 0
Fri-12	4,04	0,965	0,063	0,739	< 0
Fri-13	3,55	0,81	0,063	0,856	< 0
Fri-14	3,66	1,018	0,063	0,831	< 0
Lup-01	4,01	1,05	0,063	0,745	< 0
Lup-02	3,59	0,718	0,063	0,844	< 0
Lup-03	3,59	0,718	0,063	0,844	< 0
Lup-04	4,14	1,476	0,063	0,709	< 0
Lup-05	3,96	0,733	0,063	0,759	< 0
Lup-06	3,44	0,502	0,000	0,882	< 0
Lup-07	3,88	0,568	0,063	0,781	< 0
Lup-08	4,93	2,186	0,375	0,499	< 0
Lup-09	3,67	0,819	0,063	0,829	< 0
Lup-10	3,88	1,135	0,063	0,781	< 0
Lup-11	2,58	0,562	0,000	0,984	< 0
Lup-12	4,03	1,503	0,063	0,739	< 0
Lup-13	3,93	0,995	0,063	0,771	< 0
Lup-14	3,39	0,649	0,000	0,887	< 0
Fri-15	3,74	0,98	0,063	0,815	< 0
Fri-16	3,21	0,79	0,000	0,922	< 0
Fri-17	4,20	1,29	0,063	0,700	< 0
Fri-18	2,90	0,58	0,000	0,957	< 0
Fri-19	2,94	0,76	0,000	0,954	< 0
Fri-20	3,76	0,76	0,063	0,812	< 0
Epi-01	5,02	0,61	0,375	0,479	< 0
Dapsone	4,31	0,467			
680*	5,46	1,061			
HH2*	8,66	1,004			
PAB*	3,48	0,386			
PT1*	7,16	0,582			
Sulfacytine	5,93	0,827			
Sulfadiazine	4,89	0,513			
Sulfadoxine	5,87	0,836			
Sulfamerazine	4,67	0,574			
SulfameTazine	6,03	0,8			
SulfameTizole	4,65	0,682			
Sulfametoxazole	5,34	0,86			
SulfametoPIrazine	5,87	0,536			
SulfaPIridine	5,64	0,733			

Compostos estudados - DHPS	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Sulfisoxazole	4,41	0,494			
XHP*	6,03	1,214			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 13 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de DHPS em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.17 – Dihidrofolato Redutase (DHRED)

Tabela 17 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DHRED

Compostos estudados - DHRED	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	3,50	0,72	0,000	0,976	< 0
Fri-02	3,86	0,70	0,000	0,954	< 0
Fri-03	3,86	0,70	0,000	0,954	< 0
Fri-04	5,23	1,27	0,018	0,730	< 0
Fri-05	4,37	0,67	0,000	0,882	< 0
Fri-06	5,12	0,75	0,000	0,758	< 0
Fri-07	4,63	0,80	0,000	0,844	< 0
Fri-08	5,48	0,92	0,071	0,670	< 0
Fri-09	5,19	1,27	0,000	0,741	< 0
Fri-10	2,90	0,55	0,000	0,996	< 0
Fri-11	3,49	0,76	0,000	0,978	< 0
Fri-12	4,19	0,60	0,000	0,909	< 0
Fri-13	3,87	0,66	0,000	0,952	< 0
Fri-14	3,00	0,59	0,000	0,996	< 0

Compostos estudados - DHRED	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Lup-01	3,76	0,77	0,000	0,960	< 0
Lup-02	5,37	1,32	0,036	0,694	< 0
Lup-03	5,37	1,32	0,036	0,694	< 0
Lup-04	3,99	0,79	0,000	0,935	< 0
Lup-05	5,97	1,22	0,143	0,546	< 0
Lup-06	5,77	0,78	0,125	0,605	< 0
Lup-07	4,80	0,87	0,000	0,813	< 0
Lup-08	5,24	0,74	0,018	0,729	< 0
Lup-09	3,59	0,58	0,000	0,972	< 0
Lup-10	3,98	0,57	0,000	0,938	< 0
Lup-11	3,77	0,63	0,000	0,960	< 0
Lup-12	4,73	0,72	0,000	0,825	< 0
Lup-13	4,64	0,88	0,000	0,839	< 0
Lup-14	3,97	0,63	0,000	0,941	< 0
Fri-15	4,18	0,55	0,000	0,912	< 0
Fri-16	3,78	0,60	0,000	0,960	< 0
Fri-17	2,87	0,41	0,000	0,996	< 0
Fri-18	4,64	0,95	0,000	0,840	< 0
Fri-19	4,94	1,19	0,000	0,792	< 0
Fri-20	3,98	0,59	0,000	0,939	< 0
Epi-01	6,81	0,48	0,250	0,383	< 0
Pra-01	4,12	0,68	0,000	0,919	< 0
5-p-Tolilsulfanil-quinazolina-2,4-diamina	5,75	0,31			
6-2-Fenilsulfanil-etil-pteridina-2,4-diamina	8,30	0,72			
6,7-Difenil-pteridina-2,4-diamina	5,21	0,47			
6-m-Tolil-pteridina-2,4,7-triamina	5,40	0,43			
6-Fenilsulfanilmetil-pteridina-2,4-diamina	6,68	0,51			
8-2,3,4-trimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	8,17	0,85			
8-2,4,5-trimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	7,21	0,67			
8-2,4,6-trimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	7,83	0,60			
8-2,4-dimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	7,40	0,94			
8-2,5-dimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	8,55	0,70			
8-2,6-Dicloro-fenil-9H-purina-2,6-diamina	5,89	0,84			
8-3,4,5-trimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	8,48	0,88			
8-3,4-diclorofenil-9H-purina-2,6-diamina	5,37	0,38			
8-3,4-dimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	9,07	0,97			
8-3,5-dimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	8,10	0,68			
8-benzil-9H-purina-2,6-diamina	8,39	0,80			
8-PIridin-4-il-9H-purina-2,6-diamina	7,14	0,53			
Aminopterin	9,21	0,66			
CB-3717	10,16	0,75			
Edatrexato	8,45	0,56			
Metotrexato	9,19	0,50			
PDDF	9,26	0,62			
Piritrexim	8,11	0,74			
Premetrexed	10,71	0,80			
21V*	10,70	2,19			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 14 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de DHRED em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.18 – DNA (citossina-5) metiltransferase (DNAC5M)

Tabela 18 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DNAC5M

Compostos - DNAC5M	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,26	0,86	0,050	0,787	< 0
Fri-02	3,18	0,601	0,000	0,963	< 0
Fri-03	3,18	0,601	0,000	0,963	< 0
Fri-04	4,48	1,602	0,150	0,736	< 0
Fri-05	3,3	0,559	0,000	0,956	< 0
Fri-06	3,21	0,342	0,000	0,962	< 0
Fri-07	3,18	0,449	0,000	0,963	< 0
Fri-08	4,51	1,1	0,150	0,729	< 0
Fri-09	3,56	0,669	0,050	0,929	< 0
Fri-10	3,4	1,128	0,000	0,947	< 0
Fri-11	3,18	0,639	0,000	0,963	< 0
Fri-12	3,98	0,89	0,050	0,862	< 0
Fri-13	3,91	0,266	0,050	0,872	< 0
Fri-14	3,83	0,583	0,050	0,884	< 0
Lup-01	3,95	1,081	0,050	0,868	< 0
Lup-02	2,66	0,782	0,000	0,989	< 0
Lup-03	2,66	0,782	0,000	0,989	< 0
Lup-04	2,46	0,192	0,000	0,993	< 0
Lup-05	3,79	0,457	0,050	0,890	< 0
Lup-06	3,56	0,768	0,050	0,929	< 0
Lup-07	3,37	0,697	0,000	0,951	< 0
Lup-08	3,71	0,38	0,050	0,909	< 0
Lup-09	2,88	0,41	0,000	0,984	< 0
Lup-10	2,79	0,614	0,000	0,984	< 0
Lup-11	3,87	0,965	0,050	0,879	< 0
Lup-12	2,07	0,315	0,000	0,999	< 0
Lup-13	2,42	0,578	0,000	0,994	< 0

Compostos - DNAC5M	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Lup-14	3,15	0,201	0,000	0,967	< 0
Fri-15	3,86	0,75	0,050	0,881	< 0
Fri-16	3,98	1,52	0,050	0,862	< 0
Fri-17	4,80	1,46	0,150	0,653	< 0
Fri-18	2,65	1,45	0,000	0,989	< 0
Fri-19	2,58	0,82	0,000	0,991	< 0
Fri-20	3,35	0,86	0,000	0,953	< 0
Epi-01	5,82	0,74	0,350	0,400	< 0
Azacididine	5,98	0,795			
Curcumin	6,7	1,591			
Decitabine	4,42	0,195			
NSC-106084	7,33	0,796			
NSC-137546	4,92	0,538			
NSC-138419	6,63	0,621			
NSC-154957	6,29	0,737			
NSC-158324	6,64	0,517			
NSC-319745	7,22	0,782			
NSC-345763	6,45	0,379			
NSC-348926	5,94	0,521			
NSC-401077	6,37	0,652			
NSC-54162	5,72	0,407			
NSC-56071	3,54	0,381			
NSC-57893	5,96	0,528			
NSC-622444	5,54	0,715			
NSC-622445	7,11	0,892			
NSC-623548	6,5	0,838			
DCZ*	4,8	0,242			
HCX*	4,42	0,166			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

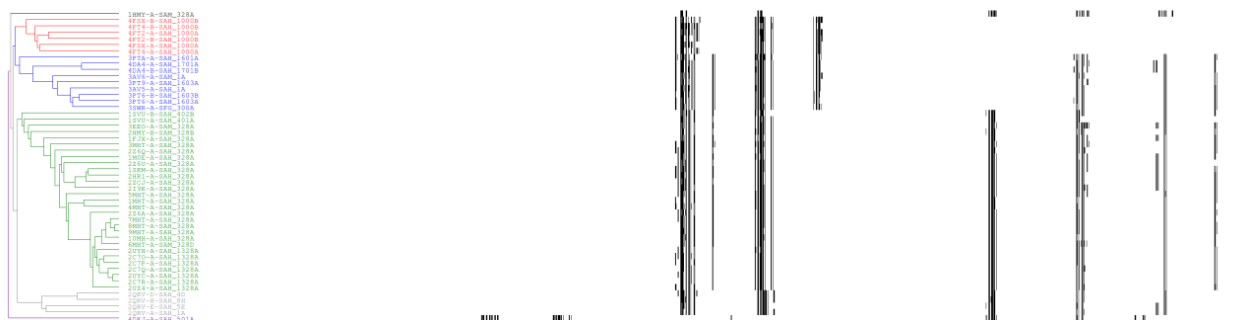


Figura 15 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de DNAC5M em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.19 – DNA polimerase (DNAPOLY)

Tabela 19 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DNAPOLY

Compostos estudados - DHRED	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	3,50	0,72	0,000	0,976	< 0
Fri-02	3,86	0,70	0,000	0,954	< 0
Fri-03	3,86	0,70	0,000	0,954	< 0
Fri-04	5,23	1,27	0,018	0,730	< 0
Fri-05	4,37	0,67	0,000	0,882	< 0
Fri-06	5,12	0,75	0,000	0,758	< 0
Fri-07	4,63	0,80	0,000	0,844	< 0
Fri-08	5,48	0,92	0,071	0,670	< 0
Fri-09	5,19	1,27	0,000	0,741	< 0
Fri-10	2,90	0,55	0,000	0,996	< 0
Fri-11	3,49	0,76	0,000	0,978	< 0
Fri-12	4,19	0,60	0,000	0,909	< 0
Fri-13	3,87	0,66	0,000	0,952	< 0
Fri-14	3,00	0,59	0,000	0,996	< 0
Lup-01	3,76	0,77	0,000	0,960	< 0
Lup-02	5,37	1,32	0,036	0,694	< 0
Lup-03	5,37	1,32	0,036	0,694	< 0
Lup-04	3,99	0,79	0,000	0,935	< 0
Lup-05	5,97	1,22	0,143	0,546	< 0
Lup-06	5,77	0,78	0,125	0,605	< 0
Lup-07	4,80	0,87	0,000	0,813	< 0
Lup-08	5,24	0,74	0,018	0,729	< 0
Lup-09	3,59	0,58	0,000	0,972	< 0
Lup-10	3,98	0,57	0,000	0,938	< 0
Lup-11	3,77	0,63	0,000	0,960	< 0
Lup-12	4,73	0,72	0,000	0,825	< 0
Lup-13	4,64	0,88	0,000	0,839	< 0
Lup-14	3,97	0,63	0,000	0,941	< 0
Fri-15	6,31	0,56	0,067	0,693	< 0
Fri-16	4,63	0,27	0,033	0,933	< 0
Fri-17	8,68	0,72	0,333	0,367	< 0
Fri-18	6,90	0,68	0,233	0,609	< 0
Fri-19	4,18	0,50	0,000	0,977	< 0
Fri-20	5,50	0,53	0,033	0,820	< 0
Epi-01	9,37	0,76	0,467	0,287	0,180
Pra-01	4,88	0,47	0,033	0,908	< 0
5-p-Tolilsulfanil-quinazolina-2,4-diamina	5,75	0,31			
6-2-Fenilsulfanil-etil-pteridina-2,4-diamina	8,30	0,72			
6,7-Difenil-pteridina-2,4-diamina	5,21	0,47			
6-m-Tolil-pteridina-2,4,7-triamina	5,40	0,43			
6-Fenilsulfanilmetil-pteridina-2,4-diamina	6,68	0,51			
8-2,3,4-trimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	8,17	0,85			
8-2,4,5-trimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	7,21	0,67			
8-2,4,6-trimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	7,83	0,60			
8-2,4-dimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	7,40	0,94			
8-2,5-dimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	8,55	0,70			
8-2,6-Dicloro-fenil-9H-purina-2,6-diamina	5,89	0,84			
8-3,4,5-trimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	8,48	0,88			

Compostos estudados - DHRED	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
8-3,4-diclorofenil-9H-purina-2,6-diamina	5,37	0,38			
8-3,4-dimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	9,07	0,97			
8-3,5-dimetoxifenil-9H-purina-2,6-diamina	8,10	0,68			
8-benzil-9H-purina-2,6-diamina	8,39	0,80			
8-Piridin-4-il-9H-purina-2,6-diamina	7,14	0,53			
Aminopterin	9,21	0,66			
CB-3717	10,16	0,75			
Edatrexato	8,45	0,56			
Metotrexato	9,19	0,50			
PDDF	9,26	0,62			
Piritrexim	8,11	0,74			
Premetrexed	10,71	0,80			
21V*	10,70	2,19			
51P*	6,42	0,51			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 16 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de DNAPOLY em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.20 – DNA Topoisomerase I (DNATOPO1) e DNA Topoisomerase II (DNATOPO2)

9.1.1.20.1 – DNA Topoisomerase I (DNATOPO1)

Não foi possível identificar qualquer distinção no perfil dos contatos dos pares ligante-alvos avaliados. Devido a pequena quantidade de arquivos cristalográficos, todos os arquivos disponíveis foram avaliados.



Figura 17 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de DNATOPO1 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.20.2 – DNA Topoisomerase II (DNATOPO2)

Tabela 20 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de DNATOPO2

Compostos estudados (DNATOPO2)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	7,65	4,42	0,667	0,519	0,148
Fri-02	6,22	3,39	0,286	0,727	< 0
Fri-03	6,22	3,39	0,286	0,727	< 0
Fri-04	7,03	0,79	0,619	0,614	0,005
Fri-05	7,75	3,16	0,667	0,503	0,164
Fri-06	4,87	a	0,190	0,887	< 0
Fri-07	2,99	a	0,048	0,995	< 0
Fri-08	5,13	2,96	0,238	0,868	< 0
Fri-09	6,16	3,11	0,286	0,739	< 0
Fri-10	5,45	3,13	0,238	0,825	< 0
Fri-11	8,64	4,35	0,810	0,394	0,416
Fri-12	7,40	4,77	0,619	0,555	0,064
Fri-13	7,55	2,64	0,667	0,540	0,127
Fri-14	6,83	a	0,619	0,639	< 0
Lup-01	6,41	a	0,476	0,704	< 0
Lup-02	6,48	3,17	0,524	0,692	< 0
Lup-03	6,48	3,17	0,524	0,692	< 0
Lup-04	7,35	4,22	0,619	0,560	0,059
Lup-05	9,90	a	0,952	0,253	0,699
Lup-06	7,57	2,11	0,667	0,537	0,13
Lup-07	8,76	a	0,810	0,380	0,43
Lup-08	11,33	5,54	0,952	0,141	0,811
Lup-09	6,96	1,92	0,619	0,626	< 0
Lup-10	6,06	1,93	0,286	0,753	< 0
Lup-11	8,87	4,26	0,810	0,368	0,441
Lup-12	7,63	2,81	0,667	0,523	0,143
Lup-13	7,34	3,85	0,619	0,563	0,056
Lup-14	8,15	2,24	0,810	0,456	0,354
Fri-15	3,02	1,01	0,045	0,995	< 0
Fri-16	8,82	5,55	0,818	0,371	0,447
Fri-17	7,86	0,00	0,727	0,489	0,239
Fri-18	4,45	0,88	0,045	0,922	< 0
Fri-19	8,66	5,81	0,818	0,392	0,427
Fri-20	8,63	3,35	0,818	0,393	0,425
Epi-01	6,98	1,03	0,591	0,621	< 0
Pra-01	8,68	0,00	0,818	0,388	0,430
Amifloxacina	7,48	1,73			
Demetil Zeilasterona	4,99	1,71			
Dexrazoxana	7,85	1,05			
Elipticina	6,74	0,71			
Etoposideo	8,04	2,31			
Fleroxacina	6,33	0,72			
Genisteina	7,84	1,40			
ICRF-154	11,34	2,17			
ICRF-193	6,51	0,67			
Levofloxacina	6,35	0,84			
Novobiocina	4,74	1,48			

Compostos estudados (DNATOPO2)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Ofloxacina	6,35	0,84			
Olean-12-en-3beta-15alfa-diol (#)	9,24	6,21			
Pefloxacina	6,46	1,67			
Podofilotoxina	8,91	2,88			
Ro-23-9424	4,79	a			
Rosoxacina	5,84	0,88			
Teniposideo	8,92	4,33			
Topostatina	0,02	a			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada no material adicional.)

a – Incerteza não calculada devido a obtenção de apenas 2 resultados válidos de índice de afinidade para o par ligante-alvo.

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX.

Pa - probabilidade de ser ativo. Pi - probabilidade de ser inativo.

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança).

(#) - Triterpeno pentacíclico ativo ao alvo em processo de estudo (fase clínica) (Wada, 2001).



Figura 18 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de DNATOPO2 em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.21 – Mitochondrial Dihidroororato desidrogenase (DOM)

Tabela 21 – Resultados obtidos no estudo de ancoragem molecular para o alvo DOM

Compostos - DOM	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Lup-01	0,31	0,00	0,000	0,997	0,000
Lup-02	0,51	0,00	0,000	0,994	0,000
Lup-03	0,51	0,00	0,000	0,994	0,000
Lup-05	0,09	0,00	0,000	0,998	0,000
Lup-06	0,77	0,00	0,000	0,987	0,000
Lup-11	2,80	0,00	0,053	0,939	0,000
Lup-12	2,28	0,00	0,053	0,963	0,000
Lup-13	0,70	0,00	0,000	0,991	0,000
Lup-14	0,91	0,00	0,000	0,985	0,000
Epi-01	5,50	0,85	0,316	0,628	< 0
1,4-Naftoquinona	6,40	0,71			
Artemisinin	4,00	0,69			
Atovaquona	9,32	1,14			
Cianida	3,39	0,12			

Compostos - DOM	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
FK778	6,41	0,36			
HR325	6,54	0,31			
Isoxazol	1,66	0,74			
Juglon	6,79	0,61			
Leflunomida	6,26	0,29			
LY214352	5,15	0,53			
N-Bifenil-4-il-2-ciano-3-hidroxitil-2-enamida	6,34	0,49			
Orotato	4,67	0,34			
Plumbagin	7,19	0,85			
Redoxal	8,27	0,80			
RS-61980	5,61	0,34			
Teriflunomida	5,61	0,34			
Triazine	4,61	0,46			
Vidofludimus	5,99	0,76			
DHB*	6,50	0,38			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

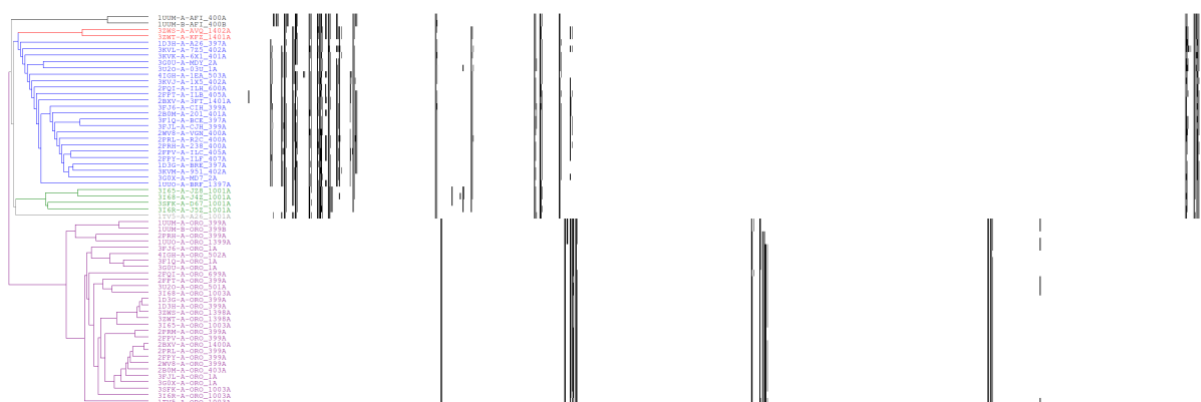


Figura 19 - Diagrama HCA dos contatos dos arquivos pdb de estruturas cristalográficas de DOM.

9.1.1.22 – Glutamato desidrogenase (GD)

Tabela 22 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de GD

Compostos estudados - GD	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	6,18	0,71	0,667	0,271	0,396
Fri-02	4,30	0,41	0,667	0,723	< 0

Compostos estudados - GD	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-03	4,30	0,41	0,667	0,723	< 0
Fri-04	3,83	0,50	0,000	0,834	< 0
Fri-05	5,33	0,56	0,667	0,453	0,213
Fri-06	4,70	0,87	0,667	0,616	0,051
Fri-07	6,29	0,97	0,667	0,255	0,411
Fri-08	6,20	0,87	0,667	0,269	0,398
Fri-09	5,11	0,84	0,667	0,504	0,163
Fri-10	3,53	0,74	0,000	0,896	< 0
Fri-11	4,84	0,59	0,667	0,571	0,096
Fri-12	5,86	0,70	0,667	0,340	0,327
Fri-13	4,35	0,46	0,667	0,706	< 0
Fri-14	5,77	0,67	0,667	0,358	0,308
Lup-01	5,53	0,96	0,667	0,407	0,260
Lup-02	5,71	0,76	0,667	0,371	0,296
Lup-03	5,71	0,76	0,667	0,371	0,296
Lup-04	6,03	1,16	0,667	0,307	0,360
Lup-05	4,01	0,41	0,000	0,793	< 0
Lup-06	6,45	1,32	0,667	0,234	0,433
Lup-07	4,55	0,42	0,667	0,662	0,005
Lup-08	6,23	1,25	0,667	0,264	0,403
Lup-09	3,48	0,37	0,000	0,905	< 0
Lup-10	5,02	0,84	0,667	0,519	0,147
Lup-11	5,27	0,81	0,667	0,466	0,201
Lup-12	3,82	0,76	0,000	0,839	< 0
Lup-13	5,13	0,60	0,667	0,501	0,166
Lup-14	4,63	0,63	0,667	0,642	0,025
Fri-15	5,70	0,57	0,667	0,373	0,294
Fri-16	6,03	0,78	0,667	0,308	0,359
Fri-17	4,21	0,36	0,667	0,751	< 0
Fri-18	5,63	0,72	0,667	0,387	0,28
Fri-19	6,38	0,84	0,667	0,245	0,422
Fri-20	5,50	0,76	0,667	0,413	0,254
Epi-01	5,50	0,79	0,667	0,413	0,254
Pra-01	4,29	0,48	0,667	0,725	< 0
Hexaclorofeno	4,20	0,32			
AKG*	4,11	0,31			
NAI*	8,89	0,59			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 20 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de GD em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.23 – Glutathione S-transferase (GST)

Tabela 23 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de GST

Compostos estudados (GST)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,69	0,51	0,458	0,698	< 0
Fri-02	3,87	0,65	0,125	0,905	< 0
Fri-03	3,87	0,65	0,125	0,905	< 0
Fri-04	5,16	1,11	0,542	0,586	< 0
Fri-05	4,53	0,98	0,417	0,746	< 0
Fri-06	4,57	1,00	0,417	0,733	< 0
Fri-07	3,91	0,45	0,125	0,891	< 0
Fri-08	3,37	0,47	0,083	0,965	< 0
Fri-09	5,92	0,87	0,708	0,403	0,305
Fri-10	2,73	0,48	0,000	0,995	< 0
Fri-11	4,24	0,73	0,208	0,812	< 0
Fri-12	5,76	0,79	0,667	0,438	0,229
Fri-13	6,26	0,95	0,792	0,317	0,475
Fri-14	5,16	1,18	0,542	0,586	< 0
Lup-01	3,96	0,72	0,167	0,885	< 0
Lup-02	4,55	0,65	0,417	0,740	< 0
Lup-03	4,55	0,65	0,417	0,740	< 0
Lup-04	3,97	0,86	0,167	0,884	< 0
Lup-05	5,07	0,74	0,500	0,619	< 0
Lup-06	3,09	0,44	0,042	0,983	< 0
Lup-07	4,92	0,83	0,500	0,649	< 0
Lup-08	3,30	0,62	0,042	0,967	< 0
Lup-09	3,67	0,45	0,083	0,937	< 0
Lup-10	4,65	0,54	0,458	0,711	< 0
Lup-11	5,92	0,89	0,708	0,403	0,305
Lup-12	3,70	0,48	0,083	0,935	< 0
Lup-13	4,13	0,67	0,208	0,844	< 0
Lup-14	4,54	0,53	0,417	0,742	< 0
Fri-15	3,84	0,92	0,125	0,907	< 0
Fri-16	4,35	0,89	0,208	0,790	< 0
Fri-17	4,24	0,71	0,208	0,811	< 0
Fri-18	4,15	0,52	0,208	0,840	< 0
Fri-19	3,75	0,62	0,125	0,926	< 0
Fri-20	5,24	0,89	0,542	0,568	< 0

Compostos estudados (GST)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Epi-01	5,10	0,35	0,500	0,606	< 0
Pra-01	4,85	0,57	0,500	0,665	< 0
Praziquantel	4,45	0,23			
2C2*	3,92	0,35			
9PQ*	7,17	0,96			
AKR*	3,36	0,18			
AP2*	7,77	0,61			
ASC*	5,10	0,57			
ASD*	4,09	0,47			
BE2*	3,73	0,34			
BEZ*	3,07	0,25			
BSP*	4,59	0,57			
C01*	7,16	0,65			
CBD*	7,56	0,78			
CBL*	6,02	0,31			
DTL*	5,99	0,43			
EAA*	4,51	0,43			
ETX*	4,43	0,49			
FRU*	4,44	0,38			
HPX*	5,53	0,54			
LVJ*	5,75	0,62			
M4M*	7,19	0,70			
PZQ*	4,45	0,23			
SAS*	5,83	0,39			
TOH*	5,38	0,36			
TOM*	4,77	0,38			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

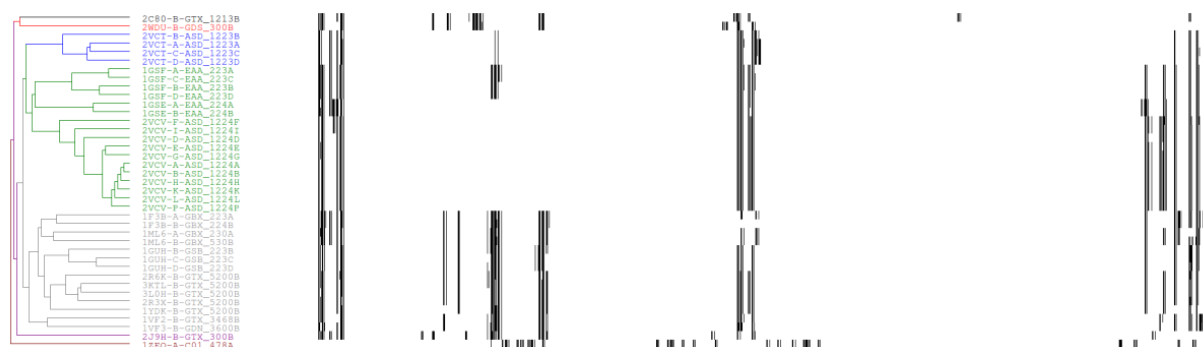


Figura 21 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de GST em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.24 – HIV-1 integrase (HIVINTEG)

Tabela 24 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de HIVINTEG

Compostos estudados (HIVINTEG)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,16	0,66	0,176	0,869	< 0
Fri-02	6,30	0,67	0,706	0,314	0,391
Fri-03	6,30	0,67	0,706	0,314	0,391
Fri-04	3,51	0,42	0,059	0,958	< 0
Fri-05	4,78	0,45	0,294	0,710	< 0
Fri-06	3,13	0,62	0,000	0,981	< 0
Fri-07	3,17	0,28	0,000	0,979	< 0
Fri-08	3,71	0,41	0,059	0,934	< 0
Fri-09	3,35	0,20	0,000	0,972	< 0
Fri-10	1,57	0,23	0,000	1,000	< 0
Fri-11	4,16	0,41	0,176	0,869	< 0
Fri-12	3,79	0,47	0,059	0,925	< 0
Fri-13	4,15	0,31	0,176	0,873	< 0
Fri-14	4,04	0,38	0,059	0,888	< 0
Lup-01	4,71	0,65	0,294	0,723	< 0
Lup-02	4,98	0,77	0,353	0,66	< 0
Lup-03	4,98	0,77	0,353	0,66	< 0
Lup-04	3,41	0,41	0,000	0,965	< 0
Lup-05	4,69	0,49	0,294	0,727	< 0
Lup-06	3,41	0,32	0,000	0,965	< 0
Lup-07	4,76	0,80	0,294	0,715	< 0
Lup-08	4,87	0,92	0,294	0,690	< 0
Lup-09	4,28	0,44	0,176	0,839	< 0
Lup-10	3,70	0,29	0,059	0,934	< 0
Lup-11	4,20	0,39	0,176	0,864	< 0
Lup-12	4,36	0,47	0,176	0,825	< 0
Lup-13	4,2	0,61	0,176	0,864	< 0
Lup-14	5,19	0,48	0,353	0,605	< 0
Fri-15	3,37	0,32	0,000	0,971	< 0
Fri-16	3,66	0,38	0,042	0,942	< 0
Fri-17	3,02	0,42	0,000	0,987	< 0
Fri-18	6,42	0,65	0,500	0,285	0,215
Fri-19	3,71	0,39	0,042	0,934	< 0
Fri-20	4,61	0,58	0,167	0,755	< 0
Epi-01	5,32	0,53	0,250	0,575	< 0
Pra-01	5,39	0,79	0,250	0,556	< 0
Raltegravir	4,12	0,44			
Dolutegravir	6,12	0,47			
Elvitegravir	4,88	0,56			
L-708,906	7,07	0,44			
Purpurin	4,68	0,42			
Quinalizarin	5,74	0,55			
Raltegravir	4,12	0,44			
V-165 ^(#)	3,41	0,39			
CBJ*	7,35	0,71			
CD9*	4,57	0,26			
CDQ*	6,75	0,47			
HEZ*	5,75	0,45			

Compostos estudados (HIVINTEG)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
IMV*	7,29	0,45			
LF0*	6,29	0,51			
TQ2*	6,57	0,52			
ZT2*	5,92	0,44			
ZT4*	5,42	0,29			
BE3*	10,74	0,97			
BE4*	11,54	1,57			
BE5*	11,95	1,48			
BE6*	11,36	1,24			
BEB*	10,27	1,02			
BED*	9,32	6,67			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surflex

(#) – Composto piranodipirimidina (De Clercq, 2004)

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

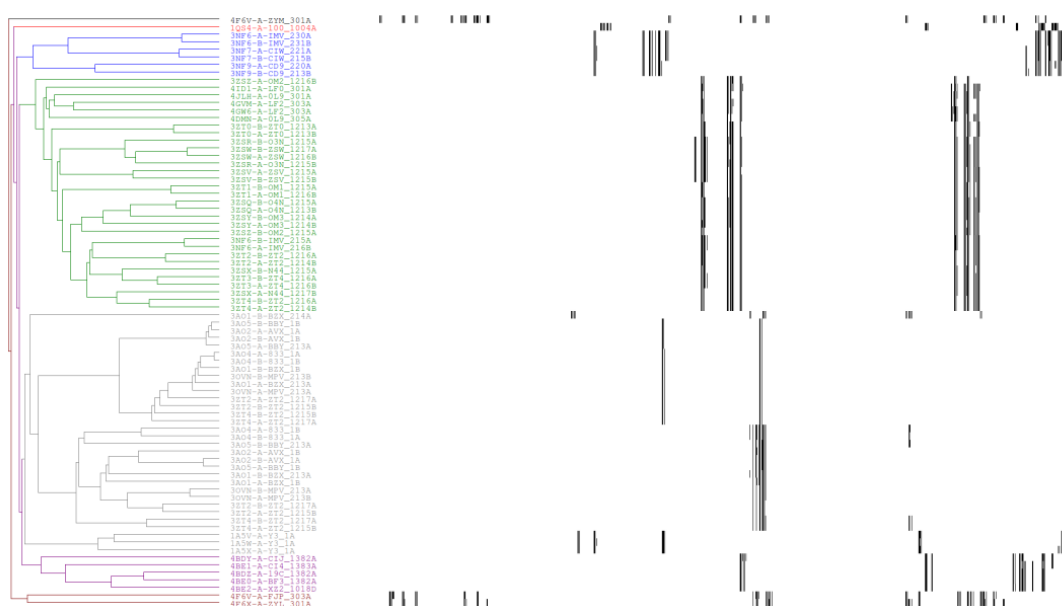


Figura 22 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de HIVINTEG em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.25 – HIV-1 protease (HIVPROTE)

Tabela 25 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de HIVPROTE

Compostos estudados (HIVPROTE)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	6,16	0,74	0,093	0,888	< 0
Fri-02	6,38	0,80	0,111	0,872	< 0
Fri-03	6,38	0,80	0,111	0,872	< 0
Fri-04	7,25	0,56	0,13	0,778	< 0
Fri-05	11,84	0,85	0,537	0,219	0,318
Fri-06	8,25	0,73	0,241	0,645	< 0
Fri-07	6,04	0,49	0,074	0,899	< 0
Fri-08	5,48	0,46	0,019	0,949	< 0
Fri-09	6,56	0,64	0,111	0,851	< 0
Fri-10	4,62	0,57	0,000	0,982	< 0
Fri-11	9,12	1,11	0,315	0,524	< 0
Fri-12	7,53	0,55	0,167	0,736	< 0
Fri-13	10,89	0,94	0,426	0,308	0,118
Fri-14	5,34	0,37	0,019	0,957	< 0
Lup-01	8,99	0,53	0,315	0,539	< 0
Lup-02	4,97	0,82	0,000	0,973	< 0
Lup-03	4,97	0,82	0,000	0,973	< 0
Lup-04	7,63	0,86	0,167	0,725	< 0
Lup-05	6,81	0,74	0,111	0,826	< 0
Lup-06	7,10	0,81	0,13	0,797	< 0
Lup-07	6,15	0,62	0,093	0,89	< 0
Lup-08	4,81	0,51	0,000	0,976	< 0
Lup-09	5,37	0,47	0,019	0,954	< 0
Lup-10	9,47	0,99	0,333	0,478	< 0
Lup-11	10,99	0,92	0,426	0,295	0,131
Lup-12	11,22	0,93	0,463	0,275	0,188
Lup-13	8,23	0,97	0,241	0,647	< 0
Lup-14	10,77	1,06	0,426	0,316	0,11
Fri-15	7,63	0,77	0,167	0,727	< 0
Fri-16	4,98	0,65	0,000	0,972	< 0
Fri-17	6,62	0,56	0,111	0,846	< 0
Fri-18	4,23	0,60	0,000	0,989	< 0
Fri-19	4,31	0,67	0,000	0,988	< 0
Fri-20	8,68	0,61	0,296	0,581	< 0
Epi-01	7,43	0,65	0,130	0,750	< 0
Pra-01	6,74	1,20	0,111	0,835	< 0
Misoprostol	18,17	1,45			
06B*	6,37	0,46			
0TQ*	11,13	1,00			
1F1*	6,07	0,51			
27B*	6,82	0,59			
2FX*	5,77	0,26			
3TL*	18,22	1,52			
4DX*	5,33	0,37			
5AH*	9,23	0,95			
9Y9*	13,55	0,91			
BE3*	12,84	1,35			

Compostos estudados (HIVPROTE)	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
BE4*	21,77	2,10			
BE5*	14,62	1,67			
BE6*	15,37	1,74			
BEB*	22,03	1,64			
BED*	12,07	1,27			
BH0*	11,60	0,97			
CXD*	7,74	0,74			
EFZ*	10,7	0,94			
EUR*	8,63	0,82			
HII*	13,11	0,87			
HV1*	11,87	1,31			
IMI*	15,39	1,46			
INU*	11,36	0,92			
IOP*	8,85	0,88			
IVA*	7,87	0,57			
JE2*	12,76	1,12			
K54*	12,39	1,38			
K57*	13,28	1,28			
L27*	13,57	1,25			
LGZ*	10,26	0,87			
NM1*	12,68	1,36			
NVP*	7,88	0,81			
OIS*	8,58	0,80			
PGR*	5,85	0,44			
PI9*	7,86	0,55			
QNC*	5,76	0,55			
RIT*	12,86	1,26			
017*	10,64	1,08			
190*	13,46	1,39			
216*	9,90	1,06			
385*	18,14	1,47			
478*	11,49	0,87			
SRT*	7,46	0,62			
TAR*	7,46	0,62			
TPV*	16,26	1,23			
U01*	8,61	1,05			
U02*	15,09	1,39			
UNI*	10,69	0,91			
VAC*	14,70	1,81			
WHU*	11,09	1,00			
ZZE*	11,64	1,05			
031*	17,65	1,63			
076*	18,08	1,36			
002*	15,62	1,62			
006*	10,25	0,98			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

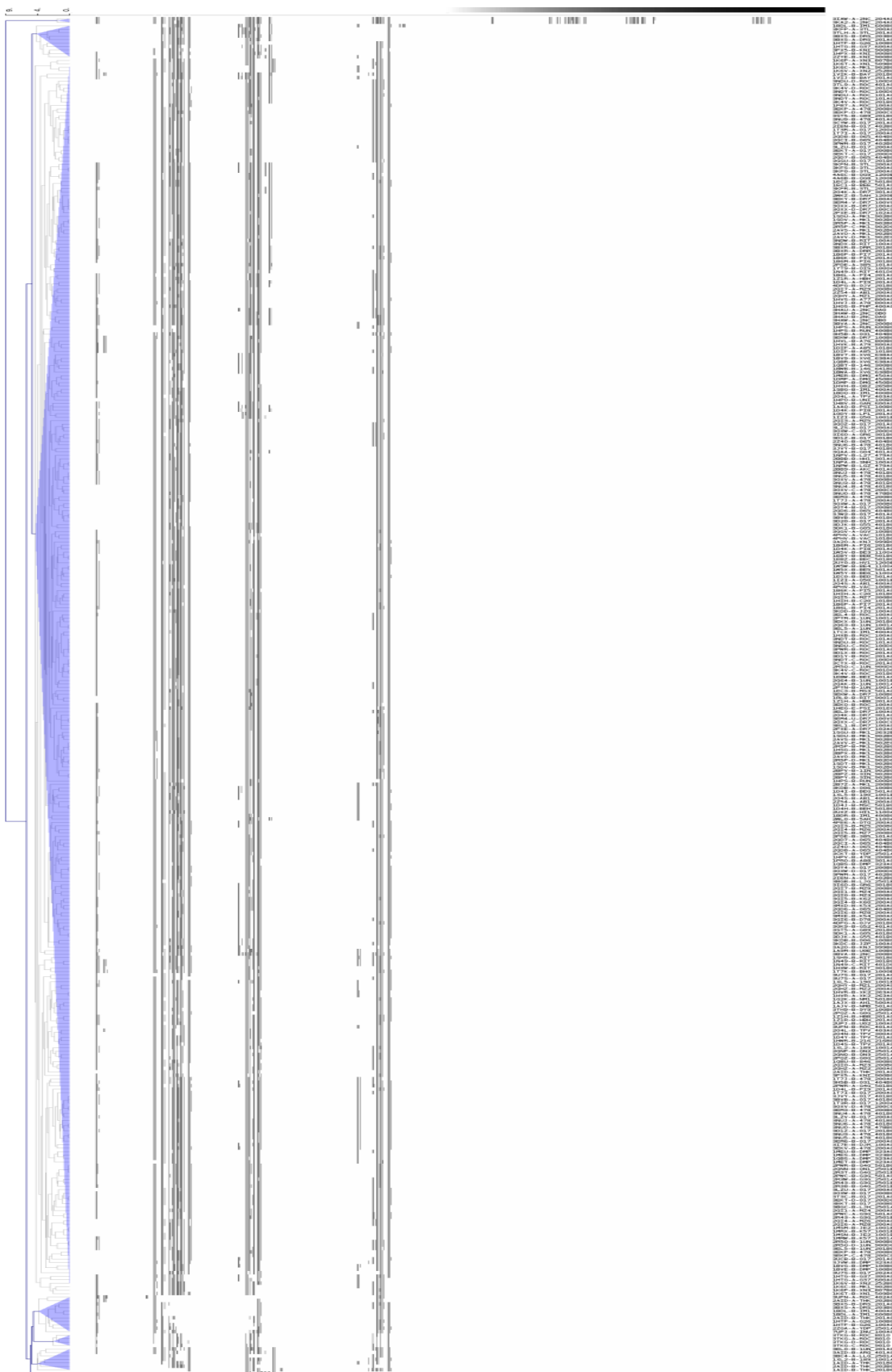


Figura 23 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de HIVPROTE em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.26 – HIV transcriptase reversa (HIVRTRANS)

Tabela 26 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de HIVRTRANS

Compostos estudados - HIVRTRANS	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Lup-06	2,74	0,00	0,000	0,965	< 0
Lup-14	0,19	0,00	0,000	0,998	< 0
Epi-01	5,31	0,46	0,172	0,575	< 0
Foscarnet	4,75	0,41			
Stavudine	6,05	0,46			
Tenofovir	7,33	0,33			
Zalcitabine	5,25	0,26			
29T*	10,24	0,82			
65B*	7,90	0,97			
914*	8,22	0,74			
DTP*	7,67	0,92			
HBV*	4,53	0,31			
KBT*	8,39	0,96			
KR1*	7,96	1,30			
KRP*	7,58	1,01			
KRV*	7,59	0,51			
M14*	6,46	0,54			
M22*	9,15	1,01			
MLA*	3,51	0,34			
MRX*	6,81	0,78			
NVE*	10,91	1,44			
NVP*	6,02	0,63			
P4Y*	7,15	0,68			
R8D*	7,82	0,54			
R8E*	7,79	0,58			
RT3*	5,43	0,50			
RT7*	5,20	0,82			
SUC*	5,90	0,63			
T27*	5,78	1,14			
TB9*	6,27	0,75			
TBO*	7,16	1,47			
URT*	7,17	0,40			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* Surfex

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)

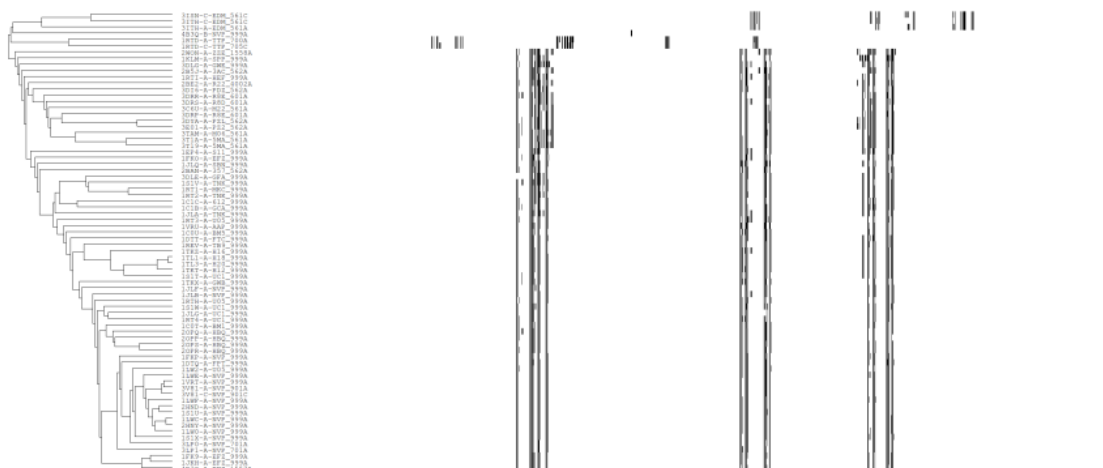


Figura 24 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de HIVRTRANS em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.27 – Ribonucleosídio Difosfato redutase (RNDR)

Tabela 27 – Relação de compostos ativos avaliados no estudo de ancoragem molecular de RNDR

Compostos - RNDR	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	2,71	0,51	0,000	0,996	< 0
Fri-02	3,81	1,25	0,048	0,939	< 0
Fri-03	3,81	1,25	0,048	0,939	< 0
Fri-04	3,29	0,78	0,000	0,982	< 0
Fri-05	5,85	1,31	0,238	0,497	< 0
Fri-06	5,67	0,87	0,143	0,538	< 0
Fri-07	6,07	1,02	0,333	0,432	< 0
Fri-08	4,23	1,17	0,048	0,871	< 0
Fri-09	5,57	1,23	0,143	0,561	< 0
Fri-10	3,84	0,79	0,048	0,935	< 0
Fri-11	5,25	0,94	0,095	0,630	< 0
Fri-12	5,37	0,88	0,143	0,609	< 0
Fri-13	5,92	1,16	0,333	0,477	< 0
Fri-14	5,08	1,16	0,095	0,670	< 0
Lup-01	4,47	0,94	0,095	0,822	< 0
Lup-02	4,56	0,96	0,095	0,800	< 0
Lup-03	4,56	0,96	0,095	0,800	< 0
Lup-04	4,25	0,83	0,048	0,867	< 0
Lup-05	3,99	0,54	0,048	0,905	< 0
Lup-06	4,98	0,84	0,095	0,699	< 0
Lup-07	3,92	0,54	0,048	0,919	< 0
Lup-08	4,53	1,05	0,095	0,807	< 0
Lup-09	4,82	0,77	0,095	0,733	< 0

Compostos - RNDR	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Lup-10	5,20	0,80	0,095	0,639	< 0
Lup-11	3,06	0,60	0,000	0,989	< 0
Lup-12	3,63	0,72	0,048	0,960	< 0
Lup-13	3,21	0,58	0,000	0,987	< 0
Lup-14	5,96	0,84	0,333	0,466	< 0
Fri-15	3,66	0,45	0,048	0,957	< 0
Fri-16	3,87	0,47	0,048	0,930	< 0
Fri-17	3,12	0,78	0,000	0,989	< 0
Fri-18	5,17	0,82	0,095	0,647	< 0
Fri-19	4,85	0,79	0,095	0,732	< 0
Fri-20	3,64	0,55	0,048	0,957	< 0
Epi-01	5,26	0,55	0,095	0,631	< 0
Pra-01	3,93	0,53	0,048	0,920	< 0
Pentostatina	5,86	0,42			
1DA*	7,25	0,63			
3D1*	6,52	0,51			
9DI*	5,75	0,45			
CFE*	4,38	0,19			
DCF*	5,86	0,42			
EH9*	8,36	0,64			
ES4*	3,41	0,25			
FR2*	6,43	0,54			
FR3*	7,46	0,62			
FR4*	7,95	0,41			
FR5*	7,82	0,51			
FR6*	6,21	0,28			
FR7*	5,32	0,37			
FR8*	8,13	0,57			
FR9*	9,50	0,65			
FRC*	6,97	0,41			
FRK*	5,81	0,38			
FRL*	6,16	0,43			
HPR*	6,16	0,38			
MCF*	6,49	0,39			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 25 – Diagrama HCA dos *fingerprints de contato* gerados para as estruturas de RNDR em interação com estruturas químicas de substâncias ativas.

9.1.1.28 – Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

Tabela 28 – Resultados obtidos no estudo de ancoragem molecular para o alvo TNF- α

Compostos - TNF	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,48	0,73	0,130	0,745	< 0
Fri-02	4,07	0,62	0,043	0,855	< 0
Fri-03	4,07	0,62	0,043	0,855	< 0
Fri-04	5,83	1,09	0,435	0,445	< 0
Fri-05	3,74	0,51	0,000	0,905	< 0
Fri-06	2,83	0,40	0,000	0,984	< 0
Fri-07	3,26	0,47	0,000	0,962	< 0
Fri-08	4,29	0,83	0,130	0,796	< 0
Fri-09	4,61	0,62	0,174	0,712	< 0
Fri-10	2,97	0,66	0,000	0,980	< 0
Fri-11	3,92	0,68	0,000	0,877	< 0
Fri-12	4,35	0,87	0,130	0,775	< 0
Fri-13	5,13	0,60	0,304	0,587	< 0
Fri-14	4,06	0,79	0,043	0,855	< 0
Lup-01	4,42	0,56	0,130	0,762	< 0
Lup-02	4,16	0,57	0,087	0,826	< 0
Lup-03	4,16	0,57	0,087	0,826	< 0
Lup-04	3,55	0,54	0,000	0,936	< 0
Lup-05	5,24	0,82	0,304	0,570	< 0
Lup-06	4,21	0,82	0,087	0,819	< 0
Lup-07	4,38	0,71	0,130	0,768	< 0
Lup-08	3,64	0,57	0,000	0,922	< 0
Lup-09	3,68	0,53	0,000	0,916	< 0
Lup-10	3,34	0,39	0,000	0,957	< 0
Lup-11	3,88	0,36	0,000	0,884	< 0
Lup-12	3,41	0,40	0,000	0,949	< 0
Lup-13	3,84	0,67	0,000	0,895	< 0
Lup-14	3,89	0,40	0,000	0,880	< 0
Fri-15	4,61	0,57	0,174	0,713	< 0
Fri-16	4,09	0,68	0,043	0,851	< 0
Fri-17	3,12	0,47	0,000	0,974	< 0
Fri-18	4,04	0,69	0,043	0,861	< 0
Fri-19	4,37	0,71	0,130	0,770	< 0
Fri-20	4,40	0,66	0,130	0,766	< 0

Compostos - TNF	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Epi-01	6,58	0,86	0,522	0,286	0,236
Pra-01	3,85	0,42	0,000	0,894	< 0
Celastrol	3,94	0,54			
Genz29155	4,96	0,58			
IP-751	5,48	0,79			
Lenalidomide	4,26	0,43			
Pirfenidone	4,58	0,56			
Talidomide	4,15	0,42			
283*	5,37	0,68			
403*	8,12	1,04			
440*	5,81	0,58			
50X*	8,54	1,28			
541*	9,77	1,22			
550*	11,57	1,11			
615*	7,05	0,69			
642*	6,74	0,62			
724*	7,51	1,11			
727*	6,10	1,01			
786*	7,45	1,14			
792*	9,46	0,78			
IH6*	4,83	0,46			
KGy*	7,46	0,90			
Z59*	6,36	0,71			
Z93*	8,10	0,93			
Z94*	4,99	0,48			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fator de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 26 - Diagrama HCA dos contatos dos arquivos pdb de estruturas cristalográficas de TNF-alfa

9.1.1.29 – Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)

Tabela 29 – Resultados obtidos no estudo de ancoragem molecular para o alvo VEGF

Compostos - VEGF	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
Fri-01	4,16	0,51	0,080	0,820	< 0
Fri-02	4,85	0,64	0,160	0,646	< 0
Fri-03	4,85	0,64	0,160	0,646	< 0
Fri-04	5,06	0,84	0,160	0,596	< 0
Fri-05	3,57	0,52	0,040	0,929	< 0
Fri-06	3,57	0,52	0,040	0,929	< 0
Fri-07	4,28	0,78	0,080	0,797	< 0
Fri-08	3,82	0,54	0,040	0,887	< 0
Fri-09	4,82	0,78	0,080	0,652	< 0
Fri-10	1,99	0,33	0,000	1,000	< 0
Fri-11	4,73	0,57	0,080	0,675	< 0
Fri-12	4,46	0,51	0,080	0,750	< 0
Fri-13	3,83	0,44	0,040	0,885	< 0
Fri-14	3,40	0,53	0,040	0,949	< 0
Lup-01	3,08	0,58	0,040	0,979	< 0
Lup-02	3,98	0,71	0,040	0,859	< 0
Lup-03	3,98	0,71	0,040	0,859	< 0
Lup-04	5,03	0,83	0,160	0,604	< 0
Lup-05	4,38	0,74	0,080	0,775	< 0
Lup-06	5,42	0,67	0,240	0,510	< 0
Lup-07	4,99	0,49	0,160	0,610	< 0
Lup-08	3,47	0,78	0,040	0,936	< 0
Lup-09	3,53	0,43	0,040	0,932	< 0
Lup-10	4,25	0,64	0,080	0,801	< 0
Lup-11	5,02	0,69	0,160	0,605	< 0
Lup-12	4,73	0,75	0,080	0,675	< 0
Lup-13	4,58	0,53	0,080	0,716	< 0
Lup-14	4,06	0,62	0,040	0,843	< 0
Fri-15	3,89	0,84	0,040	0,879	< 0
Fri-16	3,35	0,29	0,040	0,954	< 0
Fri-17	3,82	0,61	0,040	0,888	< 0
Fri-18	4,27	0,59	0,080	0,800	< 0
Fri-19	3,64	0,54	0,040	0,920	< 0
Fri-20	3,24	0,37	0,040	0,965	< 0
Epi-01	5,94	0,76	0,320	0,379	< 0
Pra-01	4,48	0,74	0,080	0,747	< 0
Pazopanib	5,94	0,65			
Pegaptanib	10,16	0,79			
Motesanib	6,37	0,64			
Pazopanib	5,94	0,65			
Pegaptanib	10,16	0,79			
4TT*	6,64	0,61			
608*	6,34	0,40			
706*	5,93	0,51			
887*	7,98	1,01			
K11*	6,40	0,92			
8ST*	4,82	0,24			
900*	9,54	1,67			
994*	7,47	1,36			
A96*	9,81	1,47			

Compostos - VEGF	IA (máximo)	U(exp)	Pa	Pi	Pa-Pi
AV9*	4,84	0,68			
AXI*	10,75	1,34			
BAX*	5,09	0,83			
BPK*	7,19	0,58			
C19*	5,47	0,92			
C52*	7,41	0,83			
C92*	8,06	0,85			
KIM*	7,64	1,06			
LIF*	4,12	0,48			
SAV*	5,20	0,69			
TFA*	3,03	0,20			

* - Sigla utilizada no lugar do nome do composto ativo para facilitar a construção da tabela. (Os nomes destes compostos podem ser obtidos na tabela de siglas apresentada neste material adicional.)

IA - Índice de Afinidade calculado pelo *software* SurfleX

Pa - probabilidade de ser ativo Pi - probabilidade de ser inativo

U(exp) - Incerteza expandida a um fato de abrangência igual a 2 (95% confiança)



Figura 27 - Diagrama HCA dos contatos dos arquivos pdb de estruturas cristalográficas de VEGF

9.2 – Dados obtidos nas Ferramentas Web de avaliação *in silico*

As atividades biológicas identificadas para os TTPCs friedelanos e lupanos, com o auxílio da ferramenta PASSonline foram apresentadas nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 30 - Resultados de indicação de potenciais atividades biológicas indicadas para triterpenos friedelanos, obtidos com auxílio de PASSonline

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Agonista de apoptose	0,87	0,81	0,81	0,66	0,64	0,60	0,63	0,84	0,71	0,63	0,78	0,73	0,61	0,84
Dermatológico	0,79	0,73	0,73	0,61	0,60	0,52	0,51	0,73	0,65	0,62	0,74	0,69	0,70	0,64
Estimulante do Fator de transcrição NF kappa B	0,89	0,89	0,89	0,80	0,77	0,73	0,72	0,85	0,83	0,79	0,88	0,87	0,80	0,87
Estimulante do fator de Transcrição	0,89	0,89	0,89	0,80	0,77	0,73	0,72	0,85	0,83	0,79	0,88	0,87	0,80	0,87
Antineoplásico	0,84	0,88	0,88	0,64	0,76	0,55	0,77	0,80	0,70	---	0,78	0,74	0,77	0,85
Antinociceptivo	0,77	0,75	0,75	0,59	0,66	---	---	0,58	0,62	0,53	0,65	0,69	0,61	0,58
Caspase 8	0,69	0,76	0,76	0,50	0,63	---	---	0,52	0,56	0,54	0,60	0,55	0,57	0,69
Substrato CYP2J	0,86	0,88	0,88	0,60	0,53	---	---	0,65	0,69	0,87	0,74	0,64	0,87	0,78
Inibidor de Oxirredutase	0,85	0,84	0,84	0,64	0,64	---	---	0,64	0,76	0,81	0,82	0,75	0,82	0,83
Tratamento distúrbios prostáticos	0,69	0,62	0,62	0,52	0,59	---	0,51	0,59	0,64	---	0,65	0,63	0,52	0,52
Antipsoriático	0,67	0,65	0,65	0,54	---	---	---	0,67	0,51	0,50	0,66	0,59	0,64	0,58
Citoprotetor	0,71	0,75	0,75	0,52	---	---	---	0,56	0,56	0,64	0,64	0,60	0,64	0,59
Inibidor de gastrina	0,73	0,70	0,70	---	0,53	---	---	0,57	0,63	0,64	0,63	0,61	0,66	0,61
Tratamento distúrbios hepáticos	0,78	0,76	0,76	0,53	---	---	---	0,59	0,64	0,52	0,67	0,70	0,70	0,68
Promotor de insulina	0,73	0,83	0,83	---	0,61	---	---	0,52	0,80	0,67	0,68	0,69	0,73	0,60
Inibidor de myc	0,62	0,63	0,63	0,52	0,57	---	---	0,56	0,52	---	0,59	0,57	0,50	0,55
Inibidor de Acilcarnitina hidrolase	0,78	0,89	0,89	---	---	---	---	0,65	0,68	0,76	0,74	0,77	0,76	0,78
Inibidor da Alquilacetilglicerofosfatase	0,73	0,87	0,87	---	---	---	---	0,59	0,63	0,62	0,65	0,56	0,66	0,67
Antieczemático	0,84	0,84	0,84	---	0,57	---	---	0,58	---	0,71	0,66	0,60	0,71	0,74
Antiviral (Influenza)	0,70	0,75	0,75	---	---	---	---	0,65	0,67	0,58	0,70	0,75	0,54	0,69
Inibidor da expressão do receptor de androgênio	0,73	0,73	0,73	0,53	---	---	---	0,80	0,63	---	0,63	0,53	0,59	0,61
Potenciador da expressão de HMOX1	0,73	0,73	0,73	0,63	---	0,60	---	---	---	0,65	0,66	0,52	0,73	0,69
Antagonista integridade da membrana	0,79	0,88	0,88	---	---	---	---	0,65	0,86	0,56	0,75	0,81	0,60	0,85
Inibidor da testosterona 17beta-desidrogenase (NADP +)	0,87	0,89	0,89	---	---	---	---	0,63	0,83	0,73	0,73	0,65	0,77	0,77
Hepatoprotetor	0,76	0,80	0,80	---	---	---	---	---	0,55	0,54	0,60	0,64	0,71	0,67
Protetor Mucomembranoso	0,82	0,86	0,86	---	---	---	---	---	0,73	0,70	0,64	0,74	0,82	0,59
Estimulante do fator 2 relacionado a NF-E2	0,72	0,56	0,56	---	---	---	---	0,54	0,57	---	0,62	0,55	0,54	0,62
Antiinflamatório	0,77	0,71	0,71	0,53	---	---	---	0,64	---	---	0,51	---	0,66	0,62
Antineoplásico (câncer de pulmão)	0,67	0,64	0,64	---	---	---	---	0,50	0,51	---	0,52	0,52	---	0,71

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Caspase 3	0,75	0,86	0,86	---	0,71	---	---	0,84	---	---	0,55	0,57	---	0,76
Eritropoiese estimulante	0,61	0,67	0,67	---	---	---	---	---	0,58	0,52	0,52	0,55	0,63	---
Tratamento polipose adenomatosa	0,612	0,712	0,712	---	---	---	---	---	---	0,643	0,561	0,502	0,654	---
Antimetastático	0,562	0,622	0,622	---	---	---	---	---	0,529	---	0,529	0,566	---	0,637
Antineoplásico (câncer endocrina)	0,52	0,503	0,503	---	---	---	---	---	0,508	---	0,503	0,502	---	0,513
Antineoplásico (melanoma)	0,607	0,516	0,516	---	---	---	---	0,503	0,519	---	0,551	0,532	---	---
Antineoplásico (câncer da tireóide)	0,538	0,521	0,521	---	---	---	---	---	0,5	---	0,519	0,508	---	0,527
Antiprurítico	0,75	0,745	0,745	---	---	---	---	---	---	---	0,532	0,592	0,572	0,54
Substrato CYP2J2	0,735	0,774	0,774	---	---	---	---	---	---	0,76	0,525	---	0,772	0,591
Tratamento da demência	0,594	0,674	0,674	---	---	---	---	0,55	---	---	0,576	0,572	---	0,588
Antagonista do óxido nítrico	0,627	0,548	0,548	0,523	---	---	---	0,512	---	---	0,606	---	---	0,552
Alquenilglicerofosfocholina _ hidrolase	0,679	0,864	0,864	---	---	---	---	---	---	---	0,508	---	0,577	0,712
Inibidor da quitinase	0,519	0,512	0,512	---	---	---	---	---	0,697	---	---	0,5	---	0,547
Inibidor da CYP17	0,588	0,619	0,619	---	---	---	---	---	0,561	0,549	---	---	0,609	---
Indutor de CYP2C9	0,648	0,646	0,646	---	---	---	---	---	0,7	---	0,534	0,736	---	---
Inibidor da Difosfooligosaccharide-proteína Dolichil _ glicosiltransferase	0,571	0,697	0,697	---	---	---	---	---	---	---	0,51	---	0,502	0,574
Regulador do metabolismo lipídico	0,596	0,589	0,589	---	---	---	---	---	---	0,728	---	---	0,688	0,782
Inibidor da glicosiltransferase Peptidoglicano	0,551	0,674	0,674	---	---	---	---	---	---	---	---	0,542	0,549	0,509
Imunossupressor	0,636	0,645	0,645	---	---	---	---	0,605	---	---	---	---	---	0,562
Inibidor da ovulação	0,6	0,533	0,533	---	---	---	---	---	0,543	---	---	0,52	---	---
Inibidor da Fosfatase	0,571	0,658	0,658	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,5	0,553
Inibidor da prostaglandina E2-9-redutase	0,605	0,66	0,66	---	---	---	---	---	---	0,606	---	---	0,697	---
Antineoplásico (câncer do ovário)	0,517	---	---	---	0,54	---	0,549	---	---	---	---	---	---	0,529
Antiprotozoários (Leishmania)	0,542	0,727	0,727	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,639
Antitrombótico	---	0,608	0,608	---	---	---	---	---	---	0,534	---	---	---	0,512
Quimiopreventivo	0,643	0,651	0,651	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,642
Substrato CYP2A4	0,611	0,613	0,613	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,564
Substrato CYP2C12	0,611	0,71	0,71	---	---	---	---	---	0,692	---	---	---	---	---
Substrato CYP3A2	0,65	0,648	0,648	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,527
Inibidor da DNA-ligase (ATP)	---	0,553	0,553	---	---	---	---	---	---	---	---	0,503	---	0,549
Inibidor da Ecdisona 20-monooxigenase	0,546	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,501
Vasodilatador periférico	0,613	0,631	0,631	---	---	---	---	---	0,626	---	---	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Vasoprotetor	0,563	0,633	0,633	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,51
Inibidor da 27-hidroxicolesterol 7aFa-monooxigenase	0,683	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Acetilcolina agente bloqueador neuromuscular	0,554	0,525	0,525	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento de alopecia	---	0,545	0,545	---	---	---	---	---	---	---	0,5	---	---	---
Antineoplásico (câncer de mama)	0,592	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,689	0,612
Antipruriginoso, alérgica	0,548	0,554	0,554	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antiseborreico	0,659	0,682	0,682	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antisecretorico	0,687	0,679	0,679	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antiulcerativo	0,606	0,565	0,565	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da sulfotransferase sal-biliar	0,508	0,542	0,542	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Analéptico cardiovascular	0,679	---	---	---	---	---	---	---	0,502	---	---	0,509	---	---
Contraceptivo feminino	0,611	0,564	0,564	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP2A2	0,602	0,539	0,539	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP2G1	0,527	0,586	0,586	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP2H	---	0,516	0,516	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,73
Indutor de CYP3A	0,584	0,578	0,578	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Indutor do CYP3A4,	0,592	0,58	0,58	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP3A5	0,593	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da CYP7	0,547	0,574	0,574	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da dextranase	---	0,584	0,584	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,614
Antagonista de gestagen	0,568	0,619	0,619	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da permeabilidade Membranar	0,64	0,565	0,565	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento distúrbios da menopausa	0,574	0,574	0,574	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Morfina 6-desidrogenase	0,511	0,538	0,538	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Redutase proteína-dissulfeto de (glutationa)	---	0,549	0,549	---	---	---	---	---	0,531	---	---	---	---	---
Beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferase _ Acetilgalactosaminil-O-glicosil-glicoproteína	---	0,571	0,571	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Alquenilglicerofosfoetanolamina hidrolase	---	0,655	0,655	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Alquilglicerofosfoetanolamina fosfodiesterase	---	0,508	0,508	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antiacne	0,583	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,504	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Antileucêmica	0,549	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,582
Beta-adrenérgico inibidor do receptor da quinase	---	0,782	0,782	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista de colesterol	---	0,519	0,519	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de colesterol oxidase	---	0,51	0,51	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Anticoncepcionais	---	0,522	0,522	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP2B5	0,736	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,592
Inibidor da DELTA14-redutase do esteroide	---	0,651	0,651	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Glucano endo-1,3-beta-D-glucosidase	---	0,611	0,611	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da monooxigenase de glicerilo-éter	---	0,598	0,598	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor do receptor acoplado da G-proteína-quinase	---	0,782	0,782	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Hipolipemiantes	---	0,558	0,558	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da expressão de ICAM1	---	0,51	0,51	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da expressão de JAK2	---	0,642	0,642	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Lisase	0,555	---	---	---	---	---	---	---	0,531	---	---	---	---	---
Inibidor da Mannan endo-1,4-beta-manosidase	0,522	---	---	---	---	---	---	---	0,53	---	---	---	---	---
Inibidor da N-(acil de cadeia longa) etanolamina deacilase	---	0,566	0,566	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Intensificador da memória	0,541	---	---	---	---	---	---	---	0,826	---	---	---	---	---
Inibidor da fosfolipase C	---	0,57	0,57	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da desaturase Plasmaniletanolamina	---	0,512	0,512	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Proteína fosfatase	0,543	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,505	---
Substrato UGT1A4	---	0,629	0,629	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento da demência vascular	---	0,588	0,588	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Álcool S-acetiltransferase	---	---	---	---	---	0,502	---	---	---	---	---	---	---	---
Antidiscinéticos	---	---	---	---	---	---	---	---	0,605	---	---	---	---	---
Antifúngica	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,513
Antineoplásico (câncer cerebral)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,51	---	---	---	---
Tratamento de doenças ósseas	---	---	---	---	---	---	---	0,501	---	---	---	---	---	---
Regulador de cálcio	---	---	---	---	---	---	---	0,52	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP2A1	0,588	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP2A11	0,571	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP3A1	0,533	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Diurético	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,524

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor diurético	---	---	---	---	---	---	---	---	0,528	---	---	---	---	---
Inibidor da bomba Geral	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,608
Substrato paraoxonase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Prostática (benigno) Tratamento da hiperplasia	0,541	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da esteroide N-acetilglucosaminil transferase	0,507	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da ubiquinol-citocromo c redutase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,738

Tabela 31 - Resultados de indicação de potenciais atividades biológicas indicadas para triterpenos lupanos, obtidos com auxílio de PASSonline

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor de 1,2-alfa-L-fucosidase	0,29	0,38	0,38	0,24	0,18	0,17	0,11	0,11	0,22	0,27	0,22	0,25	0,27	0,30
Inibidor de sintase 1,3-beta-glucana	0,10	0,12	0,12	0,08	0,06	0,06	0,04	0,04	0,07	0,07	0,08	0,09	0,08	0,07
Inibidor da 17-Beta-hidroxiesteroide desidrogenase	0,27	0,20	0,20	0,20	0,16	0,14	0,09	0,08	0,20	0,09	0,23	0,24	0,21	0,11
Inibidor de 2,3-Oxidosqualeno-lanosterol-ciclase	0,10	0,22	0,22	0,09	0,06	0,06	0,02	0,02	0,00	0,12	0,12	0,12	0,11	0,15
Inibidor de Protease 3C-like (coronavírus humano)	0,46	0,58	0,58	0,27	0,26	0,32	0,29	0,30	0,30	0,20	0,28	0,31	0,30	0,21
Inibidor de 5-alfa-redutase	0,37	0,24	0,24	0,27	0,11	0,17	0,00	0,03	0,33	0,22	0,22	0,22	0,25	0,32
Agente bloqueador Acetilcolina neuromuscular	0,71	0,72	0,72	0,58	0,57	0,56	0,55	0,58	0,64	0,54	0,68	0,67	0,67	0,51
Substrato de álcool desidrogenase	0,28	0,28	0,28	0,23	0,18	0,19	0,10	0,11	0,21	0,20	0,26	0,26	0,34	0,24
Antagonista de aldosterona	0,54	0,42	0,42	0,33	0,33	0,34	0,32	0,36	0,35	0,31	0,36	0,40	0,46	0,34
Inibidor de Alfa-pineno-óxido deciclase	0,54	0,59	0,59	0,36	0,25	0,18	0,28	0,24	0,25	0,22	0,33	0,41	0,44	0,38
Antiacne	0,54	0,51	0,51	0,52	0,45	0,46	0,38	0,40	0,56	0,42	0,52	0,54	0,53	0,62
Antieczemático	0,72	0,78	0,78	0,63	0,55	0,65	0,32	0,44	0,63	0,67	0,65	0,69	0,70	0,71
Antiinflamatório	0,76	0,73	0,73	0,31	0,34	0,45	0,07	0,27	0,40	0,24	0,24	0,27	0,68	0,54
Antileucêmica	0,78	0,69	0,69	0,32	0,19	0,40	0,20	0,46	0,11	0,13	0,33	0,29	0,51	0,18
Antimetastática	0,56	0,65	0,65	0,39	0,34	0,36	0,20	0,23	0,44	0,41	0,49	0,43	0,53	0,48
Antineoplásico	0,95	0,95	0,95	0,90	0,91	0,87	0,88	0,86	0,82	0,59	0,91	0,89	0,90	0,69
Antineoplásico (câncer de mama)	0,81	0,79	0,79	0,57	0,43	0,48	0,41	0,54	0,45	0,21	0,78	0,59	0,68	0,33
Antineoplásico (carcinoma)	0,64	0,65	0,65	0,42	0,27	0,36	0,20	0,38	0,28	0,26	0,38	0,38	0,44	0,39
Antineoplásico (câncer cervical)	0,73	0,72	0,72	0,41	0,35	0,46	0,29	0,35	0,44	0,44	0,47	0,45	0,64	0,47

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Antineoplásico (câncer de cólon)	0,85	0,83	0,83	0,49	0,38	0,61	0,34	0,68	0,40	0,35	0,81	0,56	0,72	0,34
Antineoplásico (câncer colorretal)	0,86	0,83	0,83	0,51	0,40	0,62	0,41	0,68	0,42	0,36	0,81	0,59	0,73	0,35
Antineoplásico (câncer endócrina)	0,67	0,69	0,69	0,55	0,53	0,54	0,51	0,52	0,56	0,52	0,57	0,57	0,57	0,53
Antineoplásico (câncer de pulmão)	0,83	0,85	0,85	0,63	0,57	0,71	0,47	0,69	0,53	0,50	0,65	0,66	0,76	0,62
Antineoplásico (melanoma)	0,90	0,85	0,85	0,60	0,57	0,57	0,49	0,53	0,57	0,56	0,91	0,64	0,59	0,48
Antineoplásico (câncer de ovário)	0,81	0,82	0,82	0,55	0,50	0,59	0,47	0,60	0,58	0,43	0,73	0,59	0,66	0,45
Antineoplásico (câncer de pâncreas)	0,48	0,41	0,41	0,23	0,20	0,34	0,26	0,40	0,37	0,14	0,33	0,34	0,38	0,21
Antineoplásico (câncer da tireóide)	0,71	0,74	0,74	0,58	0,55	0,57	0,52	0,53	0,57	0,54	0,59	0,61	0,60	0,55
Antiprotozoário	0,48	0,39	0,39	0,24	0,17	0,18	0,30	0,26	0,04	0,02	0,26	0,33	0,30	0,16
Antiprotozoários (Leishmania)	0,92	0,89	0,89	0,50	0,30	0,69	0,37	0,54	0,51	0,30	0,67	0,56	0,81	0,44
Agonista de apoptose agonista de	0,90	0,88	0,88	0,70	0,51	0,55	0,45	0,55	0,51	0,38	0,57	0,60	0,74	0,52
Inibidor de glucuronidase Beta	0,71	0,72	0,72	0,70	0,65	0,65	0,59	0,59	0,68	0,68	0,69	0,72	0,73	0,68
Inibidor de Bilirrubina oxidase	0,58	0,61	0,61	0,51	0,45	0,46	0,39	0,41	0,53	0,52	0,53	0,54	0,53	0,52
Caspase 3 estimulante	0,85	0,98	0,98	0,82	0,41	0,74	0,08	0,32	0,45	0,31	0,55	0,52	0,76	0,50
Caspase 8 estimulante	0,78	0,86	0,86	0,51	0,49	0,65	0,24	0,42	0,52	0,54	0,55	0,59	0,62	0,63
Chemoprotectivo	0,24	0,36	0,36	0,16	0,43	0,14	0,24	0,04	0,25	0,21	0,28	0,26	0,46	0,20
Colestenona inibidor de 5alfa-redutase	0,33	0,29	0,29	0,25	0,22	0,21	0,18	0,18	0,24	0,19	0,26	0,27	0,27	0,20
Antagonista corticosteroide	0,18	0,25	0,25	0,19	0,18	0,16	0,14	0,13	0,18	0,14	0,22	0,21	0,21	0,15
Inibidor de Cortisona beta-redutase	0,08	0,07	0,07	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,04	0,01	0,04	0,05	0,05	0,02
Inibidor de CYP17	0,52	0,57	0,57	0,50	0,47	0,49	0,39	0,40	0,61	0,50	0,53	0,53	0,51	0,52
Substrato CYP2A10	0,27	0,23	0,23	0,16	0,14	0,15	0,07	0,07	0,16	0,08	0,16	0,18	0,28	0,11
Substrato CYP2A11	0,50	0,45	0,45	0,32	0,29	0,30	0,20	0,20	0,31	0,20	0,32	0,35	0,50	0,24
CYP2C9 indutor	0,64	0,74	0,74	0,32	0,34	0,37	0,01	0,02	0,61	0,35	0,63	0,43	0,40	0,40
Substrato CYP7B	0,09	0,10	0,10	0,05	0,03	0,03	0,02	0,02	0,04	0,01	0,05	0,06	0,06	0,03
Substrato CYP7B1	0,09	0,10	0,10	0,05	0,03	0,03	0,02	0,02	0,04	0,01	0,05	0,06	0,06	0,03
Dermatológico	0,73	0,73	0,73	0,73	0,63	0,64	0,56	0,57	0,70	0,63	0,69	0,74	0,70	0,80
DNA direta da RNA polimerase estimulante	0,09	0,10	0,10	0,06	0,04	0,04	0,02	0,02	0,06	0,02	0,08	0,07	0,08	0,03
Inibidor de Endoglicosilceramidase	0,17	0,29	0,29	0,14	0,07	0,07	0,01	0,02	0,13	0,08	0,13	0,15	0,15	0,10
Antagonista gestagen	0,53	0,55	0,55	0,46	0,37	0,35	0,45	0,44	0,34	0,30	0,40	0,45	0,45	0,48
Estimulante do crescimento do cabelo	0,49	0,36	0,36	0,25	0,17	0,16	0,07	0,06	0,48	0,21	0,36	0,30	0,44	0,41
Heme oxigenase estimulante	0,18	0,11	0,11	0,08	0,07	0,07	0,05	0,05	0,07	0,06	0,08	0,09	0,07	0,06
Tratamento distúrbios hepáticos	0,70	0,82	0,82	0,38	0,34	0,35	0,23	0,38	0,41	0,57	0,51	0,45	0,60	0,63
Hepatoprotetor	0,77	0,92	0,92	0,42	0,31	0,43	0,32	0,43	0,48	0,59	0,60	0,56	0,73	0,72

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Potenciador da expressão de HMOX1	0,66	0,62	0,62	0,22	0,38	0,20	0,34	0,22	0,07	0,33	0,25	0,43	0,40	0,41
Inibidor de Hidroxilamina redutase (NADH)	0,37	0,49	0,49	0,40	0,11	0,08	0,23	0,20	0,19	0,16	0,20	0,27	0,33	0,26
Imunossupressor	0,69	0,74	0,74	0,55	0,31	0,34	0,14	0,27	0,35	0,56	0,44	0,52	0,66	0,70
Antagonista de interferon	0,36	0,35	0,35	0,13	0,08	0,09	0,01	0,02	0,11	0,12	0,16	0,18	0,22	0,17
Antagonista de interferon gama	0,36	0,35	0,35	0,13	0,08	0,09	0,01	0,02	0,11	0,12	0,16	0,18	0,19	0,17
Tratamento de Queratoses actínicas (solar)	0,19	0,20	0,20	0,24	0,22	0,23	0,17	0,18	0,14	0,17	0,24	0,26	0,19	0,21
Agonista de Síntese lipocortinas	0,07	0,07	0,07	0,06	0,04	0,04	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05	0,06	0,06	0,05
Antagonista síntese lipocortinas	0,31	0,26	0,26	0,47	0,32	0,26	0,26	0,18	0,35	0,22	0,28	0,36	0,31	0,27
Inibidor de isomerase maleato	0,25	0,32	0,32	0,20	0,14	0,13	0,08	0,08	0,34	0,23	0,18	0,20	0,23	0,25
Mineralocorticoide	0,05	0,07	0,07	0,02	0,01	0,01	0,00	0,00	0,02	0,01	0,02	0,03	0,02	0,01
Inibidor de myc	0,68	0,72	0,72	0,58	0,55	0,59	0,49	0,53	0,58	0,54	0,58	0,61	0,67	0,57
Antagonista do óxido nítrico	0,69	0,63	0,63	0,29	0,32	0,19	0,24	0,09	0,22	0,25	0,25	0,32	0,31	0,30
Eliminador de óxido nítrico	0,27	0,43	0,43	0,23	0,14	0,14	0,05	0,05	0,13	0,19	0,20	0,26	0,29	0,28
Agonista de progesterona	0,11	0,08	0,08	0,12	0,06	0,06	0,03	0,02	0,08	0,02	0,08	0,10	0,11	0,04
Tratamento de doenças proliferativas	0,33	0,44	0,44	0,27	0,02	0,17	0,06	0,19	0,13	0,17	0,22	0,16	0,26	0,31
Tratamento distúrbios prostáticos	0,59	0,53	0,53	0,50	0,44	0,56	0,38	0,47	0,65	0,45	0,56	0,57	0,59	0,47
Tratamento da hiperplasia Prostática (benigno)	0,43	0,39	0,39	0,42	0,32	0,40	0,29	0,34	0,53	0,34	0,43	0,46	0,42	0,37
Retinol inibidor de da desidrogenase	0,69	0,70	0,70	0,65	0,58	0,57	0,52	0,52	0,61	0,57	0,65	0,67	0,64	0,60
Agonista de RNA	0,09	0,12	0,12	0,07	0,05	0,05	0,03	0,03	0,07	0,03	0,07	0,08	0,12	0,05
Estimulante direto da RNA-polimerase	0,14	0,16	0,16	0,07	0,05	0,04	0,03	0,03	0,07	0,03	0,07	0,08	0,13	0,04
Grave Tratamento síndrome respiratória aguda	0,53	0,68	0,68	0,24	0,21	0,28	0,22	0,25	0,29	0,25	0,28	0,30	0,33	0,28
Inibidor de co-transportador de sódio / ácido biliar	0,21	0,22	0,22	0,14	0,14	0,13	0,09	0,07	0,15	0,14	0,14	0,16	0,16	0,15
Inibidor de Esteróide DELTA-isomerase	0,15	0,14	0,14	0,12	0,10	0,10	0,08	0,08	0,12	0,08	0,12	0,13	0,13	0,09
Esteróide semelhante	0,09	0,08	0,08	0,04	0,03	0,03	0,01	0,01	0,04	0,01	0,05	0,05	0,08	0,02
Sterol inibidor de 24-C-metiltransferase	0,17	0,29	0,29	0,14	0,13	0,13	0,10	0,11	0,13	0,11	0,16	0,16	0,15	0,12
Agonista de testosterona	0,27	0,26	0,26	0,18	0,14	0,14	0,11	0,11	0,20	0,11	0,19	0,21	0,20	0,12
Transactivador _ proteína transcrição	0,24	0,27	0,27	0,23	0,23	0,24	0,16	0,17	0,25	0,18	0,26	0,27	0,27	0,19
Estimulante do Fator de transcrição NF kappa B	0,95	0,95	0,95	0,86	0,82	0,81	0,76	0,77	0,84	0,82	0,87	0,88	0,87	0,84
Estimulante do fator de Transcrição	0,95	0,95	0,95	0,86	0,82	0,81	0,76	0,77	0,84	0,82	0,87	0,88	0,87	0,84
Substrato UGT1A4	0,59	0,75	0,75	0,31	0,23	0,41	0,14	0,32	0,37	0,25	0,39	0,37	0,35	0,58
Substrato UGT2B18	0,31	0,32	0,32	0,23	0,19	0,19	0,15	0,15	0,22	0,17	0,23	0,24	0,27	0,20
Substrato UGT2B7	0,41	0,49	0,49	0,26	0,13	0,26	0,04	0,16	0,24	0,27	0,32	0,27	0,31	0,48
Substrato UGT2B9	0,46	0,52	0,52	0,24	0,17	0,22	0,12	0,14	0,23	0,21	0,26	0,29	0,36	0,50

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Tratamento urolitíase	0,46	0,73	0,73	0,28	0,23	0,24	0,15	0,16	0,27	0,32	0,37	0,32	0,30	0,35
Inibidor de entrada viral	0,38	0,49	0,49	0,21	0,20	0,25	0,22	0,23	0,30	0,23	0,30	0,26	0,26	0,22
Anabolizantes	0,16	0,16	0,16	0,10	0,05	0,05	0,01	---	0,12	0,08	0,09	0,12	0,17	0,11
Agonista de andrógeno	0,15	0,19	0,19	0,04	0,01	0,03	0,06	0,07	0,04	---	0,03	0,06	0,15	0,11
Antifúngica	0,45	0,53	0,53	0,20	0,23	0,05	0,12	0,04	---	0,11	0,23	0,31	0,43	0,34
Antihelmíntico	0,11	0,24	0,24	0,13	0,06	0,12	0,18	0,23	---	0,06	0,13	0,17	0,43	0,26
Antiosteoporotico	0,31	0,23	0,23	0,17	0,09	0,18	---	0,00	0,14	0,04	0,24	0,21	0,13	0,41
Antioxidante	0,22	0,35	0,35	0,08	0,05	0,05	0,00	---	0,03	0,06	0,05	0,07	0,27	0,12
Antiprotozoário (Plasmodium)	0,56	0,46	0,46	0,14	0,08	0,20	0,06	0,05	0,08	---	0,23	0,23	0,22	0,13
Tratamento de doenças ósseas	0,29	0,21	0,21	0,28	0,25	0,17	0,09	---	0,17	0,03	0,22	0,24	0,12	0,40
Quimiopreventivo	0,72	0,79	0,79	0,19	0,07	0,21	---	0,07	0,15	0,29	0,21	0,23	0,58	0,52
Inibidor de colesterol oxidase	0,43	0,56	0,56	0,17	0,04	---	0,22	0,18	0,18	0,03	0,13	0,23	0,20	0,16
Anticoncepcionais	0,39	0,48	0,48	0,40	0,15	0,32	0,12	0,24	0,25	---	0,20	0,28	0,49	0,22
CYP2C8 indutor	0,18	0,14	0,14	0,06	0,08	0,13	---	0,01	0,22	0,09	0,08	0,12	0,14	0,08
Inibidor de CYP2C8	0,30	0,41	0,41	0,23	0,29	0,16	0,05	---	0,13	0,15	0,20	0,37	0,27	0,22
Substrato CYP3A3	0,29	0,35	0,35	0,04	0,07	0,17	0,13	0,18	0,16	---	0,14	0,21	0,25	0,02
Substrato CYP4B	0,35	0,37	0,37	0,16	0,18	0,13	0,02	---	0,13	0,21	0,23	0,23	0,25	0,27
Eritropoiese estimulante	0,58	0,67	0,67	0,42	0,34	0,37	---	0,08	0,58	0,51	0,55	0,52	0,48	0,53
Estradiol 17 beta inibidor de da desidrogenase 3	0,15	0,13	0,13	0,06	0,04	0,04	---	0,00	0,06	0,02	0,08	0,07	0,11	0,08
Agonista de estrogênio	0,16	0,20	0,20	0,21	0,06	0,11	0,01	0,05	0,01	---	0,09	0,16	0,13	0,03
Estrona sulfotransferase estimulante	0,05	0,03	0,03	0,08	0,03	0,01	0,01	0,00	0,02	---	0,03	0,05	0,03	0,01
Agonista de proteína G-acoplada do receptor de ácido biliar	0,18	0,24	0,24	0,09	0,09	0,06	0,04	---	0,07	0,14	0,07	0,09	0,06	0,15
Tratamento distúrbios ginecológicos	0,06	0,02	0,02	0,22	0,05	0,15	0,02	0,08	0,07	---	0,10	0,15	0,08	0,00
Inibidor de N-(cadeia longa-acil) etanolamina deacilase	0,26	0,53	0,53	0,12	0,01	---	0,05	0,02	0,18	0,14	0,09	0,20	0,23	0,26
Inibidor de ovulação	0,55	0,51	0,51	0,41	0,33	0,46	---	0,09	0,58	0,14	0,56	0,47	0,51	0,34
Tratamento do câncer Prostático	0,58	0,55	0,55	0,28	0,20	0,38	0,20	0,33	0,37	---	0,31	0,30	0,50	0,23
Analeptico respiratória	0,37	0,39	0,39	0,08	0,16	0,15	0,09	0,20	0,47	---	0,35	0,10	0,43	0,23
Inibidor de testosterona 17beta-desidrogenase (NADP +)	0,80	0,85	0,85	0,60	0,41	0,50	---	0,16	0,78	0,57	0,62	0,70	0,70	0,66
Substrato UGT1A	0,35	0,57	0,57	0,17	0,08	0,19	---	0,11	0,13	0,13	0,16	0,17	0,18	0,45
Substrato UGT1A1	0,33	0,43	0,43	0,17	0,05	0,20	---	0,08	0,09	0,15	0,15	0,19	0,24	0,40

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Substrato UGT2B	0,33	0,51	0,51	0,13	0,05	0,17	---	0,08	0,13	0,20	0,18	0,16	0,21	0,53
Inibidor de 11-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase 2	0,10	0,09	0,09	0,17	0,06	---	0,03	---	0,14	0,01	0,11	0,09	0,01	0,03
Inibidor de 2-hidroxiacilfingosina 1-beta-galactosiltransferase	0,03	0,05	0,05	0,01	0,00	0,00	---	---	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01
Inibidor de 3-alfa-hidroxiesteróide desidrogenase (específico do B)	0,19	0,18	0,18	0,07	0,03	0,03	---	---	0,03	0,09	0,06	0,08	0,08	0,11
Inibidor de Beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferase Acetilgalactosaminil-O-glicosil-glicoproteína	0,38	0,54	0,54	0,25	0,12	0,13	---	---	0,31	0,28	0,24	0,32	0,36	0,37
Inibidor de Acilcarnitina hidrolase	0,69	0,86	0,86	0,48	0,20	0,15	---	---	0,47	0,76	0,64	0,59	0,64	0,72
Substrato Aldeído desidrogenase	0,06	0,08	0,08	---	---	0,02	0,02	0,04	0,02	0,05	0,08	0,07	0,18	0,08
Inibidor de Alquenilglicerofosfocholina hidrolase	0,56	0,84	0,84	0,35	0,17	0,13	---	---	0,26	0,31	0,32	0,44	0,54	0,50
Inibidor de Alquenilglicerofosfoetanolamina hidrolase	0,38	0,62	0,62	0,24	0,09	0,05	---	---	0,17	0,22	0,21	0,30	0,37	0,35
Inibidor de Alkilacetilglycerofosfatase	0,62	0,84	0,84	0,50	0,27	0,22	---	---	0,57	0,46	0,47	0,57	0,58	0,60
Inibidor de Alquilglicerofosfoetanolamina fosfodiesterase	0,33	0,49	0,49	0,22	0,06	0,02	---	---	0,27	0,23	0,20	0,27	0,32	0,32
Tratamento alopecia	0,31	0,42	0,42	0,14	0,11	0,10	---	---	0,14	0,29	0,38	0,45	0,22	0,21
Antinociceptivo	0,60	0,72	0,72	0,15	0,17	0,42	---	---	0,30	0,24	0,43	0,36	0,32	0,49
Antiparasitária	0,03	0,20	0,20	0,09	0,09	0,02	0,27	0,18	---	---	0,11	0,31	0,41	0,20
Antipruriginoso, não alérgica	0,30	0,32	0,32	0,22	0,03	0,01	---	---	0,11	0,15	0,20	0,21	0,23	0,21
Antipsoriático	0,39	0,55	0,55	0,47	0,21	0,19	---	---	0,11	0,26	0,23	0,42	0,33	0,35
Inibidor de apirase	0,30	0,45	0,45	0,12	---	---	0,17	0,17	0,25	0,27	0,39	0,23	0,30	0,30
Inibidor da expressão AR	0,67	0,65	0,65	0,62	0,22	0,15	---	---	0,19	0,07	0,22	0,41	0,47	0,20
Antagonista do ácido araquidônico	0,22	0,23	0,23	0,14	0,09	0,11	---	---	0,12	0,19	0,14	0,17	0,20	0,21
ATP-binding cassette A1 estimulante	0,24	0,13	0,13	0,23	0,23	0,22	0,11	0,08	0,18	---	0,69	0,24	0,08	---
Inibidor de Bile-Sal sulfotransferase	0,36	0,43	0,43	0,15	0,02	0,02	---	---	0,19	0,21	0,15	0,21	0,23	0,28
Carminativo	0,60	0,69	0,69	0,25	0,09	0,06	---	---	0,19	0,09	0,25	0,35	0,36	0,22
Inibidor de Cdc25A	0,14	0,14	0,14	0,06	0,02	0,07	---	---	0,04	0,34	0,05	0,07	0,18	0,37
Contraceptivo feminino	0,28	0,31	0,31	0,26	0,17	0,26	---	0,12	0,15	---	0,18	0,23	0,29	0,12
Corticosteróide-like	0,04	0,05	0,05	0,02	0,01	0,01	---	---	0,02	0,00	0,03	0,02	0,03	0,01
Substrato CYP2A1	0,41	0,32	0,32	0,07	---	0,10	0,07	0,15	0,30	---	0,13	0,26	0,54	0,10
Substrato CYP2A4	0,49	0,53	0,53	0,25	0,15	0,17	---	---	0,22	0,06	0,25	0,32	0,49	0,18
Substrato CYP2C11	0,51	0,53	0,53	0,27	0,17	0,40	---	---	0,63	0,32	0,44	0,40	0,60	0,36
Substrato CYP2J	0,73	0,79	0,79	0,54	0,46	0,43	---	---	0,53	0,70	0,52	0,64	0,56	0,71

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Substrato CYP2J2	0,60	0,69	0,69	0,36	0,31	0,28	---	---	0,46	0,66	0,34	0,49	0,48	0,67
Substrato CYP4B1	0,32	0,34	0,34	0,15	0,16	0,12	---	---	0,12	0,19	0,20	0,20	0,22	0,24
Inibidor da CYP7	0,47	0,52	0,52	0,29	0,20	0,24	---	---	0,45	0,31	0,35	0,36	0,34	0,35
Citoprotetor	0,64	0,66	0,66	0,26	0,20	0,22	---	---	0,36	0,37	0,33	0,44	0,43	0,35
Inibidor de DELTA24-redutase do esteroide	0,15	0,32	0,32	0,13	0,07	0,08	---	---	0,08	0,04	0,14	0,18	0,12	0,07
Tratamento da demência	0,47	0,67	0,67	0,37	0,23	0,23	---	---	0,30	0,09	0,40	0,41	0,35	0,33
Inibidor de Diacilglicerol O-aciltransferase	0,32	0,61	0,61	0,08	0,10	0,10	---	---	0,08	0,18	0,09	0,13	0,14	0,30
Inibidor de Difosfoligosaccharide-proteína Dolichil glicosiltransferase	0,42	0,59	0,59	0,33	0,10	0,06	---	---	0,29	0,36	0,31	0,38	0,44	0,46
Estradiol 17 beta desidrogenase estimulante	0,04	0,02	0,02	0,07	0,02	0,01	0,00	---	0,01	---	0,02	0,04	0,03	0,01
Inibidor de Estradiol 17alfa-desidrogenase	0,31	0,36	0,36	0,16	0,05	0,02	---	---	0,13	0,18	0,15	0,19	0,22	0,26
Inibidor da Glucano endo-1,3-beta-D-glucosidase	0,32	0,55	0,55	0,16	---	---	0,08	0,04	0,36	0,29	0,20	0,26	0,29	0,33
Inibidor da monooxigenase de glicerilo-éter	0,39	0,56	0,56	0,20	0,08	0,12	---	---	0,22	0,26	0,10	0,25	0,25	0,34
Antagonista do receptor Glycina	0,11	0,15	0,15	0,00	---	0,14	---	0,11	0,10	0,03	0,05	0,06	0,11	0,15
Inibidor de hidroximetilglutaril-CoA redutase	0,12	0,19	0,19	0,08	0,01	0,00	---	---	0,06	0,13	0,06	0,08	0,14	0,18
Inibidor de desidrogenase hidroxiesteroide	0,23	0,33	0,33	0,16	0,03	0,02	---	---	0,12	0,11	0,14	0,19	0,30	0,21
Inibidor de Indanol desidrogenase	0,26	0,19	0,19	0,08	0,15	0,02	---	---	0,03	0,12	0,04	0,18	0,18	0,26
Agonista de Interleucina 2	0,12	0,23	0,23	---	---	0,02	0,01	0,02	0,39	0,28	0,17	0,18	0,08	0,23
Queratolítica	0,13	0,26	0,26	0,05	0,01	0,06	---	---	0,00	0,05	0,06	0,12	0,06	0,05
Tratamento distúrbios da menopausa	0,44	0,47	0,47	0,22	0,10	0,16	---	---	0,28	0,25	0,34	0,32	0,34	0,28
Estabilização dos microtúbulos	0,05	0,13	0,13	0,02	0,01	0,01	---	---	0,02	0,00	0,03	0,03	0,08	0,01
Inibidor da expressão de NOS2	0,27	0,25	0,25	0,16	0,30	0,10	0,15	---	0,09	---	0,17	0,26	0,28	0,14
Inibidor da Oxirredutase	0,71	0,83	0,83	0,23	0,25	0,34	---	---	0,57	0,48	0,48	0,59	0,71	0,51
Inibidor da glycosiltransferase Peptidoglicano	0,48	0,64	0,64	0,36	0,14	0,10	---	---	0,31	0,40	0,50	0,40	0,47	0,50
Substratos da P-glicoproteína	0,22	0,30	0,30	0,01	---	0,25	---	0,04	0,12	0,25	0,27	0,17	0,28	0,29
Inibidor de fosfatase	0,59	0,77	0,77	0,21	0,13	0,17	---	---	0,21	0,49	0,34	0,29	0,49	0,48
Inibidor da fosfolipase A1	0,20	0,32	0,32	0,11	0,04	0,05	---	---	0,23	0,13	0,28	0,14	0,18	0,16
Agonista do receptor X de pregnano	0,18	0,20	0,20	0,03	0,01	0,04	---	---	0,12	0,03	0,05	0,11	0,08	0,05
Proteína síntese estimulante	0,29	0,32	0,32	0,12	0,04	0,03	---	---	0,15	0,14	0,16	0,18	0,20	0,13
Agonista do receptor alfa Retinóide X	0,06	0,05	0,05	0,04	0,02	0,02	---	---	0,00	0,05	0,03	0,05	0,04	0,06
Inibidor de Retinol O-fatty-aciltransferase	0,20	0,27	0,27	0,06	---	---	0,02	0,00	0,04	0,04	0,04	0,09	0,09	0,10
Secretase alfa estimulante	0,14	0,18	0,18	0,12	0,11	0,04	---	---	0,10	0,05	0,11	0,13	0,17	0,11
Secretase estimulante	0,14	0,18	0,18	0,12	0,11	0,04	---	---	0,10	0,05	0,11	0,13	0,17	0,11

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor de esteroide N-acetilglucosaminiltransferase	0,53	0,39	0,39	0,32	0,14	0,14	---	---	0,24	0,17	0,30	0,38	0,36	0,29
Inibidor da síntese de esteroide	0,25	0,36	0,36	0,17	0,13	0,13	---	---	0,32	0,05	0,25	0,24	0,28	0,23
Substrato SULT1E1	0,12	0,22	0,22	0,05	0,03	0,08	---	---	0,08	0,02	0,05	0,07	0,09	0,07
Agonista de Tromboxane	0,04	0,06	0,06	0,03	0,01	0,01	---	---	0,02	0,12	0,03	0,03	0,04	0,14
Potenciador da expressão de TP53	0,21	0,33	0,33	---	---	0,12	0,01	0,24	0,05	0,03	0,28	0,04	0,24	0,11
Substrato UDP-glucuronosiltransferase	0,18	0,41	0,41	0,20	---	0,04	---	0,04	0,04	0,16	0,07	0,12	0,07	0,49
Substrato UGT2B10	0,27	0,31	0,31	0,20	0,12	0,09	---	---	0,14	0,15	0,22	0,19	0,18	0,18
Substrato UGT2B11	0,18	0,21	0,21	0,12	0,04	0,02	---	---	0,08	0,07	0,12	0,12	0,13	0,12
Substrato UGT2B17	0,38	0,43	0,43	0,21	0,18	0,12	---	---	0,22	0,24	0,32	0,27	0,29	0,29
Substrato UGT2B28	0,35	0,40	0,40	0,17	0,15	0,09	---	---	0,13	0,19	0,28	0,25	0,31	0,25
Substrato UGT2B4	0,36	0,44	0,44	0,21	0,05	0,03	---	---	0,10	0,24	0,28	0,19	0,27	0,30
Agonista de Vanilóide um	0,22	0,34	0,34	0,07	0,07	0,09	---	---	0,06	0,03	0,11	0,18	0,09	0,01
Tratamento da demência vascular	0,37	0,59	0,59	0,30	0,15	0,21	---	---	0,25	0,12	0,33	0,33	0,29	0,28
Tratamento polipose adenomatosa	0,45	0,64	0,64	0,11	---	0,03	---	---	0,29	0,61	0,18	0,29	0,37	0,59
Anticarcinogenico	0,29	0,49	0,49	---	---	0,08	---	0,03	0,11	0,06	0,12	0,04	0,24	0,15
Antineoplásico (carcinoma de células escamosas)	0,37	0,33	0,33	0,17	---	0,11	---	0,15	---	0,03	0,09	0,06	0,14	0,17
Inibidor de Choloilglicina hidrolase	0,30	0,35	0,35	0,11	0,01	---	---	---	0,09	0,17	0,10	0,14	0,16	0,22
Inibidor de Cicloartenol sintase	0,28	0,39	0,39	0,09	---	0,01	---	---	0,23	0,13	0,25	0,18	0,14	0,18
Substrato CYP2B5	0,60	0,13	0,13	0,27	0,20	0,27	---	---	0,24	---	0,27	0,41	0,57	0,07
Substrato CYP2C6	0,20	0,15	0,15	0,10	---	0,04	---	---	0,28	0,03	0,14	0,10	0,43	0,03
Indutor de CYP3A	0,38	0,58	0,58	0,06	---	0,12	---	---	0,32	0,02	0,21	0,20	0,28	0,22
Substrato CYP3A2	0,49	0,54	0,54	0,22	---	0,13	---	---	0,32	0,11	0,34	0,35	0,57	0,24
Indutor do CYP3A4,	0,38	0,58	0,58	0,06	---	0,13	---	---	0,33	0,01	0,22	0,20	0,28	0,21
CYP3A5 pelo substrato	0,25	0,35	0,35	---	---	0,06	---	0,01	0,00	0,17	0,05	0,05	0,66	0,32
CYP4A11 pelo substrato	0,33	0,36	0,36	0,04	---	0,13	---	---	0,10	0,18	0,04	0,15	0,19	0,26
Estradiol 17 beta inibidor de da desidrogenase	0,16	0,15	0,15	0,10	0,01	0,02	---	---	0,01	---	0,04	0,05	0,11	0,05
Agonista do receptor de estrogênio alfa	0,08	0,07	0,07	0,04	0,03	0,02	---	---	0,03	---	0,04	0,06	0,08	0,03
Inibidor de Glicerol-3-fosfato desidrogenase	0,24	0,39	0,39	0,20	---	0,03	---	---	0,14	0,12	0,17	0,15	0,23	0,23
Antagonista Gonadotropin	0,32	0,33	0,33	0,11	0,01	0,16	---	---	0,26	---	0,21	0,23	0,45	0,05
Morfina inibidor da 6-desidrogenase	0,37	0,42	0,42	0,11	---	0,01	---	---	0,21	0,12	0,08	0,19	0,20	0,18
Protetor Mucomembranoso	0,68	0,84	0,84	0,07	---	0,19	---	---	0,11	0,37	0,61	0,41	0,30	0,52
Inibidor de Na + K + ATPase transportar	0,06	0,09	0,09	0,05	0,03	0,00	---	---	0,00	---	0,04	0,05	0,06	0,01
Inibidor da absorção de neurotransmissor	0,33	0,03	0,03	0,03	0,09	0,14	---	---	0,05	---	0,06	0,12	0,15	0,05

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
NF-E2-relatod fator de estimulante 2	0,56	0,33	0,33	0,16	0,07	0,07	---	---	0,08	---	0,17	0,27	0,20	0,01
Oxitocico	0,24	0,29	0,29	0,14	---	0,14	---	---	0,23	0,18	0,23	0,18	0,19	0,22
Antagonista do hormônio paratireóide	0,04	0,08	0,08	0,02	---	0,01	---	---	0,03	0,04	0,03	0,04	0,05	0,09
Pediculicide	0,35	0,26	0,26	0,14	0,05	0,01	---	---	0,13	---	0,19	0,27	0,28	0,12
Fosfatidilinositol inibidor da diacilglicerol-liase	0,24	0,41	0,41	0,12	---	---	---	0,01	0,11	0,25	0,20	0,22	0,28	0,23
Inibidor da fosfolipase C	0,33	0,59	0,59	0,09	---	0,02	---	---	0,14	0,27	0,28	0,20	0,18	0,23
Tratamento distúrbios prostáticos Pós-menopausa	0,04	0,04	0,04	0,26	0,09	0,17	0,02	0,06	---	---	0,13	0,19	0,05	---
Inibidor de Retinila-palmitato esterase	0,19	0,27	0,27	0,14	0,01	---	---	---	0,10	0,03	0,14	0,19	0,24	0,17
Inibidor de Esteróide 17-alfa-hidroxiase / 17,20 liase	0,11	0,12	0,12	0,14	0,02	0,02	---	---	0,02	---	0,04	0,10	0,04	0,00
Inibidor da desidrogenase sulfito	0,18	0,38	0,38	0,09	---	0,00	---	---	0,09	0,10	0,11	0,16	0,17	0,18
Inibidor de Treonina amônia liase	0,10	0,28	0,28	0,02	0,10	---	---	---	0,06	0,18	0,09	0,11	0,10	0,17
Inibidor de 27-HIDRoxiesterol 7alfa-monooxigenase	0,51	0,48	0,48	0,19	0,05	0,11	---	---	0,40	---	0,19	0,31	0,31	---
Inibidor da desidrogenase 3 (ou 17) de alfa-hidroxiesteróide	0,17	0,24	0,24	0,05	---	0,01	---	---	0,09	---	0,05	0,08	0,06	0,02
Potenciador da expressão de ABCA1	0,09	0,09	0,09	0,04	---	0,04	---	---	---	0,02	0,09	0,04	0,02	0,10
Analeptico	0,25	0,27	0,27	---	0,01	0,02	---	0,01	0,41	---	0,23	---	0,30	0,22
Anticolelitogênico	0,14	0,16	0,16	0,04	---	0,00	---	---	---	0,06	0,05	0,06	0,12	0,08
Colato-CoA-ligase	0,11	0,25	0,25	0,00	---	---	---	---	0,05	0,05	0,05	0,06	0,07	0,09
Substrato CYP2A5	0,26	0,34	0,34	0,05	0,03	0,07	---	---	0,12	---	0,14	0,16	0,26	---
Substrato CYP2C	0,26	0,43	0,43	---	---	0,15	---	---	0,30	0,07	0,13	0,07	0,71	0,11
Substrato CYP2C2	0,11	0,05	0,05	0,05	---	---	---	---	0,04	0,07	0,04	0,07	0,08	0,10
Substrato CYP2C9	0,25	0,30	0,30	---	---	0,18	---	---	0,29	0,12	0,17	0,02	0,64	0,19
Substrato CYP2G1	0,39	0,45	0,45	0,14	0,14	0,08	---	---	0,13	---	0,33	0,29	0,30	---
CYP3A5 indutor	0,12	0,16	0,16	0,04	---	0,03	---	---	0,13	---	0,05	0,09	0,11	0,07
DELTA14-redutase do esteroil	0,17	0,41	0,41	0,07	---	---	---	---	0,32	0,21	0,19	0,17	0,17	0,16
Inibidor da dextranase	0,32	0,49	0,49	0,10	---	---	---	---	0,06	0,14	0,08	0,16	0,32	0,26
Inibidor de DNA dirigido de DNA polimerase	0,25	0,36	0,36	0,05	0,08	0,03	---	---	0,06	---	0,13	0,19	0,11	---
Inibidor de Ecdisona 20-monooxigenase	0,41	0,55	0,55	0,05	---	---	---	---	0,11	0,34	0,16	0,17	0,29	0,47
Inibidor de Glycina N-choloiltransferase	0,05	0,11	0,11	0,03	---	---	---	---	0,05	0,04	0,03	0,05	0,05	0,06
Agonista de ácido hialurônico	0,09	0,20	0,20	0,01	---	---	---	---	0,07	0,16	0,12	0,12	0,16	0,26
Inositol polyfosfato-5-fosfatase D estimulante	0,11	0,10	0,10	---	---	0,03	---	0,01	0,08	0,03	0,01	0,00	---	0,02

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor da expressão JAK2	0,23	0,49	0,49	0,13	0,04	0,06	---	---	0,06	---	0,12	0,22	0,22	---
Inibidor da lipase	0,09	0,08	0,08	0,04	0,05	---	---	---	0,01	---	0,02	0,07	0,06	0,01
Inibidor da Lisase	0,27	0,26	0,26	---	---	0,10	---	0,07	0,39	---	0,12	0,16	0,21	0,13
Inibidor de Metilglutamato da desidrogenase	0,10	0,20	0,20	0,03	---	---	---	---	0,01	0,14	0,06	0,05	0,08	0,13
Inibidor da formação de microtúbulos	0,24	0,41	0,41	0,16	---	0,16	---	---	0,09	---	0,18	0,12	0,30	0,02
Inibidor de NAD (P) + transhidrogenase (específico de B)	0,07	0,20	0,20	0,01	---	---	---	---	0,05	0,06	0,08	0,07	0,06	0,06
Inibidor de Fosfoinositide 5-fosfatase	0,18	0,40	0,40	0,06	---	---	---	---	0,04	0,21	0,29	0,14	0,18	0,21
Inibidor da prostaglandina E2-9-inibidor da redutase	0,32	0,47	0,47	0,06	---	---	---	---	0,04	0,34	0,11	0,22	0,23	0,47
Inibidor de Redutase proteína-dissulfureto de (glutationa)	0,27	0,46	0,46	0,07	---	---	---	---	0,26	0,34	0,40	0,21	0,25	0,30
Inibidor de Peptidase de sinal I	0,13	0,32	0,32	---	---	---	0,03	0,00	0,04	---	0,01	0,04	0,06	0,01
Estimulante do Fator de transcrição NF kappa	0,32	0,20	0,20	0,08	0,14	0,03	---	---	---	---	0,12	0,17	0,24	0,09
Agonista do fator de transformação de crescimento beta 1	0,11	0,19	0,19	0,07	0,03	0,02	---	---	---	---	0,05	0,08	0,05	0,02
Substrato UGT2B7H	0,08	0,11	0,11	0,01	---	0,05	---	---	0,02	---	0,03	0,04	0,06	0,07
Substrato UGT2B7Y	0,08	0,11	0,11	0,01	---	0,05	---	---	0,02	---	0,03	0,04	0,06	0,07
Inibidor da Androst-4-eno-3,17-diona monooxigenase	0,08	0,10	0,10	0,03	---	---	---	---	0,01	---	0,02	0,04	0,04	0,02
Antihelmíntico (nematóides)	0,17	0,26	0,26	---	---	0,00	---	---	---	0,14	0,10	0,02	0,21	0,22
Antineoplásico (glioblastoma multiforme)	0,18	0,11	0,11	0,16	---	0,06	---	0,13	0,12	---	0,05	---	0,02	---
Antipruriginoso, alérgica	0,23	0,32	0,32	0,09	---	---	---	---	0,00	---	0,09	0,09	0,18	0,14
Antiseboreic	0,17	0,30	0,30	0,09	---	---	---	---	---	0,22	0,11	0,13	0,27	0,26
Beta-adrenérgico inibidor do receptor da cinase	0,14	0,50	0,50	---	---	0,14	---	---	---	0,06	0,17	0,11	0,08	0,09
Regulador de cálcio	0,10	0,28	0,28	0,10	---	---	0,00	0,09	---	---	0,02	---	0,05	0,01
Cholestanetriol 26-monooxigenase inibidor de	0,29	0,39	0,39	0,02	---	---	---	---	0,27	---	0,07	0,10	0,18	0,05
Substrato CYP17	0,09	0,11	0,11	0,03	---	---	---	---	0,03	---	0,03	0,05	0,05	0,03
Substrato CYP19	0,15	0,15	0,15	0,04	---	---	---	---	0,07	---	0,06	0,09	0,14	0,05
Substrato CYP24	0,03	0,08	0,08	---	---	---	---	---	0,00	0,01	0,04	0,02	0,03	0,03
Substrato CYP2B11	0,29	0,30	0,30	0,05	---	---	0,02	---	0,10	---	0,08	0,15	0,27	---
Substrato CYP2C19	0,22	0,42	0,42	---	---	0,14	---	---	0,34	---	0,08	0,07	0,64	0,10
Diurético	0,47	0,34	0,34	0,10	0,08	---	---	---	0,20	---	0,18	0,22	0,32	---
Inibidor de diurético	0,22	0,43	0,43	---	---	0,07	---	---	0,08	---	0,11	0,06	0,07	0,15

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor de Estrona sulfatase	0,03	0,03	0,03	0,02	0,01	---	---	---	0,01	---	0,01	0,02	0,04	---
Inibidor da Galactolipase	0,05	0,13	0,13	---	---	---	---	---	0,01	0,07	0,02	0,02	0,03	0,05
Estimulante da redutase da glutaciona (NADF)	0,11	0,01	0,01	---	---	---	0,00	0,00	0,01	---	0,02	0,05	0,02	---
Estimulante do redutase da glutaciona	0,11	0,01	0,01	---	---	---	0,00	0,00	0,01	---	0,02	0,05	0,02	---
Glycerone-fosfato inibidor de O-aciltransferase	0,10	0,31	0,31	0,02	---	---	---	---	0,04	---	0,06	0,07	0,07	0,06
Inibidor da G-proteína-cinase do receptor acoplado	0,14	0,50	0,50	---	---	0,14	---	---	---	0,06	0,17	0,11	0,08	0,09
Hipolipemiantes	0,13	0,58	0,58	0,10	---	---	---	---	---	0,22	0,10	0,05	0,27	0,57
Inibidor de Proteína-tyrosina fosfatase 2C	0,08	0,13	0,13	---	0,16	---	0,12	---	---	---	0,06	0,00	0,07	0,01
Inibidor de Dirigida por RNA de RNA polimerase	0,22	0,13	0,13	0,05	---	---	---	---	0,25	0,02	---	0,03	0,10	0,04
Inibidor de sulfotransferase esteróide	0,10	0,12	0,12	0,04	---	---	---	---	0,03	---	0,06	0,06	0,07	0,05
Proteína-tyrosina de células T fosfatase inibidor de	0,20	0,24	0,24	---	---	0,19	---	0,15	0,00	---	0,01	0,01	0,02	---
Tiosulfato inibidor de da desidrogenase	0,12	0,28	0,28	0,20	---	---	---	---	0,05	0,02	---	0,13	0,10	0,13
Substrato UGT2B19	0,09	0,11	0,11	0,02	---	---	---	---	0,00	---	0,01	0,03	0,08	0,03
Substrato UGT2B23	0,09	0,11	0,11	0,02	---	---	---	---	0,00	---	0,01	0,03	0,08	0,03
Substrato UGT2B30	0,09	0,11	0,11	0,02	---	---	---	---	0,00	---	0,01	0,03	0,08	0,03
Substrato UGT2B4D	0,09	0,11	0,11	0,02	---	---	---	---	0,00	---	0,01	0,03	0,08	0,03
Substrato UGT2B4E	0,09	0,11	0,11	0,02	---	---	---	---	0,00	---	0,01	0,03	0,08	0,03
Inibidor de Vitamina D3 hidroxilase	0,02	0,05	0,05	0,01	---	---	---	---	0,01	---	0,01	0,02	0,01	0,00
Inibidor de Vitamina K-epóxido redutase (varfarina e minúsculas)	0,26	0,42	0,42	0,02	---	---	---	---	---	0,09	0,00	0,06	0,16	0,18
Inibidor de desidrogenase 11-beta-hidroxiesteróide	0,05	0,05	0,05	0,07	---	---	---	---	0,04	---	0,05	0,01	---	0,04
Inibidor de 2-O-aciltransferase Acilglycerol	0,05	0,23	0,23	---	---	---	---	---	---	0,06	0,03	0,02	0,03	0,03
Inalatório	0,10	0,13	0,13	0,06	---	---	---	---	0,05	---	0,07	0,09	0,09	---
Coleretico	0,34	0,43	0,43	---	---	---	---	---	---	0,05	0,02	0,02	0,23	0,27
Inibidor de Cortisona alfa-redutase	0,08	0,01	0,01	0,01	---	---	---	---	0,01	---	0,02	0,03	0,03	---
Substrato CYP27A	0,02	0,04	0,04	0,00	---	---	---	---	---	---	0,00	0,01	0,01	0,01
Substrato CYP27A1	0,01	0,03	0,03	0,00	---	---	---	---	0,00	---	0,00	0,01	0,01	---
Substrato CYP2A2	0,35	0,32	0,32	0,02	---	---	---	---	0,12	---	0,05	0,13	0,54	---
Inibidor de CYP2C19	0,21	0,26	0,26	0,26	---	---	---	---	0,12	---	0,06	0,17	0,00	---
Tratamento Neuropatia diabética	0,13	0,11	0,11	0,30	0,15	---	---	---	---	---	0,04	0,18	---	0,08
Inibidor de DNA-ligase (ATP)	0,33	0,49	0,49	---	---	---	---	---	---	0,07	0,21	0,12	0,11	0,09
Antagonista estrogênio	0,07	0,10	0,10	0,03	---	0,04	---	---	0,03	---	---	0,02	0,06	---
inibidor da Flavina contendo monooxigenase	0,16	0,32	0,32	---	---	---	---	---	---	0,19	0,08	0,08	0,08	0,17

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
inibidor de GABA aminotransferase	0,05	0,16	0,16	---	---	---	---	---	0,04	0,12	0,27	---	0,05	0,11
inibidor de Heme oxigenase	0,12	0,08	0,08	0,00	---	---	---	---	---	---	0,06	0,06	0,01	0,02
inibidor de Linoleato diol sintase	0,07	0,35	0,35	0,09	---	---	---	---	---	0,12	0,03	0,13	---	0,12
permeabilidade da Membrana	0,05	0,34	0,34	---	---	---	---	---	---	0,00	0,23	0,02	0,38	0,04
Antagonista Minaralocorticoide	0,00	---	---	0,01	---	0,04	---	0,02	0,04	---	0,04	0,04	0,16	---
Tratamento da dependência de opiáceos	0,11	0,17	0,17	---	---	0,05	---	---	0,05	---	0,21	0,04	---	0,06
Inibidor de desaturase PlasmanileTanolamina	0,29	0,47	0,47	---	---	---	---	---	0,02	0,06	---	0,05	0,05	0,19
Inibidor da síntese de proteína	0,04	0,16	0,16	0,04	---	---	---	---	---	0,03	0,15	---	0,12	0,05
Inibidor da síntese de ARN	0,21	0,32	0,32	---	0,00	---	---	---	---	---	0,17	0,20	0,09	0,03
inibidor de Trans-octapreniltransferase	0,04	0,13	0,13	0,01	---	---	---	---	0,01	---	0,02	0,03	0,01	---
Substrato UGT1A	0,09	0,16	0,16	---	---	---	---	---	---	0,07	0,05	0,02	0,08	0,05
Inibidor de desidrogenase 3 (ou 17) de beta-hidroxiesteróide	0,11	0,10	0,10	0,00	---	---	---	---	---	---	0,04	0,05	0,06	---
Inibidor de 4-hidroxibenzoato nonapreniltransferase	0,03	0,27	0,27	---	---	---	0,02	---	---	---	0,00	0,02	0,01	---
Antagonista de andrógenos	0,08	0,12	0,12	---	---	0,03	---	0,02	0,11	---	---	---	0,09	---
Alcalóide antineoplásico	0,08	0,12	0,12	---	---	0,27	---	0,03	0,04	---	---	---	0,08	---
Antisecretoric	0,31	0,47	0,47	---	---	---	---	---	0,27	---	0,11	0,03	0,17	---
Antitóxico	0,09	0,29	0,29	---	---	---	---	---	---	0,13	0,09	---	0,04	0,10
Antiviral (Influenza)	0,59	0,66	0,66	0,02	---	---	---	---	0,06	---	0,30	0,13	---	---
Analéptico cardiovascular	0,22	0,08	0,08	---	---	---	---	---	0,10	---	0,13	0,09	0,09	---
Antagonista colesterol	0,21	0,48	0,48	---	---	---	---	---	0,27	---	---	0,00	0,48	0,32
Inibidor da síntese de colesterol	0,37	0,43	0,43	---	---	---	---	---	---	0,12	---	0,07	0,32	0,36
Substrato CYP27	0,01	0,03	0,03	0,00	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,01	0,01
Substrato CYP2B	0,15	0,27	0,27	0,09	---	---	---	---	0,01	---	0,10	---	0,45	---
Substrato CYP3A1	0,15	0,12	0,12	---	---	---	---	---	0,05	---	0,03	0,06	0,44	---
Inibidor da D-lactaldeido desidrogenase	0,17	0,36	0,36	---	---	---	---	---	---	0,10	---	0,03	0,05	0,16
Inibidor de Fumarato-redutase (NADH)	0,13	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	0,09	---	0,02	0,09	0,18
Estimulante de crescimento	0,03	0,09	0,09	---	---	---	---	---	---	0,09	0,07	---	0,01	0,04
Inibidor de permeabilidade Membranar	0,44	0,41	0,41	---	---	---	---	---	0,10	---	0,29	0,15	0,29	---
Inibidor de expressão de MMP9	0,22	0,29	0,29	---	---	---	---	---	---	---	0,02	0,08	0,24	0,12
Inibidor da proteína-fosfotransferase NPI-fosfohistidina-açúcar	0,17	0,39	0,39	---	---	---	---	---	0,02	---	---	0,05	0,09	0,05
Inibidor de expressão de RELA	0,16	0,11	0,11	---	---	---	---	---	0,09	---	0,06	0,04	0,23	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor da Rotamase (FKBP)	0,02	0,04	0,04	---	---	---	---	---	0,00	---	---	0,00	0,02	0,01
Rubredoxin-NAD + redutase	0,03	0,28	0,28	---	---	---	---	---	0,02	---	---	0,16	0,12	0,00
Inibidor de esterol 3-beta-glucosiltransferase	0,07	0,27	0,27	---	---	---	---	---	0,08	---	---	0,02	0,04	0,00
Inibidor de testosterona 17beta-desidrogenase	0,14	0,16	0,16	---	---	---	---	---	0,04	---	---	0,04	0,14	0,03
Tiamina-trifosfatase inibidor de	0,26	0,26	0,26	---	---	0,01	---	---	---	---	0,21	0,11	0,06	---
Tyroxina inibidor de 5-deiodinase	0,00	0,11	0,11	---	---	---	---	---	0,11	0,27	---	---	0,10	0,27
Inibidor da topoisomerase I	0,12	0,20	0,20	---	---	0,05	---	0,05	---	---	---	---	0,15	0,02
Inibidor da 11-Beta-hidroxiesteróide desidrogenase	0,02	0,04	0,04	0,06	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	0,03
Inibidor de 2-Metileneglutarato mutase	0,02	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	0,00	---	---	0,01	0,08
Inibidor de 3-Oxosteroid 1-desidrogenase	0,09	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	0,05	0,00
Inibidor de Álcool S-acetiltransferase	---	0,29	0,29	---	---	---	0,40	0,39	---	0,18	---	---	---	0,23
Anti-hipercolesterolémico	0,11	0,17	0,17	---	---	---	---	---	---	0,09	---	---	0,15	0,29
Antiinflamatória, oftálmica	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	0,04	0,02	0,06	0,03
Antiprotozoário (Ameba)	0,02	0,06	0,06	---	---	---	0,07	---	---	---	0,18	---	0,01	---
Antiviral (Herpes)	0,27	0,41	0,41	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	0,14	0,02
Antiviral (rinovírus)	0,18	0,44	0,44	---	---	---	---	---	---	0,12	---	---	0,08	0,26
Inibidor de Chymotrypsin	0,10	0,14	0,14	---	---	---	---	---	---	---	0,02	0,03	0,03	---
Inibidor de CYP19	0,06	0,05	0,05	---	---	---	---	---	0,03	---	0,06	---	0,11	---
Substrato CYP2C12	0,24	0,47	0,47	---	---	---	---	---	0,42	---	---	0,08	0,78	---
Inibidor de Complexo de transporte de elétrons I	0,01	0,01	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	0,00
Expectorante	---	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	0,08	0,04	---	0,13	0,27
Inibidor da bomba Geral	0,15	0,23	0,23	---	---	---	---	---	0,04	---	0,03	---	0,24	---
Gestagénio semelhante	0,02	0,01	0,01	0,03	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,01	---
Agonista de glicocorticóide	0,01	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	0,00	0,00	0,01	---
Inseticida	0,03	0,03	0,03	0,04	---	---	---	---	---	---	---	---	0,11	0,02
Regulador do metabolismo lipídico	0,21	0,40	0,40	---	---	---	---	---	---	0,30	---	---	0,15	0,41
Inibidor de Lipoproteína de lipase	0,00	0,22	0,22	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	0,05	0,10
Relaxante muscular	0,03	0,13	0,13	---	---	---	---	---	0,06	---	0,00	---	0,22	---
Antagonista narcótico	0,06	0,08	0,08	---	---	0,03	---	---	---	---	0,04	---	---	0,05
Antagonista do receptor 3 de opióides kappa	0,04	0,21	0,21	---	---	---	---	---	---	---	0,13	0,09	---	0,17
Inibidor da Fosforilase	0,08	0,28	0,28	---	---	---	---	0,06	---	0,02	0,00	---	---	---
Antagonista do receptor X de pregnano	0,04	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	0,03	0,03
Inibidor de síntese de proteína GTPase	---	0,19	0,19	---	---	---	---	---	---	0,21	0,16	0,08	---	0,21

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor de Piruvato quinase da desidrogenase	---	0,01	0,01	0,16	0,05	---	0,06	---	---	---	---	0,07	---	---
Agonista de do receptor de Sigma 1	0,04	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---	0,16	0,02	0,10	0,00
Inibidor de Trans-1,2-dihidroobenzene-1,2-diol desidrogenase	0,13	0,18	0,18	---	---	---	---	---	---	0,02	---	---	0,08	0,11
Estimulante do Fator de transcrição NF kappa B	0,35	0,51	0,51	---	---	---	---	---	0,06	---	---	---	0,19	0,08
Antibacteriana	0,08	0,21	0,21	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---	0,12	---
Antiprurítico	0,40	0,54	0,54	---	---	---	---	---	---	---	0,13	---	0,11	---
Antitrombótica	0,06	0,46	0,46	---	---	---	---	---	---	0,18	---	---	---	0,39
Antiviral	0,08	0,27	0,27	0,13	---	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---
Substrato CYP17A	0,03	0,04	0,04	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,01	---
Substrato CYP1B	0,00	0,09	0,09	---	---	0,01	---	0,10	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP1B1	---	0,09	0,09	---	---	0,03	0,09	0,16	---	---	---	---	---	---
Inibidor de CYP24	0,05	0,09	0,09	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	0,00	---
Substrato CYP2B1	0,07	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	0,09	---	0,11	---
Substrato CYP3A7	0,02	0,11	0,11	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	0,23	---
Inibidor de gastrina	0,60	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,06	---	0,38
Inibidor de Gluconato-desidrogenase 2 (aceitador)	0,47	---	---	---	---	0,00	---	---	---	0,42	---	---	0,02	0,50
Inibidor de Glicerol-3-fosfato-aciltransferase O	0,02	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	0,02
Inibidor de HMG CoA redutase	---	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	0,05	---	---	0,01	0,06
Inibidor de HMG CoA sintetase	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	0,05	---	---	0,22	0,11
Inibidor da expressão ICAM1	0,30	0,41	0,41	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	0,05
Inibidor de Cetosteróides monooxigenase	0,03	0,04	0,04	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,01	---
Potenciador da expressão de LDLR	0,22	0,16	0,16	---	---	---	---	---	---	---	0,02	---	0,03	---
Inibidor de Malato da sintase	0,02	0,09	0,09	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,02
Antagonista integridade da membrana	0,18	0,54	0,54	---	---	---	---	---	0,15	---	0,03	---	---	---
Mucolíticos	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	0,03	0,01	---	---	0,21
Inibidor da Antagonista de prostaglandina E1	---	0,13	0,13	---	---	---	---	---	---	0,07	0,01	---	---	0,10
Inibidor do proteossoma ATPase	---	0,04	0,04	---	---	---	---	---	0,78	0,33	---	---	---	0,27
Inibidor da proteína fosfatase	0,30	0,34	0,34	---	---	0,16	---	0,09	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Proteína-tirosina fosfatase	0,28	0,31	0,31	---	---	0,14	---	0,07	---	---	---	---	---	---
Tratamento de disfunção psicosssexual	0,07	0,06	0,06	---	---	0,06	---	---	---	---	0,04	---	---	---
Redutase	---	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	0,26	---	---	0,10	0,28
Retinoprotector	---	0,19	0,19	---	---	---	---	---	---	0,05	---	---	0,37	0,04

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Clareador da pele	0,07	0,23	0,23	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,05	---
Substrato SULT2A1	---	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	0,01	0,04
Substrato UGT1A10	0,09	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	0,10
Substrato UGT1A8	0,12	0,20	0,20	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	0,09
Substrato UGT2B15	0,17	0,24	0,24	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	0,05	---
Substrato UGT2B20	0,09	0,13	0,13	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,05	---
Agonista de vanilóide	0,11	0,20	0,20	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,05	---	---
Inibidor da 5-alfa-redutase	0,09	---	---	---	---	---	---	---	0,18	---	0,01	---	0,05	---
Inibidor da 5-alfa-redutase 2	0,02	---	---	---	---	---	---	---	0,06	---	---	---	0,01	0,00
Adenilato ciclase estimulante	0,02	0,13	0,13	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---	---	---
Potenciador de antifúngica	0,15	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	---	0,06	0,02
Antiinfertility, fêmea	0,24	0,52	0,52	---	---	---	---	---	0,15	---	---	---	---	---
Antimitótica	---	0,20	0,20	---	0,06	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Antiperistáltica	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	0,12	---
Antiviral (HIV)	0,01	0,18	0,18	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---
Inibidor de Aspulvinone dimetilaliltransferase	0,08	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,24	---
Tratamento da aterosclerose	---	0,15	0,15	---	---	---	---	---	---	0,15	---	---	---	0,49
Antagonista proteína amiloide Beta	0,05	0,11	0,11	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	---
Inibidor da chitinase	0,24	0,28	0,28	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---
Substrato CYP2A3	0,05	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Inibidor de CYP2A6	0,08	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	0,09	---	0,04	---
Substrato CYP2B6	0,05	0,10	0,10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,34	---
Indutor de CYP2C19	---	---	---	---	---	0,14	---	---	0,32	0,21	---	---	0,13	---
Substrato CYP3A	---	0,10	0,10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,57	0,12
Substrato CYP3A4	---	0,10	0,10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,55	0,06
Agonista do receptor X Farnesoide	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	0,05
Antagonista do receptor X Farnesoid	0,08	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	0,09	0,03	---	---
Antagonista glicocorticóide	0,02	0,02	0,02	---	---	---	---	---	0,04	---	---	---	---	---
Antagonista de interleucina 1b	0,04	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	---
Inibidor de RNAm (guanina-N7 -) - metiltransferase	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	0,01	0,04	---	---	---
Polarização estimulante	0,11	0,25	0,25	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	---
Bloqueador do canal de Potássio Kv1.3	0,04	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---
Relaxante muscular	---	0,19	0,19	---	---	---	---	---	0,05	---	---	---	0,13	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Substrato UGT1A3	0,07	0,11	0,11	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,17
Substrato UGT2B1	0,02	0,09	0,09	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,20
Vitamina D-like	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	0,01
Agente de cicatrização de feridas	0,12	0,28	0,28	0,11	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de desidrogenase 3 Beta-hidroxi-delta 5-esteróide	0,01	---	---	---	---	---	---	---	0,00	---	---	0,00	---	---
Inibidor de Adenilato ciclase	---	0,08	0,08	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---
Inibidor de álcool-desidrogenase [NAD (P) +]	0,01	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Anestésico geral	---	0,04	0,04	---	---	---	---	---	0,05	---	---	---	---	---
Antibiótico	---	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---
Esteróides anti-inflamatórios	0,01	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antimycoplasmal	---	0,11	0,11	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,07	---
Antineoplásico (câncer cerebral)	---	0,13	0,13	---	---	---	---	0,10	---	---	---	---	---	---
Antineoplásico (câncer de fígado)	---	0,05	0,05	---	---	---	---	---	0,35	---	---	---	---	---
Antineoplásico (leucemia lymfocytic)	0,20	0,14	0,14	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antineoplásico (lymfoma)	0,12	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antitussígeno	0,10	0,09	0,09	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antiulcerative	0,09	0,26	0,26	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antiviral (Hepatite B)	0,26	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antiviral (Influenza A)	---	0,16	0,16	---	---	---	---	---	---	---	0,14	---	---	---
Antagonista Agonista de apoptose	0,01	0,28	0,28	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Arilamina N-acetiltransferase	---	0,10	0,10	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---
Inibidor de Beta-caroteno 15,15'-monooxigenase	0,06	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de sulfotransferase Cortisol	0,03	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato de CYP11B1	0,02	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP11B2	0,00	0,00	0,00	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP2B2	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	---	0,05	---
Substrato CYP2C8	---	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,35	---
Substrato CYP2H	---	0,22	0,22	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,17	---
Inibidor da CYP51	0,01	0,25	0,25	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP7	0,01	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de DNA dirigida RNA polimerase	---	0,11	0,11	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da síntese de DNA	---	0,11	0,11	---	---	---	---	---	---	---	0,07	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Substrato Epóxido hidrolase	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	---
Inibidor de Estrona sulfotransferase	0,03	0,10	0,10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Glycosilceramidase	---	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	0,00	---	---	---	---
Inibidor de Glycosilfosfatidilinositol diacilglicerol-liase	---	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	---	0,09	---	---	---
Agonista de hormônio do Crescimento	---	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	0,08	---	---	---	---
Inibidor de H ⁺ -Transporte 2 - sector ATPase	---	0,14	0,14	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,10	---
Imunostimulador	0,16	0,26	0,26	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Óxido nítrico sintase indutível inibidor de	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	0,01	---	---
Inibidor de difosfatase Inorgânica	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Promotor de insulina	0,11	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista interleucina 1-A	0,03	0,04	0,04	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento lassidão	0,08	0,10	0,10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Laxante	0,05	0,11	0,11	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Mannan endo-1,4-beta-manosidase	0,13	---	---	---	---	---	---	---	0,30	---	---	---	---	0,02
Inibidor de melanina	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,12	---
Potenciador Fator neurotrófico	0,03	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Agente anti-inflamatório não esteróide	---	0,00	0,00	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---
Inibidor da adesão Platolet	0,03	0,14	0,14	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Platolet estimulante agregação	0,10	0,04	0,04	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Contraceptivo pós-coito	0,02	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista da progesterona	0,01	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---	---	---	0,01	---
Proteína inibidora ribossomal da subunidade 50S	---	0,00	0,00	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---
Inibidor de Proteína-S-S-isoprenilcisteina Metiltransferase	---	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---
Inibidor de Proteína-tyrosina fosfatase 1B	0,11	0,09	0,09	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento fenômeno de Raynaud	---	---	---	---	---	0,15	---	0,10	---	0,24	---	---	---	---
Tratamento de choque séptico	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	0,21	---	---
Inibidor de sacarose-fosfato sintase	---	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	---
Telomerase estimulante	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00
Tromboxane estimulante sintase	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,05
Inibidores do factor Estimante de Transcrição	0,09	0,17	0,17	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Agonista de tubulina	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Vasoprotector	0,04	0,17	0,17	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de 17-Beta-hidroxiesteróide da desidrogenase 5	---	---	---	---	---	0,00	---	---	---	---	---	---	0,00	---
Inibidor de 4-nitrofenol 2-monooxigenase	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Inibidor de 5-O (4-coumaroil)-D-quinato 3'-monooxigenase	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	---
Inibidor de Adenilato ciclase I	---	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Alanina racemase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,09	---	---	---	0,05
Inibidor de álcool-desidrogenase (aceitador)	---	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Aldeído desidrogenase (NADP +)	---	0,15	0,15	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da 1 Aldose-epimerase	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da glucosidase alfa	---	0,10	0,10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da Alfa, alfa-trealose-fosfato sintase (UDP-formando)	---	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Alf a-L-fucosidase	---	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Anestésico	---	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da angiogênese	---	---	---	---	0,64	---	0,43	---	---	---	---	---	---	---
Antibiótico AnTraCICLina semelhante	---	---	---	---	0,11	---	0,07	---	---	---	---	---	---	---
Anticonvulsivante	---	---	---	---	---	---	---	---	0,15	---	---	---	0,33	---
Antihiperammonemico	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,11	---	---	---	0,08
Antihipermotilidade	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antineoplásico (sarcoma)	---	---	---	0,17	---	---	---	0,06	---	---	---	---	---	---
Antibiótico antineoplásico	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antiprotozoário (Histomonas)	---	---	---	---	---	---	0,07	0,05	---	---	---	---	---	---
Antiprotozoário (Trypanosoma)	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antirickettsial	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antiparasitária	---	---	---	---	---	---	0,15	---	---	---	---	0,37	---	---
Potenciador da expressão de APOA1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,20	---	---	---	0,29
Inibidor da aromatase	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,06	---
Inibidor de Aspartiltransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,24	---	---	---	0,12
Inibidor de ATPase	---	0,17	0,17	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Aurora-C quinase	---	---	---	0,24	---	---	---	0,12	---	---	---	---	---	---
Antagonista do receptor de bombesina 1	---	---	---	---	---	0,04	---	0,03	---	---	---	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Tratamento da caquexia	---	---	---	---	---	0,06	---	---	---	---	---	---	---	0,24
Inibidor de CDP-diacilglicerol-glicerol-3-fosfato 3-fosfatidiltransferase	---	0,10	0,10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de CDP-diacilglicerol-serina - fosfatidiltransferase	---	0,17	0,17	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da glucosiltransferase ceramida	---	0,18	0,18	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Colesterol monooxigenase (side-chain-clivagem)	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de CMP- N-acetilneuraminato monooxigenase	---	0,09	0,09	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Coproporfirinogênio da oxidase	---	0,08	0,08	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento da síndrome de Cushing	0,04	---	---	---	---	---	---	---	0,07	---	---	---	---	---
Substrato CYP26	---	0,00	0,00	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP26A	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de CYP27A1	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato CYP2C29	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	0,16	---
Substrato CYP7A1	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo b5-redutase	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de desoxiadenosina quinase	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Diacilglicerol cholinefosfotransferase	---	0,12	0,12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de cinase de diacilglicerol	---	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de DNA-polimerase I	---	0,33	0,33	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento Endometriosis	---	---	---	---	---	0,04	---	0,02	---	---	---	---	---	---
Inibidor de GABA transporter 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,07	---	---	---	0,07
Inibidor de Galactosilceramidase	---	0,09	0,09	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Alfa-N-acetilgalactosaminiltransferase globosídeo	---	0,08	0,08	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Glucano 1,4-alfa-maltotriolHIDROLase	---	0,17	0,17	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Agonista de Glutamato (mGluR do grupo I)	---	---	---	0,04	---	---	---	---	---	0,06	---	---	---	---
Inibidor de Glicolípido 2-alfa-Manosiltransferases	---	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato GST M1-1	---	---	---	---	---	---	0,20	0,19	---	---	---	---	---	---
Substrato GST P	---	---	---	---	---	---	0,32	0,30	---	---	---	---	---	---
Substrato GST P1-1	---	---	---	---	---	---	0,28	0,27	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Guanosina-3', 5'-bis (difosfato) 3'-	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
difosfatase														
Potenciador da expressão de HMGCS2	---	---	---	---	0,07	---	0,28	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento Hot Rente	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento hiperparatireoidismo	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Factor de induzível hipóxia alfa 1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,10	0,04	---
Secretadores de insulina	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista de integrina alfa V beta3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,10	---	---	---	0,10
Inibidor de Ligados a integrina quinase	---	---	---	---	0,05	---	0,03	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista Interleucina 6	---	0,15	0,15	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Agonista do receptor de Kainato	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---	---	---	0,04
Inibidor de reductoisomerase Ketol-ácido	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	0,09
Estimulante da função renal	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Lanosterol 14 alfa demetilase	---	0,07	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Leucócitos elastase	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de peroxidase lipídica	---	0,31	0,31	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Lipoproteína Tratamento distúrbios prostáticos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	0,25
Inibidor de cadeia longa de ácido gordo-CoA-ligase	---	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Limfocitopoiese	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	0,07	---	---	---
Inibidor da Mucorpepsina	---	---	---	---	---	---	0,24	0,21	---	---	---	---	---	---
Inibidor de miosina-fosfatase de Cadeia leve	---	0,05	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista do Opióide receptor 2	---	0,00	0,00	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Fosfatidato citidililtransferase	---	0,15	0,15	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Agonista de prostaciclina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	0,04
Inibidor da prostaglandina E2-sintase 1	---	---	---	---	0,08	---	0,05	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da protease	---	0,01	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Agonista do receptor de retinóide X	0,00	---	---	0,00	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Ribulose-fosfato 3-epimerase	---	0,15	0,15	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Saponina semelhante	---	0,00	0,00	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Esclerosante	---	0,04	0,04	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Serina inibidor de carboxipeptidase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	0,03
Inibidor de Sugar-fosfatase	---	0,16	0,16	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Adoçante	---	0,03	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Trombolítica	---	0,26	0,26	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor de Trans-acenafteno-1,2-diol desidrogenase	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
UGT1A7 pelo substrato	---	0,02	0,02	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
UGT2B12 pelo substrato	---	---	---	---	---	---	0,18	0,14	---	---	---	---	---	---
Vitamina	---	0,06	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
1,4-lactonase inibidor de	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,09
2-Dehidropantolactone redutase inibidor de (específico do A)	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
4-Carboximetil-4-metilbutenolide mutase inibidor de	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,07	---
4-hidroxiifenilPIruvato inibidor da dioxigenase	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
4-Metoxibenzoato monooxigenase (O-demetilating) inibidor de	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,06
Estimulante da acetilcolinesterase	---	---	---	0,00	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento distúrbios neurológicos Aguda	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	---
Tratamento da degeneração macular relativa-Idade	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da monooxigenase Albendazol	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,15	---	---	---
Aldeído desidrogenase (NAD +) inibidor de	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Amina inibidor de da desidrogenase	---	---	---	---	0,13	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista do receptor de AMPA 4	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---
Esclerose tratamento de esclerose lateral	---	---	---	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Analgésico	---	---	---	---	---	---	---	---	0,20	---	---	---	---	---
Antialcolic	---	---	---	---	---	---	---	---	0,12	---	---	---	---	---
Antialérgicos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,47
Antiasmáticos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,35
Antibiótico Aminoglicosido semelhante	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---
Antibiótico Naftiridina semelhante	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	---	---
Antidiabético (tipo 1)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	---	---
Antidiscinéticos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,19	---
Antihyperaldosteronism	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Antineoplásico (câncer nos ossos)	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	---	---	---
Antineoplásico (glioma)	0,18	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antineoplásico (mieloma múltiplo)	---	---	---	---	---	---	---	---	0,18	---	---	---	---	---
Antitussígeno, narcótico	0,23	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de ATPase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,37	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Antagonista Bcl2	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Bcl-xL	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Beta-Lysina 5,6-aminomutase	---	---	---	---	0,25	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de expressão de BRAF	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01
Butirilcolinesterase estimulante	---	---	---	0,05	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento do Câncer distúrbios prostáticos associatodos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,22	---
Estimulante de Catalase	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de Cdc7	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de CDK9 / ciclina T1	---	---	---	---	---	---	0,23	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento disordes Cerebrovasculares	0,18	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Chemosensitizer	---	---	---	---	---	---	---	0,07	---	---	---	---	---	---
Clordecone redutase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04
Contraceptivo masculino	---	---	---	---	---	---	---	---	0,06	---	---	---	---	---
Quinase dependente de ciclina um inibidor da	---	---	---	---	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ciclina dependente de inibidor de quinase 7	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	---	---	---	---	---
Substrato de CYP19A1	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Substrato de CYP1A1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,15	---
Substrato de CYP2A	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,38	---
Substrato de CYP2A6	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,25	---
Indutor de CYP2E1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	---	---	---
Substrato de CYP3A11	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Inibidor de liberação Citocina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Tratamento nefropatia diabética	0,11	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento de retinopatia diabética	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento da síndrome do olho seco	---	---	---	0,12	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento da disfunção sexual Feminino	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista de Glutamato (mGluR do grupo II)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,31	---	---	---	---
Agonista de Glutamato (mGluR3)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	---
Antagonista Glutamato (mGluR3)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,19	---	---	---	---
Agonista de Glutamato (mGluR4)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,07	---	---	---	---
Antagonista de Glutamato (mGluR4)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	---	---	---	---
Antagonista de Glutamato (mGluR6)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Antagonista de Glutamato (mGluR8)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,14	---	---	---	---
Inibidor de Glutamato-1-semialdeído 2,1-aminomutase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	---	---	---
Inibidor de H + ATPase -exporting	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Inibidor da HCV IRES	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,26	---	---	---
Agonista de histamina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	---	---	---
Inibidor de hidrogen da desidrogenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---
Tratamento de hiperprolactinemia	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento hipogonadismo	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04
Inibidor de Imidazoleacetato 4-monooxigenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01
Agonista do receptor de Imidazolina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---
Tratamento da doença inflamatória do intestino	---	---	---	---	---	---	---	---	0,20	---	---	---	---	---
Inotrópica	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Agonista de interleucina 12	---	---	---	---	0,07	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Agonista de interleucina	---	---	---	---	0,19	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antagonista de Receptor Kainato	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---
Antagonista de Receptor Kainato 2	---	---	---	---	---	---	---	0,05	---	---	---	---	---	---
Antagonista de Receptor Kainato 3	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---
Antagonista de Receptor Kainato 4	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---
Antagonista de Receptor Kainato 5	---	---	---	---	---	---	---	0,00	---	---	---	---	---	---
Inibidor de cinase	---	---	---	---	---	0,11	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de lactase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,18	---	---	---	---
Inibidor de lipoxigenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02
Agonista de Luteinizante hormônio liberador do hormônio	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	---	---
Agonista do factor de estimulação de colónias de macrófagos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,23	---
Inibidor de Mannotetraose 2-alfa-N-acetilglucosaminil transferase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,10	---	---	---	---
Inibidor de MAP3K5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,23
Antagonista de Mcl-1	---	---	---	---	---	---	0,02	---	---	---	---	---	---	---
Agonista de melanocortina	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00	---	---	---	---	---
Tratamento das desordens menstruais	---	---	---	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Inibidor de Metionil aminopeptidase 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,05
Inibidor de cinase de NADH	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00
Tratamento da narcolepsia	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---
Antagonista do receptor nicotínico alfa4beta2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---
Substrato de paraoxonase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,46	---
Inibidor de P-benzoquinona redutase (NADF)	0,01	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de PFA-M1 aminopeptidase	---	---	---	---	---	---	0,12	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de P-glicoproteína	0,10	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento das desordens Fobic	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	---	---	---
Ativador do Canal de potássio de pequena condutância (Ca-ativador)	---	---	---	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tratamento Síndrome pré-menstrual	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,06	---
Antagonista do receptor de progesterona B	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	---	---	---	---	---
Inibidor de prolactina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---
Inibidor da prostaglandina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,00
Inibidor da prostaglandina D2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02
Estimulante proteína quinase C	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,15	---
Estimulante de Proteína quinase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,15	---
Inibidor de Proteína-arginina deiminase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	---
Inibidor de Pterina deaminase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	---	---	---	---	---
Agonista de Liberador do hormônio	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03	---	---	---	---	---
Antagonista Receptor Ryanodina	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	---	---	---	---	---
Antagonista do receptor Ryanodina	---	---	---	---	---	---	---	---	0,02	---	---	---	---	---
Inibidor de Sirtuina 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	---
Inibidor de sirtuín	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,08	---
Irritação na pele, inativos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---
Espasmolítico, urinário	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,09	---
Antagonista do Sfingosina 1-fosfato receptor 5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	---	---
Inibidor de desidrogenase succinato	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,03
Tratamento discinesia tardia	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,14	---
Inibidor de expressão da TNF	0,03	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor de UDP-N-acetilglucosamina-epimerase 4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,01	---	---	---
Inibidor de UDP-N-acetilmuramato-L-alanina ligase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,04	---	---	---	---

Atividades biológicas indicadas por PASSonline	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi	Pa-Pi
Tratamento da doença Vascular (periferal)	---	---	---	0,06	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Vasodilatador, periférica	0,15	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Tabela 32 - Resultados de indicação de alvos biológicos potenciais indicados para triterpenos friedelanos, obtidos com auxílio de ChemMapper

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%
Receptor de Androgênio	0,72	0,65	0,61	0,66	0,60	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	0,61	0,66
Receptor de progesterona	0,71	0,67	0,63	0,65	0,60	---	---	0,64	0,63	---	0,65	0,69	0,62	0,69
Esqualeno - ropeno ciclase	0,68	0,66	---	0,61	0,67	---	---	0,66	0,69	0,62	0,67	0,66	0,60	0,73
Citocromo P450 3A4	0,70	0,66	0,63	---	0,62	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Receptor de estrogênio	0,69	0,65	0,60	---	0,60	---	---	0,63	0,62	---	0,60	0,62	0,61	0,66
Receptor de Minaralocorticoide	0,70	0,66	0,63	---	0,62	---	---	0,64	0,69	---	0,65	0,66	0,66	0,67
3-beta-hidroxi-delta (5) desidrogenase-esteroide	0,67	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,65	---	0,62	0,61	0,61	0,67
3-oxo-5-beta-4-esteróide desidrogenase	0,70	0,66	0,67	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,61	0,62	0,64
Aldo-ceto redutase de um membro da família C1	0,70	0,66	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Redutase aldose	0,73	---	0,71	0,64	0,73	0,65	0,61	---	---	---	---	0,71	0,67	0,70
Fragmento do anticorpo Fab	0,70	0,66	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Apolipoproteína D	0,70	0,66	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Anticorpo quimérico Fab 1E9-DB3	0,70	0,66	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Receptor androstano- constitutiva	0,69	0,66	0,61	---	---	---	---	0,66	0,63	---	0,67	0,66	0,61	0,61
Glicogênio Fosforilase (PIGM)	0,70	---	0,69	0,64	0,64	0,63	0,62	---	---	---	---	0,69	0,64	0,68
Pentaeritritol tetranitrato reductase	0,70	0,62	0,63	---	---	---	---	0,64	0,63	---	0,66	0,66	0,62	0,64
Proteína-Tirosina fosfatase 1B	0,71	---	0,73	0,65	0,64	0,63	0,62	---	---	---	---	0,73	0,70	0,67
Esteróide 21-monooxigenase	0,67	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,65	---	0,62	0,61	0,61	0,67
Esteróides Delta-Isomerase	0,67	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,61	---	0,63	0,61	0,61	0,60
Aldo-ceto redutase de um membro da família C3	0,66	0,63	0,60	---	0,60	---	---	0,63	0,62	---	---	0,63	---	0,62
Lactamase beta	0,72	---	0,69	0,61	0,61	0,62	---	---	---	---	---	0,69	0,64	0,68
Ciclooxigenase-1	0,72	---	0,66	0,65	0,65	0,61	---	---	---	---	---	0,66	0,61	0,73
Delta (24) -esterol reductase	0,66	0,65	0,64	---	---	---	---	0,61	0,72	---	0,64	0,65	---	0,62
Delta (4) -3-oxosteroid 5-beta-reductase	0,67	0,63	0,62	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,61	---	0,67

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
DNA-polimerase beta	0,69	---	0,68	0,63	0,64	0,65	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,69
Ent-pimara-8 (14), 15-dieno-sintase	0,63	0,61	0,62	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,63	0,61	---	0,61
Ent-sandara copimaradiene sintase	0,63	0,61	0,62	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,63	0,61	---	0,61
Estradiol 17-beta-1-desidrogenase	0,66	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,61	---	0,63	0,63	---	0,60
Estradiol 17-beta-1-desidrogenase	0,66	0,61	---	---	0,61	---	---	0,60	---	---	0,61	0,61	0,63	0,67
Estrogênicos 17-beta hidroxisteróide desidrogenase	0,68	0,65	0,61	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	0,60
Óxido Nítrico Sintase, induzida	0,72	---	0,68	0,68	0,71	0,61	---	---	---	---	---	0,68	0,66	0,73
O receptor do ácido retinoico RXR-alfa	0,65	0,62	0,67	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,62	---	0,63
ligação do hormônio de globulina	0,68	0,65	0,61	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	0,60
Esteróide 17-alfa-monooxigenase	0,67	0,63	0,60	---	---	---	---	0,61	0,65	---	0,62	0,61	---	0,67
Esteril-sulfatase	0,62	0,60	0,60	---	0,64	---	---	---	0,65	---	---	0,60	0,60	0,62
Família sulfotransferase, citosólica, 2B, membro 1 isoforma b	0,67	0,64	---	---	---	---	---	0,63	0,62	---	0,64	0,64	0,60	0,61
11-beta-hidroxisteróide-desidrogenase-2 (11-beta-HSD2)	0,70	---	0,69	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	0,66	0,65	0,65
16-alfa-HIDRoxiprogesterone desidratase	0,69	0,64	---	---	---	---	---	0,63	0,66	---	0,64	0,62	---	0,68
17-beta-hidroxisteróide desidrogenase 1 (17-beta-HSD1)	0,70	---	0,68	0,64	0,65	---	---	---	---	---	---	0,68	0,67	0,69
20-alfa-hidroxisteróide-desidrogenase	0,67	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,61	---	0,67
3 desidrogenase (17) alfa-hidroxisteróide	0,67	0,65	0,62	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,64	0,65	---	---
Redutase de 3-ceto-esteróides	0,63	0,62	0,65	---	---	---	---	---	0,68	---	0,63	0,61	---	0,65
6-Fosfo-1-fructokinase	0,67	---	0,65	0,60	0,60	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,66
Acetilcolina receptor de cadeia alfa de proteínas	0,74	---	0,71	0,65	0,64	---	---	---	---	---	---	0,71	0,69	0,71
Acetilcolina receptor cadeia delta proteína	0,71	---	0,70	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,69	0,65	0,69
Estimulante da acetilcolinesterase (AChE)	0,72	---	0,66	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	0,65	0,61	0,66
Álcool sulfotransferase	0,64	0,64	0,60	---	---	---	---	---	0,65	---	0,61	0,62	---	0,61
Aldo-ceto redutase de um membro da família C2	0,67	0,65	0,62	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,64	0,65	---	---
Aldosterona sintase	0,70	---	0,68	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,66	0,64	0,74
Receptor adrenérgico Alfa-1-/ alfa-1-B / alfa-1d	0,68	---	0,66	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,64	0,66
Receptor de Ancestral Corticoid	0,67	0,63	---	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,63	0,63	---	0,63
Receptor de androgênio (AR)	0,74	---	0,72	0,66	0,65	---	---	---	---	---	---	0,71	0,68	0,73
Aromatase (CYP19)	0,75	---	0,66	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,72	0,63	0,65
Receptor de hidrocarboneto Aril	0,72	---	0,68	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,68	0,67	0,69

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Cassete de ligação a ATP, sub-família C, membro 1 isoforma 1	0,72	---	0,70	0,62	0,60	---	---	---	---	---	---	0,70	0,66	0,71
Butirilcolinesterase (BuChE)	0,72	---	0,69	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	0,70	0,66	0,70
BZLF2	0,70	---	0,67	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	0,68	0,63	0,68
Receptores canabinóides CB2	0,73	---	0,71	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,71	0,66	0,68
Receptor Cannabinoid 1	0,72	---	0,68	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	0,70	0,65	0,69
Receptor Cannabinoid 2	0,72	---	0,69	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,69	0,65	0,60
Anidrase carbônica I	0,75	---	0,70	0,65	0,64	---	---	---	---	---	---	0,73	0,67	0,70
Anidrase carbônica II	0,71	---	0,69	0,64	0,61	---	---	---	---	---	---	0,67	0,65	0,66
Colestenol Delta-isomerase de	0,63	0,61	0,65	---	---	---	---	---	0,66	---	0,64	0,61	---	0,64
Oxidase do colesterol	0,64	0,64	0,61	---	---	---	---	---	0,61	---	0,61	0,62	---	0,63
Libertação de factor corticotropina da proteína de ligação	0,73	---	0,71	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,71	0,64	0,72
Quinase Dependente de Ciclina 4 (CDK4)	0,68	---	0,67	0,61	0,63	---	---	---	---	---	---	0,67	0,65	0,67
Cicloeucaenol cicloisomerase	0,63	0,64	---	---	---	---	---	0,61	0,67	---	0,62	0,60	---	0,62
Citocromo P450 17A1	0,75	---	0,70	0,65	0,63	---	---	---	---	---	---	0,70	0,63	0,69
Citocromo P450 19a1	0,66	0,63	0,60	---	0,60	---	---	---	---	---	---	0,63	0,62	0,63
Citocromo P450 2D6	0,71	---	0,69	0,64	0,60	---	---	---	---	---	---	0,69	0,66	0,65
DNA topoisomerase II alfa	0,69	---	0,67	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,67
Transportador de Dopamina (DAT)	0,74	---	0,71	0,65	0,64	---	---	---	---	---	---	0,71	0,67	0,72
Proteína de resistência a droga 2	0,68	---	0,66	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	0,66
Epoxide hidratase	0,76	---	0,74	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	0,74	0,62	0,69
Estrogênio Receptor (ER-alfa) / (ER-beta)	0,69	---	0,67	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,67	0,65	0,67
Estrogênio beta receptor	0,63	0,61	0,60	---	---	---	---	---	0,60	---	0,60	---	0,61	0,61
Receptor de GABA do receptor alfa-1	0,72	---	0,70	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	0,70	0,65	0,70
Receptor de GABA alFa-1	0,72	---	0,70	0,67	0,63	---	---	---	---	---	---	0,70	0,68	0,71
Proteína G Receptores Acoplados a 40	0,70	---	0,67	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	0,67	0,67	0,68
Proteína HSF1	0,78	---	0,76	0,71	0,70	---	---	---	---	---	---	0,77	0,68	0,76
Hipóxia-induzida Factor de alfa 1	0,71	---	0,68	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	0,70	0,63	0,68
Janus quinase 2 (uma proteína tirosina quinase)	0,69	---	0,66	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,66	0,64	0,66
Caliceína peptidase 5 preproteína	0,67	---	0,65	0,65	0,62	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,70
Cetosteróides monooxigenase	0,67	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,62	---	0,63	0,61	---	0,67
Proteína LacZ	0,68	---	0,69	---	0,70	0,62	---	---	---	---	---	0,70	0,62	0,70

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Lanosterol SINTASE	0,66	0,65	---	0,60	---	---	---	---	0,60	---	0,64	0,65	---	0,62
Factor inibidor da migração de macrófagos	0,68	---	0,65	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,65	0,61	0,65
Inibidor de Mcl-1	0,69	---	0,67	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,67	0,63	0,67
Proteína MCOLN3	0,72	---	0,70	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	0,70	0,66	0,71
Hormone Receptor 1 concentrador de melanina	0,70	---	0,65	0,63	0,61	---	---	---	---	---	---	0,67	0,64	0,67
Metabotrópicos receptor glutamato 1	0,71	---	0,67	0,64	0,61	---	---	---	---	---	---	0,69	0,64	0,69
Metabotrópicos receptor glutamato 5	0,72	---	0,69	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,69	0,65	0,67
Linhagem Mista Cinase 1 (MLK1)	0,67	---	0,65	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,65	0,62	0,65
Monoamina-oxidase B	0,69	---	0,66	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	0,67
Tipo de Monoamina Oxidase A (MAO-A)	0,70	---	0,66	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,62	0,67
Monoamina Oxidase do Tipo B (MAO-B)	0,72	---	0,68	0,64	0,62	---	---	---	---	---	---	0,70	0,62	0,69
Homólogo isoforma MDM2	0,72	---	0,71	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,72	0,65	0,70
Proteína MPI	0,67	---	0,65	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,65	0,63	0,65
Receptor muscarínico M1 acetilcolina	0,71	---	0,68	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	0,68	0,69	0,68
Receptor muscarínico M1 acetilcolina / M2 / M3 / M4 / M5	0,74	---	0,67	0,65	0,64	---	---	---	---	---	---	0,71	0,69	0,71
Receptor muscarínico M3 acetilcolina	0,71	---	0,66	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,65	0,65
NADF-oxidase 1	0,69	---	0,68	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	0,68	0,66	0,68
Proteína do receptor neuronal acetilcolina alfa-4 / beta-2 da subunidade	0,73	---	0,69	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,73	0,66	0,68
Proteína do receptor neuronal acetilcolina alfa-7 da subunidade	0,79	---	0,68	0,69	0,68	---	---	---	---	---	---	0,73	0,69	0,72
Factor de citosolico 1 Neutrófilos	0,69	---	0,67	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,67	0,63	0,66
Transportador de Norepinefrina	0,69	---	0,67	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,67	0,65	0,68
Transporter de Norepinefrina (NET)	0,74	---	0,70	0,67	0,66	---	---	---	---	---	---	0,70	0,67	0,69
Coativador do receptor nuclear da isoforma 1 1	0,67	---	0,66	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	0,66
Domínio de oligomerizado contendo ligação de nucleotídeos	0,67	---	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,70
Receptor opióide, capa 1	0,69	---	0,67	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	0,67	0,66	0,66
Oxidoredutases	0,65	0,61	0,66	---	---	---	---	---	0,65	---	0,63	0,64	---	0,67
PDGFR-beta / alfa do receptor do factor de crescimento derivado de Platolet	0,73	---	0,71	0,60	0,63	---	---	---	---	---	---	0,71	0,68	0,70
Peroxisome Proliferator-Ativador Receptor gamma	0,69	---	0,66	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,66	0,62	0,70

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Progesterona 11-alfa-monooxigenase	0,67	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,62	---	0,62	0,61	---	0,67
Progesterona 5-alfa-redutase	0,67	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,61	---	0,67
Progesterona monooxigenase	0,67	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,62	---	0,63	0,61	---	0,67
Proteína-tirosina fosfatase 1C	---	---	0,67	0,63	0,63	0,61	---	---	---	---	---	0,66	0,61	0,70
Putativo HKDC1 hexoquinase	0,68	---	0,66	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	0,66	0,66	0,69
Quinona redutase 2	0,71	---	0,69	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,69	0,62	0,68
Proteína zinco mex-5	0,69	---	0,66	0,63	0,64	---	---	---	---	---	---	0,67	0,64	0,66
Serotonina 3a receptor (5-HT3a)	0,75	---	0,72	0,68	0,67	---	---	---	---	---	---	0,72	0,71	0,73
Serotonina 3a (5-HT3a) / 3B (5-HT3B) receptor	0,78	---	0,73	0,68	0,66	---	---	---	---	---	---	0,73	0,67	0,71
Receptor de serotonina 1A	0,72	---	0,69	0,60	0,60	---	---	---	---	---	---	0,69	0,64	0,69
Transportador de serotonina	0,72	---	0,69	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	0,69	0,66	0,69
Transportador de serotonina (SERT)	0,78	---	0,67	0,68	0,60	---	---	---	---	---	---	0,75	0,70	0,74
Receptor opióide Sigma	0,77	---	0,71	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	0,74	0,72	0,73
Sfingosina 1-Fosfato de Receptor 3	0,74	---	0,74	0,68	0,66	---	---	---	---	---	---	0,74	0,66	0,72
Esteróide 11-beta-monooxigenase	0,67	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	0,62	0,61	---	0,67
Esteróide 17-alfa-Monooxigenase (CYP17)	0,77	---	0,65	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	0,75	0,68	0,65
Esteróide 5-alfa-redutase 2	0,73	---	0,72	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	0,69	0,64	0,71
Esterol 14-demetilase	0,66	0,65	---	---	---	---	---	0,61	0,72	---	0,64	0,65	---	0,69
Esterol-4-alfa-carboxilato de 3-desidrogenase (decarboxilado)	0,63	0,61	0,65	---	---	---	---	---	0,68	---	0,60	0,61	---	0,65
Esteril-sulfatase precursor	0,68	---	0,66	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,66	0,74	0,73
Telomerase transcriptase reversa	0,71	---	0,68	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,69	0,63	0,69
TGR5	0,73	---	0,70	0,64	0,65	---	---	---	---	---	---	0,70	0,65	0,71
Trombina	0,70	---	0,68	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	0,68	0,65	0,67
Tripanotona Redutase (TryR)	0,71	---	0,69	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,68	0,62	0,65
Tripsina II	0,71	---	0,69	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,69	0,66	0,68
Triptofano 2,3-dioxigenase	0,69	---	0,65	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	0,68	0,63	0,67
Tubulin cadeia alfa / alfa-1 da cadeia cadeia / beta	0,70	---	0,68	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,67
Tubulina cadeia beta	0,68	---	0,65	0,60	0,60	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,68
VEGFR-2 (KDR)	0,69	---	0,66	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,68	0,65	0,68
Dependente da voltagem tipo-T do canal de cálcio da subunidade alfa-1H isoforma 1	0,74	---	0,72	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,72	0,63	0,66
Reticuloendoteliase oncogene viral homólogo-a	0,70	---	0,68	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,68	0,62	0,68

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
isoforma 1														
11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase 1 (11-beta-HSD1)	0,73	---	0,65	---	0,63	---	---	---	---	---	---	0,69	0,64	0,67
17-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase tipo 1	0,67	0,65	---	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	---
25-HIDROxicholesterol 7-alfa-hidroxilase	0,62	0,60	0,62	---	---	---	---	---	0,65	---	---	0,60	---	0,61
3-alfa-hidroxiigliciretinato desidrogenase	0,63	0,61	---	---	0,63	---	---	0,61	0,64	---	---	---	---	0,63
3-alfa-hidroxiesteróide desidrogenase	0,67	0,65	---	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	---
3-alfa-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 3	0,67	0,65	---	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	---
3-fosfoinositide-dependente da proteína cinase 1 (PDK1)	0,69	---	0,67	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,65
5-lipoxigenase,	0,68	---	0,65	0,60	0,62	---	---	---	---	---	---	0,65	0,61	---
Anti-testosterona (cadeia leve)	0,67	0,65	---	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	---
Agonista de apoptose Regulador Bcl-2	---	---	0,67	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	0,68	0,63	0,67
5-lipoxigenase Araquidonato	0,68	---	0,70	---	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,62	0,68
Aril Hidrocarboneto Receptor (IAH)	0,70	---	0,67	0,62	0,64	---	---	---	---	---	---	0,70	---	0,66
Sulfotransferase Bile-Sal	0,62	0,60	0,60	---	---	---	---	---	0,65	---	---	0,60	---	0,61
Anidrase carbônica IV	0,69	---	0,68	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,66
CDK4 / ciclina D1	0,67	---	0,65	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,65	---	0,65
Checkpoint quinase (Chk1)	0,68	---	0,66	---	0,62	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,66
Monooxigenase colesterol (cadeia lateral-clivagem)	0,62	0,60	0,60	---	---	---	---	---	0,65	---	---	0,60	---	0,61
CNR1	0,67	---	0,67	---	0,62	---	---	---	---	---	---	0,68	0,62	0,68
Quinase Dependente de Ciclina 1 (CDK1)	0,68	---	0,66	---	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	0,65
Ciclooxigenase-2	0,69	---	0,66	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,69	0,63	0,68
Dihidroorotato desidrogenase	---	---	0,65	0,63	0,66	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,66
Dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV)	0,79	---	0,67	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,63	0,67
DNA danos induzível transcrição 3 proteína	0,70	---	0,67	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,62	0,66
DNA enzima APOBEC-3G	0,68	---	0,68	---	0,64	---	---	---	---	---	---	0,68	0,62	0,66
Transportador Dopamina	0,71	---	0,68	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,68
Ent-caureno oxidase	0,65	0,63	0,68	---	---	---	---	---	0,65	---	---	0,63	---	0,65
Ent-caureno sintase	0,65	0,63	0,68	---	---	---	---	---	0,64	---	---	0,63	---	0,62
Farnesiltransferase, putativo	0,76	---	0,73	0,67	0,66	---	---	---	---	---	---	0,73	---	0,74
Acoplado à proteína G o receptor 55	0,72	---	0,70	0,62	0,60	---	---	---	---	---	---	0,70	---	0,69
Alfa-1 do receptor de GABA subunidade / alfa-2	0,67	---	0,67	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,65

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Receptor GABA-alfa 1 / beta-3 / gama-2 subunidade	0,70	---	0,69	---	0,64	---	---	---	---	---	---	0,69	0,63	0,65
Subunidade de receptor GABA	0,68	---	0,69	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	0,69	---	0,67
Gli1	0,68	---	0,65	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,62	0,65
Receptores de glicocorticóides	0,69	---	0,68	0,60	0,60	---	---	---	---	---	---	0,68	---	0,62
Cadeia leve de imunoglobulina	0,67	0,65	---	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	---
Receptor de insulina	0,68	---	0,67	---	0,62	---	---	---	---	---	---	0,65	0,62	0,65
LANA	0,77	---	0,74	0,68	0,66	---	---	---	---	---	---	0,74	---	0,67
Leucina aminopeptidase	0,69	---	0,67	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,70
MAPK-Ativador da Proteína quinase 2 (MK2)	0,69	---	0,66	---	0,60	---	---	---	---	---	---	0,66	0,68	0,68
Metilsterol monooxigenase	0,63	0,61	0,65	---	---	---	---	---	0,61	---	---	0,61	---	0,65
Receptor de tipo 1 da orexina	---	---	0,65	0,62	0,65	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,66
Receptor Oxitocin	0,76	---	0,74	0,68	0,60	---	---	---	---	---	---	0,75	---	0,73
Proil endopeptidase	0,69	---	0,67	---	0,63	---	---	---	---	---	---	0,67	0,62	0,66
Inibidor da prostaglandina E2-9-redutase	0,67	0,65	---	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	---
Receptor prostanóide DP	0,69	---	0,67	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,64	0,67
Recombinant monoclonal anti-testosterone fragmento Fab	0,67	0,65	---	---	---	---	---	0,63	0,64	---	0,64	0,65	---	---
Receptor alfa do ácido retinoico	0,75	---	0,72	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,60
Serina / Treonina-proteína quinase 33	0,68	---	0,66	---	0,63	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	0,65
Serotonina 3a (5-HT3a) / 3B (5-HT3B) / 3-C (5-HT3c) / 3D (5-HT3d) / 3e receptor (5-HT3e)	0,71	---	0,69	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	0,69	---	0,67
Esteróide 5-alfa-redutase 1	0,72	---	0,67	---	0,62	---	---	---	---	---	---	0,67	0,67	0,71
Precursor estreptoquinase	0,70	---	0,68	---	0,64	---	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,68
Tubulina beta-1 cadeia	0,71	---	0,67	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,67	0,63	---
Tirosina proteína-cinase do receptor FLT3	0,68	---	0,66	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,66
Receptor de vanilde 1 (TRPV1, VR1)	0,71	---	0,69	0,64	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,62	0,66
Receptor de vasopressina V1a / receptor V1b / Receptor V2	0,76	---	0,74	0,70	0,67	---	---	---	---	---	---	0,75	---	0,69
Vasopressina V1a receptor / V1b	0,72	---	0,70	0,66	0,60	---	---	---	---	---	---	0,70	---	0,66
Vasopressina V2 Receptor	0,73	---	0,71	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	0,71	---	0,69
11-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase 2	0,74	---	0,71	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	0,71	---	---
17-beta-hidroxiesteróide desidrogenase 5	0,70	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,65	0,69
21-hidroxiesteróide desidrogenase (NAD (+))	0,64	0,62	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---	0,62	---	0,63

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%
21-hidroxiesteróide desidrogenase (NADP (+))	0,64	0,62	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---	0,62	---	0,63
3 beta-hidroxiesteróide desidrogenase / Delta 5 -4- isomerase de tipo I	0,62	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	0,61	---	0,62
3-alfa-(ou 20-beta)-desidrogenase -hidroxisteroide	0,61	0,67	0,65	---	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	0,62
3-oxo-5-alfa-4-esteróide desidrogenase 1	0,60	---	---	---	0,61	---	---	---	0,60	---	---	---	0,62	0,63
Acil coenzima A: colesterol aciltransferase 1	0,68	---	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,63	0,67
Receptor adenosina A1	0,74	---	0,71	---	---	---	---	---	---	---	---	0,72	0,71	0,71
Adrenérgicos AlFa2	0,71	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,68
Alcalina fosfatase, intestinal	0,69	---	0,67	---	0,64	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,67
Quinase Aurora-A (Aurora-A)	0,67	---	0,65	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,62	---
BCL-2 like 11 isoforma 1	---	---	0,66	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,64	0,67
Beta-Amiloid Proteína Precursora (APP)	0,69	---	0,66	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	---
Beta-secretase (BACE-1)	---	---	0,65	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,62	0,65
Bfl-1	0,67	---	0,66	0,61	0,62	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
Neurotoxina botulínica tipo A	---	---	0,66	---	0,64	---	---	---	---	---	---	0,69	0,64	0,65
Carboxi-terminal do domínio de RNA polimerase II, um pequeno polipéptido fosfatase uma isoforma 1	0,68	---	0,66	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,61	---
Catocol O-metiltransferase	0,69	---	0,67	---	0,60	---	---	---	0,61	---	---	0,67	---	---
Catepsina K	0,70	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,69	0,68
C-C tipo receptor quimioquina 3	0,69	---	0,66	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,69	---	0,67
Colestenona 5-alfa-redutase	0,64	---	0,62	---	---	---	---	---	0,63	---	0,60	---	---	0,63
Corticosteróide isomerase de cadeia-lateral	0,66	---	---	---	---	---	---	0,63	0,65	---	0,64	---	---	0,67
Receptor opióide do tipo-delta	0,69	---	---	0,61	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,65
Redutase DiHIDRofofolato	0,69	---	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	0,70	0,63	0,67
EGF-R Tirosina Quinase	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,65	0,66
Tradução eucariótica fator de iniciação 4H	0,69	---	0,66	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
GABA receptor alfa-1 / alfa-2/3-alfa / alfa-4 / alfa-5/6-alfa subunidade	0,70	---	0,69	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68
Glutamato [NMDA] subunidade receptora 3A / 3B / epsilon 1 / epsilon 2 / epsilon 3 / epsilon 4/1 zeta	0,71	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,61	0,67
Receptor glutamato, metabotrópicos 4 precursor	0,69	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,66	0,65
Histona deacetilase 1 (HDAC1)	0,69	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,62	0,66
HMG-CoA redutase	0,68	---	0,67	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,61	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase	---	---	0,69	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,67
Proteína Cinesina-like 1	0,71	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,65	0,67
Antígeno T grande	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,64	0,65
Receptor alfa de X do fígado (LXR-alfa)	0,69	---	0,67	---	0,65	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,66
X Receptor beta do fígado (LXR-beta)	0,72	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,63	0,68
Metaloproteinase 1	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,61	0,64
Metionina aminopeptidase (MetAP2)	0,72	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	0,69	0,65	0,73
Proteína Neuronal receptor acetilcolina alfa-7 subunidade / serotonina 3a (5-HT3a) Receptor / serotonina 3b (5-HT3B) receptor / serotonina 3c (5-HT3c) / serotonina 3d (5-HT3d) receptor receptor / Serotonina 3	0,71	---	0,68	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
Poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1)	0,67	---	---	0,61	---	---	0,61	---	---	---	---	---	0,64	0,66
Poli [ADP-ribose] polimerase-1	0,69	---	0,67	---	---	---	0,61	---	---	---	---	0,67	0,63	---
Inibidor da prostaglandina D sintetase	0,70	---	0,68	---	0,60	---	---	---	---	---	---	0,68	---	0,67
Proteína fosfatase tirosina, tipo não receptor 7 isoforma 2	0,69	---	0,67	---	0,60	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,66
Serina / Treonina-proteína-quinase PM3	0,69	---	0,67	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,67
Receptor Sigma-1	0,71	---	0,70	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	0,70	---	---
Condutância pequena proteína de canal de potássio cálcio-ativado 1/2/3	0,69	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,64	0,66
Sódio tipo de proteína de canal / I / VI I subunidade alfa	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,64	0,65
Esfingosina receptor de 1-fosfato, Edg-1	0,73	---	0,71	---	---	---	---	---	---	---	---	0,71	0,62	0,65
Esqualeno sintetase	0,70	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,64	0,66
Esteróide 5-alfa-redutase 1/2	0,72	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,69	0,71
Esteróide 9-alfa-monooxigenase	0,63	0,61	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---	0,60	---	0,61
Sulfotransferase esteróide	0,66	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,65	---	0,61	0,65
Receptor trombopoietina	0,68	---	0,65	0,60	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---
Tecido não específico Alcalina fosfatase precursor	0,67	---	---	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	0,65	---	0,65
Tirosina-proteína quinase ITK / TSK	0,70	---	0,68	---	0,62	---	---	---	---	---	---	0,68	---	0,69
Receptor quinase Tirosina-proteína (TIE-2)	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,62	0,65
Tirosina-proteína fosfatase tipo não receptor 1	---	---	---	---	0,75	0,62	0,62	---	---	---	---	---	0,64	0,67

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Tirosina-proteína fosfatase tipo não receptor 2	---	---	---	---	0,75	0,62	0,62	---	---	---	---	---	0,63	0,67
3 beta-hidroxiesteróide desidrogenase / Delta 5 - Tipo> 4-isomerase de II	0,62	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	0,61	---	---
Inibidor da 3-alfa-hidroxiesteróide-desidrogenase (específico de B)	0,62	---	0,62	---	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	0,63
3-oxo-5-alfa-4-esteróide desidrogenase	0,61	---	0,62	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	0,66
3-oxoacil- [acil-transportador-proteína] sintase 1	0,69	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,66
Receptor de Adenosina A3	---	---	---	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,67
Factor de ativador peptidase Apoptotic 1	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,66
A beta-galactosidase	---	---	---	---	0,70	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
Anidrase carbônica IX	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,64	---
Caspase-3 preproteína	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,62	0,65
C-C tipo receptor chemokina 6	---	---	---	---	0,70	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
Colagenase (CHC)	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,65
Corticosteróides 11-beta-desidrogenase, isozyme 1	0,63	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Citocromo P450 CYP125	0,66	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---
CITOCROMO P450ERYF	0,66	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---
Dihidrofolato redutase (DHFR)	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,63	---
Receptor Dopamina D2	---	---	0,67	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,66
Fosfatase 3 dupla especificidade	---	---	0,65	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
Estrogênio Receptor (ER-alfa)	0,71	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,66
Estrogênio Receptor (ER-beta)	0,69	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,65
Ácidos Gordos AMIDA HIDROLase	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,66
GABA receptor alfa-1/2-alfa / alfa-3 / subunidade alfa-4	---	---	0,66	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
GABA receptor alfa-2/3-beta / gama-2 subunidade	---	---	---	0,60	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
GABA receptor alfa-5/3-beta / gama-2 subunidade	0,67	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	0,65
Glicose-6-fosfato-desidrogenase 1	---	---	---	---	0,70	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
Glicose-6-fosfato desidrogenase-6-fosfogluconolactonase	---	---	---	---	0,70	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
Glutationa S-transferase A2	0,66	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---
Glutationa S-transferase A3	0,66	0,63	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---
Glicogênio fosforilase, forma muscular	---	---	---	---	0,71	0,61	---	---	---	---	---	---	0,61	0,67

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Choque térmico Factor de proteína 1	---	---	---	---	0,70	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
Elevada afinidade Cholina transportador 1	0,68	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,69	---	0,67
VIH-1 de transcriptase reversa RNase H	---	---	0,65	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,61	---
Isomerase	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,62	---	---
Isopimara-7,15-dieno-sintase	0,65	---	0,63	---	---	---	---	---	0,65	---	---	---	---	0,67
Condutância Grande activatod de cálcio potássio canal subfamília M membro alFa 1 isoforma b	---	---	0,72	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,70
Leucócito antigene comum	0,68	---	0,65	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Levopimaradiene sintase	0,63	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,65
Receptor de Melatonina 1B	0,67	---	0,65	---	0,61	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Metabotrópicos receptor glutamato 2	0,68	---	0,68	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Interferase toxina mRNA, antitoxina é labirinto	---	---	0,67	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,65
Receptor opióide mu	0,69	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,66
Proteína do receptor neuronal acetilcholina alfa-3/4-beta subunidade	0,69	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,67
Óxido Nítrico Sintase, cerebro.	0,69	---	0,67	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
Receptor nuclear um membro do grupo I Subfamília 2 isoforma 1	0,68	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	---	0,67
Subfamília de receptores nucleares um membro do grupo I 3	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---	---	---	0,62	0,63
Oxidoredutases (atuando no grupo CH-CH de doadores, com outros receptores)	0,64	---	0,66	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	0,62
1 P-glicoproteína	0,72	---	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	0,70	---	0,70
Placentário Alcalina fosfatase preproteína	---	---	---	0,60	0,60	0,64	---	---	---	---	---	---	---	0,64
Proteína Farnesiltransferase (PFT) Cadeia B	0,71	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	0,69	---	0,68
Putativos citocromo P450 125	0,61	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---	---	0,63
Receptor de proteína fosfatase tirosina- Tipo de F	---	---	---	---	0,71	0,62	---	---	---	---	---	---	0,60	0,64
Receptor do ácido retinoico beta	0,75	---	0,72	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,60
Receptor gama do ácido retinoico	0,68	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	0,66
Serotonina receptor 4 (5-HT4)	0,69	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,67
Estemar 13-eno-sintase	0,63	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	0,64	---	---	0,62
Estemod-13 eno- (17) sintase	0,64	---	0,65	---	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	0,64
Esteróide 11-beta-hidroxilase	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,64	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Sin-pimara-7,15-dieno-sintase	0,65	---	0,63	---	---	---	---	---	0,65	---	---	---	---	0,64
Receptor Toll-afinidade 9	---	---	---	---	0,70	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,66
Tubulina beta-1 / beta-2 / beta 3/4 beta-/ beta-8 de cadeia	0,68	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	---	0,66
Tirosina proteína-quinase do receptor RET	0,71	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	0,69	---	0,68
Tirosina-proteína fosfatase tipo não receptor 11	---	---	---	---	0,71	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,66
Tirosina-proteína fosfatase tipo não receptor 6	---	---	---	---	0,71	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
Tirosina-proteína fosfatase tipo não receptor 7	---	---	---	---	0,70	0,62	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
Transportador vesicular acetilcolina	0,71	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,70	---	0,66
Tensão-gatod canal de potássio subunidade Kv1.3	---	---	0,69	0,67	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,72
16-alfa-hidroxiesteróide-desidrogenase	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---	---	---	0,61
17-alfa-hidroxiprogesterone aldolase	0,64	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	0,65
1-acilglycerol-3-fosfato de O-aciltransferase beta	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	0,65
3 (ou 17)-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	0,66
3-alfa-hidroxiesteróide-desidrogenase (específico para A)	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	0,64
3-beta-hidroxi-5-alfa-esteróide desidrogenase	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	0,63
3-beta-hidroxi-5-beta-esteróide desidrogenase	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	0,63
3-oxo-5-alfa-4-esteróide desidrogenase 2	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,67
Abietadiene hidroxilase	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	0,62
Acetilcolina receptor de cadeia alfa de proteínas	0,71	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	0,69	---	---
Receptor A2A de adenosina	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	0,66
Receptor adrenérgico alfa-2-C	0,72	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	0,69	---	---
Afidicolan-16-beta-ol-sintase	---	---	0,61	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	0,62
Receptor de ácido biliar	---	---	---	---	0,70	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,70
Anidrase carbônica 2	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	0,61
Catepsina S	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Hidrolase colesterol 5,6-óxido	0,65	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---	---
Citocromo P450 1B1	0,69	---	---	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor opióide delta / receptor opióide	0,70	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	---	---
Peptidase Dipeptidil I	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
DNA-polimerase subunidade alfa	0,69	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
DNA topoisomerase 2-alfa	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,65

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Receptor de Dopamina D1 / D5	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
Receptor de Dopamina D3	---	---	---	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Receptor de Dopamina D2	0,68	---	0,67	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Dinamin-1	0,70	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	---	---
Estradiol 17-alfa-desidrogenase	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	0,60
Estradiol 17-beta-desidrogenase	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	0,60
Estradiol 6-beta-monooxigenase	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	0,60
Receptor de Farnesoide X-Ativator	0,67	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Fucosterol-epóxido liase	---	---	0,62	---	---	---	---	0,61	0,65	---	---	---	---	---
Receptor 35 Acoplado à proteína G	0,67	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
GABA A $\text{A}\alpha\text{F}\alpha\text{4}\text{B}\alpha\text{2}\text{G}\alpha\text{2}$	0,67	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
GABA receptor alfa-1 / alfa-2/3-alfa / alfa-4 / beta-1/2, gama-subunidade	---	---	0,66	0,60	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor GABA gama-1 subunidade	---	---	---	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64
Glucuronosiltransferase	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	0,66
Glicogénio sintase quinase 3 beta isoforma 1	0,69	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---
Proteína G de receptores acoplados um ácido biliar	---	---	---	---	0,70	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,70
Hexoquinase	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	0,61	---
Receptor de histamina H3	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	0,66
Histona deacetilase-like amidohidrolase	---	---	---	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
HIV-1 integrase	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	0,68
HIV-1 Protease cadeia 1	---	---	0,67	---	0,63	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
Vírus herpes humano 5 cápside proteína P40	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,65
Precursor Integrina alfa 4	0,67	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Carioferina alfa 2 (RAG coorte 1, alfa importin 1), CRA_b isoforma	0,68	---	0,67	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína eixo quinesina	0,68	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Receptor de melanocortina 4	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,62
Metabotrópicos receptor glutamato 4	0,67	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Mint1	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
Mitógeno Ativator Proteína Quinase 10 (JNK3)	---	---	---	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Monoglicerida lipase (MGL)	---	---	---	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Neuropeptídeos B / W receptor 1	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	0,65

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Neurotensina receptor tipo 1	---	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	---	0,68
Receptor NK1	0,67	---	---	0,61	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Coativador do receptor nuclear 1	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	0,63
PDGFR-beta	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,67
Perforina-1	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,66
Poliproteína precursora	0,71	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Inibidor da prostaglandina E sintase	---	---	0,65	---	0,62	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Proteína Quinase C, beta eu	---	---	0,67	---	0,63	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
Piruvato quinase desidrogenase isoforma meia	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	0,66
Receptor de serotonina 1B	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	0,65	---	0,65
Alfa-tubulina isoforma 1	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,64
Esterol 24-C-metiltransferase	---	---	0,64	---	---	---	---	---	0,66	---	---	---	---	0,61
Transportador vesicular amina Sinaptico	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
Proteína-tirosina de células T fosfatase	---	---	---	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	0,70
TPA: proteína essencial do espaço inter mitocondrial	0,69	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	---	---
Tubulina cadeia beta-2B	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,64
Tirosina-proteína-quinase SRC	---	---	---	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Enzima E2 N-conjugação da ubiquitina	0,69	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67
UDP-3-O-Acil-GlcNAc-deacetilase (LpxC)	0,67	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Monooxigenase Unspecific	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	0,66
Receptor de vasopressina V1a	---	---	0,67	---	0,60	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
15-lipoxigenase / lipoxigenase-1	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
16-hidroxiesteroide epimerase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	0,60
3-alfa-(17-beta) - hidroxisteroide desidrogenase (NAD (+))	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66
5-beta-colestano-3-alfa, 7-alfa-diol 12-alfa-hidroxilase	---	---	0,61	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase (NADP (+))	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	0,62
7-dehidrocolesterol reductase	---	---	0,66	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Abietadiene sintase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	0,64
Proteína de ligação Acetilcolina	---	---	---	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor adenosina A1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,66
Álcool desidrogenase 6 / alFa chain cadeia / beta /	0,71	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
classe III / IV da cadeia de classe / gama														
Aminoacil-ARNt-sintetase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,64
Apolipoproteína A-I	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Araquidonato 12-lipoxigenase, 12S-tipo	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,68
Araquidonato 15-lipoxigenase,	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,68
Bacteriorodopsina	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Beta-2-adrenérgico / quimera de lisozima-T4	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Criptogaina elicítina-Beta	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Sulfotransferase sal biliar	---	0,67	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor sensível ao cálcio	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Receptores canabinóides CB1	0,69	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CDK4	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Proteína de controlo 42 homólogo de divisão celular	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Colest-5-eno-3-beta, 7-alfa-diol 3-beta-desidrogenase.	---	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cholestanetriol 26 monooxigenase	---	---	0,61	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Colesterol 7-alfa-monooxigenase	---	0,61	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Cholina acetilase	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66
Colágeno alfa 1 (VIII) de cadeia	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Colágeno X	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Corticosteróide isozyme 11-beta-desidrogenase 1	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Corticosteróide isozyme 11-beta-Desidrogenase 2	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Cicloartenol 24-C-metiltransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---	---	---	0,61
Cisteína protease ATG4B uma isoforma	---	---	---	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 11b2, mitocondrial	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Citocromo P450 2A6	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Citocromo P450 2C19	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Citocromo P450 2C9	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Desidrogenase / reductase membro da família SDR 8	---	0,67	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor opióide delta de opiáceos Receptor / opióides kappa Receptor / opióide mu / receptor Sigma	---	---	---	0,64	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Delta (14) -esterol reductase	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Dihidrobenzofenantridina oxidase	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---	---	0,61	---	---	---
DNA (cytosina-5) - metiltransferase uma isoforma b	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,65
Receptor Dopamina D1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,65
Receptor de dopamina D1 / receptor D3 / receptor D4 / receptor D5 / receptor D2	0,67	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ent-cassa-12,15-dieno sintase	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Estradiol 17-beta-3-desidrogenase	0,69	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta estrogênio receptor (ER-beta) (subfamília receptor Nuclear 3 grupo Um membro 2).	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Estrogênio sulfotransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	0,60
Tradução eucariótica fator de iniciação 4 gama 1	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Tradução eucariótica fator de iniciação 4E	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Proteína expressa	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Hidrogenase maturase	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
FGFR-1 Tyrosina Quinase	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Receptor de GABA alFa-1/alFa-2/alFa-3/alFa-4/alFa-5/alFa-6/beta-1/beta-3/delta/epsilon/gamma-1/gamma-2/gamma-3/pi/Teta subunidade	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
Gama-aminobutírico subunidade do receptor do ácido alfa-1	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Gama-aminobutírico subunidade do receptor do ácido beta-2	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Gama-aminobutírico subunidade de receptor de ácido gama-2	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Glicogênio-sintase-cinase-3, alfa	---	---	---	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glicogênio sintase quinase-3, beta	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67
Glicirizinato beta-glucuronidase	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63
Hormonio libertador de gonadotropina receptor II	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	0,60
Liberador de gonadotrofinas receptor hormonal	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	0,60
Polimerase de RNA do vírus da hepatite C NS5B RNA-dependente	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Receptor de imunoglobulina epsilon subunidade alfa elevada afinidade	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Histona deacetilase 4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,65
Região de Ig-1 gama cadeia C	0,62	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Região de Ig gamma-2 cadeia C	0,62	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Região da cadeia kappa de Ig C	0,62	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Integrase	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Intercelular molécula-1 de adesão	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Proteína KES1	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Quinase Metiltioribose	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Migração Fator Inibidor-Relatod Protein 14	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Receptor muscarínico M2 acetilcholina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,72
Mu-tipo de receptor opióide	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Na, K-ATPase subunidade alfa	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Na +, K +-ATPase	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Natural resistência associatod proteína macrófago 2	0,67	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Niemann-Pick proteína C1	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de nociceptina (ORL1 Receptor)	---	---	0,67	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Nuclear receptor ROR-alfa	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Nuclear receptor ROR-alfa (retinóide-relatod orFan receptor-alfa) (Nuclear receptor RZR-alfa).	0,67	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Nuclear receptor ROR-gama	0,62	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Oxidorrredutases	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
P13SUC1	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
P2X purinoceptor 7	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
MDM2 Proteína de Ligação a p53	0,68	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
De ligação à penicilina proteína 1A (PBP-1a) (PLP 1a)	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Alfa do receptor proliferador do peroxissoma activatod	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,62
Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinase catalítico isoforma da subunidade alfa	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	0,64
Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinase catalítico isoforma subunidade gama	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	0,64
Fosfolipase A2, associado membrana	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Prostaglandina G / H sintase 1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	0,71
Prostaglandina G / H sintase 2	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63
ADORA3 proteína, isoforma 3	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Proteína quinase Pfmrk	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Proteína-Tirosina fosfatase SHP-2	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---
Receptor-proteína Tipo fosfatase tirosina alfa	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Tipo de receptor de proteína fosfatase tirosina-epsilon	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Receptor-proteína tipo fosfatase tirosina gama	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Receptor de serotonina 2C	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	0,67	---	---
SLC6A4	0,67	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Sódio / potássio para transporte de ATPase da subunidade alfa-1	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Transportador de serotonina-dependente de sódio	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Iniciação esporulação fosfotransferase F / quinase A	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Estanozolol Binding proteína (STBP)	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	0,62
STAT3	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
Estreptoquinase	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66
Estromelina 3	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Receptor de substância P	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Polimerase Taq 1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68	0,69
Testosterona 17-beta-desidrogenase	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66
Testosterona 17-beta-desidrogenase (NADP (+))	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66
Timidina quinase, citosólica.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	0,65
Tyroid Hormone Receptor (TR-beta)	---	---	---	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Transtiretina	---	---	---	0,60	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tripsina	0,70	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína-quinase JAK2	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Tirosina-proteína-quinase JAK3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	0,65
Tirosina-proteína cinase TIE-2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	0,65
Urease	0,70	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína Zinco Gli1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,60
Hidrolase 11-cis-retinila-palmitato	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
12-alfa-hidroxiesteróide-desidrogenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
12-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
15-hidroxi prostaglandina desidrogenase [NAD +]	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---
17-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase-2 (17-beta-HSD2)	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
17-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase tipo XI	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
17-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---
24-C-metiltransferase metilenesterol	---	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 beta-hidroxiesteróide desidrogenase / delta 5 - 4-isomerase de 1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
3 beta-hidroxiesteróide desidrogenase / Delta 5 - Tipo > 4-isomerase de 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
3-alfa-hidroxicolanato desidrogenase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---
3-beta-(ou 20-alfa)-desidrogenase-hidroxisteroide	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---
3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase / delta 5 - 4-isomerase de tipo I	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-oxosteroide 1-desidrogenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Dehidratase 5-alfa-hidroxiesteróide	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6-B DESOXieryTronolide hidroxilase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
7-alfa-hidroxicolest-4-en-3-ona 12-alfa-hidroxilase	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7-alfa-hidroxiesteróide-desidrogenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Abietadienol hidroxilase	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estimulante da acetilcolinesterase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63
Colesterol Acil Aciltransferase 1 (ACAT-1)	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
ADAMTS5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Adenosina desaminase	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Adenosina Fosfosulfato Redutase (APSR)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64
Receptor Adenosina A2b	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Adenilato ciclase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Aldose-redutase (ALR2)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Alfa-1-adrenérgico / receptor adrenérgico / receptor adrenérgico	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Receptor adrenérgico alfa-1b	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Splicing alternativo Trp4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Antrax Fator Letal (FL)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Receptor apelina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Regulador Agonista de apoptose Bcl-xL	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Araquidonato 15-lipoxigenase, tipo II	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-caroteno 15,15'-monooxigenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Beta-criptogenio	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-elicitina cinamônio	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Bile-ácido 7-alfa-desidratase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Bile-ácido 7-alfa-deHIDRoxilase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Bile-ácido-CoA-hidrolase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Receptor receptor canabinóides CB2 / 1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Anidrase carbônica VA	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Carnitina palmitoiltransferase 1A	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Caseína quinase II alfa (prime) / beta	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---
Caseína-quinase II alfa / beta	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Caspase-3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---
Catepsina G	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
C-C tipo receptor quimioquina 2	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
C-C tipo receptor quimioquina 5	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CDK2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Ácido retinoico Celular tipo proteína de ligação	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---
CHK1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Colato - CoA-ligase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Colesterol 24-hidroxilase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Colesterol 25-hidroxilase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Proteína de transferência de éster de Colesterol	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,68
Colinesterase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64
Coloil-CoA-hidrolase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Choloilglicina hidrolase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
CNR2	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Globulina de ligação a corticosteróide	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cortisona alfa-redutase	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ciclina dependente de cinase 2 / G1 / S ciclina E1-	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
especifico														
Cicloartenol sintase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Cisteina protease ATG4B	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Cisteinil de receptor de leucotrienos	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 11b1, mitocondrial	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Citocromo P450 4A1 / 4A3	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Opióides delta Receptor	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Delta (24 (24 (1))) - redutase do esterol	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Diacil Glicerolaciltransferase 1 (DGAT-1)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Diacilglicerol - esterol O-aciltransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Dihidroorotato desidrogenase (DHODH)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
DNA (cytosina-5) 1 -metiltransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
RecA de DNA de proteina de recombinação	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
DNA da topoisomerase I	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Receptor de dopamina D1 / D2 / D3 / D4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Receptor de dopamina D3 / receptor D4 / receptor D2	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de dopamina D3 / receptor D2	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DPP8	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Dupla especificidade tirosina-fosforilação-regulado quinase 1A	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Elastase 1 / 2A	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Enoil-ACP redutase (InhA)	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ácido ent-kaurenóico oxidase	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
ERK2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Receptor estrogênio 1	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estrogênio receptor alfa / beta	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Estrogênio receptor beta 1 isoforma	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Factor de 4 gama, uma isoforma 4	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Frutose-bisfosfato-aldolase A	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Fusicoca-2,10 (14) dieno-sintase	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de GABA alFa-1/alFa-2/alFa-3/alFa-4/alFa-5/alFa-6/beta-1/beta-2/beta-3/delta/epsilon/gamma-	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
1/gamma-2/gamma-3/pi/rho-1/rho-2/rho-3/Teta subunidade														
Gama-aminobutírico subunidade de receptor de ácido gama-1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63
Geranilgeranil difosfato sintase (GGPPS)	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor do glucagon	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ionotrópico receptores glutamato kainato 4/5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---
Glutationa-S-transferase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---
Grupo IID secretora fosfolipase A2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Grupo IIE secretora fosfolipase A2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Grupo IIF secretora fosfolipase A2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Histona deacetilase 1 (HDAC1) / 2 (HDAC2)	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Histona deacetilase 1 (HDAC1) / 11-deacetilase	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Histona deacetilase 1/2/3/4/5/6/7	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Histona deacetilase HD1B	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
HTR6	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Hidrolases (agindo em ligações éter, hidrolases éter)	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
ig-cadeia kappa	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---
Inosina Monofosfato desidrogenase tipo 1 (IMPDH1)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Inosina Monofosfato desidrogenase tipo 2 (IMPDH2)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---
Fator de crescimento semelhante à insulina I receptor	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,70	---
Kruppel-como Factor de 5	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Latosterol oxidase	---	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Elastase de leucócitos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Receptor Leucotrieno B4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Luciferina 4-monooxigenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Receptor do ácido Lisofosfatidico Edg-4	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Lisosomal ácido lipase / colesterol hidrolase	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Alérgenos de polens grande aposta v 1-l	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de melatonina 1A / 1B	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colagenase microbial	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Epóxido hidrolase microsomal	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Mitógeno ativado proteína quinase 10 (stress-	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
activatod proteína quinase JNK3) (c-Jun N-terminal quinase 3) (MAP quinase p49 3F12).														
Anti-cadeia kappa de imunoglobulina monoclonal estradiol 17E12E5	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---
Homólogo decapentaplégico 3	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
NAD-dependente deacetilase Sirtuin-2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
O neuropeptídeo Y receptor tipo 5	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptora Niacina GPR109A	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Domínio de oligomerizaçao contendo 1 de ligação de nucleotídeos	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Receptor Oestrogênio	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---
Oxisterol receptor de LXR-alfa	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Oxisterol receptor de LXR-beta	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Delta do receptor proliferador do peroxissoma activatod	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Fosfodiesterase 2A / 4A	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fosfodiesterase Tipo 3	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fosfolipase A2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Fosfolipase A2 grupo 1B	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,64	---
Fosfolipase A2 isozyme DE-I	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Fosfolipase A2 isozyme PLA-A, básico	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Fosfolipase B	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Polifenol oxidase 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
PpcA	---	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína farnesiltransferase subunidade beta	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Proteína farnesiltransferase / geranilgeraniltransferase tipo-1 subunidade alfa	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Proteína quinase C alFa / beta / delta / epsilon / eta / gama / teta / zeta	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
A proteína quinase C tipo delta	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Proteína Quinase C, alfa	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Proteína Quinase C, delta	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína Quinase C, gama	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Proteína RecA	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
Tirosina proteína fosfatase tipo receptor D / F	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---
Oxidoreductase Rv2002	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
RAD51	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Rho-quinase (ROCK I)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---
Proteína ribossômica S6 quinase 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Fator de Transcrição 1 Isoforma AML1C	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Sarsapogenina 3-beta-glucosiltransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Serina / Treonina-proteína quinase	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de serotonina 1D	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Receptor de serotonina 6	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---	---
Desidrogenase de cadeia curta-3-hidroxiacil coa	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---
Sialidase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Sódio tipo de proteína de canal I I subunidade alfa	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Dependente de sódio transportador noradrenalina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65
Receptor esfingosina-1-fosfato, 4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,66	---
Esteróide 17-alfa-hidroxilase / 17,20 liase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63
Esterol esterase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Esterol-aciltransferase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Esterol-aciltransferase 1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63
Esteril-beta-glicosidase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---
Sulfotransferase 1a1	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---
Enzima 1 SUMO-ativando subunidade	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Enzima 2 SUMO-ativando subunidade	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Testosterona 17-beta-3-desidrogenase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
TGM2 / Janus Kinase 3	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	---
Tromboxano-sintase A	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tireoide Hormonio Receptor (TR-alfa)	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tireoide Hormonio Receptor (TR-alfa) / (TR-beta)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---
Tie-2	---	---	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Traço amina-associado receptor1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Fator de transcrição p65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Tubulina alfa-1 / beta-1 cadeia	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---

Alvos indicados por ChemMapper	Fri-01	Fri-02	Fri-03	Fri-04	Fri-05	Fri-06	Fri-07	Fri-08	Fri-09	Fri-10	Fri-11	Fri-12	Fri-13	Fri-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %
Progressão tumoral Loci-2 quinase (COT)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Tirosinase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Tirosina quinase c-Kit	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína-quinase ABL	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---
VCAM-1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---

Tabela 33 – Resultados de indicação de alvos biológicos potenciais indicados para triterpenos lupo, obtidos com auxílio de ChemMapper

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %	Simi. %5	Simi. %	Simi. %5	Simi. %	Simi. %
Receptor de androgênio	0,76	0,63	0,63	0,63	0,61	0,61	---	---	0,62	0,60	0,66	0,66	0,67	0,61
Receptor de progesterona	0,66	0,62	0,62	0,64	0,62	0,60	---	---	0,64	0,63	0,66	0,66	0,63	0,65
Esqualeno - hopene ciclase	0,75	0,70	0,65	0,64	0,60	0,62	---	---	0,61	0,64	0,64	0,66	0,64	0,64
Citocromo P450 3A4	0,63	0,69	0,65	0,60	0,60	0,61	---	---	0,61	0,64	0,62	0,62	0,64	0,61
Receptor estrogênio	0,73	0,76	0,76	0,61	0,63	0,65	---	---	0,70	0,64	0,74	0,75	0,72	0,64
Receptor Mineralocorticoide	0,73	0,68	0,68	0,62	---	0,65	---	---	0,63	0,65	0,64	0,64	0,64	0,65
3-beta-Hidróxi-Delta (5) -esteróide desidrogenase	0,73	0,68	0,68	0,62	---	0,65	---	---	0,63	0,65	0,64	0,64	0,64	0,65
3-oxo-5-beta-4-esteróide desidrogenase	0,63	0,74	0,74	0,67	---	0,64	---	---	0,63	0,62	0,67	0,69	0,65	0,62
Aldo-ceto redutase de um membro da família C1	0,63	0,64	0,64	0,61	---	0,62	---	---	0,61	0,62	0,62	0,62	0,62	0,61
Aldose Redutase	0,67	0,63	0,63	0,60	---	0,60	---	---	0,60	0,63	0,62	0,66	0,62	0,64
Fragmento do anticorpo Fab	0,77	0,71	0,71	0,62	0,60	0,61	---	---	0,64	---	0,67	0,64	0,64	---
Apolipoproteína D	0,73	0,68	0,68	0,61	---	---	---	---	0,63	0,61	0,63	0,63	0,64	0,61
Anticorpo quimérico Fab 1E9-DB3	0,73	0,68	0,65	0,61	---	---	---	---	0,65	0,61	0,63	0,63	0,65	0,61
Receptor androstano- constitutiva	0,76	0,68	0,68	0,62	---	---	---	---	0,63	0,61	0,64	0,63	0,63	0,61
Glicogênio Fosforilase (PIGM)	0,69	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Pentaeritritol tetranitrato redutase	0,70	0,61	0,63	0,63	0,63	0,65	0,61	0,63	---	0,60	---	---	---	0,62
Proteína-Tyrosina fosfatase 1B	0,67	0,62	0,62	0,62	---	---	---	---	0,63	0,66	0,61	0,61	0,62	0,66
Esteróide 21-monooxigenase	0,69	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
Esteróide delta-isomerase de	0,69	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
Aldo-ceto redutase de um membro da família C3	0,69	0,65	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
Lactamase beta	0,72	0,67	0,67	0,62	---	---	---	---	0,64	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
Ciclooxigenase-1	0,69	0,78	0,76	0,73	0,62	0,64	0,61	0,62	---	0,62	---	---	---	0,62
Delta (24) -sterol reductase	0,69	0,67	0,65	0,64	---	---	---	---	0,65	0,66	0,64	0,65	0,65	0,61
Delta (4) -3-oxosteroid 5-beta-redutase	0,67	0,61	0,62	0,63	0,64	0,62	0,62	0,64	---	0,62	---	---	---	0,64
DNA-polimerase beta	0,73	0,69	0,61	0,63	0,81	0,78	0,68	0,70	---	0,69	---	---	---	0,69
Ent-pimara-8 (14), 15-dieno sintase	0,69	0,68	0,68	0,65	---	---	---	---	0,67	0,60	0,68	0,67	0,68	0,60
Ent-sandaracopimaradiene sintase	0,69	0,68	0,68	0,65	---	---	---	---	0,67	0,60	0,65	0,67	0,68	0,60
Estradiol 17 beta-desidrogenase 1	0,66	0,62	0,60	0,62	0,60	0,60	---	---	0,64	---	0,66	0,66	0,63	---
Estradiol 17-beta-desidrogenase 1	0,69	0,69	0,66	0,62	0,66	0,62	0,65	0,61	---	0,61	---	---	---	0,61
Estrogenic 17-beta hidroxisteroid desidrogenase	0,69	0,74	0,74	0,67	---	---	---	---	0,69	0,64	0,68	0,69	0,64	0,64
Óxido nítrico sintase, induzida	0,69	0,65	0,65	0,63	---	---	---	---	0,63	0,66	0,64	0,65	0,65	0,66
Receptor ácido retinoico RXR-alfa	0,67	0,68	0,66	0,67	0,66	0,68	0,66	0,69	---	0,61	---	---	---	0,67
Globulina de ligação do hormônio sexual	0,71	0,64	0,64	0,64	---	0,61	---	---	0,61	0,62	0,62	0,61	---	0,60
Esteróide 17-alfa-monooxigenase	0,67	0,63	0,63	0,61	---	---	---	---	0,61	0,64	0,66	0,66	0,67	0,64
Esteril-sulfatase	0,64	0,70	0,70	0,62	---	0,62	---	---	0,63	0,63	---	0,64	0,63	0,62
Família sulfotransferase, citosólica, 2B, membro 1 isoforma b	0,80	0,70	0,72	0,73	0,71	0,73	0,68	0,68	---	0,69	---	---	---	0,69
11-beta-hidroxisteroid desidrogenase 2 (11-beta-HSD2)	0,65	0,62	0,62	---	---	---	---	---	0,61	0,64	0,61	0,61	0,61	0,64
16-alfa-hidroxiprogesterone desidratase	0,72	0,69	0,69	0,62	---	---	---	---	0,64	---	0,64	0,64	0,64	0,61
17-beta-hidroxisteroid desidrogenase 1 (17-beta-HSD1)	0,67	0,72	0,72	---	---	---	---	---	0,63	0,64	0,63	0,64	0,64	0,64
20-alfa-hidroxisteroid desidrogenase	0,67	0,72	0,72	---	---	---	---	---	0,63	0,64	0,63	0,64	0,64	0,64
3 (17) Alfa-hidroxisteroide desidrogenase	0,65	0,62	0,62	---	---	---	---	---	0,61	0,64	0,61	0,61	0,61	0,64

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Redutase de 3-ceto-esteróides	0,72	0,71	---	0,71	0,66	0,63	0,61	0,61	---	0,61	---	---	---	0,61
6-Fosfo-1-fructokinase	0,71	0,73	0,73	0,64	0,60	---	---	---	0,66	---	0,68	0,66	0,67	---
Acetilcolina proteína receptora cadeia alfa	0,64	0,60	0,60	0,61	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,64	0,62
Acetilcolina receptor cadeia delta proteína	0,64	0,60	0,60	0,61	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,64	0,62
Estimulante da acetilcolinesterase (AChE)	0,70	0,69	0,69	0,62	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,64	0,63	0,61
Álcool Sulfotransferase	---	0,64	0,66	0,67	0,64	0,61	0,64	0,70	---	0,61	---	---	---	0,64
Aldo-ceto redutase de um membro da família C2	0,68	0,74	0,74	---	---	---	---	---	0,63	0,64	0,63	0,65	0,63	0,64
Aldosterona sintase	---	0,66	0,67	0,67	0,65	0,60	0,64	0,64	---	0,60	---	---	---	0,60
Alfa-1-A / Alfa-1-B / receptor adrenérgico alfa-1d	0,66	0,61	0,61	0,61	---	---	---	---	0,62	0,61	---	0,62	0,63	0,63
Ancestral Corticoid Receptor	0,62	0,69	0,62	0,61	---	---	---	---	0,61	---	0,64	0,64	0,64	0,61
Receptor de androgênio (AR)	0,71	0,70	0,61	0,63	0,62	0,64	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---
Aromatase (CYP19)	---	0,65	---	0,72	0,60	0,62	0,64	0,61	---	0,62	---	---	---	0,63
Receptor Aril hidrocarboneto	0,69	0,64	0,64	0,62	---	---	---	---	0,63	---	0,63	0,63	0,63	---
Cassete de ligação a ATP, sub-família C, membro 1 isoforma 1	---	0,62	0,62	---	---	---	---	---	0,65	0,61	0,65	0,64	0,64	0,61
Butirilcolinesterase (BuChE)	0,66	0,62	0,62	0,64	---	---	---	---	0,64	---	0,66	0,66	0,63	---
BZLF2	0,64	0,60	0,60	0,62	---	---	---	---	0,63	---	0,63	0,63	0,63	---
Receptores canabinóides CB2	---	---	0,61	0,63	0,61	0,61	0,63	0,65	---	0,60	---	---	---	0,60
Receptor Canabinoide 1	0,73	0,65	---	0,63	0,61	0,60	---	0,61	---	0,62	---	---	---	0,62
Receptor Canabinoide 2	0,66	0,62	0,62	0,64	---	---	---	---	0,64	---	0,66	0,66	0,63	---
Anidrase Carbônico I	0,66	0,62	0,62	0,64	---	---	---	---	0,64	---	0,66	0,66	0,63	---
Anidrase Carbônico II	0,70	0,79	0,79	---	---	---	---	---	0,61	---	0,63	0,63	0,67	0,61
Cholestenol Delta-isomerase de	0,66	0,62	0,62	0,64	---	---	---	---	0,64	---	0,66	0,66	0,63	---
colesterol oxidase	0,63	---	---	0,64	---	---	---	---	0,61	0,62	0,62	0,60	0,62	0,61
proteína de ligação ao factor Libertação de corticotropina	0,67	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	0,64	0,66	0,66	0,67	0,64
Ciclina Quinase Dependente de 4 (CDK4)	0,67	0,64	0,65	0,67	0,65	0,61	0,64	0,63	---	---	---	---	---	---
Ciclinoeucalenol Cicloisomerase	0,66	0,62	0,62	0,64	---	---	---	---	0,64	---	0,66	0,66	0,63	---
Citocromo P450 17A1	0,70	0,79	0,79	---	---	0,61	---	---	0,61	---	0,63	0,63	0,67	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Citocromo P450 19a1	0,64	0,70	0,70	0,62	---	---	---	---	0,64	---	0,67	0,64	0,65	---
Citocromo P450 2D6	0,64	0,62	0,62	0,64	---	---	---	---	0,62	---	0,64	0,66	0,61	---
Topoisomerase II Alfa DNA	0,66	0,63	0,63	0,61	---	---	---	---	0,61	0,61	---	---	0,63	0,81
Dopamina Transporter (DAT)	0,63	0,63	0,63	0,60	---	---	---	---	---	0,60	0,65	0,66	---	0,60
Proteína de resistência a droga 2	0,67	0,66	0,66	0,64	---	---	---	---	0,67	---	0,64	0,66	0,69	---
Epoxide hidratase	0,68	0,64	0,64	0,65	---	---	---	---	0,65	---	0,66	0,66	0,67	---
Receptor de Estrogênio (ER-alfa) / (ER-beta)	0,70	0,79	0,79	---	---	---	---	---	0,61	---	0,63	0,63	0,67	0,61
Receptor de Estrogênio beta	0,77	0,68	0,68	0,62	---	---	---	---	0,64	---	0,67	0,64	0,64	---
Subunidade / receptor GABA receptor GABA-1 alfa alfa-2 subunidade	0,68	0,66	0,66	0,67	---	---	---	---	0,69	---	0,68	0,69	0,64	---
receptor de GABA alFa-1/alFa-2/alFa-3/alFa-4/alFa-5/alFa-6/beta-1/beta-2/beta-3/delta/epsilon/gamma-1/gamma-2/gamma-3/pi/Teta subunidade	0,68	0,68	---	0,61	0,61	0,62	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---
Proteína G Receptores Acoplados a 40	---	0,64	0,60	0,62	0,60	0,62	0,61	0,64	---	---	---	---	---	---
Proteína HSF1	0,66	0,63	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	---	0,63	0,64
Factor de induzível por hipóxia 1 alfa	0,67	0,68	0,68	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	---	0,62	0,61
Janus quinase 2 (uma proteína tirosina quinase)	0,66	0,63	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	---	0,63	0,64
Caliceína relacionada-peptidase 5 preproteína	0,66	0,63	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	---	0,63	0,64
Cetosteróides monooxigenase	0,67	0,68	---	0,61	0,62	0,63	---	---	---	0,60	---	---	---	0,61
proteína LacZ	---	0,65	---	0,61	0,68	0,65	0,64	---	---	0,68	---	---	---	0,68
Lanosterol sintase	0,69	0,67	---	0,69	0,64	0,62	---	---	---	0,64	---	---	---	0,64
Fator inibidor da migração macrofágicas	0,66	0,63	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	---	0,63	0,64
Mcl-1	---	---	---	0,73	0,68	0,67	0,64	0,63	---	0,70	---	---	---	0,68
Proteína MCOLN3	0,68	0,70	0,70	---	---	---	---	---	0,62	---	0,63	0,63	0,65	---
Receptor Hormonio 1 concentrador de melanina	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,63	0,62	0,62	0,62	0,63
Receptor Metabotrópicos glutamato 1	0,75	0,70	---	0,66	---	0,61	---	0,62	---	0,66	---	---	---	0,66
Receptor Metabotrópicos glutamato 5	0,75	0,70	---	0,62	---	0,67	---	0,61	---	0,63	---	---	---	0,63
Linhagem Mista Cinase 1 (MLK1)	---	---	---	0,73	0,68	0,62	0,64	0,63	---	0,70	---	---	---	0,68
Monoamina-oxidase B	---	0,67	0,69	0,70	0,70	0,72	0,66	0,66	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Monoamina Oxidase de Tipo A (MAO-A)	0,61	0,62	0,62	---	---	---	---	---	0,61	---	0,61	0,61	0,62	---
Monoamina Oxidase do Tipo B (MAO-B)	0,66	0,63	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	---	0,63	0,64
Homólogo isoforma MDM2	0,68	0,66	0,66	---	---	---	---	---	0,69	---	0,68	0,69	0,64	---
Proteína MPI	---	0,61	0,63	0,64	0,61	0,63	---	0,61	---	0,64	---	---	---	---
Receptor muscarínico M1 acetilcolina	0,66	0,63	0,63	---	---	---	---	---	0,61	0,64	---	---	0,63	0,64
Receptor muscarínico M1 acetilcolina / M2 / M3 / M4 / M5	---	0,70	0,72	0,79	0,72	0,72	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---
Receptor muscarínico M3 acetilcolina	---	0,67	0,69	0,74	0,68	0,68	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---
NADF oxidase 1	---	0,68	0,70	0,74	0,69	0,68	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---
Proteína do receptor neuronal acetilcolina alfa-4 / beta-2 da subunidade	---	0,62	0,63	0,65	0,63	0,65	0,63	0,69	---	---	---	---	---	---
Proteína do receptor neuronal acetilcolina alfa-7 da subunidade	0,74	0,71	---	0,61	0,62	0,60	---	---	---	0,65	---	---	---	0,63
Neutrofil Fator de citosolica 1	0,71	0,67	---	0,67	0,62	0,62	---	---	---	0,64	---	---	---	0,63
Norepinefrina transportador	0,79	0,73	---	0,62	0,62	0,62	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
Norepinefrina Transportador (NET)	---	---	---	0,71	0,66	0,61	0,62	0,73	---	0,60	---	---	---	0,60
Coativador do receptor nuclear da isoforma 1 1	---	---	---	0,71	0,66	0,78	0,62	0,73	---	0,60	---	---	---	0,60
Domínio de oligomerizado de ligação de nucleotídeos	0,73	0,72	0,72	---	---	0,62	0,68	---	---	---	---	0,63	---	---
Receptor opióide, capa 1	0,65	---	---	0,67	0,62	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	0,63
Oxidoredutases (agindo em grupo Te CH-OH de doadores, sob doadores emparelhados, incorporação sagacidade ou de redução de oxigênio molecular, sagacidade NADH ou NADF como um doador, e de incorporação de um átomo de oxigênio)	0,65	---	---	0,67	0,62	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	0,63
PDGFR-beta / Platolet derivada do receptor do fator Alfa	0,63	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,66	---	0,61
Receptor Peroxisome Proliferator-Activado gama	0,63	0,63	0,63	0,65	---	---	---	---	---	---	0,65	0,66	---	---
Progesterona 11-alfa-monooxigenase	0,63	0,63	0,63	0,65	---	---	---	---	---	---	0,65	0,66	---	---
Progesterona 5-alfa-redutase	0,63	0,63	0,63	0,65	---	---	---	---	---	---	0,65	0,66	---	---
Progesterona monooxigenase	0,66	0,69	0,69	---	---	---	---	---	0,60	---	---	0,63	0,60	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Proteína-tirosina fosfatase 1C	0,66	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,66	---	0,61
Putativo HKDC1 hexoquinase	---	---	---	0,67	0,62	0,62	0,68	---	---	0,64	---	---	---	0,64
Quinona redutase 2	0,74	0,69	---	0,62	---	0,61	---	---	---	0,63	---	---	---	0,63
Proteína mex-5	0,73	0,64	0,64	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	0,61
Serotonina 3a receptor (5-HT3a)	0,63	0,66	---	0,61	---	0,61	---	---	---	0,60	---	---	---	0,60
Receptor Serotonina 3a (5-HT3a) / 3B (5-HT3B)	---	---	---	0,74	0,70	0,60	0,61	0,68	---	0,64	---	---	---	---
Receptor de serotonina 1A	0,63	0,62	0,62	0,63	---	---	---	---	---	---	0,65	0,66	---	---
Transportador de serotonina	0,63	---	---	0,61	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,62	---
Transportador de serotonina (SERT)	0,63	0,63	0,63	0,65	---	---	---	---	---	---	0,65	0,66	---	---
Receptor opióide Sigma	0,63	0,64	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	0,65	0,66	---	---
Receptor Esfingosina 1-Fosfato 3	0,63	0,63	0,63	0,65	---	---	---	---	---	---	0,65	0,66	---	---
Esteróide 11-beta-monooxigenase	0,63	0,63	0,63	0,65	---	---	---	---	---	---	0,65	0,66	---	---
Esteróide 17-alfa-Monooxigenase (CYP17)	0,62	0,62	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	0,62	0,64	---	---
Esteróide 5-alfa-redutase 2	0,70	0,69	---	0,61	---	0,61	---	---	---	0,62	---	---	---	0,62
Esterol 14-demetilase	---	---	---	0,67	0,62	0,61	---	0,65	---	0,60	---	---	---	0,60
Esterol-4-alfa-carboxilato 3-desidrogenase (decarboxilação)	0,71	0,70	0,70	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
Esteril-sulfatase precursor	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,62	---
Telomerase transcriptase reversa	0,73	0,72	0,72	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	---
TGR5	---	0,65	---	0,61	0,60	---	---	---	---	0,63	---	---	---	0,63
Trombin	0,66	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
Tripanotione Redutase (TryR)	---	---	---	0,61	0,62	0,60	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
Tripsina II	0,60	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---	0,64	---
Triptofano 2,3-dioxigenase	0,67	---	---	---	0,62	0,62	---	---	---	0,63	---	---	---	0,63
Cadeia Tubulin Alfa / Alfa-1 da cadeia cadeia / beta	---	---	---	0,67	0,62	0,61	---	---	---	0,64	---	---	---	0,64
Tubulina cadeia beta	---	0,64	---	0,61	0,60	0,62	---	---	---	0,62	---	---	---	---
VEGFR-2 (KDR)	0,68	0,66	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	0,61
canal de cálcio dependentes de voltagem tipo-T de	0,77	0,71	---	0,64	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	0,62

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
subunidade alfa-1H isoforma 1														
Isoforma 1 da v-rel reticuloendo Teliosis oncogene viral homólogo	0,72	0,67	---	0,63	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
11-beta-hidroxisteroide desidrogenase 1 (11-beta-HSD1)	0,72	0,67	---	0,63	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
17 beta-hidroxisteroide desidrogenase tipo 1	0,70	0,65	---	0,62	---	0,63	---	0,61	---	---	---	---	---	---
25-hidroxicoesterol 7-alfa-hidroxilase	0,70	0,66	---	0,61	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	0,62
3-alfa-hidroxigliciretinato desidrogenase	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,62	---
3-alfa-hidroxisteroide desidrogenase	0,72	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,61
3alfa-hidroxisteroide desidrogenase tipo 3	0,67	---	---	0,71	0,66	0,67	---	---	---	0,61	---	---	---	---
3-fosfoinositida-dependente da proteina cinase 1 (PK1)	0,62	---	---	0,64	---	0,65	0,61	---	---	0,65	---	---	---	---
5-lipoxigenase,	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,62	---
Anti-testosterona (cadeia leve)	0,71	0,67	---	0,64	0,60	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---
Agonista de apoptose Regulador Bcl-2	0,68	0,65	0,64	0,65	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
5-lipoxigenase Araquidonato	0,68	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,61
Receptor Aril hidrocarboneto (IAH)	---	---	---	0,61	---	0,62	0,67	---	---	0,60	---	---	---	0,60
Sulfotransferase Bile-Sal	---	---	---	0,65	0,61	0,71	---	0,65	---	0,64	---	---	---	---
Carbônico Anhidrase IV	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,62	---
CDK4 / CICLin D1	0,74	0,67	---	0,66	---	---	---	---	---	0,66	---	---	---	0,66
Checkpoint quinase (Chk1)	0,69	0,68	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Monooxigenase colesterol (cadeia lateral-clivagem)	---	---	---	0,65	0,61	0,62	---	---	---	0,64	---	---	---	0,66
CNR1	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,62	0,62	0,62	---
Ciclina Quinase Dependente 1 (CDK1)	---	---	---	0,69	0,65	0,61	0,62	0,68	---	---	---	---	---	---
Ciclooxygenase-2	---	---	---	0,67	0,62	0,61	---	0,65	---	0,64	---	---	---	---
Dihidroorotato desidrogenase	0,72	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV)	0,71	0,69	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
DNA danos induzível transcrição 3 proteina	0,69	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
DNA enzima APOBEC-3G	0,70	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Transportador de Dopamina	0,72	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Ent-caurene oxidase	0,70	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---
Ent-caurene sintase	0,72	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---
Farnesiltransferase, putativo	0,68	---	---	0,64	0,60	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Acoplado à proteína G o receptor 55	0,71	0,67	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Receptor GABA Alfa-1 subunidade / Alfa-2 subunidade / Alfa-3 subunidade / Alfa-4 subunidade / ALFA-5 subunidade / Alfa-6 subunidade / beta-1 subunidade / beta-3 subunidade / delta subunidade / subunidade epsilon / gamma 1 subunidade / gamma	0,79	0,74	---	---	---	0,63	---	0,61	---	---	---	---	---	---
Receptor GABA-alfa 1 / beta-3 / gama-2 subunidade	0,70	---	---	---	---	0,61	0,62	---	---	0,61	---	---	---	---
Receptor de Subunidade GABA	0,69	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Gli1	0,73	0,67	---	0,63	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptores de glicocorticóides	0,70	0,66	---	0,63	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Cadeia leve de imunoglobulina	0,66	---	---	0,60	---	0,62	---	---	---	---	---	0,61	---	---
Receptor de insulina	0,69	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
LANA	0,69	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Leucina aminopeptidase	---	0,62	---	0,65	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	0,61
MAPK-Ativada Proteína quinase 2 (MK2)	0,72	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63
Metilsterol monooxigenase	0,70	0,66	---	0,60	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de tipo 1 da orexina	0,71	0,66	---	0,60	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Oxitocina	---	---	---	0,60	0,63	0,62	---	---	---	0,63	---	---	---	---
Prolil endopeptidase	---	---	---	0,66	---	0,61	0,65	---	---	0,61	---	---	---	---
Inibidor da prostaglandina E2-9-redutase	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	0,66	---	0,61
Receptor prostanóide DP	0,68	0,65	---	0,64	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Recombinante anti-testosterona fragmento Fab monoclonal de cadeia leve	0,71	0,68	---	---	---	0,64	---	0,61	---	---	---	---	---	---
Receptor ácido Retinoico alfa	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	0,61	0,61
Serina / treonina-proteína-quinase 33	0,72	0,68	---	---	---	0,65	---	0,60	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Serotonina 3a (5-HT3a) / 3B (5-HT3B) / 3-C (5-HT3c) / 3D (5-HT3d) / 3e receptor (5-HT3e)	0,72	0,69	---	---	---	0,65	0,60	---	---	---	---	---	---	---
Esteróide 5-alfa-redutase 1	0,60	---	---	0,68	0,63	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---
Precursor estreptoquinase	0,71	0,64	0,64	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Tubulina beta-1 cadeia	---	0,66	---	---	---	0,61	---	---	---	0,60	---	---	---	0,63
Tirosina proteína-cinase do receptor FLT3	0,68	---	---	0,64	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,65
Receptor de vanilde 1 (TRPV1, VR1)	0,68	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Receptor de vasopressina V1a / receptor V1b / Receptor V2	0,76	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Receptor de Vasopressina V1a / V1b	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,61	0,62	---
Receptor de Vasopressina V2	0,62	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	0,61	0,60	---
11-beta-hidroxisteroide desidrogenase 2	---	---	---	0,63	---	0,61	---	---	---	0,62	---	---	---	0,62
17-beta-desidrogenase 5 hidroxisteroide	0,72	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
21-hidroxisteroide desidrogenase (NAD (+))	0,72	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
21-hidroxisteroide desidrogenase (NADP (+))	0,72	0,69	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
3 beta-hidroxisteroide desidrogenase / Delta 5 -> 4-isomerase de tipo I	0,71	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
3-alfa-(ou 20-beta)-hidroxisteroide desidrogenase	0,76	0,73	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
3-oxo-5-alfa-4-esteróide desidrogenase 1	0,70	0,67	---	0,65	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---
Acil coenzima A: colesterol aciltransferase 1	0,67	0,67	---	---	---	0,61	---	0,62	---	---	---	---	---	---
Receptor de adenosina A1	---	---	---	0,63	---	0,61	---	---	---	0,62	---	---	---	0,62
Adrenérgicos alfa2	0,72	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Alcalina fosfatase, intestinal	0,71	0,68	---	0,64	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
Quinase Aurora-A (Aurora-A)	---	---	---	0,64	---	0,61	---	---	---	0,68	---	---	---	0,68
BCL2-like 11 isoforma 1	0,63	0,70	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-Amiloide Proteína Precursora (APP)	0,63	0,69	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-secretase (BACE-1)	0,72	0,71	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Bfl-1	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62	0,61	---	---
Neurotoxina botulínica tipo A	0,73	0,72	0,72	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Carboxi-terminal do domínio de RNA polimerase II, um pequeno polipéptido fosfatase uma isoforma 1	0,72	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Catocol O-metiltransferase	0,73	0,72	0,72	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Catepsina K	0,67	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor C-C tipo chemokina 3	0,76	0,74	0,74	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colestenona 5-alfa-redutase	0,73	0,72	0,72	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Corticosteróide side-cadeia-isomerase	0,71	0,69	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor delta-tipo de opióide	0,71	0,69	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Dihidrofolato reductase	0,66	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
EGF-R Tirosina Quinase	---	---	---	0,65	0,60	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---
Tradução eucariótica fator de iniciação 4H	0,75	0,70	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor GABA Alfa-1 / Alfa-2 / Alfa-3 / Alfa-4 / ALFA-5 / Alfa-6 subunidade	0,68	---	---	---	---	0,65	0,61	---	---	---	---	---	---	---
Glutamato [NMDA] subunidade receptora 3A / 3B / epsilon 1 / epsilon 2 / epsilon 3 / epsilon 4/1 zeta	0,70	0,65	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor glutamato, metabotrópicos 4 precursor	0,69	0,64	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Histona deacetilase 1 (HDAC1)	---	---	---	0,66	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	0,62
HMG-CoA redutase	0,68	0,66	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase	---	---	---	0,62	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína Cinesina-like 1	0,63	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Antígeno T grande	0,63	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	0,65	---	---
Liver X Receptor alfa (LXR-alfa)	0,71	0,67	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---
X Receptor beta do fígado (LXR-beta)	0,70	0,66	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Metaloproteinase 1	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	0,65	---	---	---	0,65
Metionina aminopeptidase (MetAP2)	0,69	0,66	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína receptora acetilcolina Neuronal Alfa-7 subunidade / serotonina 3a (5-HT3a) receptor / serotonina 3b (5-HT3B) receptor / serotonina 3c (5-HT3c) receptor / serotonina 3d (5-HT3d) receptor / Serotonina 3	0,66	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1)	0,68	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Poli [ADP-ribose] polimerase-1	0,66	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da prostaglandina D sintase	0,66	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína fosfatase tirosina, tipo não receptor 7 isoforma 2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	0,60	---	---	0,60
Serina / treonina-proteína-quinase PM3	0,69	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Sigma-1	0,68	0,69	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Condutância pequena proteína de canal de potássio cálcio-ativado 1/2/3	0,60	---	---	0,62	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---
Sódio tipo proteína de canal / I / VI I Alfa subunidade	0,66	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Esfingosina receptor de 1-fosfato, Edg-1	0,69	0,66	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Esqualeno sintetase	0,78	0,73	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Esteróide 5-alfa-redutase meia	---	0,62	0,63	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Esteróide 9-alfa-monooxigenase	0,68	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Sulfotransferase esteróide	0,70	0,64	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Trombopoietin	0,69	0,66	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Alcalina fosfatase precursor Tecido não específica	0,71	0,68	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína quinase ITK / TSK	0,69	0,65	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor quinase Tirosina-proteína (TIE-2)	---	---	---	0,61	---	0,69	---	0,62	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína fosfatase tipo não receptor 1	---	---	---	0,62	---	0,60	---	0,61	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína fosfatase tipo não receptor 2	---	---	---	0,62	---	0,61	---	0,61	---	---	---	---	---	---
3 beta-hidroxisteroide desidrogenase / Delta 5 - 4-isomerase de II	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
3-alfa-hidroxisteroide desidrogenase (específico do B)	0,69	0,72	0,72	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-oxo-5-alfa-4-esteróide desidrogenase	0,67	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-oxoacil- [acil-transportador-proteína] sintase 1	---	---	---	0,64	0,69	0,71	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de Adenosina A3	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	0,63	0,62	---
Fator de ativador peptidase Apoptotico 1	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	0,63	0,62	---
Beta-galactosidase	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---	---	0,63	0,62	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Carbônico Anhidrase IX	0,74	0,69	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---
Caspase-3 preproteína	---	---	---	0,61	---	0,65	0,61	---	---	---	---	---	---	---
Receptor tipo C-C quimioquina 6	0,70	0,65	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---
Colagenase (CHC)	0,61	0,61	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Corticosteróides 11-beta-desidrogenase, isozima 1	0,69	0,66	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 CYP125	0,70	0,68	---	---	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450ERYF	0,72	0,69	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---
Redutase de Dihidrofolato (DHFR)	0,68	---	---	---	---	0,67	---	0,61	---	---	---	---	---	---
Receptor de Dopamina D2	0,69	0,64	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---
Fosfatase 3 dupla especificidade	---	0,64	---	---	---	0,62	---	0,62	---	---	---	---	---	---
Estrogênio Receptor (ER-alfa)	0,68	0,67	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estrogênio Receptor (ER-beta)	0,69	0,70	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
AMIDA hidrolase Ácido graxo	0,72	0,68	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor GABA Alfa-1 / Alfa-2 / Alfa-3 / Alfa-4 subunidade	---	---	---	---	---	0,63	0,67	0,63	---	---	---	---	---	---
GABA receptor alfa-2/3-beta / gama-2 subunidade	0,74	0,69	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
GABA receptor alfa-5/3-beta / gama-2 subunidade	0,71	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Genoma poliproteína	0,66	0,60	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glicose-6-fosfato-desidrogenase 1	0,69	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glicose-6-fosfato desidrogenase-6-fosfogluconolactonase	0,60	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---
Glutationa s-transferase A2	0,70	0,65	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glutationa s-transferase A3	0,73	0,68	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---
Glicogênio fosforilase, forma muscular	0,72	0,68	---	---	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---
Choque térmico Factor de proteína 1	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	0,72	---	---	---	0,64
Transportador Colina 1 Elevada afinidade	0,74	---	---	0,61	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
HIV-1 de transcriptase reversa RNase H	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
Isomerase	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61
Isopimara-7,15-dieno sintase	0,69	0,65	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Grande condutância de cálcio-activatod canal de potássio da subfamília membro M Alfa 1 isoforma b	0,70	0,67	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Leucócito antígeno comum	---	---	---	0,64	---	0,61	---	---	---	0,65	---	---	---	---
Levopimaradiene sintase	0,67	---	---	0,62	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Melatonina 1B	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	0,61
Receptor Metabotrópicos glutamato 2	0,72	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Toxina mRNA interferase, antitoxina	0,62	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor opióide mu	0,66	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína receptora acetilcolina Neuronal Alfa-3 / beta-4 subunidade	0,66	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Óxido nítrico sintase, cérebro	0,66	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Subfamília receptor nuclear um membro do grupo I 2 isoforma 1	---	---	---	0,61	---	0,60	0,60	---	---	---	---	---	---	---
Subfamília de receptores nucleares um membro do grupo I 3	0,72	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Oxidoredutases	0,72	0,64	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
P-glicoproteína 1	---	---	---	0,64	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Alcalina fosfatase preproteína Afinidade-Placentária	0,69	0,66	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína Farnesiltransferase (PFT) Cadeia B	0,69	0,65	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Putativa do citocromo P450 125	0,68	0,65	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de proteína fosfatase tirosina Tipo-F	0,70	0,69	---	---	---	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Ácido retinóico beta	---	---	---	0,64	---	0,60	---	---	---	0,61	---	---	---	---
Receptor gama do ácido retinóico	0,68	0,61	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Serotonina 4 (5-HT4)	0,68	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Stemar-13-eno sintase	---	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estemod-13 (17) eno sintase	---	---	---	0,60	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Esteróide 11-beta-hidroxilase	0,73	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Sin-pimara-7,15-dieno sintase	0,75	0,71	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor <i>Toll-like 9</i>	---	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Tubulina beta-1 / beta-2 / beta 3/4 beta-/ beta-8 de cadeia	---	---	---	0,64	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Tirosina proteína-quinase do RET	0,67	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Tirosina-proteína fosfatase tipo 11	0,68	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Tirosina-proteína fosfatase tipo 6	0,67	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Tirosina-proteína fosfatase tipo 7	0,72	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Transportador vesicular acetilcolina	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Canal de potássio subunidade Kv1.3	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
16-alfa-hidroxisteroide desidrogenase	0,67	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
17-alfa-hidroxiprogesterone aldolase	---	---	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,62
1-acilglicerol-3-fosfato de O-aciltransferase beta	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 (ou 17)-beta-desidrogenase hidroxisteroide	---	0,62	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---
3-alfa-hidroxisteroide desidrogenase (específico do A)	0,68	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-beta-Hidróxi-5-alfa-esteróide desidrogenase	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	---
3-beta-Hidróxi-5-beta-esteróide desidrogenase	0,67	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
3-oxo-5-alfa-4-esteróide desidrogenase 2	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Abietadiene hidroxilase	0,74	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Acetilcolina proteína cadeia alfa	---	---	---	---	---	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---
Receptor A2A de adenosina	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor adrenérgico alfa-2-C	0,70	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Afidicolan-16-beta-ol sintase	---	0,65	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Ácido Biliar	0,67	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Anhidrase carbônico 2	0,70	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Catepsina S	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	---
5,6-Hidrolase colesterol-óxido	---	---	---	---	---	---	0,61	0,60	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 1B1	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor opióide delta / receptor opióide	---	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Peptidase Dipeptidil I	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
DNA polimerase alfa subunidade	0,72	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Topoisomerase DNA 2-alfa	0,67	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Dopamina D1 / D5	0,72	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Dopamina D3	0,67	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Dopamina D2	---	0,63	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Dinamin-1	0,72	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estradiol 17-alfa-desidrogenase	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estradiol 17-beta-desidrogenase	0,70	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estradiol 6-beta-monooxigenase	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Farnesoide X-Activatod Receptor	0,72	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fucosterol-epóxido liase	0,72	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Acoplado à proteína G o receptor 35	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
GABA A Alfa 4 Beta 2 Gama 2	0,73	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor GABA Alfa-1 / Alfa-2 / Alfa-3 / Alfa-4 / beta-1 / gama-2 subunidade	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor GABA gama-1 subunidade	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glucuronosiltransferase	---	0,62	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glicogênio sintase quinase 3 beta isoforma 1	---	0,65	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
G-proteína biliar receptor acoplado ácido 1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	0,60	---	---
Hexoquinase	0,72	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de histamina H3	0,70	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Histona deacetilase-like amidohidrolase	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
HIV-1 integrase	---	---	---	---	---	0,68	0,61	---	---	---	---	---	---	---
HIV-1 Protease Uma cadeia	---	0,64	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---
Vírus herpes humano 5 cápside proteína P40	---	---	---	---	---	0,68	0,61	---	---	---	---	---	---	---
Precursor integrina alfa 4	0,77	0,72	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
karioferina Alfa 2 (RAG Alfa 1), CRA_b isoforma	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína eixo quinesina	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Receptor de melanocortina 4	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---	---
Metabotrópicos receptor glutamato 4	---	0,64	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Mint1	0,75	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Mitógeno Activado Proteína Quinase 10 (JNK3)	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Monoglyceride lipase (MGL)	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Neuropeptídeos B / W 1	---	0,64	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Neurotensina tipo 1	---	---	---	---	---	0,61	---	0,62	---	---	---	---	---	---
Receptor NK1	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Coativador nuclear 1	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	---
PDGFR-beta	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Perforina-1	0,69	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Poliproteína precursora	---	---	0,60	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor da prostaglandina E sintase	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---
Proteína Quinase C, beta eu	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	---
Piruvato desidrogenase quinase	---	---	---	0,62	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de serotonina 1B	0,69	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Semelhante a alfa-tubulina isoforma 1	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Esterol 24-C-metiltransferase	0,71	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Transportador vesicular amino Sináptico	0,69	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína-tirosina de células T fosfatase	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
TPA: proteína essencial inter mitocondrial	---	---	---	0,60	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
Tubulina cadeia beta-2B	0,75	0,71	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína-quinase SRC	0,67	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Enzima E2 N-conjugação da ubiquitina	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
UDP-3-O-Acil-GlcNAc-deacetilase (LpxC)	---	0,61	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Monooxigenase Unspecific	0,79	0,74	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de vasopressina V1a	0,71	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15-lipoxigenase / lipoxigenase-1	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
16-hidroxisteroide epimerase	0,72	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-alfa-(17-beta)-hidroxisteroide desidrogenase (NAD (+))	0,72	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
5-beta-colestano-3-alfa, 7-alfa-diol 12-alfa-hidroxilase	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7-beta-hidroxisteroide desidrogenase (NADP (+))	0,71	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7-redutase dehidrocolesterol	0,71	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Abietadiene sintase	0,70	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína de ligação Acetilcolina	0,72	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de adenosina A1	0,75	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Álcool desidrogenase 6 / cadeia alfa / beta cadeia / classe III / classe IV / cadeia gama	0,71	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Aminoacil-ARNt-sintetase	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Apolipoproteína A-I	---	---	---	0,60	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
Araquidonato 12-lipoxigenase, 12S-tipo	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Araquidonato 15-lipoxigenase,	0,70	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Bacteriorodopsina	0,75	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-2-adrenérgico / quimera de lisozima-T4	0,70	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-elicitin criptogênio	0,77	0,76	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Sulfotransferase sal biliar	0,70	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor sensível ao cálcio	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptores canabinóides CB1	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CDK4	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
proteína de controlo homólogo 42	0,69	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colest-5-eno-3-beta, 7-alfa-diol 3-beta-desidrogenase	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colestanetriol 26 monooxigenase	0,74	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
colesterol 7-alfa-monooxigenase	0,73	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colina acetilase	0,73	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colágeno alfa 1 (VIII) de cadeia	0,67	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Colágeno X	0,71	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Corticosteróides 11-beta-desidrogenase isozime 1	0,67	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Corticosteróides 11-beta-desidrogenase 2 isozime	0,69	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cicoartenol 24-C-metiltransferase	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cisteína protease ATG4B	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 11b2, mitocondrial	---	---	---	0,66	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 2A6	0,63	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 2C19	0,62	---	---	---	---	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 2C9	---	---	---	0,64	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Desidrogenase / reductase membro da família SDR 8	0,68	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor opióide delta de opiáceos Receptor / opióides kappa Receptor / opióide mu / receptor Sigma	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Delta (14) -esterol reductase	0,67	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Dihidrobenzofenantridina oxidase	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	0,64	---	---	---	---
ADN (cytosina-5)-metiltransferase isoforma b	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	0,64	---	---	---	---
Receptor Dopamina D1	0,75	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de dopamina D1 / receptor D3 / receptor D4 / receptor D5 / receptor D2	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ent-cassa-12,15-dieno sintase	0,70	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estradiol 17-beta-desidrogenase 3	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Beta estrogênio (ER-beta) (subfamília receptor Nuclear 3 grupo Um membro 2).	0,67	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estrogênio sulfotransferase	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
fator de iniciação 4 gama 1 eucariótica	0,84	0,75	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
fator de iniciação 4E eucariótica	0,75	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína expressa	0,75	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Hidrogenase maturase	0,70	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
FGFR-1 Tirosina Quinase	0,70	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Receptor de GABA α 1/ α 2/ α 3/ α 4/ α 5/ α 6/ β 1/ β 2-3/ δ / ϵ / γ 1/ γ 2/ γ 3/ π /Teta subunidade	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Subunidade do receptor gama-aminobutirico Ácido ALFA-1	0,74	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Gama-aminobutirico Ácido beta-2	0,77	0,71	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Gama-aminobutirico Ácido subunidade gama do receptor-2	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Glicogênio sintase quinase-3, alfa	0,72	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glicogênio sintase quinase-3, beta	0,67	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glicirizinato beta-glucuronidase	0,68	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor II Hormonio libertador de gonadotropina	0,69	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Liberador de gonadotrofinas receptor hormonal	---	---	---	0,61	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
Polimerase de RNA do vírus da hepatite C NS5B RNA-dependente	---	---	---	0,61	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de imunoglobulina epsilon-subunidade alfa	0,67	0,71	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Histona deacetilase 4	0,72	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Região de Ig-1 gama cadeia C	---	---	---	0,63	---	0,50	---	---	---	---	---	---	---	---
Região de Ig gamma-2 cadeia C	0,73	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Região da cadeia kappa de Ig C	0,68	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Integrase	0,73	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Intercelular molécula-1 de adesão	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	---
Proteína KES1	0,67	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Metiltioribose quinase	0,68	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Inibidor-Relacionado a Proteína Fator de Migração 14	---	0,64	---	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor muscarínico M2 acetilcolina	0,69	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
receptor Mu-tipo de opióide	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	0,61	---	---	---	---
Na, K-ATPase Alfa subunidade	0,71	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Na +, K +-ATPase	0,71	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Natural resistência associado a proteínas macrofágicas 2	0,70	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína C1 Niemann-Pick	0,68	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de nociceptina (ORL1 Receptor)	0,75	0,73	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor nuclear ROR-alfa	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor nuclear ROR-alfa (Retinoid-relacionado receptor-alfa) (Nuclear receptor RZR-alfa).	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Nuclear receptor ROR-gama	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Oxidoredutases	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
P13SUC1	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
P2X purinoceptor 7	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
MDM2 Proteína de Ligação a p53	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
proteína 1A de ligação à penicilina (PBP-1a) (PLP 1a)	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Peroxisome receptor proliferador ativado Alfa	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinase subunidade catalítica Alfa isoforma	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 3-quinase catalítico isoforma subunidade gama	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fosfolipase A2, membrana associado	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Prostaglandina G / H sintase 1	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Prostaglandina G / H sintase 2	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
ADORA3 proteína, isoforma 3	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína quinase Pfmrk	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Proteína-Tirosina fosfatase SHP-2	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor tirosina-proteíno do tipo alfa fosfatase	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de proteína fosfatase tirosina-Tipo de epsilon	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
receptor-proteína fosfatase tirosina do tipo gama	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de serotonina 2C	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
SLC6A4	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
sódio / potássio ATPase-transporte subunidade alfa-1	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Transportador de serotonina-dependente de sódio	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Iniciação esporulação fosfotransferase F / quinase A	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estanazolol Proteína ligante (STBP)	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
STAT3	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estreptoquinase A	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estromelina 3	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de substância P	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Taq polimerase 1	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Testosterona 17-beta-desidrogenase	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Testosterona 17-beta-desidrogenase (NADP (+))	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Timidina quinase, citosólica	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tiroide receptores hormonais (TR-beta)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Transtiretina	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61
Tripsina	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína-quinase JAK2	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína-quinase JAK3	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tirosina-proteína cinase TIE-2	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Urease A	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Zinco Gli1 proteína dedo	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,63	---	---
11-cis-retinila-palmitato hidrolase	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
12-alfa-hidroxisteroide desidrogenase	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
12-beta-desidrogenase hidroxisteroid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
15-hidroxiprostaglandina desidrogenase [NAD +]	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
17-beta-hidroxisteroide desidrogenase 2 (17-beta-HSD2)	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
17-beta-desidrogenase tipo XI hidroxisteroide	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
17-beta-hidroxisteroide-desidrogenase	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
24-C-metiltransferase metilenesterol	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 beta-hidroxisteroide desidrogenase / Delta 5 -> 4-isomerase de tipo 1	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 beta-hidroxisteroide desidrogenase / Delta 5 -> 4-isomerase de tipo 2	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-alfa-hidroxicolanato desidrogenase	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-beta (ou 20-alfa)-hidroxisteroide desidrogenase	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-beta-HIDROxisteroid desidrogenase / delta 5 - 4-isomerase de tipo I	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3-oxosteroide 1-desidrogenase	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
5-alfa-hidroxisteroide desidratase	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6-B desoxieri Tronolide hidroxilase	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
7-alfa-hidroxicholest-4-en-3-ona 12-alfa-hidroxilase	---	---	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7-alfa-hidroxisteroide desidrogenase	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Abietadienol hidroxilase	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Estimulante da acetilcolinesterase	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colesterol Acil Aciltransferase 1 (ACAT-1)	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
ADAMTS5	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Adenosina desaminase	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Adenosina Fosfosulfato Redutase (APSR)	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Adenosina A2b	---	---	---	---	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---
Adenilato ciclase	0,69	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Aldose-redutase (ALR2)	---	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---
Alfa-1 adrenérgico / receptor adrenérgico / receptor adrenérgico	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor adrenérgico alfa-1b	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<i>splicing</i> alternativo Trp4	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Antrax Letal Factor (LF)	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor apelina	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Regulador Agonista de apoptose Bcl-xL	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Arachidonato 15-lipoxigenase, tipo II	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-caroteno 15,15'-monooxigenase	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-criptogein	0,72	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Beta-elicitin cinnamomin	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Bile-ácido 7-alfa-dehidratase	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Bile-ácido 7-alfa-dehidroxilase	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Bile-ácido-CoA Hidrolase	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptores canabinóides CB2 / 1 Receptor	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Carbônico Anhidrase VA	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Carnitina palmitoiltransferase 1A	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Caseína quinase II Alfa (prime) / beta	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Caseína quinase II Alfa / beta	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Caspase-3	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Catepsina G	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
C-C tipo receptor quimioquina 2	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
C-C tipo receptor quimioquina 5	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
CDK2	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cellular ácido retinoico tipo proteína de ligação II	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CHK1	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colato - CoA-ligase	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colesterol 24-hidroxilase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Colesterol 25-hidroxilase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60
Proteína de transferência de éster de Cholesteril	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Colinesterase	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Coloil-CoA Hidrolase	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,60	---
Coloilglycina Hidrolase	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CNR2	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Globulina de ligação a corticosteróides	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cortisona alfa-redutase	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ciclina dependente quinase 2 / G1 / S específico do ciclina E1	---	---	---	---	---	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---
Cicloartenol sintase	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cisteína protease ATG4B	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cisteinil de receptores de leucotrienos meia	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 11b1, mitocondrial	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
Citocromo P450 4A1 / 4A3	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor Opióides delta	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Delta (24 (24 (1))) - redutase do esteroide	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Diacil Glycerolaciltransferase 1 (DGAT-1)	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Diacilglicerol - esteroide O-aciltransferase	0,70	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Dihidroorotato desidrogenase (DHODH)	0,73	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DNA (cytosina-5) 1 -metiltransferase	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
RecA de DNA de proteína de recombinação	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DNA da topoisomerase I	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de dopamina D1 / D2 / D3 / D4	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de dopamina D3 / receptor D4 / receptor D2	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Do receptor de dopamina D3 / receptor D2	---	---	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
DPP8	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Dupla especificidade tirosina-fosforilação-regulacionada quinase 1A	0,79	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Elastase 1 / 2A	---	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Enoil-ACP redutase (InhA)	0,62	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ent-kaurenóico ácido oxidase	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
ERK2	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor estrogênio 1	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alvos indicados por ChemMapper	Lup-01	Lup-02	Lup-03	Lup-04	Lup-05	Lup-06	Lup-07	Lup-08	Lup-09	Lup-10	Lup-11	Lup-12	Lup-13	Lup-14
	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%5	Simi.%	Simi.%
Receptor estrogênio alfa / beta	---	0,66	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor estrogênio beta 1 isoforma	---	---	---	---	---	0,60	---	---	---	---	---	---	---	---
Fator 4 gama, isoforma 4	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Frutose-bisfosfato-aldolase A	---	---	---	---	---	0,63	---	---	---	---	---	---	---	---
Fusicocca-2,10 (14) dieno sintase	---	0,65	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor de GABA alFa-1/alFa-2/alFa-3/alFa-4/alFa-5/alFa-6/beta-1/beta-2/beta-3/delta/epsilon/gamma-1/gamma-2/gamma-3/pi/rho-1/rho-2/rho-3/Teta subunidade	0,67	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Gama-aminobutírico ácido subunidade do receptor gama-1	0,68	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Geranilgeranil difosfato sintase (GGPPS)	---	---	---	---	---	0,61	---	---	---	---	---	---	---	---
Receptor do glucagon	---	0,64	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ionotrópico receptores glutamato kainato 4/5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0,61	---

Simil. % – índice de similaridade percentual calculado a partir do melhor índice de similaridade (similarity score) obtido por ChemMapper (0,6 Sp = 1,2 similarity score).

9.3 – Índice de siglas relacionadas aos compostos ativos extraídos da base de dados Protein Data Bank - RCSB-PDB

Os nomes dos compostos referentes as siglas apresentadas no estudo de ancoragem molecular estão apresentados na Tabela 17.

Tabela 34 – Compostos ativos extraídos da base de dados Protein Data Base analisados na ancoragem molecular

Sigla	Nome do composto
00J	N,2-DIMETIL-6-[[7-(2-MORFOLIN-4-ILETOXI)QUINOLIN-4-IL]OXI]-1-BENZOFURAN-3-CARBOXAMIDA
03P	N-{2-[4-({3-CLORO-4-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]FENIL}AMINO)-5H-PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDIN-5-IL]ETIL}-3-HIDROXI-3-METILBUTANAMIDA
03Q	2-{2-[4-({5-CLORO-6-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]PIRIDIN-3-IL}AMINO)-5H-PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDIN-5-IL]ETOXI}ETANOL
03T	1-BENZOTIOFENE-2-SULFONAMIDA
03X	N-{4-[(6,7-DIMETOXIQUINOLIN-4-IL)OXI]-3-FLUOROFENIL}-1,5-DIMETIL-3-OXO-2-FENIL-2,3-DIHIDRO-1H-PIRAZOLE-4-CARBOXAMIDA
06B	3-BROMO-2,6-DIMETOXIBENZOICO ÁCIDO
08D	SULFAMETOXAZOLE
0CR	MOMO-2-[4-(2-(4-(METOXI)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETIL)BENZENESULFONAMIDA]-7,12-BIS-[3-(4-(METOXI)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)PROPANÓICO ÁCIDO]-CRIFTOFANE-A
0F3	4-(SULFAMOILAMINO)BENZENESULFONAMIDA
0GR	N-(FURAN-2-ILCARBONIL)-L-LEUCIL-L-TRIPTOFAN
0GV	(3BETA,8ALFA,9BETA)-3-HIDROXICHOLEST-5-EN-7-ONE
0HY	METIL (3R)-3-(7-AMINO-4,5-DIOXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDO[4,5-C]PIRIDAZIN-3-IL)BUTANOATO
0J2	(3R)-3-(7-AMINO-4,5-DIOXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDO[4,5-C]PIRIDAZIN-3-IL)BUTANÓICO ÁCIDO
0J4	(2R)-2-(7-AMINO-4,5-DIOXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDO[4,5-C]PIRIDAZIN-3-IL)PROPANÓICO ÁCIDO
0J5	(7-AMINO-4,5-DIOXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDO[4,5-C]PIRIDAZIN-3-IL)ACETICO ÁCIDO
0JA	2-CLORO-3-(1-CYANOCICLOPROPIL)-N-[5-({2-[(CICLOPROPILCARBONIL)AMINO][1,3]TIAZOLO[5,4-B]PIRIDIN-5-IL}OXI)-2-FLUOROFENIL]BENZAMIDA
0JV	METIL N-[(3S,3AR,5R,6AR)-5-[[[(2S,3R)-4-[(4-METOXIFENIL)SULFONIL-(2-METILPROPIL)AMINO]-3-OXIDANIL-1-FENIL-BUTAN-2-IL]CARBAMOILOXI]-3,3A,4,5,6,6A-HEXAHIDRO-2H-CICLOPENTA[B]FURAN-3-IL]CARBAMATO
0KF	N-[3-({2-[(CICLOPROPILCARBONIL)AMINO]IMIDAZO[1,2-B]PIRIDAZIN-6-IL}OXI)FENIL]-1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOLE-5-CARBOXAMIDA
0L3	7-{2-DESOXI-5-O-[(S)-HIDROXI][[(S)-HIDROXI(FOSFONOOXI)FOSFORIL]OXI]FOSFORIL]-BETA-D-ERYTRO-PENTOFURANOSIL}-5-{5-[(10-HIDROXIDECANOIL)AMINO]PENT-1-YN-1-IL}-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-AMINA
0T2	2-CLORO-3-[(2-CYANOPROPAN-2-IL)OXI]-N-[5-{{2-[(CICLOPROPILCARBONIL)AMINO][1,3]TIAZOLO[5,4-B]PIRIDIN-5-IL}(METIL)AMINO]-2-FLUOROFENIL}BENZAMIDA
0TQ	(3R,3AS,6AR)-HEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-IL {(2S,3R)-3-HIDROXI-4-[(3Z)-3-[1-(METILAMINO)ETILIDENE]-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL]SULFONIL}(2-METILPROPIL)AMINO]-1-FENILBUTAN-2-IL}CARBAMATO
0U9	S-BICALUTAMIDA
0VV	N-[(2E)-3,4-DIHIDROQUINAZOLIN-2(1H)-ILIDENE]SULFURICO DIAMIDA
0VW	N-(TETRAHIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ILIDENE)SULFURICO DIAMIDA
0VX	N-[(2Z)-1,3-OXAZOLIDIN-2-ILIDENE]SULFURICO DIAMIDA
0VY	N'-SULFAMOILPIRROLIDINA-1-CARBOXIMIDAMIDA
0VZ	ETIL (2Z,4R)-2-(SULFAMOILIMINO)-1,3-TIAZOLIDINA-4-CARBOXILATO
0WP	3-{{3-(2-CYANOPROPAN-2-IL)BENZOIL}AMINO}-2,6-DIFLUORO-N-(3-METOXI-2H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-IL)BENZAMIDA
0XJ	(6ALFA,8ALFA)-6-(PENT-2-YN-1-ILOXI)ANDROSTA-1,4-DIENE-3,17-DIONE
0ZC	(3R)-2-[N-(FURAN-2-ILCARBONIL)-L-LEUCIL]-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1H-BETA-CARBOLINA-3-

Sigla	Nome do composto
	CARBOXILICO ÁCIDO
11O	(TRANS-12,13-EPOXI)-11-HIDROXI-9(Z)-OCTADECENÓICO ÁCIDO
12P	DODECAETILENE GLICOL
13R	13(R)-HIDROPEROXI-9(Z),11(E)-OCTADECADIENÓICO ÁCIDO
13S	13(S)-HIDROPEROXI-9(Z),11(E)-OCTADECADIENÓICO ÁCIDO
1AG	(2S)-2,3-DIHIDROXIPROPIL (5Z,8Z,11Z,14Z)-ICOSA-5,8,11,14-TETRAENOATO
1BT	(2E)-3-(4-[[6-(1,3-BENZOTIAZOL-5-ILAMINO)-9H-PURIN-2-IL]AMINO]-3,5-DIMETILFENIL)PROP-2-ENENITRILA
1C6	6-METOXI-2-[[4-(4-METOXI-3,5-DIMETILPIRIDIN-2-IL)METIL]SULFANIL]-1H-BENZIMIDAZOLE
1CA	DESOXICORTICOSTERONE
1CI	1-(4-CLOROFENIL)-1H-IMIDAZOLE
1CM	(2R)-2-FENIL-N-PIRIDIN-4-ILBUTANAMIDA
1CN	5-[[4-(4-AMINO-3-CLORO-5-FLUOROFENIL)SULFONIL]AMINO]-1,3,4-TIADIAZOLE-2-SULFONAMIDA
1CR	POPO-2-[4-(2-(4-(METOXI)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)ETIL)BENZENESULFONAMIDA]-7,12-BIS-[3-(4-(METOXI)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)PROPANÓICO ÁCIDO]-CRIFTOFANE-A
1DA	1-DEAZA-ADENOSINE
1EZ	N-(4-SULFAMOILFENIL)-2-[(3S,5S,7S)-TRICICLO[3.3.1.1~3,7~]DEC-1-IL]ACETAMIDA
1F1	1H-INDOLE-6-CARBOXILICO ÁCIDO
1FF	1-METIL-5-FENIL-1H-PIRAZOLE-4-CARBOXILICO ÁCIDO
1FG	2-([2-(3,4-DIHIDROQUINOLIN-1(2H)-IL)-2-OXOETIL](METIL)AMINO)METIL)QUINAZOLIN-4(1H)-ONE
1GC	2'-DESOXI-5'-O-[(R)-HIDROXI{[(S)-HIDROXI(FOSFONOXXI)FOSFORIL]METIL}FOSFORIL]GUANOSINE
1GD	2-FENIL-N-(4-SULFAMOILBENZIL)ACETAMIDA
1GO	N-(5-SULFAMOIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)-2-(TIOFEN-2-IL)ACETAMIDA
1IN	1-[2-HIDROXI-4-(2-HIDROXI-5-METIL-CICLOPENTILCARBAMOIL)5-FENIL-PENTIL]-4-(3-PIRIDIN-3-IL-PROPIONIL)-PIPERAZINA-2-CARBOXILICO ÁCIDO TERT-BUTILAMIDA
1QP	ETIL PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA-3-CARBOXILATO
1QV	4,5,6,7-TETRAFLUORO-1,3-BENZOTIAZOLE-2-SULFONAMIDA
1RD	N~2~-(METIL{[2-(PROPAN-2-IL)-1,3-TIAZOL-4-IL]METIL}CARBAMOIL)-N-(4-[[1,3-TIAZOL-5-ILMETOXI]CARBONIL]AMINO)BUTIL)-L-VALINAMIDA
1SA	5-AMINO-1,3,4-TIADIAZOLE-2-SULFONAMIDA
1SD	(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-TRIHIDROXI-6-(HIDROXIMETIL)OXANE-2-SULFONAMIDA
1SU	N-{7-CYANO-6-[4-FLUORO-3-[[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]ACETIL]AMINO]FENOXI]-1,3-BENZOTIAZOL-2-IL}CICLOPROPANECARBOXAMIDA
1SW	N-{7-CYANO-6-[4-FLUORO-3-[[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]CARBAMOIL]AMINO]FENOXI]-1,3-BENZOTIAZOL-2-IL}CICLOPROPANECARBOXAMIDA
1WV	(2S)-2,3-DIHIDROXIPROPIL (7Z)-TETRADEC-7-ENOATO
1WY	N-(3-[[5-CLORO-4-(1H-INDOL-3-IL)PIRIMIDIN-2-IL]AMINO]-4-METOXIFENIL)PROPANAMIDA
1YN	2-[[2(R)-BUTAN-2-IL]-4-[4-[4-(4-[[2(R,4S)-2-(2,4-DICLOROFENIL)-2-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-ILMETIL)-1,3-DIOXOLAN-4-IL]METOXI]FENIL)PIPERAZIN-1-IL]FENIL]-2,4-DIHIDRO-3H-1,2,4-TRIAZOL-3-ONE
1ZK	4-[(2R)-3-[[1(S,2S,3R,4S)-1-(CICLOHEXILMETIL)-2,3-DIHIDROXI-5-METIL-4-[[1(S,2R)-2-METIL-1-[[PIRIDIN-2-ILMETIL]CARBAMOIL]BUTIL]CARBAMOIL]HEXIL]AMINO)-2-[[NAFTALEN-1-ILOXI]ACETIL]AMINO]-3-OXOPROPIL]-1H-IMIDAZOL-3-IUM
21V	N-(4-[2-[(6S)-2-AMINO-4-OXO-1,4,5,6,7,8-HEXAHIDROPIRIDO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-IL]ETIL]BENZOIL)-L-GLUTAMICO ÁCIDO
27B	1-BROMONAFTALENE-2-CARBOXILICO ÁCIDO
27O	(2R)-2-(4-CICLOHEXILNAFTALEN-1-IL)PROPANÓICO ÁCIDO
27R	[2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOIL)FENIL]ACETICO ÁCIDO
29T	8-{2-[2-(2,4-DIOXO-3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-1(2H)-IL)ETOXI]FENOXI}INDOLIZINA-2-CARBONITRILA
2A5	2'-DESOXI-2'-(2-HIDROXIETIL)ADENOSINA 5'-(TRIHIDROGEN DIFOSFATO)
2C2	(2S)-2-HIDROXI-2H-CHROMENE-2-CARBOXILICO ÁCIDO
2CS	3-[3-(TERT-BUTILTIO)-1-(4-CLOROBENZIL)-5-(QUINOLIN-2-ILMETOXI)-1H-INDOL-2-IL]-2,2-DIMETILPROPANÓICO ÁCIDO
2DC	(3ALFA,8ALFA,22R)-CHOLEST-5-ENE-3,20,22-TRIOLO
2FX	1-BENZOTIOFEN-2-ILACETICO ÁCIDO
2HO	3,4-DIFLUOROBENZAMIDA
2HQ	5-CLORO-1H-INDOLE-2,3-DIONE
2HU	5-NITRO-1H-INDOLE
2J1	6-CLORO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1H-CARBAZOLE-7-CARBOXILICO ÁCIDO
2J2	(1R)-6-CLORO-2,3,4,9-TETRAHIDRO-1H-CARBAZOLE-1-CARBOXILICO ÁCIDO
2O6	5-(TRIFLUOROMETIL)-1,2-BENZOXAZOL-3-AMINA
2O8	4-[(TRIFLUOROMETIL)SULFANIL]BENZAMIDA

Sigla	Nome do composto
2PE	NONAETILENE GLICOL
2F	[7,8-DIHDRO-PTERIN-6-IL METANIL]-FOSFONOFOSFATO
2RL	N-(4-CLOROFENIL)-7-[(6,7-DIMETOXIQUINOLIN-4-IL)OXI]-2,3-DIHDRO-1,4-BENZOXAZINA-4-CARBOXAMIDA
2SD	(2S,3R,4R,5R,6R)-3,4-DIHDROXI-6-(HIDROXIMETIL)-5-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-TRIHIDROXI-6-(HIDROXIMETIL)OXAN-2-IL]OXI-OXANE-2-SULFONAMIDA
2VQ	N-[2-(2-METIL-5-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)ETIL]SULFAMIDA
2VX	N-{2,4-DIFLUORO-3-[METIL(3-METIL-4-OXO-3,4-DIHDROQUINAZOLIN-6-IL)AMINO]FENIL}PROPANE-1-SULFONAMIDA
33B	3,3'-(E)-DIAZENE-1,2-DIILBIS{6-[(CLOROACETIL)AMINO]BENZENESULFONICO ÁCIDO}
34C	(3-CLORO-4-PROPOXI-FENIL)-ACETICO ÁCIDO
34F	(1S)-1-(3,4-DICLOROFENIL)-3-[FORMIL(HIDROXI)AMINO]PROPIL}FOSFONICO ÁCIDO
3AC	(2E)-3-{3-[5-ETIL-3-iodo-6-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-4-IL)OXI]FENIL}ACRILONITRILA
3CC	N-[(2R)-5-(AMINOSULFONIL)-2,3-DIHDRO-1H-INDEN-2-IL]-2-PROPILPENTANAMIDA
3CS	3-[3-(3,3-DIMETILBUTANOIL)-1-(4-iodobenzil)-5-(QUINOLIN-2-ILMETOXI)-1H-INDOL-2-IL]-2,2-DIMETILPROPANOICO ÁCIDO
3DI	(2R,3S,5R)-5-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-TETRAHDRO-2-(HIDROXIMETIL)FURAN-3-OL
3IN	N-[2(S)-CICLOPENTIL-1(R)-HIDROXI-3(R)METIL]-5-[(2(S)-TERTIARY-BUTILAMINO-CARBONIL)-4-(N1-(2)-(N-METILPIPERAZINIL)-3-CLORO-PIRAZINIL-5-CARBONIL)-PIPERAZINO]-4(S)-HIDROXI-2(R)-FENILMETIL-PENTANAMIDA
3OB	3-CLORO-5-({6-[2-(3,4-DIHDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL)-2-OXOETIL]-3-(DIMETILAMINO)-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-4-IL}OXI)BENZONITRILA
3T1	(3S,11S)-11-(3-CLORO-4-HIDROXI-5-METOXIFENIL)-3-FENIL-2,3,4,5,10,11-HEXAHIDRO-1H-DIBENZO[B,E][1,4]DIAZEPIN-1-ONE
3TL	BENZIL [(1S,4S,7S,8R,9R,10S,13S,16S)-7,10-DIBENZIL-8,9-DIHDROXI-1,16-DIMETIL-4,13-BIS(1-METILETIL)-2,5,12,15,18-PENTAOXO-20-FENIL-19-OXA-3,6,11,14,17-PENTAAZAICOS-1-IL]CARBAMATO
42Q	1-{2-FLUORO-4-[(5-METIL-5H-PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL)OXI]FENIL}-3-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]UREA
43B	3-NITRO-N-{4-[2-(2-FENILETIL)-1,3-BENZOTIAZOL-5-IL]BENZOIL}-4-[[2-(FENILSULFANIL)ETIL]AMINO]BENZENESULFONAMIDA
4BD	5'-O-[(S)-{DIFLUORO(S)-HIDROXI(FOSFONOOXI)FOSFORIL]METIL}(HIDROXI)FOSFORIL]TYMIDINE
4DX	(1S,2S)-2-METILCICLOHEXANOL
4EB	4-({2-[(2,4-DIMETILFENIL)SULFANIL]ETIL}AMINO)-N-[(4'-FLUORO-1,1'-BIFENIL-4-IL)CARBONIL]-3-NITROBENZENESULFONAMIDA
4FC	4'-FLUORO-1,1'-BIFENIL-4-CARBOXILICO ÁCIDO
4HM	4-HIDROPEROXI-2-METOXI-FENOL
4NC	4-NITROCATOCHOL
4OX	4-OXODECANEDIOICO ÁCIDO
4PZ	4-METIL-1H-PIRAZOLE
4TR	2-BROMO-4-[[4-CYANOFENIL(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-IL)AMINO]METIL}FENIL SULFAMATO
4TT	4,5,6,11-TETRAHDRO-1H-PIRAZOLO[4',3':6,7]CICLOHEPTA[1,2-B]INDOLE
4TZ	4-[[4-CYANOFENIL(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-IL)AMINO]METIL}FENIL SULFAMATO
50X	(2R,3R)-4-[(2R)-2-(3-CLOROFENIL)PIRROLIDIN-1-IL]-2,3-DIHDROXI-4-OXO-N-[(5-[[2-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENZIMIDAZOL-1-IL]METIL]TIOFEN-2-IL)METIL]BUTANAMIDA
51P	5-[(1Z)-2-(2-METOXIFENIL)PROP-1-EN-1-IL]FURO[2,3-D]PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA
52B	(2S)-6,8-DICLORO-2-(TRIFLUOROMETIL)-2H-CHROMENE-3-CARBOXILICO ÁCIDO
5AD	5'-DESOXIADENOSINE
5AH	METIL [(1S)-1-({2-[(3S)-3-BENZIL-3-HIDROXI-4-[(1S,2R)-2-HIDROXI-2,3-DIHDRO-1H-INDEN-1-IL]AMINO]-4-OXOBUTIL]-2-(4-PIRIDIN-2-ILBENZIL)HIDRAZINO}CARBONIL)-2,2-DIMETILPROPIL]CARBAMATO
5AW	N~2~-(METIL{[2-(PROPAN-2-IL)-1,3-TIAZOL-4-IL]METIL}CARBAMOIL)-N-[(2S,5S)-5-[[1,3-TIAZOL-5-ILMETOXI]CARBONIL]AMINO]HEXAN-2-IL]-D-VALINAMIDA
5DS	(R)-1-AMINO-1-[5-(DIMETILAMINO)-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL]METANESULFONAMIDA
5SI	2-{2-DESOXI-5-O-[(R)-HIDROXI{[(R)-HIDROXI(FOSFONOOXI)FOSFORIL]OXI}FOSFORIL]-BETA-D-ERYTRO-PENTOFURANOSIL}-6-METILISOQUINOLINA-1(2H)-TIONE
5UM	N-(2-FLUORO-4-SULFAMOILFENIL)-2-(TIOFEN-2-IL)ACETAMIDA
5UN	N-(4-SULFAMOILFENIL)-2-(TIOFEN-2-IL)ACETAMIDA
65B	4-({6-AMINO-5-BROMO-2-[(4-CYANOFENIL)AMINO]PIRIMIDIN-4-IL}OXI)-3,5-DIMETILBENZONITRILA
6AW	1,3-TIAZOL-5-ILMETIL [(3S,6S)-6-[[N-(METIL{[2-(PROPAN-2-IL)-1,3-TIAZOL-4-IL]METIL}CARBAMOIL)-L-SERIL]AMINO]OCTAN-3-IL]CARBAMATO

Sigla	Nome do composto
6CF	2'-DESOXI-5'-O-[(S)-{DIFLUORO[(S)-HIDROXI(FOSFONOXXI)FOSFORIL]METIL}(HIDROXI)FOSFORIL]CYTIDINE
6DH	3-[6-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL]PROPAN-1-OL
6NI	6-NITROINDAZOLE
78H	7,8-DIHIDROPTEROATO
7AW	N~2~-(METIL{[2-(PROPAN-2-IL)-1,3-TIAZOL-4-IL]METIL}CARBAMOIL)-N-[(2R,5S)-1-FENIL-5-[[1,3-TIAZOL-5-ILMETOXI]CARBONIL]AMINO}OCTAN-2-IL]-L-VALINAMIDA
7PG	2,5,8,11,14,17,20,23-OCTAOXAPENTACOSAN-25-OL
8AW	1,3-TIAZOL-5-ILMETIL [(2R,5R)-5-[(2S)-2-METILBUTANOIL]AMINO]-1,6-DIFENILHEXAN-2-IL]CARBAMATO
8MO	METOXSALEN
8ST	N-(4-CLOROFENIL)-2-[(PIRIDIN-4-ILMETIL)AMINO]BENZAMIDA
9DI	9-DEAZAINOSINE
9DN	DANSIL-L-ASPARAGINE
9DS	DANSIL-L-SARCOSINE
9FK	5-(1-NAFTALEN-1-IL-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)TIOFENE-2-SULFONAMIDA
9MG	9-METILGUANINE
9NE	DANSIL-L-GLUTAMATO
9NF	DANSIL-L-FENILALANINE
9NV	DANSIL-L-NORVALINE
9OH	(TRANS-12,13-EPOXI)-9-HIDROXI-10(E)-OCTADECENÓICO ÁCIDO
9PL	(3S,4R)-3-ETIL-4-[(1-METIL-1H-IMIDAZOL-5-IL)METIL]DIHIDROFURAN-2(3H)-ONE
9PQ	4-[2-(HIDROXIMETIL)NAFTALEN-1-IL]-N-[2-(MORFOLIN-4-IL)ETIL]BENZAMIDA
9Y9	TERT-BUTIL {(2S,3R)-4-[(4S)-7-FLUORO-4-METIL-1,1-DIOXIDO-4,5-DIHIDRO-1,2-BENZOTIAZEPIN-2(3H)-IL]-3-HIDROXI-1-FENILBUTAN-2-IL}CARBAMATO
A00	N-[(5S)-5-[[4-AMINOFENIL]SULFONIL](ISOBUTIL)AMINO]-6-HIDROXIHEXIL]-NALFA-(METOXICARBONIL)-BETA-FENIL-L-FENILALANINAMIDA
A09	N-HIDROXIBENZENESULFONAMIDA
A19	5-BROMO-2-[[4-CLOROFENIL]SULFONIL]AMINO}BENZOICO ÁCIDO
A41	5-METIL-2-[(FENILSULFONIL)AMINO]BENZOICO ÁCIDO
A61	(3R,3AS,6AR)-HEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-IL {(1S,2R)-3-[(1,3-BENZOTIAZOL-6-ILSULFONIL)(2-ETILBUTIL)AMINO]-1-BENZIL-2-HIDROXIPROPIL}CARBAMATO
A75	2-[(FENILSULFONIL)AMINO]-5,6,7,8-TETRAHIDRONAFTALENE-1-CARBOXILICO ÁCIDO
A76	N-{1-BENZIL-(2R,3R)-2,3-DIHIDROXI-4-[3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRILAMINO]-5-FENIL-PENTIL}-3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRAMIDA
A77	N-{1-BENZIL-(2R,3S)-2,3-DIHIDROXI-4-[3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRILAMINO]-5-FENIL-PENTIL}-3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRAMIDA
A78	N-{1-BENZIL-3-HIDROXI-4-[3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRILAMINO]-5-FENIL-PENTIL}-3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRAMIDA
A79	N-{1-BENZIL-(2S,3S)-2,3-DIHIDROXI-4-[3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRILAMINO]-5-FENIL-PENTIL}-3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRAMIDA
A85	N-{1-BENZIL-2,2-DIFLUORO-3,3-DIHIDROXI-4-[3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRILAMINO]-5-FENIL-PENTIL}-3-METIL-2-(3-METIL-3-PIRIDIN-2-ILMETIL-UREIDO)-BUTYRAMIDA
A88	(5R,6R)-2,4-BIS-(4-HIDROXI-3-METOXIBENZIL)-1,5-DIBENZIL-3-OXO-6-HIDROXI-1,2,4-TRIAZACICLOHEPTANE
A96	6-CLORO-N-PIRIMIDIN-5-IL-3-[[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO]-1,2-BENZISOXAZOLE-7-CARBOXAMIDA
AI3	2,3-DIMETOXI-12H-[1,3]DIOXOLO[5,6]INDENO[1,2-C]ISOQUINOLIN-6-IUM
AKC	2-ETOXIETIL (1S,2S)-3-[(2S)-4-[(3AS,8S,8AR)-2-OXO-3,3A,8,8A-TETRAHIDRO-2H-INDENO[1,2-D][1,3]OXAZOL-8-IL]-2-BENZIL-3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROL-2-IL]-1-BENZIL-2-HIDROXIPROPILCARBAMATO
AKG	2-OXOGLUTARICO ÁCIDO
AKR	ACRILICO ÁCIDO
AL1	3,,4-DIHIDRO-2-(3-METOXIFENIL)-2H-TIENO-[3,2-E]-1,2-TIAZINA-6-SULFONAMIDA-1,1-DIOXIDE
AL2	3,4-DIHIDRO-4-HIDROXI-2-(4-METOXIFENIL)-2H-TIENO[3,2-E]-1,2-TIAZINA-6-SULFONAMIDA-1,1-DIOXIDE
AL3	3,4-DIHIDRO-4-HIDROXI-2-(2-TIENYMETIL)-2H-TIENO[3,2-E]-1,2-TIAZINA-6-SULFONAMIDA-1,1-DIOXIDE
AL5	TIOFENE-2,5-DISULFONICO ÁCIDO 2-AMIDA-5-(4-METIL-BENZILAMIDA)

Sigla	Nome do composto
AL6	2-(3-METOXIFENIL)-2H-TIENO-[3,2-E]-1,2-TIAZINA-6-SULFINAMIDA-1,1-DIOXIDE
AL9	N-[(4-METOXIFENIL)METIL]2,5-TIOFENEDESULFONAMIDA
AP2	FOSFOMETILFOSFONICO ÁCIDO ADENOSIL ESTER
APC	DIFOSFOMETILFOSFONICO ÁCIDO ADENOSIL ESTER
APR	ADENOSINA-5-DIFOSFORIBOSE
AQ4	[6,7-BIS(2-METOXI-ETOXI)QUINAZOLINA-4-IL]-(3-ETYNILFENIL)AMINA
ARF	FORMAMIDA
ASC	ASCORBICO ÁCIDO
ASD	4-ANDROSTENE-3-17-DIONE
AUI	3-[(2E,6E,9R)-9-HIDROXI-3,7,11-TRIMETILDODECA-2,6,10-TRIEN-1-IL]-2-METILQUINOLIN-4(1H)-ONE
AV9	TIVOZANIB
AVX	3-(7-BROMO-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-AMINA
AXI	AXITINIB
AYX	4-[(3-NITROFENIL)CARBAMOIL]AMINO}BENZENESULFONAMIDA
AZM	5-ACETAMIDO-1,3,4-TIADIAZOLE-2-SULFONAMIDA
AZQ	AZAPROPAZONE
B09	N-METOXIBENZENESULFONAMIDA
B0R	2,6-DIFLUORO-N-(3-METOXI-2H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-IL)-3-[(PROPILSULFONIL)AMINO]BENZAMIDA
B19	N-[(3AS,5AR,8AR,8BS)-2,2,7,7-TETRAMETILTETRAHIDRO-3AH-BIS[1,3]DIOXOLO[4,5-B:4',5'-D]PIRAN-3A-IL]METIL}SULFAMIDA
B1E	3-(2-CYANOPROPAN-2-IL)-N-{4-METIL-3-[(3-METIL-4-OXO-3,4-DIHIROQUINAZOLIN-6-IL)AMINO]FENIL}BENZAMIDA
B52	(2R)-2-(7-AMINO-1-METIL-4,5-DIOXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDO[4,5-C]PIRIDAZIN-3-IL)PROPANÓICO ÁCIDO
B53	2,6-DIAMINO-5-NITROPIRIMIDIN-4(3H)-ONE
B54	4-{3-[(2-AMINO-5-NITROSO-6-OXO-1,6-DIHIROPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]PROPOXI}BENZOICO ÁCIDO
B55	2-AMINO-8-SULFANIL-1,9-DIHIRO-6H-PURIN-6-ONE
B56	2-AMINO-8-METIL-4-OXO-3,4,7,8-TETRAHIROPTERIDINA-6-CARBOXILICO ÁCIDO
B57	2,6-DIAMINO-5-NITROPIRIMIDIN-4(3H)-ONE
B58	1H-IMIDAZO[4,5-D]PIRIDAZINA-4,7-DIAMINA
B59	1,3-DIMETIL-2,4,7-TRIOXO-1,2,3,4,7,8-HEXAHIROPTERIDINA-6-CARBALDEHIDO
B60	2-AMINO-8-METIL-7,8-DIHIROPTERIDIN-4(3H)-ONE
B61	2-AMINO-6-(2-HIDROXI-2-METILPROPILO)-8-METIL-7,8-DIHIROPTERIDIN-4(3H)-ONE
B62	(6R)-2-AMINO-6-METIL-5,6,7,8-TETRAHIROPTERIDIN-4(3H)-ONE
B63	4-[[2-(2-AMINO-4-OXO-3,4,7,8-TETRAHIROPTERIDIN-6-IL)ETIL]AMINO}BENZOICO ÁCIDO
BAP	1,2,3-TRIHIDROXI-1,2,3,4-TETRAHIROBENZO[A]PIRENE
BAX	4-{4-[[[4-CORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]AMINO}CARBONIL]AMINO}FENOXI}-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA
BAY	N-(1-BENZIL-2,3-DIHIROXI-4-{3-METIL-2-[2-(2-METIL-PROPANE-2-SULFONILMETIL)-3-NAFTALEN-1-IL-PROPIONILAMINO]-BUTIRILAMINO}-5-FENIL-PENTIL)-3-METIL-2-[2-(2-METIL-PROPANE-2-SULFONILMETIL)-3-NAFTALEN-1-IL-PROPIONILAMINO]-BUTIRAMIDA
BBY	5-(7-BROMO-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-AMINA
BCD	BETA-CICLODEXTRIN
BCT	BICARBONATO ION
BE0	PIPERIDINA-1-SULFONAMIDA
BE2	2-AMINOBENZOICO ÁCIDO
BE3	N,N-[2,5-O-DI-3-FLURO-BENZIL-GLUCARIL]-DI-[1-AMINO-INDAN-2-OL]
BE4	(2R,3R,4R,5R)-2,5-BIS[(2,4-DIFLUOROBENZIL)OXI]-3,4-DIHIROXI-N,N'-BIS[(1R,2S)-2-HIDROXI-2,3-DIHIRO-1H-INDEN-1-IL]HEXANEDIAMIDA
BE5	(2R,3R,4R,5R)-2,5-BIS[(2,3-DIFLUOROBENZIL)OXI]-3,4-DIHIROXI-N,N'-BIS[(1S,2R)-2-HIDROXI-2,3-DIHIRO-1H-INDEN-1-IL]HEXANEDIAMIDA
BE6	(2R,3R,4R,5R)-2,5-BIS[(2,5-DIFLUOROBENZIL)OXI]-3,4-DIHIROXI-N,N'-BIS[(1S,2R)-2-HIDROXI-2,3-DIHIRO-1H-INDEN-1-IL]HEXANEDIAMIDA
BE9	FENIL N-SULFAMOILMORFOLINA-4-CARBOXIMIDOATO
BEB	N,N-[2,5-O-DIBENZIL-GLUCARIL]-DI-[1-AMINO-INDAN-2-OL]
BEC	[5-(2-HIDROXI-INDAN-1-ILCARBAMOIL)-3,4-DIHIROXI-2,5-[DIBENZIL-OXI]-PENTANOIL]-VALINIL-AMIDO-METANE
BED	N,N-[2,5-O-DI-2-FLURO-BENZIL-GLUCARIL]-DI-[1-AMINO-INDAN-2-OL]
BEE	N,N-[2,5-O-[DI-4-TIOFEN-3-IL-BENZIL]-GLUCARIL]-DI-[VALIL-AMIDO-METANE]
BEG	2,5-DIBENILOXI-3-HIDROXI-HEXANEDIOICO ÁCIDO BIS-[(2-HIDROXI-INDAN-1-IL)-AMIDA]

Sigla	Nome do composto
BEH	2,5-DIBENZOILOXI-3,4-DIHIIDROXI-HEXANEDIOICO ÁCIDO BENZILAMIDA (2-HIDROXI-INDAN-1-IL)-AMIDA
BEI	N,N-[2,5-O-[DIBENZIL]-GLUCARIL]-DI-[ISOLEUCIL-AMIDO-METANE]
BEJ	N,N-[2,5-O-[DI-4-PIRIDIN-3-IL-BENZIL]-GLUCARIL]-DI-[VALIL-AMIDO-METANE]
BEV	N-[(2Z)-1,3-TIAZOLIDIN-2-ILIDENE]SULFAMIDA
BEW	1-HIDROXI-2-SULFANILPIRIDINIUM
BEX	N-[(R)-[(3,4-DIMETOXIFENIL)AMINO](FENOXI)METIL]SULFAMIDA
BEZ	BENZOICO ÁCIDO
BFE	N-(2-SULFANILETIL)BENZAMIDA
BFG	3,3-DIFENIL-N-(2-SULFANILETIL)PROPANAMIDA
BFL	2-(1,1'-BIFENIL-4-IL)PROPANOÍCO ÁCIDO
BFU	1-(5-BROMO-PIRIDIN-2-IL)-3-[2-(6-FLUORO-2-HIDROXI-3-PROPIONIL-FENIL)-CICLOPROPIL]-UREA
BGL	B-2-OCTILGLUCOSIDE
BH0	3-[(5-BENZIL-6-HIDROXI-2,4-BIS-(4-HIDROXI-BENZIL)-3-OXO-[1,2,4]-TRIAZEPANE-1-SULFONIL)-BENZONITRILA
BHF	2-FENIL-4H-BENZO[H]CHROMEN-4-ONE
BHO	BENZHIDROXAMICO ÁCIDO
BL0	1-[5-(DIMETILAMINO)-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL]METANESULFONAMIDA
BM1	(R)-(+)-9B-(3-METIL)FENIL-2,3-DIHIIDROTIAZOLO[2,3-A]ISOINDOL-5(9BH)-ONE
BM5	(R)-(+)-5(9BH)-OXO-9B-FENIL-2,3-DIHIIDROTIAZOLO[2,3-A]ISOINDOL-3-CARBOXILICO ÁCIDO METIL ESTER
BMC	3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1-METIL-1H-PIRAZOLE-5-CARBOXILICO ÁCIDO
BO1	N-[4-(AMINOSULFONIL)FENIL]-BETA-D-GLUCOPIRANOSILAMINA
BOS	N-[4-(AMINOSULFONIL)FENIL]-2-MERCAPTOBENZAMIDA
BOW	OCTIL SULFAMATO
BPI	(1S)-1,2,3,4-TETRAHIIDRO-BENZO[C]FENANTRENE-2,3,4-TRIOL
BPK	{3-[(5-METIL-2-FENIL-1,3-OXAZOL-4-IL)METOXI]FENIL}METANOL
BR2	2,6-DIFLUORO-N-[(5S)-3-METOXI-5H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-5-IL]-3-[(FENILSULFONIL)AMINO]BENZAMIDA
BSB	N-BENZIL-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA
BSP	3,3'-(4,5,6,7-TETRABROMO-3-OXO-1(3H)-ISOBENZOFURANILIDENE)BIS [6-HIDROXIBENZENESULFONICO ÁCIDO]ANION
BTE	2,1,3-BENZOTIADIAZOL-4-AMINA
BU1	1,4-BUTANEDIOL
BZX	1,3-BENZODIOXOL-5-OL
C01	(2S)-(4-ISOPROPILFENIL)[(2-METIL-3-OXO-5,7-DIPROPIL-2,3-DIHIIDRO-1,2-BENZISOXAZOL-6-IL)OXI]ACETATO
C0K	{(1S)-1-(3,4-DIFLUOROFENIL)-4-[HIDROXI(METIL)AMINO]-4-OXOBUTIL}FOSFONICO ÁCIDO
C19	3-(2-AMINOQUINAZOLIN-6-IL)-1-(3,3-DIMETILINDOLIN-6-IL)-4-METILPIRIDIN-2(1H)-ONE
C1F	3-CARBOXI-4-METIL-5-PROPIL-2-FURANPROPIONIC
C20	ACETIL-NH-VAL-CICLOHEXIL-CH2[NCH2CHOH]CH2-BENZIL-VAL-NH-ACETIL
C3S	CHOLEST-5-EN-3-IL HIDROGEN SULFATO
C4E	N-FENIL-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-AMINA
C52	3-(2-AMINOQUINAZOLIN-6-IL)-4-METIL-1-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]PIRIDIN-2(1H)-ONE
C8E	(HIDROXIETILOXI)TRI(ETILOXI)OCTANE
C92	N'-(6-AMINOPRIDIN-3-IL)-N-(2-CICLOPENTILETIL)-4-METIL-BENZENE-1,3-DICARBOXAMIDA
CAM	CAMFOR
CB3	10-PROPARGIL-5,8-DIDEAZAFOLICO ÁCIDO
CB3	10-PROPARGIL-5,8-DIDEAZAFOLICO ÁCIDO
CBD	CIBACRON BLUE
CBJ	6-[(5-BROMO-2,3-DIOXO-2,3-DIHIIDRO-1H-INDOL-1-IL)METIL]-2,3-DIHIIDRO-1,4-BENZODIOXINA-5-CARBOXILICO ÁCIDO
CBL	CLORAMBUCIL
CBQ	[(5-CLORO-PIRIDIN-2-ILAMINO)-FOSFONO-METIL]-FOSFONICO ÁCIDO
CCN	ACETONITRILA
CD9	5-[(6-CLORO-2-OXO-2,3-DIHIIDRO-1H-INDOL-1-IL)METIL]-1,3-BENZODIOXOLE-4-CARBOXILICO ÁCIDO
CDP	CYTIDINA-5'-DIFOSFATO
CDQ	6-[(5-CLORO-2-OXO-2,3-DIHIIDRO-1H-INDOL-1-IL)METIL]-2,3-DIHIIDRO-1,4-BENZODIOXINA-5-CARBOXILICO ÁCIDO
CEL	4-[5-(4-METILFENIL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL]BENZENESULFONAMIDA
CFE	(8R)-3-BETA-D-RIBOFURANOSIL-3,6,7,8-TETRAHIIDROIMIDAZO[4,5-D][1,3]DIAZEPIN-8-OL
CFF	CAFFEINE

Sigla	Nome do composto
CH0	2-[[[(3ALFA,5ALFA,7ALFA,8ALFA,10ALFA,12ALFA,17ALFA)-3,12-BIS{2-[(4-O-ALFA-D-GLUCOPIRANOSIL-BETA-D-GLUCOPIRANOSIL)OXI]ETOXI}CHOLAN-7-IL]OXI]ETIL 4-O-ALFA-D-GLUCOPIRANOSIL-BETA-D-GLUCOPIRANOSIDE
CXD	4-CLORANIL-N-[[4-CLORANIL-3-(3-CLORANIL-5-CYANO-FENOXI)-2-FLUORANIL-FENIL]METIL]-1H-IMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDA
D02	METIL 1-(2,3,5,6-TETRAFLUORO-4-SULFAMOILFENIL)-1H-1,2,3-TRIAZOLE-4-CARBOXILATO
D09	5-[(1E)-2-(2-METOXIFENIL)PROP-1-EN-1-IL]FURO[2,3-D]PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA
D12	DODECANE
D16	TOMUDEX
D2Q	ETIL 5-{2-[(2,4-DIAMINO-5-METILPIRIDO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-IL)METIL]-4-METOXIFENOXI}PENTANOATO
D2S	4,4'-DISULFANEDIILDIBENZENE-1,3-DIOL
D2V	(3S,5Z,7E,22E)-9,10-SECOERGOSTA-5,7,10,22-TETRAEN-3-OL
D3T	2',3'-DIDESOXI-TYMIDINA-5'-TRIFOSFATO
D4G	4,4'-DIPIRIDIL DISULFIDE
D72	(2R)-6,8-DICLORO-7-(2-METILPROPOXI)-2-(TRIFLUOROMETIL)-2H-CHROMENE-3-CARBOXILICO ÁCIDO
D78	(5S)-N-[(1S,2R)-2-HIDROXI-3-[[4-METOXIFENIL]SULFONIL](2-METILPROPIL)AMINO]-1-(FENILMETIL)PROPIL]-2-OXO-3-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-5-OXAZOLIDINECARBOXAMIDA
D8W	5-[(FENILSULFONIL)AMINO]-1,3,4-TIADIAZOLE-2-SULFONAMIDA
D9H	4-[(4-CLORO-6-[(2-HIDROXIETIL)AMINO]-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)AMINO]BENZENESULFONAMIDA
D9Z	5-(2-CLOROFENIL)-1,3,4-TIADIAZOLE-2-SULFONAMIDA
DA4	3-ETYNILBENZENESULFONAMIDA
DAD	2',3'-DIDESOXIADENOSINA-5'-TRIFOSFATO
DAT	2'-DESOXIADENOSINA-5'-DIFOSFATO
DAW	N-[(S)-(1-{2-OXO-2-[(3-SULFANILPROPIL)AMINO]ETIL}-1H-1,2,3-TRIAZOL-5-IL)(FENIL)METIL]-4-SULFAMOILBENZAMIDA
DBE	BIS(4-HIDROXIFENIL)METANONE
DCF	2'-DESOXICOFORMYCIN
DCP	2'-DESOXICYTIDINA-5'-TRIFOSFATO
DCT	2',3'-DIDESOXICYTIDINA 5'-TRIFOSFATO
DCZ	2'-DESOXICYTIDINE
DDF	5,10-DIDEAZATOTRAHIDROFOLICO ÁCIDO
DDS	2',3'-DIDESOXIADENOSINA TRIFOSFATO
DDY	2',3'-DIDESOXICYTOSINA-5'-DIFOSFATO
DF0	(2-FLUOROBIFENIL-4-IL)ACETICO ÁCIDO
DF6	N-({4-[(6,7-DIMETOXIQUINOLIN-4-IL)OXI]FENIL}CARBAMOTIOIL)-2-FENILACETAMIDA
DFP	DIISOPROPIL FOSFONATO
DFS	2,6-DIFLUORO-N-(1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-6-IL)-3-[(PROPILSULFONIL)AMINO]BENZAMIDA
DG3	2',3'-DIDESOXIGUANOSINA-5'-TRIFOSFATO
DGT	2'-DESOXIGUANOSINA-5'-TRIFOSFATO
DHB	3,4-DIHIDROXIBENZOICO ÁCIDO
DHF	DIHIDROFOLICO ÁCIDO
DMZ	4-METIL-N-METIL-N-(2-FENIL-2H-PIRAZOL-3-IL)BENZENESULFONAMIDA
DOD	DEUTERATOD WATOR
DSB	4,7-DIOXOSEBACICO ÁCIDO
DTD	DITIANE DIOL
DTL	D-TREITOL
DTM	2,4-DIAMINO-6-[N-(3',4',5'-TRIMETOXIBENZIL)-N-METILAMINO]PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINE
DTP	2'-DESOXIADENOSINA 5'-TRIFOSFATO
DTT	2,3-DIHIDROXI-1,4-DITIOBUTANE
DTU	(2R,3S)-1,4-DIMERCAPTOBUTANE-2,3-DIOL
DTV	(2S,3S)-1,4-DIMERCAPTOBUTANE-2,3-DIOL
DWH	METIL N-[4-CLORO-6-[(4-SULFAMOILFENIL)AMINO]-1,3,5-TRIAZIN-2-IL]GLICINATO
DZF	5-DEAZAFOLICO ÁCIDO
DZP	7-CLORO-1-METIL-5-FENIL-1,3-DIHIDRO-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONE
E02	5-(1H-BENZIMIDAZOL-1-ILACETIL)-2-CLOROBENZENESULFONAMIDA
E1E	2-CLORO-4-[[4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL]SULFANIL]ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E1F	2-CLORO-4-[(PIRIMIDIN-2-ILSULFANIL)ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E1G	3-[(PIRIMIDIN-2-ILSULFANIL)ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E27	2-CLORO-5-[(1H-IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-2-ILSULFANIL)ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E2I	4-[[5-BUTILPIRIMIDIN-2-IL]SULFANIL]ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E36	2-CLORO-5-[(6,7-DIHIDRO-1H-[1,4]DIOXINO[2,3-F]BENZIMIDAZOL-2-

Sigla	Nome do composto
	ILSULFANIL)ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E38	5-[[5-BROMO-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)SULFANIL]ACETIL]-2-CLOROBENZENESULFONAMIDA
E49	2-CLORO-5-[[4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL)SULFANIL]ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E50	2-CLORO-5-[[5-ETILPIRIMIDIN-2-IL)SULFANIL]ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E59	4-[[4-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIMIDIN-2-IL)SULFANIL]ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E65	4-[[4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL)SULFANIL]ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
E90	4-[(PIRIMIDIN-2-ILSULFANIL)ACETIL]BENZENESULFONAMIDA
EAA	ETACRYNICO ÁCIDO
EDM	6-ETENIL-N,N-DIMETIL-2-(METILSULFONIL)PIRIMIDIN-4-AMINA
EFZ	(-)-6-CLORO-4-CICLOPROPILETYNIL-4-TRIFLUOROMETIL-1,4-DIHDRO-2H-3,1-BENZOXAZIN-2-ONE
EGT	2-(3,4,5-TRIHIDROXI-FENIL)-CHROMAN-3,5,7-TRIOLO
EH9	(2S,3R)-3-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)NONAN-2-OL
EHD	4-ETIL-4-HIDROXI-1,12-DIHDRO-4H-2-OXA-6,12A-DIAZA-DIBENZO[B,H]FLUORENE-3,13-DIONE
EIC	LINOLEICO ÁCIDO
EOH	ETANOL
EPA	5,8,11,14,17-EICOSAPENTAENÓICO ÁCIDO
EPB	7,11-DIHDROXI-8,8,10,12,16-PENTAMETIL-3-[1-METIL-2-(2-METIL-TIAZOL-4-IL)VINIL]-4,17-DIOXABICICLO[14.1.0]HEPTADECANE-5,9-DIONE
EPD	EPOTILONE D
EPM	N-PALMITOIL-L-METIONINE
EQM	METIL N-[(2S)-1-[2-[(4-BROMOFENIL)METIL]-2-[(4R)-5-[[2(S)-3,3-DIMETIL-1-OXIDANILIDENE-1-(PROP-2-ENILAMINO)BUTAN-2-IL]AMINO]-4-OXIDANIL-5-OXIDANILIDENE-4-(FENILMETIL)PENTIL]HIDRAZINIL]-3,3-DIMETIL-1-OXIDANILIDENE-BUTAN-2-IL]CARBAMATO
ES4	6-CLORO-9H-PURINE
ESL	ESTRIOL
ETX	2-ETOXIETANOL
EUR	4-CLORANIL-N-[[4-CLORANIL-3-(3-CLORANIL-5-CYANO-FENOXI)-2-FLUORANIL-FENIL]METIL]-2-(HIDROXIMETIL)-1H-IMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDA
EVD	1-BENZOFURAN-2-SULFONAMIDA
EVE	1H-BENZIMIDAZOLE-2-SULFONAMIDA
EVF	1,3-BENZOTIAZOLE-2-SULFONAMIDA
EVG	FURAN-2-SULFONAMIDA
EVH	1H-IMIDAZOLE-2-SULFONAMIDA
EVI	1,3-TIAZOLE-2-SULFONAMIDA
EVJ	TIOFENE-2-SULFONAMIDA
EXM	(8ALFA,10ALFA,13ALFA)-6-METILIDENEANDROSTA-1,4-DIENE-3,17-DIONE
EZL	6-ETOXI-1,3-BENZOTIAZOLE-2-SULFONAMIDA
F2A	2'-DESOXI-5'-O-[(S)-HIDROXI]{[(S)-HIDROXI(FOSFONOOXI)FOSFORIL]METIL}FOSFORIL]ADENOSINE
F2B	N-(2,3-DIFLUORO-BENZIL)-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA
F3A	2'-DESOXI-5'-O-[(S)-{DIFLUORO[(S)-HIDROXI(FOSFONOOXI)FOSFORIL]METIL}(HIDROXI)FOSFORIL]ADENOSINE
F53	(3R,3AS,6AR)-HEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-IL {(1S,2R)-1-BENZIL-3-[(2-ETILBUTIL){[4-(HIDROXIMETIL)FENIL]SULFONIL}AMINO]-2-HIDROXIPROPIL}CARBAMATO
F6B	N-(2,6-DIFLUORO-BENZIL)-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA
F77	3-ETIL-6-[[4-FLUOROFENIL]SULFONIL]AMINO]-2-METILBENZOICO ÁCIDO
F89	S)-2-(5(((1,2-DIHDRO-3-METIL-1-OXOBENZO(F)QUINAZOLIN-9-IL)METIL)AMINO)1-OXO-2-ISOINDOLINIL)GLUTARICO ÁCIDO
F98	3-[ETANOIL(HIDROXI)AMINO]PROPILFOSFONICO ÁCIDO
FB1	2-CLOROBENZENESULFONAMIDA
FB2	BENZENESULFONAMIDA
FBS	4-FLOUROBENZENESULFONAMIDA
FBT	2,6-DIFLUOROBENZENESULFONAMIDA
FBU	3,5-DIFLUOROBENZENESULFONAMIDA
FBV	2-FLUOROBENZENESULFONAMIDA
FBW	3-FLUOROBENZENESULFONAMIDA
FC2	5-(2,5-DICLOROFENIL)-2-FUROICO ÁCIDO
FC3	5-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-2-FUROICO ÁCIDO
FCD	5-(2-CLOROFENIL)FURAN-2-CARBOXILICO ÁCIDO
FF3	1-(5-AMINO-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)-1,1-DIFLUOROMETANESULFONAMIDA
FFB	N-(2,3,4,5,6-PENTAFLURO-BENZIL)-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA
FFO	N-[4-(((6S)-2-AMINO-5-FORMIL-4-OXO-3,4,5,6,7,8-HEXAHIDROPTERIDIN-6-

Sigla	Nome do composto
	IL]METIL}AMINO)BENZOIL]-L-GLUTAMICO ÁCIDO
FG7	ETIL 3-AMINO BENZOATO
FHA	2'-DESOXI-5'-O-[(S)-{(S)-FLUORO[(S)-HIDROXI(FOSFONO)XIL]FOSFORIL]METIL}(HIDROXI)FOSFORIL]ADENOSINE
FHG	2'-DESOXI-5'-O-[(R)-{(R)-{(S)-FLUORO(FOSFONO)XIL]METIL}(HIDROXI)FOSFORIL]OXI}(HIDROXI)FOSFORIL]GUANOSINE
FJZ	N-CICLOHEXIL-4-(1H-IMIDAZOL-5-IL)PIPERIDINA-1-CARBOTIOAMIDA
FL1	5-[[{(2-[4-(AMINOSULFONIL)FENIL]ETIL)AMINO)CARBONOTIOIL]AMINO]-2-(6-HIDROXI-3-OXO-3H-XANTEN-9-IL)BENZOICO ÁCIDO
FL2	FLURBIPROFEN METIL ESTER
FLI	(3R,4S,6S,8S,10R,12R,14R,16S,17E,19E,21E,23E,25E,28R)-3-HEXIL-4,6,8,10,12,14,16-HEPTAHIDROXI-17,28-DIMETILOXACICLOOCTACOSA-17,19,21,23,25-PENTAEN-2-ONE
FLP	FLURBIPROFEN
FLR	(2R)-2-(3-FLUORO-4-FENIL-FENIL)PROPANOICO ÁCIDO
FM5	3-(N-HIDROXIACETAMIDO)-1-(3,4-DICLOROFENIL)PROPILFOSFONICO ÁCIDO
FMQ	[1-(4-FLUOROFENIL)-5-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL]METANOL
FMS	TRIFLUOROMETANE SULFONAMIDA
FNI	3-[(5-HIDROXINAFTALEN-2-IL)AMINO]-N-(PIRIMIDIN-4-IL)FURO[2,3-C]PIRIDINA-2-CARBOXAMIDA
FOI	METIL 3-[[{(5S)-1-(HIDROXIAMINO)-5H-INDEN-5-IL]AMINO}FURO[2,3-C]PIRIDINA-2-CARBOXILATO
FOL	FOLICO ÁCIDO
FOM	3-[FORMIL(HIDROXI)AMINO]PROPILFOSFONICO ÁCIDO
FP3	2-CLORO-5-[[2-(PIRIMIDIN-2-IL)FURO[2,3-C]PIRIDIN-3-IL]AMINO]FENOL
FP4	3-(4-[[2-(PIRIMIDIN-2-IL)FURO[2,3-C]PIRIDIN-3-IL]AMINO]-1H-INDAZOL-3-IL)PROPAN-1-OL
FPT	N-[[3-FLUORO-4-ETOXI-PIRID-2-IL]ETIL]-N'-[5-NITRILOMETIL-PIRIDIL]-TIOUREA
FR2	1-((1R)-1-(HIDROXIMETIL)-3-FENILPROPIL)-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FR3	1-((1R)-1-(HIDROXIMETIL)-3-(1-NAFTIL)PROPIL)-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FR4	1-((1R)-1-(HIDROXIMETIL)-3-{6-[(3-FENILPROPANOIL)AMINO]-1H-INDOL-1-IL}PROPIL)-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FR5	1-((1R)-1-(HIDROXIMETIL)-3-(6-((3-(1-METIL-1H-BENZIMIDAZOL-2-IL)PROPANOIL)AMINO)-1H-INDOL-1-IL)PROPIL)-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FR6	1-[(1R,2S)-2-HIDROXI-1-[2-(1-NAFTIL)ETIL]PROPIL]-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FR7	1-[(1R,2S)-1-[2-(2,3-DICLOROFENIL)ETIL]-2-HIDROXIPROPIL]-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FR8	1-((1R)-1-(HIDROXIMETIL)-3-{6-[(5-FENILPENTANOIL)AMINO]-1H-INDOL-1-IL}PROPIL)-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FR9	1-[(1R)-3-(6-[(BENZILAMINO)CARBONIL]AMINO)-1H-INDOL-1-IL)-1-(HIDROXIMETIL)PROPIL]-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FRC	1-[(1R,2S)-2-HIDROXI-1-[2-(2-NAFTILOXI)ETIL]PROPIL]-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FRK	N-[4,5-BIS(4-HIDROXIFENIL)-1,3-TIAZOL-2-IL]HEXANAMIDA
FRL	1-((1R,2S)-1-[2-(4-CLOROFENIL)-1,3-BENZOXAZOL-7-IL]ETIL)-2-HIDROXIPROPIL)-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDA
FRU	FRUCTOSE
FSB	N-(2-FLOURO-BENZIL)-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA
FSC	FUSICOCCIN
FTC	N-[[3-FLUORO-4-ETOXI-PIRID-2-IL]ETIL]-N'-[5-CLORO-PIRIDIL]-TIOUREA
FUA	FUSIDICO ÁCIDO
FUG	FUMAGILLIN
FUL	BETA-L-FUCOSE
FUN	5-(AMINOSULFONIL)-4-CLORO-2-[(2-FURILMETIL)AMINO]BENZOICO ÁCIDO
G04	(3R,3AS,4R,6AR)-4-METOXIHEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-IL [(2S,3R)-3-HIDROXI-4-[[4-METOXIFENIL]SULFONIL](2-METILPROPIL)AMINO]-1-FENILBUTAN-2-IL]CARBAMATO
G05	(4AR,6R,7AS)-HEXAHIDRO-4AH-CICLOPENTA[B][1,4]DIOXIN-6-IL [(1S,2R)-1-BENZIL-2-HIDROXI-3-[[4-METOXIFENIL]SULFONIL](2-METILPROPIL)AMINO]PROPIL]CARBAMATO
G07	4-[[{(2R,3S)-3-[[{(3R,3AS,6AR)-HEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-ILOXI]CARBONIL}AMINO)-2-HIDROXI-4-FENILBUTIL](2-METILPROPIL)SULFAMOIL]BENZOICO ÁCIDO
G08	(3R,3AS,6AR)-HEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-IL [(2S,3R)-4-[[4-CARBAMOILFENIL]SULFONIL](2-METILPROPIL)AMINO]-3-HIDROXI-1-FENILBUTAN-2-IL]CARBAMATO
G1C	5'-O-[(R)-{(S)-{(S)-CLORO(FOSFONO)METIL}(HIDROXI)FOSFORIL]OXI}(HIDROXI)FOSFORIL]-2'-DESOXIGUANOSINE
G1M	2'-DESOXI-5'-O-[(R)-HIDROXI((S)-HIDROXI(1R)-1-FOSFONOETIL]FOSFORIL]OXI)FOSFORIL]GUANOSINE
G26	2-(BENZILCARBAMOIL-FENILACETILAMINO-METIL)-5,5-DIMETIL-TIAZOLIDINA-4-CARBOXILICO ÁCIDO (HIDROXIMETIL-2-FENILETIL)AMIDA
G29	(6ALFA,8ALFA)-6-(BUT-2-YN-1-ILOXI)ANDROSTA-1,4-DIENE-3,17-DIONE

Sigla	Nome do composto
G2C	2'-DESOXI-5'-O-[(S)-{(R)-[DICLORO(FOSFONO)METIL](HIDROXI)FOSFORIL]OXI}(HIDROXI)FOSFORIL]GUANOSINE
G2M	2'-DESOXI-5'-O-[(S)-HIDROXI{(S)-HIDROXI(1-METIL-1-FOSFONOETIL)FOSFORIL]OXI}FOSFORIL]GUANOSINE
G73	(2E)-3-[4-((6-[(4-METOXIFENIL)AMINO]-7H-PURIN-2-IL)AMINO)-3,5-DIMETILFENIL]PROP-2-ENENITRILA
G89	(3R,3AR,5R,6AR)-3-HIDROXIHEXAHIDRO-2H-CICLOPENTA[B]FURAN-5-IL [(2S,3R)-3-HIDROXI-4-[[4-METOXIFENIL]SULFONIL](2-METILPROPIL)AMINO}-1-FENILBUTAN-2-IL]CARBAMATO
GBR	5'-O-[(R)-{(S)-[(R)-BROMO(FOSFONO)METIL](HIDROXI)FOSFORIL]OXI}(HIDROXI)FOSFORIL]-2'-DESOXIGUANOSINE
GCA	6-(3',5'-DIMETILBENZIL)-1-ETOXIMETIL-5-ISOPROPILURACIL
GCP	FOSFOMETILFOSFONICO ÁCIDO GUANILATO ESTER
GCC	GEMCITABINA DIFOSFATO
GFA	2-[4-CLORO-2-(FENILCARBONIL)FENOXI]-N-FENILACETAMIDA
GFC	5'-O-[(S)-{(S)-[(S)-CLORO(FLUORO)FOSFONOMETIL](HIDROXI)FOSFORIL]OXI}(HIDROXI)FOSFORIL]-2'-DESOXIGUANOSINE
GFH	2'-DESOXI-5'-O-[(R)-{(R)-[(R)-FLUORO(FOSFONO)METIL](HIDROXI)FOSFORIL]OXI}(HIDROXI)FOSFORIL]GUANOSINE
GFM	2'-DESOXI-5'-O-[(S)-{(S)-[(1R)-1-FLUORO-1-FOSFONOETIL](HIDROXI)FOSFORIL]OXI}(HIDROXI)FOSFORIL]GUANOSINE
GGH	2'-DESOXI-5'-O-(HIDROXI{[HIDROXI(FOSFONOMETIL)FOSFORIL]OXI}FOSFORIL]GUANOSINE
GW3	7-(1-ETIL-PROPIL)-7H-PIRROLO-[3,2-F]QUINAZOLINA-1,3-DIAMINA
GW7	N-{3-CLORO-4-[(3-FLUOROBENZIL)OXI]FENIL}-6-ETILTIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-AMINA
GW7	N-{3-CLORO-4-[(3-FLUOROBENZIL)OXI]FENIL}-6-ETILTIENO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-AMINA
GWB	4-[(CICLOPROPILETYNIL)OXI]-6-FLUORO-3-ISOPROPILQUINOLIN-2(1H)-ONE
H0Y	6-[(8E)-8-(1,3-BENZOTIAZOL-2-IL)HIDRAZINILIDENE]-6,7-DIHIDRO-5H-NAFTALEN-2-IL]PIRIDINA-2-CARBOXILICO ÁCIDO
H12	6-CLORO-4-(CICLOHEXILOXI)-3-PROPILQUINOLIN-2(1H)-ONE
H16	6-CLORO-4-(CICLOHEXILSULFANIL)-3-PROPILQUINOLIN-2(1H)-ONE
H18	6-CLORO-4-(CICLOHEXILSULFINIL)-3-PROPILQUINOLIN-2(1H)-ONE
H1I	N-(3-(5-(1-(2-(BENZO[D]TIAZOL-2-IL)HIDRAZONO)ETIL)FURAN-2-IL)FENILSULFONIL)-6-FENILHEXANAMIDA
H1S	HEPARIN DISACCHARIDE I-S
H20	6-CLORO-4-(CICLOHEXILOXI)-3-ISOPROPILQUINOLIN-2(1H)-ONE
H2S	HIDROSULFURICO ÁCIDO
HAE	ACETOHIDROXAMICO ÁCIDO
HBB	N-{(2R)-2-HIDROXI-2-[(8S,11S)-8-ISOPROPIL-6,9-DIOXO-2-OXA-7,10-DIAZABICICLO[11.2.2]HEPTADECANA-1(15),13,16-TRIEEN-11-IL]JETIL}-N-ISOPENTILBENZENESULFONAMIDA
HBH	2-[(8S,11S)-11-[(1R)-1-HIDROXI-2-[ISOPENTIL(FENILSULFONIL)AMINO]JETIL]-6,9-DIOXO-2-OXA-7,10-DIAZABICICLO[11.2.2]HEPTADECANA-1(15),13,16-TRIEEN-8-IL]ACETAMIDA
HBI	7,8-DIHIDROBIOPTERIN
HBQ	ISOPROPIL (2S)-2-ETIL-7-FLUORO-3-OXO-3,4-DIHIDROQUINOXALINA-1(2H)-CARBOXILATO
HBY	(S)-4-ISOPROPOXICARBONIL-6-METOXI-3-METILTOMETIL-3,4-DIHIDROQUINOXALIN-2(1H)-TIONE
HC9	(3ALFA,8ALFA,22R)-CHOLEST-5-ENE-3,22-DIOL
HCD	(3ALFA,8ALFA)-CHOLEST-5-ENE-3,20-DIOL
HCX	(SOUT) BICICLO[3.1.0]HEXANE
HED	2-HIDROXIETIL DISULFIDE
HEF	1-(2-HIDROXIETILOXIMETIL)-6-FENIL TIOTYMINA
HEZ	HEXANE-1,6-DIOL
HGU	N-HIDROXIGUANIDINE
HH1	(3S)-TETRAHIDROFURAN-3-IL (1R)-3-[(2R)-4-[(1S,3S)-3-(2-AMINO-2-OXOETIL)-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-1-IL]-2-BENZIL-3-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-PIRROL-2-IL]-1-BENZIL-2-HIDROXIPROPILCARBAMATO
HH2	6-HIDROXIMETILPTERIN-DIFOSFATO
HI1	METIL [(1S)-1-((2-[(4R)-4-BENZIL-4-HIDROXI-5-[(1S,2R)-2-HIDROXI-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-1-IL]AMINO)-5-OXOPENTIL]-2-(4-BROMOBENZIL)HIDRAZINO)CARBONIL)-2,2-DIMETILPROPIL]CARBAMATO
HM2	5-CLORO-6-METIL-N-(2-FENILETIL)-2-PIRIDIN-2-ILPIRIMIDIN-4-AMINA
HM4	TERT-BUTIL {2-[(1,3-TIAZOL-2-ILAMINO)CARBONIL]PIRIDIN-3-IL}CARBAMATO
HM5	3-[(2,2-DIMETILPROPANOIL)AMINO]-N-1,3-TIAZOL-2-ILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA

Sigla	Nome do composto
HO2	(9E,11E,13S)-13-HIDROXIOCTADECA-9,11-DIENÓICO ÁCIDO
HPA	HYPOXANTINE
HPR	6-HIDROXI-7,8-DIHIDRO PURINA NUCLEOSIDE
HPX	(2Z,4E)-2-HIDROXI-6-OXO-6-FENILHEXA-2,4-DIENÓICO ÁCIDO
HQE	BENZENE-1,4-DIOL
HSQ	2-(ACETILAMINO)-2-DESOXI-ALFA-L-IDOPIRANOSE
HSW	N-HIDROXISULFAMIDA
HTG	HEPTIL 1-TIOHEXOPIRANOSIDE
HTS	2-MERCAPTOFENOL
HV1	METIL [(1S)-1-({2-[(4R)-4-BENZIL-4-HIDROXI-5-[(1S,2R)-2-HIDROXI-2,3-DIHIDRO-1H-INDEN-1-IL]AMINO]-5-OXOPENTANOIL]-2-(4-BROMOBENZIL)HIDRAZINO}CARBONIL)-2,2-DIMETILPROPI]CARBAMATO
HXA	DOCOSA-4,7,10,13,16,19-HEXAENÓICO ÁCIDO
HXB	4'-METILTYMIDINA 5'-(TETRAHIDROGEN TRIFOSFATO)
HXZ	4'-ETILTYMIDINA 5'-(TETRAHIDROGEN TRIFOSFATO)
HYZ	N-[1-(3-FLUOROBENZIL)-1H-INDAZOL-5-IL]-5-[(PIPERIDIN-1-ILAMINO)METIL]PIRIMIDINA-4,6-DIAMINA
I15	5-[(5-FLUORO-3-METIL-1H-INDAZOL-4-IL)OXI]BENZENE-1,3-DICARBONITRILA
I7A	4,5-DICLOROBENZENE-1,3-DISULFONAMIDA
I7B	4-AMINO-6-CLOROBENZENE-1,3-DISULFONAMIDA
I7C	4-AMINO-6-(TRIFLUOROMETIL)BENZENE-1,3-DISULFONAMIDA
I96	N-(2-ISOPROPILFENIL)-3-[(2-TIENILMETIL)TIO]-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-AMINA
IBP	IBUPROFEN
IDB	3-[5-[(3-CARBOXI-2,4,6-TRIIODO-FENIL)CARBAMOIL]PENTANOILAMINO]-2,4,6-TRIIODO-BENZOICO ÁCIDO
IET	1-(4-CYANO-FENIL)-3-[2-(2,6-DICLORO-FENIL)-1-IMINO-ETIL]-TIOUREA
IH6	(3S)-4-[[4-(BUT-2-YNILOXI)FENIL]SULFONIL]-N-HIDROXI-2,2-DIMETILTOMORFOLINA-3-CARBOXAMIDA
IHP	INOSITOL HEXAKISFOSFATO
IM1	(2R,4S,5S,1'S)-2-FENILMETIL-4-HIDROXI-5-(TERT-BUTOXICARBONIL)AMINO-6-FENIL HEXANOIL-N-(1'-IMIDAZO-2-IL)-2'-METILPROPANAMIDA
IM8	2-[1-(4-CLOROBENZOIL)-5-METOXI-2-METIL-1H-INDOL-3-IL]-N-[(1R)-1-(HIDROXIMETIL)PROPI]ACETAMIDA
IMB	[(ISOQUINOLIN-1-ILAMINO)-FOSFONO-METIL]-FOSFONICO ÁCIDO
IMM	1-(4-IODOBENZOIL)-5-METOXI-2-METIL INDOLE-3-ACETICO ÁCIDO
IMN	INDOMETACIN
IMS	2-[1-(4-CLOROBENZOIL)-5-METOXI-2-METIL-1H-INDOL-3-IL]-N-[(1S)-1-(HIDROXIMETIL)PROPI]ACETAMIDA
IMV	5-[(2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-1-IL)METIL]-1,3-BENZODIOXOLE-4-CARBOXILICO ÁCIDO
IND	INDOLE
INL	6-[N-(3-METOXI-FENIL)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-2H-TIENO[3,2-E]-1,2-TIAZINA-1,1,-DIOXIDE]-SULFONAMIDA
INM	4-AMINO-6-[N-(3-METOXILPROPI)-2H-TIENO[3,2-E][1,2]TIAZINA 1,1-DIOXIDE]-SULFONAMIDA
INQ	6-[N-(3-HIDROXI-FENIL)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-2H-TIENO[3,2-E]-1,2-TIAZINA-1,1,-DIOXIDE]-SULFONAMIDA
INU	N-(3-CICLOPROPIL(5,6,7,8,9,10-HEXAHIDRO-2-OXO-2H-CICLOOCTA[B]PIRAN-3-IL)METIL)FENILBENZENSULFONAMIDA
INV	4-(AMINOSULFONIL)-N-[(4-FLUOROFENIL)METIL]-BENZAMIDA
INW	4-(AMINOSULFONIL)-N-[(2,4-DIFLUOROFENIL)METIL]-BENZAMIDA
IO3	IOFENOXICO ÁCIDO
IOA	4-(AMINOSULFONIL)-N-[(2,5-DIFLUOROFENIL)METIL]-BENZAMIDA
IOC	4-(AMINOSULFONIL)-N-[(2,3,4-TRIFLUOROFENIL)METIL]-BENZAMIDA
IOE	4-(AMINOSULFONIL)-N-[(2,4,6-TRIFLUOROFENIL)METIL]-BENZAMIDA
IOF	4-(AMINOSULFONIL)-N-[(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)METIL]-BENZAMIDA
IOP	INDOLILPROPIONICO ÁCIDO
IOS	3-SULFOOXI-1H-INDOLE
ISF	P-(2'-IODO-5'-TENOil)HIDROTROPICO ÁCIDO
ITI	N-[3-(5-{2-[(4-MORFOLIN-4-ILFENIL)AMINO]PIRIMIDIN-4-IL}IMIDAZO[2,1-B][1,3]TIAZOL-6-IL)FENIL]-2-FENILACETAMIDA
IVA	ISOVALERICO ÁCIDO
IXE	N~6~-METIL-N~6~--(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINA-2,4,6-TRIAMINA
J43	4-[[6-CLORO-5-FORMIL-2-(METILSULFANIL)PIRIMIDIN-4-IL]AMINO}BENZENESULFONAMIDA
J45	4-[[6-CLORO-5-NITROPIRIMIDIN-4-IL]AMINO}BENZENESULFONAMIDA

Sigla	Nome do composto
J71	4-[[6-METOXI-5-NITROPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]METIL] BENZENESULFONAMIDA
J74	4-{2-[(6-CLORO-5-NITROPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]ETIL] BENZENESULFONAMIDA
J75	4-[[6-(BENZILAMINO)-5-NITROPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]METIL] BENZENESULFONAMIDA
J90	4-[[5-NITRO-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]METIL] BENZENESULFONAMIDA
JDR	4-[[6-CLORO-5-FORMIL-2-(METILSULFANIL)PIRIMIDIN-4-IL)AMINO]METIL] BENZENESULFONAMIDA
JE2	(4R)-3-[(2S,3S)-2-HIDROXI-3-[(3-HIDROXI-2-METILBENZOIL)AMINO]-4-FENILBUTANOIL]-5,5-DIMETIL-N-(2-METILBENZIL)-1,3-TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA
JGZ	4-(4-[[4-(4-CYANO-2,6-DIMETILFENOXI)PIRIMIDIN-2-IL)AMINO]PIPERIDIN-1-IL] BENZENESULFONAMIDA
JKE	2-SULFANILBENZOICO ÁCIDO
JLJ	4-[[4-METOXIPIRIMIDIN-2-IL)AMINO]-2-[(3-METILBUT-2-EN-1-IL)OXI] BENZONITRILA
JS7	4-{2-[(6-METOXI-5-NITROPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]ETIL] BENZENESULFONAMIDA
JT	2,7-DIHDROXI-4-(PROPAN-2-IL)CICLOHEPTA-2,4,6-TRIEEN-1-ONE
JZM	5-[[4-CLOROFENIL]SULFANIL]QUINAZOLINA-2,4-DIAMINA
JZP	(4R)-3-[(2S,3S)-3-[(2,6-DICLOROFENOXI)ACETIL]AMINO]-2-HIDROXI-4-FENILBUTANOIL]-N-[(1S,2R)-2-HIDROXI-2,3-DIHDRO-1H-INDEN-1-IL]-5,5-DIMETIL-1,3-TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA
JZQ	(4R)-3-[(2S,3S)-3-[(2,6-DIFLUOROFENOXI)ACETIL]AMINO]-2-HIDROXI-4-FENILBUTANOIL]-N-[(1S,2R)-2-HIDROXI-2,3-DIHDRO-1H-INDEN-1-IL]-5,5-DIMETIL-1,3-TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA
K11	N-[4-[(3-[2-(METILAMINO)PIRIMIDIN-4-IL]PIRIDIN-2-IL)OXI]NAFTALEN-1-IL]-6-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-AMINA
K2B	(8ALFA,9BETA)-CHOLEST-4-EN-3-ONE
K2D	(3R,3AS,6AR)-HEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-IL [(1S,2R)-1-BENZIL-3-[(2-ETILBUTIL)[(4-METOXIFENIL]SULFONIL)AMINO]-2-HIDROXIPROPIL]CARBAMATO
K2E	(3R,3AS,6AR)-HEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-IL [(1S,2R)-3-[(1,3-BENZODIOXOL-5-ILSULFONIL)(2-ETILBUTIL)AMINO]-1-BENZIL-2-HIDROXIPROPIL]CARBAMATO
K53	(5S)-N-[(1S,2R)-3-[(1,3-BENZODIOXOL-5-ILSULFONIL)(2-METILPROPIL)AMINO]-1-BENZIL-2-HIDROXIPROPIL]-3-(2-HIDROXIFENIL)-2-OXO-1,3-OXAZOLIDINA-5-CARBOXAMIDA
K54	(5S)-N-[(1S,2R)-3-[(1,3-BENZOTIAZOL-6-ILSULFONIL)(2-METILPROPIL)AMINO]-1-BENZIL-2-HIDROXIPROPIL]-2-OXO-3-[2-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1,3-OXAZOLIDINA-5-CARBOXAMIDA
K57	(4R)-N-TERT-BUTIL-3-[(2S,3S)-2-HIDROXI-3-[(3-HIDROXI-2-METILBENZOIL)AMINO]-4-FENILBUTANOIL]-5,5-DIMETIL-1,3-TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA
K60	5S)-N-[(1S,2R)-3-[(1,3-BENZODIOXOL-5-ILSULFONIL)(2-METILPROPIL)AMINO]-2-HIDROXI-1-(FENILMETIL)PROPIL]-2-OXO-3-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-5-OXAZOLIDINECARBOXAMIDA
K62	(5S)-3-(3-ACETILFENIL)-N-[(1S,2R)-3-[(1,3-BENZODIOXOL-5-ILSULFONIL)(2-METILPROPIL)AMINO]-2-HIDROXI-1-(FENILMETIL)PROPIL]-2-OXO-5-OXAZOLIDINECARBOXAMIDA
KBT	3-[[3-BUTIL-5-(1-METILETIL)-2,6-DIOXO-1,2,3,6-TETRAHDROPIRIMIDIN-4-IL]CARBONIL]-5-METILBENZONITRILA
KCS	CARBONOTRITIOICO ÁCIDO
KGY	4-[[4-(BUT-2-YN-1-ILOXI)FENIL]SULFONIL]METIL]-1-[(3,5-DIMETILISOXAZOL-4-IL)SULFONIL]-N-HIDROXIPIPERIDINA-4-CARBOXAMIDA
KI2	3-BENZOILCARBONILAMINO-2-HIDROXI-4-FENIL-BUTYRICO ÁCIDO
KIM	N~4~-(METIL-N~4~-(3-METIL-1H-INDAZOL-6-IL)-N~2~-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA
KJQ	(2S)-2-[[5,6-DIFENILFURO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL)AMINO]-2-FENILETANOL
KJR	N-[3-(4-[[1(S)-2-HIDROXI-1-FENILETIL]AMINO]-6-FENILFURO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)FENIL]ACETAMIDA
KLT	2-CLORO-5-[(1S)-1-HIDROXI-3-OXO-2H-ISOINDOL-1-IL] BENZENESULFONAMIDA
KNI	(4R)-N-TERT-BUTIL-3-[(2S,3S)-2-HIDROXI-3-[(N-[(ISOQUINOLIN-5-ILOXI)ACETIL]-S-METIL-L-CYSTEINIL)AMINO]-4-FENILBUTANOIL]-1,3-TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA
KNJ	(4R)-3-[(2S,3S)-3-[[4-AMINO-2,6-DIMETILFENOXI]ACETIL]AMINO]-2-HIDROXI-4-FENILBUTANOIL]-5,5-DIMETIL-N-(2-METILPROP-2-EN-1-IL)-1,3-TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA
KR1	3-[[3-[(2-AMINO-6-FLUOROPIRIDIN-4-IL)METIL]-5-(1-METILETIL)-2,6-DIOXO-1,2,3,6-TETRAHDROPIRIMIDIN-4-IL]CARBONIL]-5-METILBENZONITRILA
KRP	3-METIL-5-[[5-(1-METILETIL)-2,6-DIOXO-3-PROPIL-1,2,3,6-TETRAHDROPIRIMIDIN-4-IL]CARBONIL] BENZONITRILA
KRV	3-[[3-ETIL-5-(1-METILETIL)-2,6-DIOXO-1,2,3,6-TETRAHDROPIRIMIDIN-4-IL]CARBONIL]-5-METILBENZONITRILA
L1E	N~1~-(4-CLOROFENIL)-6-METIL-N~5~-[3-(7H-PURIN-6-IL)PIRIDIN-2-IL]ISOQUINOLINA-1,5-DIAMINA
L27	{1-BENZIL-3-[2-BENZIL-3-OXO-4-(1-OXO-1,2,3,4-TETRAHDRO-ISOQUINOLIN-4-IL)-2,3-DIHDRO-1H-PIRROL-2-IL]-2-HIDROXI-PROPIL}-CARBAMICO ÁCIDO TETRAHDRO-FURAN-3-IL ESTER
LAF	5-FLUOROLEVULINICO ÁCIDO
LAN	LANOSTEROL

Sigla	Nome do composto
LAX	EICOSA-8,11,14-TRIENOÍCO ÁCIDO
LC3	7-(4-CARBOXIFENIL)-3-[3-(NAFTALEN-1-ILOXI)PROPIL]PIRAZOLO[1,5-A]PIRIDINA-2-CARBOXILICO ÁCIDO
LF0	(2S)-TERT-BUTOXI[4-(3,4-DIHDRO-2H-CHROMEN-6-IL)-2-METILQUINOLIN-3-IL]ETANOÍCO ÁCIDO
LF2	(2S)-[6-BROMO-4-(4-CLOROFENIL)-2-METILQUINOLIN-3-IL](TERT-BUTOXI)ETANOÍCO ÁCIDO
LGU	ALFA-L-GULURONATO
LGZ	CARBAMICO ÁCIDO 1-{5-BENZIL-5-[2-HIDROXI-4-FENIL-3-(TETRAHIDRO-FURAN-3-ILOXICARBONILAMINO)-BUTIL]-4-OXO-4,5-DIHDRO-1H-PIRROL-3-IL}-INDAN-2-IL ESTER
LI0	4-(4-BENZIL-4-METOXIPIPERIDIN-1-IL)-N-[(4-[[1,1-DIMETIL-2-(FENILTIO)ETIL]AMINO]-3-NITROFENIL)SULFONIL]BENZAMIDA
LIB	3-(2-CLOROFENIL)-1-(2-[[1(S)-2-HIDROXI-1,2-DIMETILPROPIL]AMINO]PIRIMIDIN-4-IL)-1-(4-METOXIFENIL)UREA
LIC	3-(2-CLOROBENZIL)-1-(2-[[1(S)-2-HIDROXI-1,2-DIMETILPROPIL]AMINO]PIRIMIDIN-4-IL)-1-(4-METOXIFENIL)UREA
LID	8-(2-CLOROFENILAMINO)-2-(2,6-DIFLUOROFENILAMINO)-9-ETIL-9H-PURINA-1,7-DIUM
LIE	2-(2,6-DIFLUOROFENOXI)-N-(2-FLUOROFENIL)-9-ISOPROPIL-9H-PURIN-8-AMINA
LIF	N-{4-[4-AMINO-6-(4-METOXIFENIL)FURO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL]FENIL}-N'-[2-FLUORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]UREA
LIH	6-([5-QUINOLILAMINO]METIL)-2,4-DIAMINO-5-METILPIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINE
LP1	4-[2-(2-ACETILAMINO-3-NAFTALEN-1-IL-PROPIONILAMINO)-4-METIL-PENTANOILAMINO]-3-HIDROXI-6-METIL-HEPTANOÍCO ÁCIDO [1-(1-CARBAMOIL-2-NAFTALEN-1-IL-ETILCARBAMOIL)-PROPIL]-AMIDA
LP7	ETIL 1,4-DIHDROXI-2-OXO-1,2-DIHDRO-1,8-NAFTYRIDINA-3-CARBOXILATO
LP8	3-CICLOPENTIL-1,4-DIHDROXI-1,8-NAFTYRIDIN-2(1H)-ONE
LP9	3-[4-(DIETILAMINO)FENOXI]-6-(ETOXICARBONIL)-5,8-DIHDROXI-7-OXO-7,8-DIHDRO-1,8-NAFTYRIDIN-1-IUM
LSA	1,2-BENZISOTIAZOL-3(2H)-ONE 1,1-DIOXIDE
LVJ	2-[[2,6-BIS(CLORANIL)-3-[(2,2-DIMETILPROPANOILAMINO)METIL]FENIL]AMINO]-1-METIL-6-(2-METIL-2-OXIDANIL-PROPOXI)-N-[2,2,2-TRIS(FLUORANIL)ETIL]BENZIMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDA
LYA	2-[4-[2-(2-AMINO-4-OXO-4,7-DIHDRO-3H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)-ETIL]-BENZOILAMINO]-PENTANEDIOICO ÁCIDO
LZ1	1H-INDAZOLE
M06	3-CLORO-5-[[4-METIL-2-OXO-1-(2H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-ILMETIL)-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-IL]OXI]BENZONITRILA
M14	2-[3-CLORO-5-(3-CLORO-5-CYANOFENOXI)FENOXI]-N-(2-CLORO-4-SULFAMOILFENIL)ACETAMIDA
M22	3-CLORO-5-[2-CLORO-5-(1H-INDAZOL-3-ILMETOXI)FENOXI]BENZONITRILA
M25	N-{2-[4-(AMINOSULFONIL)FENIL]ETIL}ACETAMIDA
M28	3-[4-(AMINOSULFONIL)FENIL]PROPANOÍCO ÁCIDO
M29	ETIL 3-[4-(AMINOSULFONIL)FENIL]PROPANOATO
M38	4-(5,11-DIOXO-5H-INDENO[1,2-C]ISOQUINOLIN-6(11H)-IL)BUTANOATO
M4M	1-AMINO-9,10-DIOXO-4-[(4-SULFAMOILFENIL)AMINO]-9,10-DIHDROANTRACENE-2-SULFONICO ÁCIDO
M8B	METIL N-[(2S)-1-[2-[(4-BROMOFENIL)METIL]-2-[3-[(3Z,8S,11R)-8-TERT-BUTIL-11-OXIDANIL-7,10-BIS(OXIDANILIDENE)-6,9-DIAZABICICLO[11.2.2]HEPTADEC-1(15),3,13,16-TETRAEN-11-IL]PROPIL]HIDRAZINIL]-3,3-DIMETIL-1-OXIDANILIDENE-BUTAN-2-IL]CARBAMATO
M8Y	METIL N-[(2S)-1-[2-[(4-BROMOFENIL)METIL]-2-[3-[(3Z,8S,11R)-11-OXIDANIL-7,10-BIS(OXIDANILIDENE)-8-PROPAN-2-IL-6,9-DIAZABICICLO[11.2.2]HEPTADEC-1(16),3,13(17),14-TETRAEN-11-IL]PROPIL]HIDRAZINIL]-3,3-DIMETIL-1-OXIDANILIDENE-BUTAN-2-IL]CARBAMATO
MAE	MALEICO ÁCIDO
MAJ	INDANE-5-SULFONAMIDA
MAL	MALTOSE
MB1	2-CLORO-5-NITROBENZENESULFONAMIDA
MCF	(8R)-3-(5-S-METIL-5-TIO-BETA-D-RIBOFURANOSIL)-3,6,7,8-TETRAHIDROIMIDAZO[4,5-D][1,3]DIAZEPIN-8-OL
MDN	METILENEDIFOSFONICO ÁCIDO
MFS	(1S)-2,3,6-TRI-O-ACETIL-1,5-ANHIDRO-1-SULFAMOIL-4-O-(2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-BETA-D-GALACTOPIRANOSIL)-D-GLUCITOL
MG5	2,3,4-TRI-O-PROPANOIL-6-O-SULFAMOIL-BETA-D-GLUCOPIRANOSE
MKC	6-BENZIL-1-ETOXIMETIL-5-ISOPROPIL URACIL
MLA	MALONICO ÁCIDO
MLI	MALONATO ION
MLT	MALATO ION

Sigla	Nome do composto
MNB	5-MERCAPTO-2-NITRO-BENZOICO ÁCIDO
MNK	(2S)-5,7-DIHDROXI-9-METIL-2-(PROP-1-EN-2-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-6H-BENZO[7]ANNULEN-6-ONE
MNS	5-(DIMETILAMINO)-1-NAFTALENESULFONAMIDA
MOT	N-[4-[(2,4-DIAMINOFURO[2,3D]PIRIMIDIN-5-IL)METIL]METILAMINO]-BENZOIL]-L-GLUTAMATO
MPV	1-METIL-3-(TIOFEN-2-IL)-1H-PIRAZOL-5-AMINA
MQU	7-[2-METOXI-1-(METOXIMETIL)ETIL]-7H-PIRROLO[3,2-F] QUINAZOLINA-1,3-DIAMINA
MRT	(5R,9S,12S,15S,18S,21S)-21-BENZIL-12,18-BIS(CARBOXIMETIL)-15-CICLOHEXIL-1-(9H-FLUOREN-9-IL)-4-METIL-9-(2-METILPROPIL)-3,6,10,13,16,19-HEXAOXO-5-FENIL-2-OXA-4,8,11,14,17,20-HEXAAZADOCOSAN-22-OICO ÁCIDO
MRX	5-BROMO-3-(PIRROLIDIN-1-ILSULFONIL)-1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDA
MS3	N,N-[2,5-O-DIBENZIL-GLUCARIL]-DI-[VALINIL-AMINOMETANIL-PIRIDINE]
MS4	3-CLORO-2'-CYANO-5'-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-ILMETIL)BIFENIL-4-IL SULFAMATO
MSC	2,5-DIBENZOILOXI-3,4-DIHDROXI-HEXANEDIOICO ÁCIDO 2-CLORO-6-FLUORO-BENZILAMIDA (2-HIDROXI-INDAN-1-IL)-AMIDA
MSD	1-[2-(3-ACETIL-2-HIDROXI-6-METOXI-FENIL)-CICLOPROPIL]-3-(5-CYANO-PIRIDIN-2-IL)-TIOUREA
MTI	N-(4-[(2,4-DIAMINOPTERIDIN-1-IUM-6-IL)METIL](METIL)AMINO)BENZOIL)-L-GLUTAMICO ÁCIDO
MTA	5'-DESOXI-5'-METILTIOADENOSINE
MTX	METOTREXATO
MXA	6-(2,5-DIMETOXI-BENZIL)-5-METIL-PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA
MXM	4-HIDROXI-2-METIL-N-(5-METIL-1,3-TIAZOL-2-IL)-2H-1,2-BENZOTIAZINA-3-CARBOXAMIDA 1,1-DIOXIDE
N5P	1-[2-DESOXI-5-O-[(R)-HIDROXI{[(R)-HIDROXI(FOSFONOXXI)FOSFORIL]OXI}FOSFORIL]-BETA-D-ERYTRO-PENTOFURANOSIL]-5-NITRO-1H-INDOLE
NAI	1,4-DIHDROXICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEOTIDE
NEC	N-ETIL-5'-CARBOXAMIDO ADENOSINE
NHY	N-HIDROXIUREA
NIM	4-NITRO-2-FENOXIMETANESULFONANILIDE
NM1	3-(7-BENZIL-4,5-DIHDROXI-1,1-DIOXO-3,6-BIS-FENOXIMETIL-1L6-[1,2,7]TIADIAZEPAN-2-ILMETIL)-N-METIL-BENZAMIDA
NMB	2,7-DIBENZIL-1,1-DIOXO-3,6-BIS-FENOXIMETIL-[1,2,7]TIADIAZEPANE-4,5-DIOL
NNB	O-[2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHDRO-2H-ISOINDOL-2-IL)ETIL] (4-BROMOFENIL)TIOCARBAMATO
NNC	O-[2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHDRO-2H-ISOINDOL-2-IL)ETIL] (4-CLOROFENIL)TIOCARBAMATO
NNI	O-[2-(1,3-DIOXO-1,3-DIHDRO-2H-ISOINDOL-2-IL)ETIL] (4-IODOFENIL)TIOCARBAMATO
NO	NITRICO OXIDE
NOS	INOSINE
NPS	(2S)-2-(6-METOXINAFTALEN-2-IL)PROPANÓICO ÁCIDO
NPX	(2R)-2-(6-METOXINAFTALEN-2-IL)PROPANÓICO ÁCIDO
NR2	N-([4-(AMINOSULFONIL)FENIL]AMINO)CARBONIL)-4-METILBENZENESULFONAMIDA
NS4	N-[2-(CICLOHEXILOXI)-4-NITROFENIL]METANESULFONAMIDA
NVE	DIETIL ({4-[2-(11-ETIL-5-METIL-6-OXO-6,11-DIHDRO-5H-DIPIRIDO[3,2-B:2',3'-E][1,4]DIAZEPIN-8-IL)ETIL]FENOXI}METIL)FOSFONATO
NVP	11-CICLOPROPIL-5,11-DIHDRO-4-METIL-6H-DIPIRIDO[3,2-B:2',3'-E][1,4]DIAZEPIN-6-ONE
O	OXIGEN ATOM
O	OXIGEN ATOM
O48	DECIL SULFAMATO
O59	OCTANE-1,8-DIIL DISULFAMATO
O60	DECANE-1,10-DIIL DISULFAMATO
OAG	6-[(2,5-DICLOROFENIL)AMINO]METIL]PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA
OCT	N-OCTANE
OH	HIDROXIDE ION
OIS	(S)-N-((2S,3R)-3-HIDROXI-4-(4-(E)-(HIDROXIIMINO)METIL)-N-ISOBUTILFENILSULFONAMIDO)-1-FENILBUTAN-2-IL)-3-METIL-2-(3-((2-METILTIAZOL-4-IL)METIL)-2-OXOIMIDAZOLIDIN-1-IL)BUTANAMIDA
OLA	OLEICO ÁCIDO
OLC	(2R)-2,3-DIHDROXIPROPIL (9Z)-OCTADEC-9-ENOATO
ON1	2-(3,4-DICLOROBENZIL)-5,6-DIHDROXIPIRIMIDINA-4-CARBOXILICO ÁCIDO
OPB	4-BUTIL-1-(4-HIDROXIFENIL)-2-FENILPIRAZOLIDINA-3,5-DIONE
OSP	SULTIAME
OVA	3,4-DIHDROXI-2-METOXI-4-METIL-3-[2-METIL-3-(3-METIL-BUT-2-ENIL)-OXIRANIL]-CICLOHEXANONE
OYP	3-[4-[(TRIDEC-2-YN-1-ILOXI)METIL]FENIL]PROPANÓICO ÁCIDO
PIY	2-(3-BROMO-4-METOXIBENZIL)-5,6-DIHDROXIPIRIMIDINA-4-CARBOXILICO ÁCIDO

Sigla	Nome do composto
P1Z	4-BUTIL-1,2-DIFENIL-PIRAZOLIDINA-3,5-DIONE
P33	3,6,9,12,15,18-HEXAOSAICOSANE-1,20-DIOL
P4C	O-ACETALDEHYDIL-HEXAETILENE GLICOL
P4Y	5,6-DIHIDROXI-2-[(2-FENIL-1H-INDOL-3-IL)METIL]PIRIMIDINA-4-CARBOXILICO ÁCIDO
P6G	HEXAETILENE GLICOL
P9B	4-[(PENTAFLUOROFENIL)CARBAMOIL]AMINO} BENZENESULFONAMIDA
PAB	4-AMINOBENZOICO ÁCIDO
PAM	PALMITOLEICO ÁCIDO
PC0	1-[2-(4-ETOXI-3-FLUOROPIRIDIN-2-IL)ETIL]-3-(5-METILPIRIDIN-2-IL)TIOUREA
PCG	CICLICO GUANOSINA MONOFOSFATO
PCJ	(2R)-3-[[2(S)-3-HIDROXI-2-(PALMITOILAMINO)PROPIL]TIO]PROPANE-1,2-DIIL DIHEXADECANOATO
PDZ	6-(4-CLORO-2-FLUORO-3-FENOXIBENZIL)PIRIDAZIN-3(2H)-ONE
PE5	3,6,9,12,15,18,21,24-OCTAOXAHEXACOSAN-1-OL
PEO	HIDROGEN PEROXIDE
PEO	HIDROGEN PEROXIDE
PGJ	2-(ETOXIMETIL)-4-(4-FLUOROFENIL)-3-[2-(2-HIDROXIFENOXI)PIRIDIN-4-IL]ISOXAZOL-5(2H)-ONE
PGJ	2-(ETOXIMETIL)-4-(4-FLUOROFENIL)-3-[2-(2-HIDROXIFENOXI)PIRIDIN-4-IL]ISOXAZOL-5(2H)-ONE
PGO	S-1,2-PROPANEDIOL
PGR	R-1,2-PROPANEDIOL
PGX	7-[6-(3-HIDROPEROXI-OCT-1-ENIL)-2,3-DIOXA-BICICLO[2.2.1]HEPT-5-IL]-HEPT-5-ENÓICO ÁCIDO
F2	2-AMINO-6-HIDROXIMETIL-7,8-DIHIDRO-3H-PTERIDIN-4-ONE
FB	P-HIDROXIBENZOICO ÁCIDO
P19	(10S,13S,1'R)-13-[1'-HIDROXI-2'-(N-P-AMINOBENZENESULFONIL-1"-AMINO-3"-METILBUTIL)ETIL]-8,11-DIOXO-10-ISOPROPIL-2-OXA-9,12-DIAZABICICLO [13.2.2]NONADECANO-15,17,18-TRIENE
PIM	4-FENIL-1H-IMIDAZOLE
PLM	PALMITICO ÁCIDO
PLO	(3BETA)-3-HIDROXIPREGN-5-EN-20-ONE
PMD	[N-(2,4-DIAMINOPTERIDIN-6-IL)-METIL]-DIBENZ[B,F]AZEPINE
PMX	3-CLORO-N-[(2E)-4-METOXI-4-OXOBUT-2-ENOIL]-L-TYROSINE
PN0	PRINOMASTAT
PNU	6-CLORO-2-(1-FURO[2,3-C]PIRIDIN-5-IL-ETILSULFANIL)-PIRIMIDIN-4-ILAMINA
PO1	(9BETA,13ALFA,14BETA,17ALFA)-2-METOXIESTRA-1,3,5(10)-TRIENE-3,17-DIIL DISULFAMATO
POF	(4AS,4BR,10BS,12AS)-12A-METIL-1,3-DIOXO-2-(PIRIDIN-3-ILMETIL)-1,2,3,4,4A,4B,5,6,10B,11,12,12A-DODECAHIDRONAFTO[2,1-F]ISOQUINOLIN-8-IL SULFAMATO
POX	4-AMINO-6-[[1-(3-FLUOROBENZIL)-1H-INDAZOL-5-IL]AMINO}PIRIMIDINA-5-CARBALDEHIDO O-(2-METOXIETIL)OXIME
PPF	FOSFONOFORMICO ÁCIDO
PPI	PROPANOÍCO ÁCIDO
PRD	N6-(2,5-DIMETOXI-BENZIL)-N6-METIL-PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINA-2,4,6-TRIAMINA
PT1	PTEROICO ÁCIDO
PXS	(2S)-PROPANE-1,2-DIIL DIHEXADECANOATO
PZ2	3-[2-BROMO-4-(1H-PIRAZOLO[3,4-C]PIRIDAZIN-3-ILMETIL)FENOXI]-5-METILBENZONITRILA
PZL	3-[6-BROMO-2-FLUORO-3-(1H-PIRAZOLO[3,4-C]PIRIDAZIN-3-ILMETIL)FENOXI]-5-CLOROBENZONITRILA
PZQ	PRAZQUANTEL
QMS	N-(QUINOLIN-8-IL)METANESULFONAMIDA
QNC	QUINOLINA-2-CARBOXILICO ÁCIDO
QO9	1-[(5R,6R,8R,9R)-4-AMINO-9-[[TERT-BUTIL(DIMETIL)SILIL]OXI]-6-([[TERT-BUTIL(DIMETIL)SILIL]OXI]METIL)-2,2-DIOXIDO-1,7-DIOXA-2-TIASPIRO[4.4]NON-3-EN-8-IL]-5-METILPIRIMIDINA-2,4(1H,3H)-DIONE
QRW	3-([[4-METIL-5-(PIRIDIN-4-IL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL]METIL}AMINO)-N-[2-(TRIFLUOROMETIL)BENZIL]BENZAMIDA
QRX	N-(2,6-DIFLUOROBENZIL)-3-([[4-PROPIL-5-(PIRIMIDIN-4-IL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-IL]METIL}AMINO)BENZAMIDA
QTP	3-[2-DESOXI-5-O-[(R)-HIDROXI]((R)-HIDROXI(FOSFONOOXI)FOSFORIL)OXI]FOSFORIL]-BETA-D-ERYTRO-PENTOFURANOSIL]-7-METIL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDINE
R20	4-(3-METILFENIL)-1H-1,2,3-TRIAZOLE
R22	4-(3,5-DIMETILFENOXI)-5-(FURAN-2-ILMETILSULFANILMETIL)-3-iodo-6-METILPIRIDIN-2(1H)-ONE
R8D	3-CLORO-5-[2-CLORO-5-(1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-ILMETOXI)FENOXI]BENZONITRILA
R8E	3-[5-[(6-AMINO-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL)METOXI]-2-CLOROFENOXI]-5-

Sigla	Nome do composto
	CLOROBENZONITRILA
RCO	RESORCINOL
REA	RETINÓICO ÁCIDO
RI9	N-{2,4-DIFLUORO-3-[(6-[(2-HIDROXIETIL)AMINO]PIRIMIDIN-4-IL)CARBAMOIL)AMINO}FENIL}PROPANE-1-SULFONAMIDA
RIT	RITONAVIR
RS7	(2E)-3-(2-OCT-1-YN-1-ILFENIL)ACRILICO ÁCIDO
RT3	S-{2-[(2-CLORO-4-SULFAMOILFENIL)AMINO]-2-OXOETIL} 6-METIL-3,4-DIHIIDROQUINOLINA-1(2H)-CARBOTIOATO
RT7	S-{2-[(2-CLORO-4-SULFAMOILFENIL)AMINO]-2-OXOETIL} 6,8-DICLORO-3,4-DIHIIDROQUINOLINA-1(2H)-CARBOTIOATO
RUN	2-[(1R,3S,4S)-1-BENZIL-4-[N-(BENZILOXICARBONIL)-L-VALIL]AMINO-3-FENILPENTIL]-4(5)-(2-METILPROPIONIL)IMIDAZOLE
RWF	R-WARFARIN
RX3	N-((1S,2R)-2-[(S)-[(1R)-1-[(BENZILOXI)CARBONIL]AMINO]-2-FENILETIL](HIDROXI)FOSFORIL]CICLOPENTIL)CARBONIL)-L-TRIPTOFAN
RYJ	4-SULFAMOIL-N-(2,2,2-TRIFLUOROETIL)BENZAMIDA
RYV	N-ETIL-4-SULFAMOILBENZAMIDA
RYX	N-(2,2,3,3,3-PENTAFLUOROPROPIL)-4-SULFAMOILBENZAMIDA
RYY	N-PROPIL-4-SULFAMOILBENZAMIDA
RYZ	N-(2,2,3,3,4,4,4-HEPTAFLUOROBUTIL)-4-SULFAMOILBENZAMIDA
RZ0	N-BUTIL-4-SULFAMOILBENZAMIDA
RZ1	N-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-NONAFLUOROPENTIL)-4-SULFAMOILBENZAMIDA
RZ5	N-PENTIL-4-SULFAMOILBENZAMIDA
RZ7	4-SULFAMOIL-N-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-UNDECAFLUOROHEXIL)BENZAMIDA
RZ8	N-HEXIL-4-SULFAMOILBENZAMIDA
S11	5-(3,5-DICLOROFENIL)TIO-4-ISOPROPIL-1-(PIRIDIN-4-IL-METIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL-METIL CARBAMATO
S24	S-(2,4-DIHIIDROXIFENIL) HIDROGEN TIOCARBONATO
S58	1-FENILSULFONAMIDA-3-TRIFLUOROMETIL-5-PARABROMOFENILPIRAZOLE
S6I	4-[(CICLOPENTILCARBAMOIL)AMINO]BENZENESULFONAMIDA
SA3	2,10-DIHIIDROXI-12-(BETA-D-GLUCOPIRANOSIL)-6,7,12,13-TETRAHIIDROINDOLO[2,3-A]PIRROLO[3,4-C]CARBAZOLE-5,7-DIONE
SAL	ÁCIDO 2-HIDROXIBENZOICO
SAN	SULFANILAMIDA
SAS	2-HIDROXI-(5-[(4-(2-PIRIDINILAMINO)SULFONIL]FENIL)AZO)BENZOICO ÁCIDO
SAV	N~4~-(3-METIL-1H-INDAZOL-6-IL)-N~2~-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA
SBB	N-[2-(1H-INDOL-5-IL)-BUTIL]-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA
SBN	2-AMINO-6-(3,5-DIMETILFENIL)SULFONILBENZONITRILA
SBR	(R)-N-(3-INDOL-1-IL-2-METIL-PROPIL)-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA
SBS	(S)-N-(3-INDOL-1-IL-2-METIL-PROPIL)-4-SULFAMOIL-BENZAMIDA
SBW	N-(3-HIDROXIBENZIL)-4-SULFAMOILBENZAMIDA
SCL	ÁCIDO ACETICO SALICILOIL-AMINO-ESTER
SCN	TIOCIANATO ION
SDA	4-AMINO-3,5-DICLOROBENZENESULFONAMIDA
SFK	N-(4-METILPENTANOIL)-L-FENILALANINE
SG1	3-NITRO-4-(2-OXO-PIRROLIDIN-1-IL)-BENZENESULFONAMIDA
SG2	1-METIL-3-OXO-1,3-DIHIIDRO-BENZO[C]ISOTIAZOLE-5- ÁCIDO AMIDA SULFONICO
SG4	3,4-DI-O-ACETIL-6-O-SULFAMOIL-ALFA-D-GLUCOPIRANOSE
SG5	2,3,4-TRI-O-PROPANOIL-6-O-SULFAMOIL-ALFA-D-GLUCOPIRANOSE
SG6	4-O-ACETIL-6-O-SULFAMOIL-ALFA-D-GALACTOPIRANOSE
SG7	3,4-DI-O-ACETIL-6-O-SULFAMOIL-ALFA-D-MANNOPIRANOSE
SHF	LAEVULINICO ÁCIDO
SHO	ÁCIDO 5-HIDROXILAEVULINICO
SHU	ÁCIDO 4,6-DIOXOHEPTANÓICO
SIN	SUCCINICO ÁCIDO
SM6	ETIL 3-[[1-(HIDROXIAMINO)-2H-INDEN-5-IL]AMINO}TIENO[2,3-C]PIRIDINA-2-CARBOXILATO
SMS	ÁCIDO SULFAMICO 2,3-O-(1-METILETILIDENE)-4,5-O-SULFONIL-BETA-FRUCTOPIRANOSE ESTER
SO3	SULFITE ION
SRT	S,R MESO-TARTARICO ÁCIDO
SSJ	2'-DESOXI-5-[(1-HIDROXI-2,2,5,5-TETRAMETIL-2,5-DIHIIDRO-1H-PIRROL-3-IL)ETYNIL]URIDINA 5'-(TETRAHIIDROGEN TRIFOSFATO)
STE	STEARICO ÁCIDO

Sigla	Nome do composto
STP	2'-DESOXIADENOSINA 5'-O-(1-TIOTRIFOSFATO)
STR	PROGESTERONE
SU0	2-(7-METOXI-2-OXO-2H-CHROMEN-4-IL)-N-(4-SULFAMOILFENIL)ACETAMIDA
SUA	(4-SULFAMOIL-FENIL)-TIOCARBAMICO ÁCIDO O-(2-TIOFEN-3-IL-ETIL) ESTER
SUC	SUCROSE
SWE	ALFA-D-FRUCTOFURANOSIL ALFA-D-GLUCOPIRANOSIDE
SWF	S-WARFARIN
SXS	6-AMINO-1,2-BENZOTIAZOL-3(2H)-ONE 1,1-DIOXIDE
SYC	(PIRIDIN-2-ILMETIL)FOSFONICO ÁCIDO
SYD	[(5-FENILPIRIDIN-2-IL)METIL]FOSFONICO ÁCIDO
SYE	(QUINOLIN-2-ILMETIL)FOSFONICO ÁCIDO
T03	3-[(4-FLUOROBENZIL)SULFANIL]-4H-1,2,4-TRIAZOLE
T07	5-[(2,4-DICLOROBENZIL)SULFANIL]-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-AMINA
T1Q	N-(2,4-DIFLUORO-3-{2-[(3-HIDROXIPROPIL)AMINO]-8-METIL-7-OXO-7,8-DIHIIDROPIRIDO[2,3-D]}PIRIMIDIN-6-IL)FENIL)PROPANE-1-SULFONAMIDA
T25	(9Z)-11-[(2R,3S)-3-PENTILOXIRAN-2-IL]UNDEC-9-ENÓICO ÁCIDO
T27	4-[[4-({4-[(E)-2-CYANOETENIL]-2,6-DIMETILFENIL)AMINO}PIRIMIDIN-2-IL)AMINO]BENZONITRILA
T4E	4-(3-AMINO-5-FENIL-1,2,4-TRIAZIN-6-IL)-2-CLOROFENOL
T4G	6-(2,6-DIMETILPIRIDIN-4-IL)-5-FENIL-1,2,4-TRIAZIN-3-AMINA
T50	1-(2,6-DIFLUOROBENZIL)-2-(2,6-DIFLUOROFENIL)-4-METIL-1H-BENZIMIDAZOLE
TAR	D(-)-TARTARICO ÁCIDO
TB2	(4-TERT-BUTILFENIL)ACETALDEHIDO
TB9	4-CLORO-8-METIL-7-(3-METIL-BUT-2-ENIL)-6,7,8,9-TETRAHIDRO-2H-2,7,9A-TRIAZA-BENZO[CD]AZULENE-1-TIONE
TBO	5-CLORO-8-METIL-7-(3-METIL-BUT-2-ENIL)-6,7,8,9-TETRAHIDRO-2H-2,7,9A-TRIAZA-BENZO[CD]AZULENE-1-TIONE
TBU	TERTIARY-BUTIL ALCOHOL
TDE	(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-TRIHIDROXI-2-METOXI-8,8-DIMETIL-NON-6-ENÓICO ÁCIDO ((3S,6R)-6-HIDROXI-2-OXO-AZEPAN-3-IL)-AMIDA
TES	TESTOSTERONE
TFA	TRIFLUOROACETICO ÁCIDO
T0	4-MERCAPTOBENZENE-1,3-DIOL
T7	2,4-DIHIIDROXIBENZENESULFENICO ÁCIDO
TM	TYMIDINE
TP	TYMIDINA-3',5'-DIFOSFATO
TLA	L(+)-TARTARICO ÁCIDO
TMG	2-(1,3-TIAZOL-4-IL)-1H-BENZIMIDAZOLE
TMH	(+)-3,6,6-TRIMETILBICICLO[3.1.1]HEPT-2-ENE
TN1	5,6,7,8-TETRAHIDRONAFTALEN-1-OL
TN4	(1R,2S,3S,4R)-4-HIDROXI-2-METOXI-4-METIL-3-[(2R,3R)-2-METIL-3-(3-METILBUT-2-EN-1-IL)OXIRAN-2-IL]CICLOHEXIL (CLOROACETIL)CARBAMATO
TNK	6-BENZIL-1-BENZOLOXIMETIL-5-ISOPROPIL URACIL
TNV	[2-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-1-METILETOXI]METIL-TRIFOSFATO
TOH	(3E)-4-(2-HIDROXIFENIL)-2-OXOBUT-3-ENÓICO ÁCIDO
TOK	(3ALFA,8ALFA)-17-(1H-BENZIMIDAZOL-1-IL)ANDROSTA-5,16-DIEN-3-OL
TOM	4-(2-METOXIFENIL)-2-OXOBUT-3-ENÓICO ÁCIDO
TPB	4-[4-(2,4,6-TRIMETIL-FENILAMINO)-PIRIMIDIN-2-ILAMINO]-BENZONITRILA
TPD	N-(2-TIENILMETIL)-2,5-TIOFENEDISULFONAMIDA
TPF	2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1,3-DI(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)PROPAN-2-OL
TPV	N-(3-[(1R)-1-[(6R)-4-HIDROXI-2-OXO-6-FENETIL-6-PROPIL-5,6-DIHIIDRO-2H-PIRAN-3-IL]PROPIL]FENIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDINESULFONAMIDA
TQ2	(2S)-TERT-BUTOXI[4-(3,4-DIMETILFENIL)-2-METILQUINOLIN-3-IL]JETANÓICO ÁCIDO
TQ3	5-FENILSULFANIL-2,4-QUINAZOLINEDIAMINA
TQ4	5-[(4-METILFENIL)SULFANIL]-2,4-QUINAZOLINEDIAMINA
TQ5	5-[4-TERT-BUTILFENILSULFANIL]-2,4-QUINAZOLINEDIAMINA
TQ6	5-(4-MORFOLIN-4-IL-FENILSULFANIL)-2,4-QUINAZOLINEDIAMINA
TQD	(2R,6S)-6-[[METIL(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)AMINO]METIL]-1,2,5,6,7,8-HEXAHIDROQUINAZOLINA-2,4-DIAMINA
TQX	(2S)-TERT-BUTOXI[4-(8-FLUORO-5-METIL-3,4-DIHIIDRO-2H-CHROMEN-6-IL)-2-METILQUINOLIN-3-IL]JETANÓICO ÁCIDO
TRI	1,2,4-TRIAZOLE
TRU	6-CLORO-3-(DICLOROMETIL)-3,4-DIHIIDRO-2H-1,2,4-BENZOTIADIAZINA-7-SULFONAMIDA 1,1-

Sigla	Nome do composto
	DIOXIDE
TT1	4-BENZIL-3-[(2-CLOROBENZIL)SULFANIL]-5-TIOFEN-2-IL-4H-1,2,4-TRIAZOLE
TTE	FOSFOMETIL ÁCIDO FOSFONICO DESOXYMIDILATO ESTER
TTP	TYMIDINA-5'-TRIFOSFATO
TU0	(E)-2-(5-BROMO-2-HIDROXIFENIL)ETENESULFONICO ÁCIDO
TV4	N-(6-AMINO-5-BROMOPIRIDIN-3-IL)-2,6-DIFLUORO-3-[(PROPILSULFONIL)AMINO]BENZAMIDA
U01	3-[1-(4-BROMO-FENIL)-2-METIL-PROPI]-4-HIDROXI-CHROMEN-2-ONE
U02	[2-(3-[[6-(1-BENZIL-PROPI)-4-HIDROXI-2-OXO-2H-PIRAN-3-IL]-CICLOPROPI]-METIL)-FENILCARBAMOIL)-ETIL]- ÁCIDO CARBAMICO TERT-BUTIL ESTER
U05	6,11-DIHDRO-11-ETIL-6-METIL-9-NITRO-5H-PIRIDO[2,3-B][1,5]BENZODIAZEPIN-5-ONE
U12	5-IMINO-4-(3-TRIFLUOROMETIL-FENILAZO)-5H-PIRAZOL-3-ILAMINA
U13	4-(4-FLUORO-FENILAZO)-5-IMINO-5H-PIRAZOL-3-ILAMINA
U14	3-(5-AMINO-3-IMINO-3H-PIRAZOL-4-ILAZO)- ÁCIDO BENZOICO
U19	5-IMINO-4-(2-TRIFLUOROMETIL-FENILAZO)-5H-PIRAZOL-3-ILAMINA
UC1	2-METIL-FURAN-3- ÁCIDO CARBOTIOICO [4-CLORO-3-(3-METIL-BUT-2-ENILOXI)-FENIL]-AMIDA
UC2	N-[4-CLORO-3-(T-BUTILOXOME)FENIL-2-METIL-3-FURAN-CARBOTIAMIDA
UC3	1-METIL ETIL 2-CLORO-5-[[[(1-METILETOXI)TIOOXO]METIL]AMINO]-BENZOATO
UC4	1-METIL ETIL 1-CLORO-5-[[[(5,6DIHDRO-2-METIL-1,4-OXATIIN-3-IL)CARBONIL]AMINO]BENZOATO
UKA	6-(2,2-DIFENILETILAMINO)-9-[(2R,3R,4S,5S)-5-(ETILCARBAMOIL)-3,4-DIHDROXI-OXOLAN-2-IL]-N-[2-[(1-PIRIDIN-2-ILPIPERIDIN-4-IL)CARBAMOILAMINO]ETIL]PURINA-2-CARBOXAMIDA
UNI	4-CYANO-N-(3-CICLOPROPI(5,6,7,8,9,10-HEXAHIDRO-4-HIDROXI-2-OXO-CICLOOCTA[B]PIRAN-3-IL)METIL)FENIL BENZENSULFONAMIDA
UPC	2'-DESOXI-5'-O-[(R)-HIDROXI{[(R)-HIDROXI(FOSFONOOXI)FOSFORIL]METIL}FOSFORIL]URIDINE
URE	UREA
URT	{[(2R,5R)-5-(6-AMINO-9H-PURIN-9-IL)-4-FLUORO-2,5-DIHDROFURAN-2-IL]OXI}METIL}FOSFONICO ÁCIDO
UTP	URIDINA 5'-TRIFOSFATO
V13	2,3,5,6-TETRAFLUORO-4-[(2-HIDROXIETIL)SULFONIL]BENZENESULFONAMIDA
V21	3-METILTIOBENZIMIDAZO[1,2-C][1,2,3]TIADIAZOL-7-SULFONAMIDA
V50	4-[(4,6-DIMETILPIRIMIDIN-2-IL)TIO]-2,3,5,6-TETRAFLUOROBENZENESULFONAMIDA
VAC	N,N-BIS(2-HIDROXI-1-INDANIL)-2,6-DIFENILMETIL-4-HIDROXI-1,7-HEPTANDIAMIDA
VD3	(1S,3Z)-3-[(2E)-2-[(1R,3AR,7AS)-7A-METIL-1-[(2R)-6-METILHEPTAN-2-IL]-2,3,3A,5,6,7-HEXAHIDRO-1H-INDEN-4-ILIDENE]ETILIDENE]-4-METILIDENE-CICLOHEXAN-1-OL
VDX	5-{2-[1-(5-HIDROXI-1,5-DIMETIL-HEXIL)-7A-METIL-OCTAHIDRO-INDEN-4-ILIDENE]-ETILIDENE}-4-METILENE-CICLOHEXANE-1,3-DIOL
VG9	6-[[2,5-DIETOXIFENIL)AMINO]METIL]-5-METILPIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA
VOR	(2R,3S)-2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-3-(5-FLUOROPIRIMIDIN-4-IL)-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)BUTAN-2-OL
VZ5	(14BETA,17ALFA)-2-ETIL-17-HIDROXIESTRA-1(10),2,4-TRIEIN-3-IL SULFAMATO
W19	4-[[4-(1-BENZOTIOFEN-4-ILOXI)-3-CLOROFENIL]AMINO]-N-(2-HIDROXIETIL)-8,9-DIHDRO-7H-PIRIMIDO[4,5-B]AZEPINA-6-CARBOXAMIDA
W29	4-(3-ETILTIOFEN-2-IL)BENZENE-1,2-DIOL
W2R	1-{3-[2-CLORO-4-({5-[2-(2-HIDROXIETOXI)ETIL]-5H-PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDIN-4-IL)AMINO]FENOXI]FENIL}-3-CICLOHEXILUREA
W32	4-({3-CLORO-4-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENOXI]FENIL)AMINO)-N-[2-(METILSULFONIL)ETIL]-8,9-DIHDRO-7H-PIRIMIDO[4,5-B]AZEPINA-6-CARBOXAMIDA
WHU	2-AZANIL-N-[[4-BROMANIL-3-(3-CLORANIL-5-CYANO-FENOXI)-2-FLUORANIL-FENIL]METIL]-4-CLORANIL-1H-IMIDAZOLE-5-CARBOXAMIDA
WWV	4-[[2-(1-METILETIL)FENIL]CARBAMOIL]AMINO)BENZENESULFONAMIDA
WWZ	4-[[4-FLUOROFENIL]CARBAMOIL]AMINO)BENZENESULFONAMIDA
WZA	(9BETA,14BETA,17BETA)-17-HIDROXI-2-METOXIESTRA-1,3,5(10)-TRIEIN-3-IL SULFAMATO
X0D	(R)-2-(3-(3-((2,4-DIFLUOROPENIL)ETYNIL)BENZOIL)-3-PROPIPUREIDO)-3-(ISOBUTILTIO)PROPANÓICO ÁCIDO
X0Q	5-[1-(3-CYANOFENIL)-1,2,3-TRIAZOL-4-IL]TIOFENE-2-SULFONAMIDA
X0R	(R)-3-(4-BROMOBENZILTIO)-2-(3-(3-((2,4-DIFLUOROFENIL)ETYNIL)BENZOIL)-3-PROPIPUREIDO)PROPANÓICO ÁCIDO
X8U	2-[(8E)-8-(1,3-BENZOTIAZOL-2-IL)HIDRAZINILIDENE]-6,7-DIHDRO-5H-NAFTALEN-2-IL]-5-(4-FENILBUTIL)-1,3-TIAZOLE-4-CARBOXILICO ÁCIDO
X8Z	L-CAPTOPRIL
XHP	2-AMINO-6-METILIDENE-6,7-DIHDROPTERIDIN-4(3H)-ONE
XJS	2'-DESOXI-5-[9-(3-[[4-(DIETILAMINO)-4-OXOBUTANOIL]AMINO]PROPI)-18-ETIL-5,8,14,17-TETRAOXO-4,9,13,18-TETRAAZAICOS-1-YN-1-IL]URIDINA 5'-(TETRAHIDROGEN TRIFOSFATO)
Z17	(3R)-3-(7-AMINO-1-METIL-4,5-DIOXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDO[4,5-C]PIRIDAZIN-3-

Sigla	Nome do composto
	IL)BUTANÓICO ÁCIDO
Z25	3-(7-AMINO-4,5-DIOXO-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDO[4,5-C]PIRIDAZIN-3-IL) ÁCIDO PROPANÓICO
Z59	(2R,3R)-2,3-DIHDROXI-4-OXO-4-[(2R)-2-FENILPIRROLIDIN-1-IL]-N-(TIOFEN-2-ILMETIL)BUTANAMIDA
Z8Z	N~2~-(METIL{[2-(PROPAN-2-IL)-1,3-TIAZOL-4-IL]METIL}CARBAMOIL)-N-[(2R,5R)-5-[[1,3-OXAZOL-5-ILMETOXI)CARBONIL]AMINO]-1,6-DIFENILHEXAN-2-IL]-L-VALINAMIDA
Z93	2-[[[(4R)-2,5-DIOXO-4-(4-PIRIDIN-3-ILFENIL)IMIDAZOLIDIN-4-IL]METIL]-6-METOXI-1-OXO-1H-ISOINDOLIO
Z94	N-{4-[(4S)-2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-IL]FENIL}ACETAMIDA
Z9Z	PIRIDIN-3-ILMETIL [(2R,5S)-5-[[N-(METIL{[2-(PROPAN-2-IL)-1,3-TIAZOL-4-IL]METIL}CARBAMOIL)-D-VALIL]AMINO]-1,6-DIFENILHEXAN-2-IL]CARBAMATO
ZEC	6-HIDROXI-1,3-BENZOTIAZOLE-2-SULFONAMIDA
ZMA	4-{2-[(7-AMINO-2-FURAN-2-IL)[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A][1,3,5]TRIAZIN-5-IL)AMINO]ETIL}FENOL
ZMO	{{[(3S)-3-HIDROXI-2,2-DIMETIL-4-[[3-[[2-[(9Z)-OCTADEC-9-ENOILSULFANIL]ETIL]AMINO]-3-OXOPROPIL]AMINO]-4-OXOBUTIL]OXI}(OXO)FOSFONIUMOLATO
ZMP	{{[(3S)-3-HIDROXI-2,2-DIMETIL-4-OXO-4-[[3-OXO-3-[[2-(TETRADECANOILSULFANIL)ETIL]AMINO]PROPIL]AMINO]BUTIL]OXI}(OXO)FOSFONIUMOLATO
ZMQ	{{[(3S)-4-[[3-[[2-[(9Z)-HEXADEC-9-ENOILSULFANIL]ETIL]AMINO]-3-OXOPROPIL]AMINO]-3-HIDROXI-2,2-DIMETIL-4-OXOBUTIL]OXI}(OXO)FOSFONIUMOLATO
ZT2	5-[(E)-(2-OXO-2,3-DIHDRO-1H-INDEN-1-ILIDENE)METIL]-1,3-BENZODIOXOLE-4-CARBOXILICO ÁCIDO
ZT4	5-[(E)-[(2R)-2-HIDROXI-2,3-DIHDRO-1H-INDEN-1-ILIDENE]METIL]-1,3-BENZODIOXOL-4-CARBOXILICO ÁCIDO
ZZE	5-[[3,5-DIETIL-1-(2-HIDROXIETIL)-1H-PIRAZOL-4-IL]OXI]BENZENE-1,3-DICARBONITRILA