



**ESTUDO DO POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO DE  
UMA BIBLIOTECA DE COMPOSTOS NATURAIS DE  
COGUMELOS POR SCREENING VIRTUAL CONTRA AS  
ENZIMAS COX (-1 E -2)**

**Carlos Seiti Hurtado Shiraishi**

Dissertação apresentada à Escola Superior Agrária de Bragança  
para obtenção do Grau de Mestre em Qualidade e Segurança Alimentar  
no âmbito da dupla diplomação com a Universidade Tecnológica Federal  
do Paraná.

Orientado por:

**Prof. Dr. Rui M. V. Abreu**  
**Prof. Dr. Odinei Hess Gonçalves**

**Bragança**  
**Novembro de 2020**



# Dedicatória

À minha mãe, **Emiko Shiraishi**, devo tudo a você.

# Agradecimentos

Primeiramente agradeço a **Deus**.

À minha mãe **Emiko Shiraishi**, pelo exemplo de força, amor, bondade, apoio incondicional a todo momento, nunca mediu esforços para que eu pudesse realizar meu sonho e por sempre me incentivar na busca por mais conhecimento.

Aos professores da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), que acreditaram em mim ao me conceber a vaga para o programa de Dupla Diplomação **Fabio H. P. Scopel**, **Miguel A. A. Rodríguez** e **Leila L. M. Marques**. Além a Professora **Angela Maria Gozzo** pela inspiração e confiança depositada em mim.

Ao meu orientador do Instituto Politécnico de Bragança (IPB), **Rui M. V. Abreu**, pela oportunidade, apoio, confiança, pelos muitos ensinamentos transmitidos e Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) ao meu co-orientador **Odinei Hess Gonçalves** por todo auxílio. Sou grato por conhecer professores igual vocês, inspiradores.

Aos meus amigos, grandes amigos que tive a oportunidade de conhecer neste intercâmbio: **Amanda**, **Bárbara (Braba)**, **Didico**, **Dan**, **Eleomar**, **Fabrcio**, **Felipe**, **Guizão**, **Pedro**, **Igor**, **Jéssica**, **Linhas**, **Matheus**, **Miko**, **Gabriel (Tiozim)**, **Goku**, **Tamires** e **Yago**.

Ao meu irmão **Rafael Rampim Soratto**, pela grande amizade e o auxílio na escrita da tese na linguagem  $\text{\LaTeX}$ .

Às minhas amigas da UTFPR, **Bárbara Sena Nunes Menezes** e **Leticia Cabrera Parra Bortoluzzi**, tenho uma satisfação e um carinho enorme por vocês, além

de ter o privilégio de termos divididos a mesma casa! Também aos vizinhos de cima **Bruno, Felipe, Karola e Larissa** e às da frente **Elizandra, Johicy e Thayná**.

Às instituições de ensino UTFPR e IPB que por meio do programa de Dupla Diplomação me proporcionaram um crescimento pessoal e profissional, tendo o privilégio de conhecer novas culturas e me permitir vivenciar momentos únicos que apenas um intercâmbio pode oferecer. Sou muito grato pela oportunidade de estudar em instituições de alta qualidade de ensino. Enfim, agradeço a todas as pessoas que passaram pela minha vida e que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho no qual, é a materialização de um sonho.

**Muito obrigado!!!**

# Resumo

O uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs) no tratamento de doenças inflamatórias tem sido generalizado, principalmente no tratamento da artrite reumatóide. Os AINEs atuam principalmente promovendo a inibição das enzimas ciclooxigenases, especificamente as isoenzimas COX-1 e COX-2. As enzimas COX catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Os AINEs que atuam como inibidores das enzimas COX, induzem uma significativa atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. No entanto, dados recentes mostram que o uso prolongado de AINEs pode originar efeitos colaterais cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca isquêmica e infarte do miocárdio. O uso de compostos naturais como potenciais anti-inflamatórios, através da inibição das enzimas COX, têm sido assim proposto. Neste estudo, uma biblioteca de compostos de baixo peso molecular (LMW 3.0), presentes em cogumelos, foi preparada e aumentada para 190 compostos, a partir de bibliotecas preparadas anteriormente com 40 compostos (LMW 1.0) e 115 compostos (LMW 2.0), respetivamente. As famílias de compostos presentes na biblioteca incluem: quinonas, isoflavonas, flavonas, catecóis, aminas, ácidos gordos, alcaloides, terpenos, esteroides e derivados de aminoácidos. Foram também realizados estudos *in silico* de toxicidade (ADMET), tendo-se previsto que no geral estes compostos apresentam baixa toxicidade. De seguida realizou-se a seleção das estruturas 3D, de cada uma das enzimas COX, e procedeu-se à seleção do melhor software de docking por intermédio de estudo de Re-Docking e Cross-Docking. A biblioteca LMW 3.0 foi então testada *in silico*, contra as estruturas selecionadas das enzimas COX-1 e COX-2, utilizando o software de docking selecionado, o AutoDock Vina (VINA). Dos 190 compostos testados, os quatro que apresentaram o valor mais baixo de constante de inibição (Ki) previsto contra COX-1, foram: a Aurisina A (152,4 nM), a Naringina (496,8 nM), a 5,6-Epoxi-24(R)-metilcolesta-7,22-dien-3B-ol (588,1 nM) e a

Aurisina K (696,2 nM). Para a COX-2, os compostos que apresentaram menor valor de  $K_i$  previsto foram: a Clavilactona C (55,4 nM); o Inonotusol C (77,6 nM), o Inonotusol A (91,9 nM) e a Putrescina-1,4-dicinamida (91,9 nM). Foram também realizados estudos *in silico* de toxicidade (ADMET), tendo-se previsto que, no geral, os compostos que apresentaram melhor potencial inibidor das enzimas COX-1 e COX-2 apresentaram também baixa toxicidade prevista. A modo de avaliar o melhor composto (clavilactona C), realizou-se a dinâmica molecular demonstrando a estabilidade com a proteína COX-2. Os compostos que apresentaram maior potencial previsto de inibição da COX-1 e COX-2 poderão assim ser considerados como candidatos a fármacos com potencial anti-inflamatório, sendo necessário no entanto que esta atividade seja verificada experimentalmente.

**Palavras-chave:** COX-1; COX-2, cogumelos; docking; toxicidade, farmacoinformática.

# Abstract

The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of inflammatory diseases has been widespread, mainly in the treatment of rheumatoid arthritis. NSAIDs act mainly by promoting the inhibition of cyclooxygenase enzymes, specifically the isoenzymes COX-1 and COX-2. COX enzymes catalyze the conversion of arachidonic acid in prostaglandins. NSAIDs that act as inhibitors of COX enzymes induce significant anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. However, recent data show that prolonged use of NSAIDs can lead to cardiovascular side effects, including ischemic heart failure and heart attack. The use of natural compounds, as potential anti-inflammatory drugs, through inhibition of COX enzymes has thus been proposed. In this study, a library of low molecular weight compounds (LMW 3.0), present in mushrooms, was prepared and increased to 190 compounds, from libraries previously prepared with 40 compounds (LMW 1.0) and 115 compounds (LMW 2.0), respectively. The families of compounds present in the library include: quinones, isoflavones, flavones, catechols, amines, fatty acids, alkaloids, terpenes, steroids and amino acid derivatives. *in silico* toxicity studies (ADMET) were also carried out, and it was predicted that in general these compounds present low toxicity. Then, the 3D structures were selected for each of the COX enzymes, and the best docking software was selected through Re-Docking and Cross-Docking studies. The LMW 3.0 library was then tested *in silico*, against the selected structures of the COX-1 and COX-2 enzymes, using the selected docking software, AutoDock Vina (VINA). Of the 190 compounds tested, the four that showed the lowest predicted inhibition constant (Ki) against COX-1, were: Aurisin A (152.4 nM), Naringin (496.8 nM), 5,6-Epoxy-24(R)-methylcholesta-7,22-dien-3B-ol (588.1 nM) and Aurisin K (696.2 nM). For COX-2, the compounds that had the lowest predicted Ki value were: Clavylactone C (55.4 nM); Inonotusol C (77.6 nM), Inonotusol A (91.9 nM) and Putrescine-1,4-dicynamide (91.9 nM). *in silico* toxicity studies (ADMET) were also

carried out, and it was predicted that, in general, the compounds that showed the best inhibitory potential for COX-1 and COX-2 enzymes also had low expected toxicity. In order to evaluate the best compound (clavylactone C), molecular dynamics was performed demonstrating stability with the COX-2 protein. The compounds from the LMW 3.0 library that showed the greatest potential for inhibition of COX-1 and COX-2 could thus be considered as candidates for drugs with anti-inflammatory

potential. Still, this predicted anti-inflammatory activity must be verified using experimental studies.

**Keywords:** COX-1, COX-2; mushrooms; docking; toxicity, pharmacoinformatics

# Conteúdo

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	Objetivos Gerais . . . . .	2
1.2	Objetivos Específicos . . . . .	2
1.3	Organização do trabalho . . . . .	2
<b>2</b>	<b>Estado da Arte</b>	<b>4</b>
2.1	Família das proteínas COX (Ciclooxigenases) . . . . .	5
2.2	Família COX (ciclooxigenase), suas características e estrutura. . . . .	9
2.3	Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs):inibidores da COX (-1 e -2) . . .	13
2.4	Estudos <i>in silico</i> para o desenvolvimento de inibidores da COX(-1 e -2) . .	15
2.5	Pesquisa referente a trabalhos de Screening Virtual (VS) contra COX (-1 e -2). . . . .	15
<b>3</b>	<b>Cogumelos, propriedades medicinais e biblioteca de compostos de baixo peso molecular (LMW)</b>	<b>20</b>
3.1	Cogumelos . . . . .	21
3.2	Propriedades e atividades medicinais . . . . .	24

3.2.1	Atividade Antioxidante . . . . .	27
3.2.2	Atividade Antitumoral . . . . .	27
3.2.3	Atividade antiviral . . . . .	28
<b>4</b>	<b>Bioinformática, suas ferramentas e desenvolvimento de Fármacos</b>	<b>30</b>
4.1	Bioinformática . . . . .	31
4.2	Bioinformática para o desenvolvimento de fármacos . . . . .	32
4.3	Docking Molecular . . . . .	34
4.3.1	Docking Proteína-ligando . . . . .	35
4.4	Softwares para Docking Molecular (Proteína-ligando): VINA e AutoDock . . . . .	36
4.5	ADMET - Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade . . . . .	37
4.5.1	Previsão da absorção gastrointestinal e penetração no cérebro (BOILED-Egg) . . . . .	38
4.5.2	Interações farmacológicas de substratos . . . . .	38
4.6	Screening Virtual (VS) . . . . .	42
4.6.1	Bibliotecas virtuais de compostos químicos . . . . .	43
<b>5</b>	<b>Metodologia</b>	<b>45</b>
5.1	Recolha e preparação de estruturas 3D das COX (-1 e -2) . . . . .	46
5.2	Preparação da biblioteca LMW 3.0 de cogumelos . . . . .	48
5.3	Docking e Screening Virtual (VS) . . . . .	49
5.4	Avaliação da qualidade da estrutura proteica: Gráfico de Ramachandram . . . . .	50

5.5	Re-Docking e Cross-Docking dos ligandos co-cristalizados contra estruturas 3D das proteínas da família COX . . . . .	51
5.6	Estudo do potencial em se tornar fármaco da Biblioteca LMW . . . . .	54
5.6.1	BOILED-EGG e Radar de biodisponibilidade . . . . .	54
5.6.2	Dinâmica Molecular . . . . .	54
<b>6</b>	<b>Resultados e perspectivas futuras</b>	<b>55</b>
6.1	Preparação da biblioteca virtual de compostos LMW 3.0 presente em cogumelos . . . . .	56
6.2	Avaliação da toxicidade dos compostos presentes na biblioteca LMW 3.0 . . . . .	73
6.2.1	Estudo BOILED-EGG da Biblioteca LMW 3.0 . . . . .	75
6.3	Seleção de estruturas COX-1 e COX-2 . . . . .	77
6.4	Análise da qualidade da estrutura proteica - Ramachandran Plot . . . . .	79
6.5	Re-Docking e Cross-Docking - ADT e VINA . . . . .	82
6.6	Resultados Screening Virtual da biblioteca LMW 3.0 contra a COX-1 e COX-2 . . . . .	85
6.7	Análise ADMET: BOILED-EGG, inibição do Citocromo P450 (CYP) e Radar de biodisponibilidade dos compostos com potencial de inibição da COX-1 e COX-2. . . . .	87
6.7.1	AINEs disponível no mercado e sua avaliação ADMET . . . . .	87
6.7.2	COX-1 . . . . .	89
6.7.3	COX-2 . . . . .	91
6.7.4	Análise estrutural COX-1 . . . . .	93
6.7.5	Análise estrutural COX-2 . . . . .	95

6.7.6	Dinâmica Molecular: COX-2 . . . . .	97
6.8	Conclusão e perspectivas futuras . . . . .	100
<b>A</b>	<b>Resultados do Screening Virtual COX-1</b>	<b>A1</b>
<b>B</b>	<b>Resultados do Screening Virtual COX-2</b>	<b>B1</b>
<b>C</b>	<b>SMILES biblioteca LMW 3.0</b>	<b>C1</b>
<b>D</b>	<b>Resultados ADMET</b>	<b>D1</b>

# Lista de Tabelas

2.1	Revisão bibliográfica de artigos que realizaram Screening virtual contra COX (-1 e -2). . . . .	19
3.1	Valor nutracêutico de cogumelos comestíveis . . . . .	23
3.2	Representação de alguns cogumelos e suas propriedades antivirais . . . . .	29
4.1	Gráfico BOILED-EGG . . . . .	38
4.2	Enumeração da quantidade de pequenos compostos presentes em diferentes bibliotecas virtuais. . . . .	43
6.1	Esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	57
6.2	Continuação de esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	58
6.3	Continuação de esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	59
6.4	Terpenos que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	63
6.5	Continuação de Terpenos que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	64

6.6	Continuação de terpenos que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	65
6.7	Continuação de terpenos que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	66
6.8	Diferentes famílias dos compostos da biblioteca LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	70
6.9	Compostos das restantes famílias presentes na biblioteca LMW 3.0. . . . .	71
6.10	Parâmetros de Lipinski - Regra dos cinco . . . . .	74
6.11	Estruturas experimentais da proteína COX-1 presentes no Protein Data Bank. . . . .	77
6.12	Estruturas experimentais da proteína COX-2 presentes no Protein Data Bank. . . . .	78
6.13	Proteínas selecionadas para realização dos estudos <i>in silico</i> , com suas respectivas coordenadas (X, Y e Z) de grid. . . . .	78
6.14	Gráfico de Ramachandran - PDB: 6Y3C . . . . .	81
6.15	Análise estatísticas Ramachandram Plot . . . . .	81
6.16	Cross-Docking e Re-Docking usando as estruturas cristalizadas da COX-2 no software ADT. . . . .	83
6.17	Cross-Docking e Re-Docking usando as estruturas cristalizadas da COX-2 no software VINA. . . . .	84
6.18	Screening Virtual da biblioteca LMW 3.0 contra a proteína COX-1: indicação dos 10 compostos com melhor Ki estimado . . . . .	85
6.19	Screening Virtual da biblioteca LMW 3.0 contra a proteína COX-2: indicação dos 10 compostos com melhor Ki estimado . . . . .	86
6.20	Análises ADMET: AINEs . . . . .	88

6.21 Análises ADMET: Top 10 compostos com potencial de inibição da COX-1 90

6.22 Análises ADMET: Top 10 compostos com potencial de inibição da COX-2 92

# Lista de Figuras

2.1	Metabolismo do Ácido Araquidônico e o seu papel na Inflamação . . . . .	6
2.2	Conversão do Ácido araquidônico (AA) em prostaglandina H2 (PGH <sub>2</sub> ). . . . .	7
2.3	Via da COX e produtos. . . . .	8
2.4	Proteínas sobrepostas, na cor verde é representado a COX-1 (PDB: 6Y3C) e em amarelo COX-2 (PDB: 5IKQ). . . . .	10
2.5	Comparação dos sitios ativos da COX-1 e COX-2 . . . . .	11
2.6	Diferença entre os sitios ativos da COX-1 e COX-2 . . . . .	11
2.7	Estrutura da COX-2 (PDB: 5IKQ): Domínio EGF (amarelo), Domínio de ligação à membrana (laranja), Domínio catalítico (verde e azul), Grupo HEME (vermelho) e Ácido mefenâmico (branco). . . . .	13
2.8	Principais AINEs comercializados: i) Primeira geração: Indometacina, Oxaprozina® e Ketorolac®; ii) Segunda Geração: Antipirina, Celecoxib®, Etoricoxib®, Etodolac® . . . . .	14
2.9	Esquema de desenvolvimento do trabalho . . . . .	15
2.10	Histograma de representação de artigos que realizaram Screening virtual contra COX (-1 e -2) . . . . .	16
3.1	Representação morfológica do cogumelo. . . . .	21

3.2	Produção (tonelada) mundial de 1960 a 2012 (tonelada) . . . . .	22
3.3	Compostos de baixo peso molecular (LMW) e alto peso molecular (HMW) com potencial antitumoral encontrados em cogumelos.) proteína proveniente de <i>Laetiporus sulphureus</i> . . . . .	25
3.4	Lentinano, polissacarídeo proveniente de ( <i>Lentinula edodes</i> (Berk.) Pegler).	26
4.1	Estatísticas do PDB: crescimento geral de estruturas liberadas por ano . . .	32
4.2	Etapas envolvidas no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (ADME - absorção, distribuição, metabolismo e excreção); (NDA - solicitação para um novo fármaco, do inglês "new drug application"). . . . .	33
4.3	Representação do processo de Docking Proteína-Ligando . . . . .	35
4.4	Estrutura molecular da glicoproteína P humana na conformação voltada para fora ligada ao ATP (PDB: 6COV). . . . .	40
4.5	Estrutura (PDB: 5W0C) do citocromo microsomal humano P450 (CYP) humana, com destaque (amarelo) aos ligandos HEM e 9W6 . . . . .	41
4.6	Exemplo: Radar de biodisponibilidade . . . . .	42
5.1	Estruturas disponíveis da COX-1 (a) e COX-2 (b, c, d, e, f, g, h) identificadas com o código PDB. . . . .	46
5.2	Esquema de preparação da proteína. . . . .	47
5.3	Processo de desenho e otimização de moléculas em formato “.pdbqt” para Docking. . . . .	49
5.4	Processo de desenho e otimização de moléculas em formato “.pdbqt” para Docking. . . . .	50
5.5	Estudo de Cross-Docking em um conjunto de dados de três complexos ligandoreceptor com a COX-2 . . . . .	52

5.6	Processo de escolha do software para o Screening Virtual . . . . .	53
6.1	Estruturas 2D de Esteroides presentes na biblioteca LMW 3.0 . . . . .	60
6.2	Continuação de estruturas 2D de Esteroides presentes na biblioteca LMW 3.0 . . . . .	61
6.3	Continuação de esteroides presentes na biblioteca LMW 3.0 . . . . .	62
6.4	Esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	67
6.5	Esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	68
6.6	Esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos. . . . .	69
6.7	Compostos das restantes famílias presentes na biblioteca LMW 3.0. . . . .	72
6.8	Representação do 2-Aminofenoxazin-3-ona (a10) em: (a) 2D realizado no Marvin Sketch e (b) 3D feito no Pymol. . . . .	73
6.9	Regra dos cinco com a Biblioteca LMW 3.0 . . . . .	74
6.10	BOILED-Egg . . . . .	76
6.11	Gráfico de Ramachandran - PDB: 6Y3C . . . . .	79
6.12	Gráfico de Ramachandran - PDB: 5KIR . . . . .	79
6.13	Gráfico de Ramachandran - PDB: 5IKR . . . . .	80
6.14	Gráfico de Ramachandran - PDB: 5IKQ . . . . .	80
6.15	Correlação entre os valores de pKi Estimado e pKi Experimental, com os softwares i) AutoDock e ii) VINA. . . . .	84

6.16	Gráfico BOILED-EGG dos compostos comerciais inibidores da COX e presentes na cristalografia da estrutura 3D disponível no PDB . . . . .	88
6.17	BBB, HIA e Substrato P-gp do top 10 compostos com potencial de inibição da COX-1 . . . . .	89
6.18	Top 10 compostos com potencial de inibição da COX-1 . . . . .	90
6.19	BBB, HIA e Substrato P-gp do top 10 compostos com potencial de inibição da COX-2 . . . . .	91
6.20	Avaliação da Biodisponibilidade dos compostos top 10 de inibição da COX-2	92
6.21	: Conformação de ligação prevista do top 4 dos compostos da biblioteca LMW 3.0 contra a COX-1. . . . .	94
6.22	Conformação de ligação prevista do top 4 dos compostos da biblioteca LMW 3.0 contra a COX-2. . . . .	96
6.23	Desvio médio quadrático da raiz (RMSD) do complexo proteína-ligante de PDB: 5IKQ com o composto de menor energia de ligação, Clavilactona C. . . . .	98
6.24	Interações atômicas detalhadas do ligante Clavilactona C (a3c) com resíduos da proteína e plotagem (gráficos de barras empilhadas) das interações supervisionado ao longo da simulação. . . . .	99
6.25	Contatos específicos feitos pela proteína (PDB: 5IKQ) com o ligante (Clavilactona C) ao longo da trajetória. (A cor mais escura indica um contato mais específico com o ligante) . . . . .	100

# Siglas

**AA** Ácido Araquidônico.

**ADME** Absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

**ADT** AutoDockTools.

**AINEs** Anti-inflamatórios não esteroides.

**BBB** Barreira hematoencefálica (Blood Brain Barrier).

**COX** Ciclooxigenase.

**EGF** Fator de crescimento epidérmico N-terminal.

**FDA** Food and Drug Administration.

**HIA** Absorção gastrointestinal(Human Intestinal Absorption).

**HMW** Hight Molecular Weight.

**hPGDS** Prostaglandina sintase hematopoiética.

**LMW** Low Molecular Weight.

**MD** Dinâmica molecular (Molecular Dynamics).

**NBDs** Domínios de ligação de nucleotídeos citoplasmáticos.

**NDA** New Drug Application.

**P&D** Pesquisa e Desenvolvimento.

**PDB** Protein Data Bank.

**PGE<sub>2</sub>** prostaglandina E<sub>2</sub>.

**PGF<sub>2</sub>α** Prostaglandina endometrial F<sub>2</sub>.

**PUFAs** Ácido gordo poliinsaturado.

**RMN** Ressonância magnética nuclear.

**RMSD** Desvio médio quadrático da raiz.

**TMDs** Domínios de ligação de nucleotídeos citoplasmático.

**TXA<sub>2</sub>** Tromboxano A<sub>2</sub>.

**VS** Screening Virtual.

# Capítulo 1

## Introdução

---

## 1.1 Objetivos Gerais

O presente trabalho utilizou e ampliou a biblioteca virtual de compostos de baixo peso molecular LMW (Low Molecular Weight), proveniente de cogumelos com atividades medicinais, desenvolvida por Ferreira (2010) com 40 compostos e ampliada (LMW 2.0) para 115 compostos por Borges (2018) [1][2]. Desta forma foi criada a biblioteca LMW 3.0 com 190 compostos. Esta biblioteca LMW 3.0 foi utilizada para realizar estudos computacionais contra as enzimas COX-1 e COX-2 (Ciclooxigenase-1 e -2) através de ferramentas de bioinformática, como forma de investigar alternativas aos AINEs (Anti-inflamatórios não esteroides) que causam diversos efeitos adversos no organismo.

## 1.2 Objetivos Específicos

- Ampliar e preparar a biblioteca LMW 2.0 de 115 compostos para 190 e realizar estudos ADMET.
- Identificar a melhor estrutura 3D proteica a ser utilizada, através do gráfico de ramachandran.
- Avaliar qual software tem melhor precisão VINA ou ADT, com estudos de Re-Docking e Cross-Docking.
- Realizar Screening Virtual (VS) da biblioteca LMW 3.0 contra as enzimas COX (-1 e -2) para avaliar compostos com potencial inibitório.

## 1.3 Organização do trabalho

Esta dissertação é constituída por seis capítulos. Após a presente introdução, no segundo capítulo, o estado da arte, que referencia o que já foi realizado nesta área de estudo, descrevendo as reações que envolvem a família da Ciclooxigenase e suas características estruturais.

No terceiro capítulo é descrita a informação atual sobre cogumelos no contexto das suas propriedades medicinais.

---

No quarto capítulo introduz-se sobre bioinformática e as ferramentas utilizadas para realização dos estudos *in silico*, seguido pelo quinto capítulo que descreve as metodologias utilizadas no presente trabalho.

Por fim, no capítulo 6 são apresentadas os principais resultados e conclusões com as perspectivas de trabalhos futuros.

## Capítulo 2

### Estado da Arte

Neste capítulo aborda-se as reações em que a COX (-1, -2 e -3) estão envolvidas, seus respectivos inibidores (AINEs), seus efeitos colaterais e a busca de tratamentos alternativos através de estudos *in silico* de compostos de cogumelo de baixo peso molecular LMW (Low Molecular Weight).

## 2.1 Família das proteínas COX (Ciclooxigenases)

A família das proteínas ciclooxigenases (EC 1.14.99.1; prostaglandinas endoperoxídeo H sintase) é responsável pela formação de mediadores lipídicos que desempenham um importante papel nos processos celulares ligados à imunidade, inflamação e outras respostas biológicas [3].

A família das ciclooxigenases é composta por três isoenzimas: COX-1, COX-2 e COX-3 [4]. As isoformas COX-1 e COX-2 são proteínas geneticamente independentes que apresentam 65% de homologia de sequência, já a COX-3 é uma proteína derivada da COX-1 [5].

A proteína COX-1 é expressa em quase todos os tecidos, sendo normalmente produzida no estômago [6]. A COX-1 atua na regulação de processos celulares normais como: agregação das plaquetas, proteção gastrointestinal, homeostase vascular e função renal [7][8]. Já a COX-2 é expressa por ação de estímulos inflamatórios ou fatores de crescimento como mitógenos, citocinas, fatores de crescimento e promotores de tumores [9][10][11]. Como atua em processos inflamatórios, a COX-2 é o alvo terapêutico mais estudado para o desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios como inibidores seletivos [12]. A COX-3 é uma proteína, que se encontra em abundância no córtex cerebral e no coração [13]. Esta proteína foi proposta como um provável alvo associado aos efeitos do paracetamol e outros fármacos analgésicos antipiréticos que são inibidores fracos da COX-1 e COX-2, mas que penetram facilmente no sistema nervoso central e assim inibem a COX-3 [14].

Quando ocorre um estímulo, que provoca alteração na membrana das células (citoquinas, fatores de crescimento, entre outros...), há ativação das enzimas fosfolipases que libertam o ácido araquidônico das membranas (AA), tendo disponibilidade para atuar como substrato pela via da ciclooxigenase (COX). A COX-1 é constituída na maioria dos

tecidos humanos, mas em maior quantidade na mucosa gástrica, endotélio vascular, no parênquima renal e plaquetas. Já a COX-2 é uma enzima de expressão induzível por mediadores pró-inflamatórios (como a IL-1, o TNF- $\alpha$  ou o LPS) em macrófagos, monócitos, e outras células, e as prostaglandinas produzidas vão estar associadas a inflamação, febre, dor e edema, como ilustrado na Figura 2.1 a seguir:

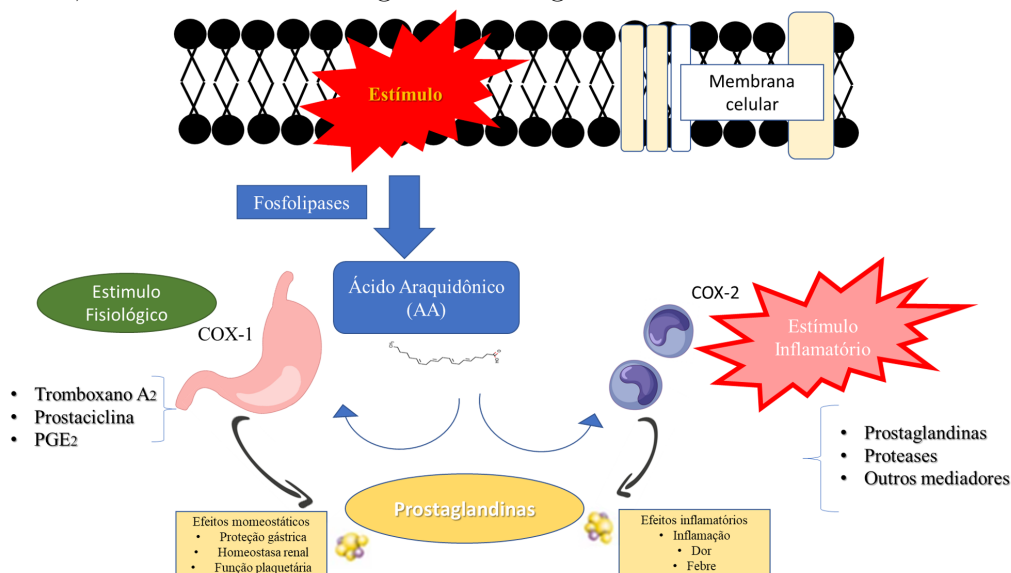


Figura 2.1: Metabolismo do Ácido Araquidônico e o seu papel na Inflamação

Fonte : Adaptado de

<https://fenilbutazonacaval.wixsite.com/fenilbutazona/untitled-c22uk>.

Funcionalmente as COX (-1 e -2) são enzimas que catalisam a reação de conversão do ácido araquidônico (AA) em prostanóides [15], como representa a figura 2.1 e 2.2. Estas reações de degradação do AA desempenham um papel importante no processo inflamatório, que ocorre naturalmente nas células e tecidos.

No entanto, estas enzimas, apesar de estarem envolvidas em processo inflamatórios que ocorrem fisiologicamente, também estão envolvidos em processo patológicos em que a resposta inflamatória é relevante, incluindo situações de cancro colorretal [16], osteoartrite [17], asma, diabetes, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, entre outras [18].

O ácido araquidônico AA(20 : 4 $\Delta^{5,8,11,14}$ ), é um ácido gordo poliinsaturado (PUFAs) que é um componente das membranas plasmáticas. Tem 4 ligações duplas (insaturações) na sua cadeia hidrocarbonada de 20 carbonos, o que o torna um alvo frequente

de processos de oxidação.

Estes produtos lipídicos de oxidação tem funções biológicas diversas, incluindo estarem envolvidas em diferentes vias de sinalização. Como não é produzido endogenamente pela maioria dos mamíferos, o AA é considerado um ácido gordo essencial e necessita de ser fornecido ao organismo através da dieta, encontrando-se em pequenas quantidades no leite de vaca, carne, ovo, algumas algas e camarões [19].

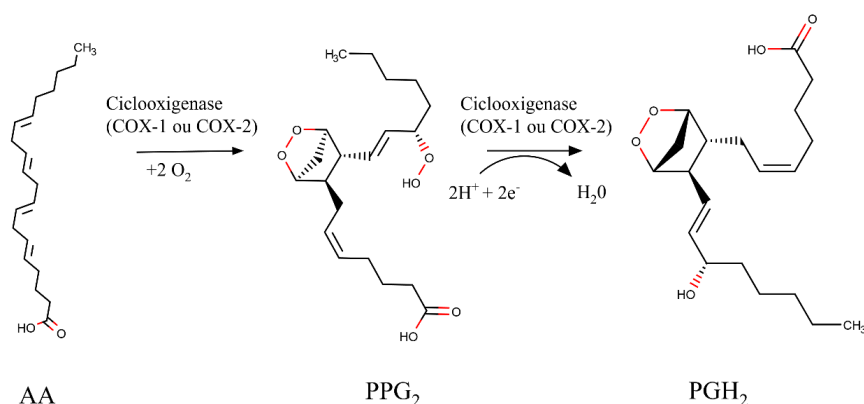


Figura 2.2: Conversão do Ácido araquidônico (AA) em prostaglandina H2 (PGH<sub>2</sub>).

**Fonte :** Autoria própria (2020).

Durante os processos inflamatórios ocorre então a estimulação das enzimas COX, que promovem a conversão por oxidação do AA em prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) e posteriormente, por redução, em prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>)[15].

A PGH<sub>2</sub> é depois metabolizada para formar, por ação de várias enzimas sintases, prostanóides distintos incluindo: prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandina endometrial F<sub>2</sub> Prostaglandina endometrial F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>α), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) [3].

No geral os compostos prostanóides são metabólitos cíclicos e oxigenados, derivados de ácidos gordos essenciais Ω-3 e Ω-6 com 20 carbonos (sendo o AA principal exemplo) e possuem uma ampla gama de atividades biológicas [20], como representa a figura 2.3 a seguir:

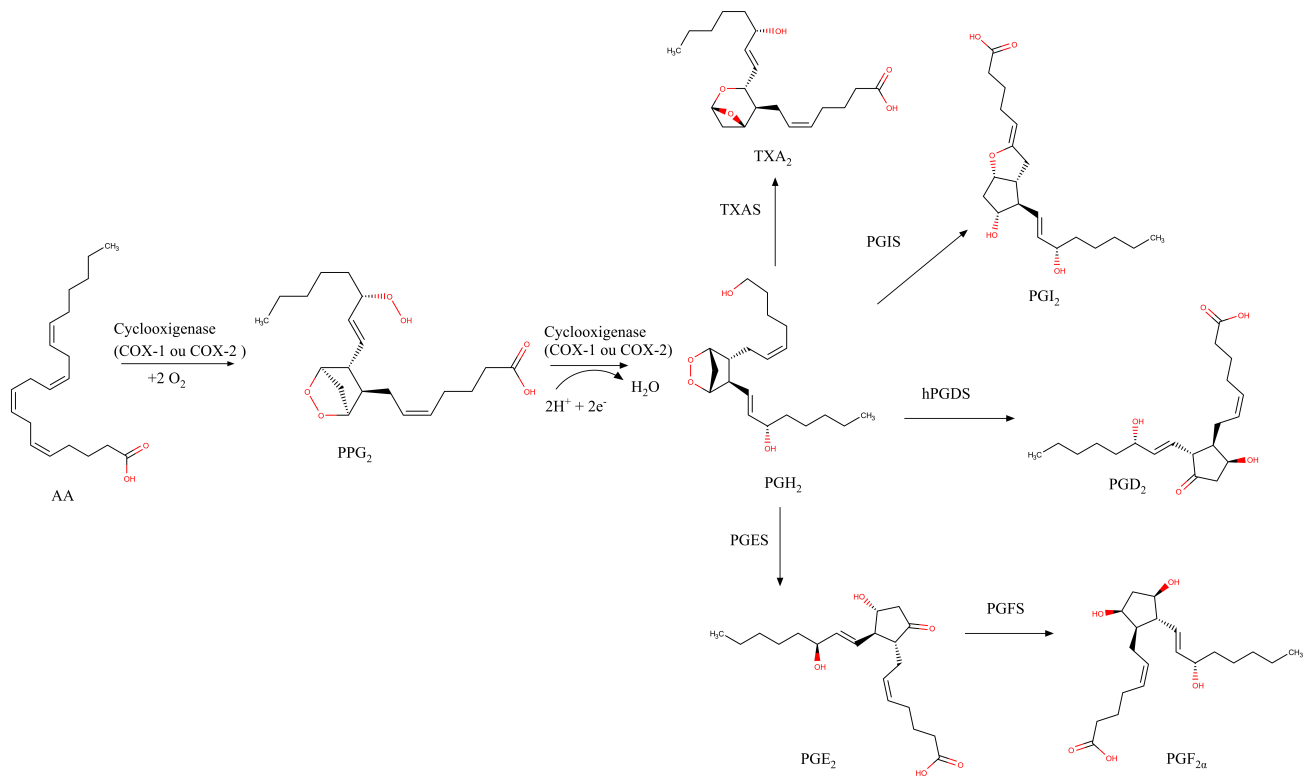


Figura 2.3: Via da COX e produtos.  
 . **Fonte** : Autoria própria (2020).

A PGD<sub>2</sub> é formada por ação da enzima PGD sintase hematopoiética (hPGDS), que atua na sequência da degradação da AA por ação da COX-1 e 2, catalisando a isomerização de PGH<sub>2</sub> a PGD<sub>2</sub>. A formação da PGD<sub>2</sub> está associado ao aumento da migração, ativação e sobrevivência de leucócitos relacionados com processos de alergia [21].

A PGE<sub>2</sub> é produzida a partir da Prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) por ação da prostaglandina E sintase (PGES) [22], sendo um mediador inflamatório que participa em processos biológicos como a dor, imunidade e angiogênese [23]. Atua também melhorando a permeabilidade vascular endometrial [22].

A PGF<sub>2α</sub> é um produto obtido a partir da PGE<sub>2</sub> por ação da prostaglandina

F sintase (PGFS) [22]. A  $PGE_2$  por sua vez é sintetizada a partir da  $PGH_2$ , por ação da PGE isomerase. Na maioria dos mamíferos a  $PGF_2 \alpha$  e a  $PGE_2$  são importantes na regulação endometrial [20], além de apresentar funções como agente luteolítico em ações regulatórias durante o ciclo menstrual de ruminantes [24].

A biossíntese dos mediadores  $PGI_2$  e Tromboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ) ocorre através de reações de isomerização por ação das enzimas  $TXA_2$  sintase (TXAS) e  $PGI_2$  sintase (PGIS). A  $PGI_2$  é um importante mediador protetor vascular, atuando na proteção contra coágulos sanguíneos e vasoconstrição em órgãos como o coração, rins e cérebro [25]. A redução da síntese de  $PGI_2$  está associada ao uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) [26]. A síntese do  $TXA_2$  pode no entanto promover a agregação em excesso das plaquetas e a constrição vascular, eventualmente ajudando a provocar enfarte do miocárdio, podendo este processo estar envolvido nos efeitos secundários dos AINEs [27].

## 2.2 Família COX (ciclooxigenase), suas características e estrutura.

As proteínas COX (-1 e -2) apresentam grande similaridade além de serem responsáveis pela conversão de AA em Prostaglandinas também apresentam grande semelhança estrutural. Apresenta um sítio ativo, e uma estrutura que permite a participação nestas conversões.

Estruturalmente as isoenzimas COX são homodímeros, ou seja são constituídos por 2 cadeias polipeptídicas (subunidades) iguais [28]. Encontram-se normalmente ligadas à membrana do retículo endoplasmático [29]. A COX-1 e COX-2 apresentam, respectivamente, um grau de homologia de 60% da sequência com 576 e 581 aminoácidos [30], com um peso molecular que varia de 62.500 a 72.000 e 72.500 a 74.000 Daltons [31] e respectivamente semelhança de 78%, existindo apenas pequenas diferenças nos aminoácidos que revestem o sítio ativo da COX [32], como representa a figura 2.4, a seguir que mostra as proteínas sobrepostas no software Pymol.

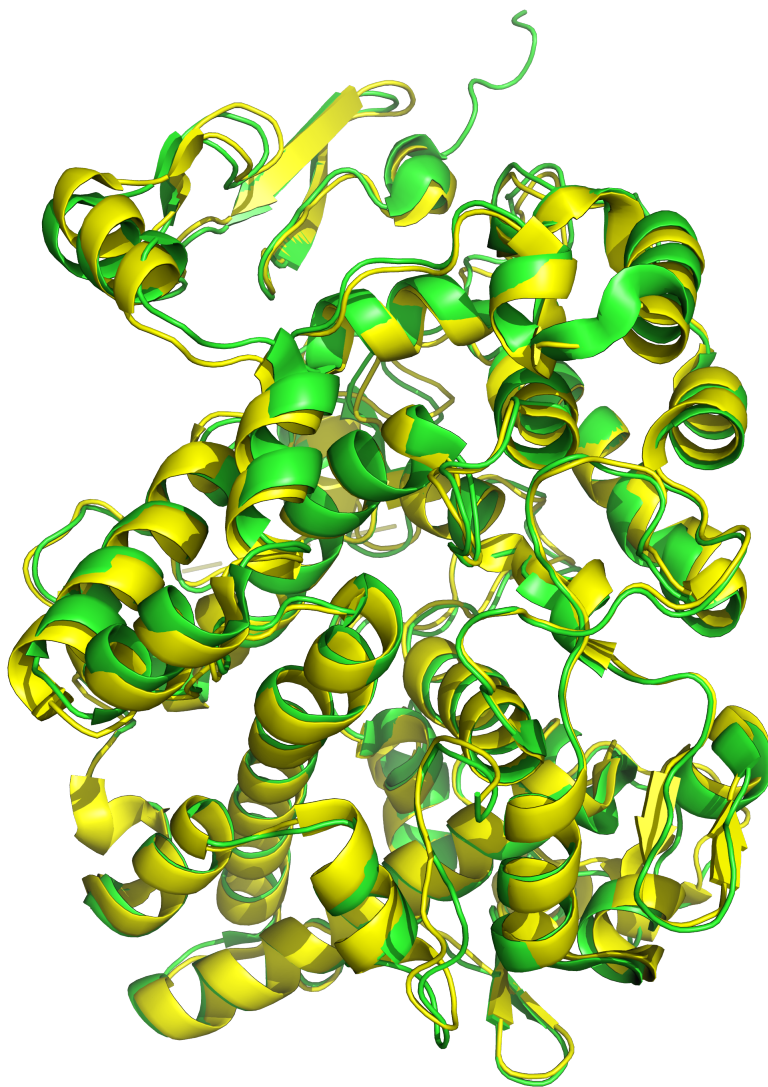


Figura 2.4: Proteínas sobrepostas, na cor verde é representado a COX-1 (PDB: 6Y3C) e em amarelo COX-2 (PDB: 5IKQ).

**Fonte :** Autoria Própria (2020).

Apesar destas proteínas serem expressas por genes diferentes, as diferenças na região do seu sítio ativo apresentam alta semelhança, com uma homologia próxima de 90% [31].

A diferença entre os sítios ativos das duas COX, é a isoleucina na posição 523 (Iso 523) da COX-1 que está substituída por uma valina na COX-2 (Figura 2.5) [32].

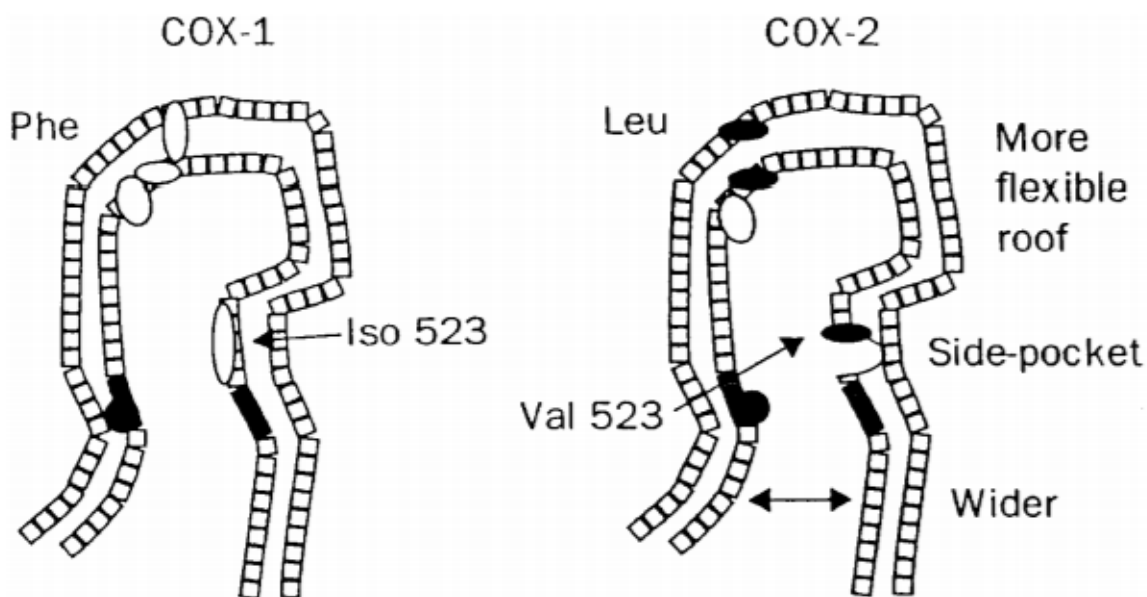


Figura 2.5: Comparação dos sítios ativos da COX-1 e COX-2

Fonte : Mengle (2002).

Esta substituição cria uma bolsa lateral do sítio de ligação ativo de COX-2, não presente na COX-1, e um sítio de ligação um pouco mais amplo na COX-2 [32]. Possibilitando assim a interação com diferentes inibidores além dos AINEs, como mostra a próxima figura 2.6:

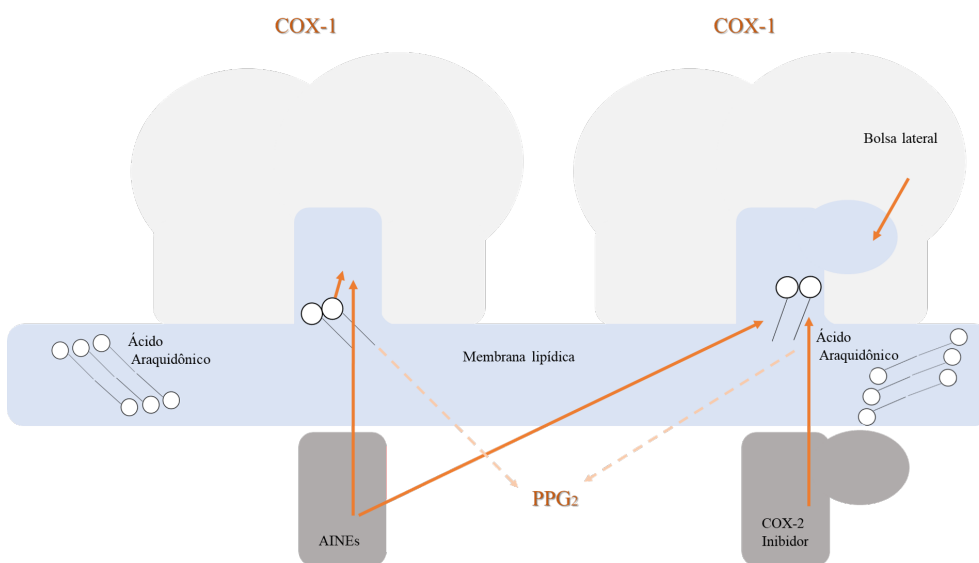


Figura 2.6: Diferença entre os sítios ativos da COX-1 e COX-2

Fonte : Adaptado de Adelizzi (1999).

Uma subunidade da enzima COX-2 é constituída por três domínios estruturais: um domínio semelhante ao fator de crescimento epidérmico N-terminal EGF (resíduos 34-72), um domínio de ligação à membrana (resíduos 73-116) e um grande domínio catalítico correspondendo a 80% da subunidade (resíduos 117-576) da COX-2. O domínio catalítico é constituído por dois centros catalíticos distintos: o centro catalítico peroxidase e o centro catalítico ciclooxygenase [30][29].

O centro catalítico peroxidase tem na sua estrutura um grupo heme posicionado no fundo de uma fenda na estrutura e encontra-se, na estrutura da COX-2, do lado posto ao domínio de ligação à membrana, não sendo influenciada pela atividade da ciclooxygenase [33][23].

As diferenças na estrutura das isoenzimas da COX acarretam alterações biológicas e farmacológicas que definem a especificidade da proteína. Estruturalmente a COX-2 apresenta um maior sítio ativo que a COX-1 [34][35]. Diferentes inibidores das COX têm assim afinidades variáveis com as diferentes isoenzimas COX. Contudo, curiosamente estas diferenças das isoenzimas COX não promovem diferenças nas propriedades cinéticas brutas, apresentando valores semelhantes de  $K_m$  (constante de Michaelis) quando é utilizado o seu ligando natural, o ácido araquidónico [36].

A enzima COX-2 é aquela que vai ser utilizada neste trabalho como alvo de inibidores seletivos e a compreensão da sua estrutura tridimensional, é importante para compreender os mecanismos enzimáticos e melhor compreender posteriormente como os compostos que vamos analisar neste trabalho poderão estar a realizar a sua atividade inibidora (Figura 2.7).

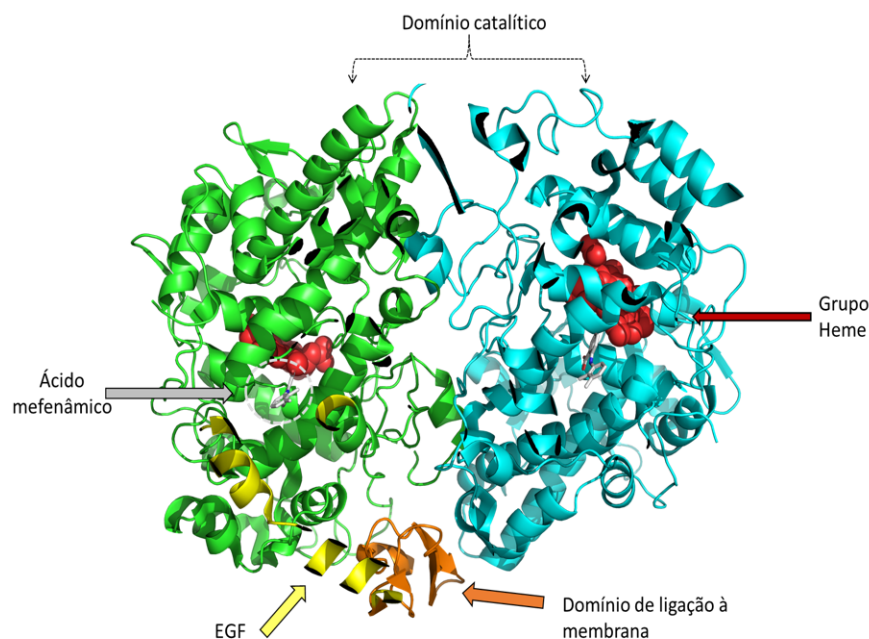


Figura 2.7: Estrutura da COX-2 (PDB: 5IKQ): Domínio EGF (amarelo), Domínio de ligação à membrana (laranja), Domínio catalítico (verde e azul), Grupo HEME (vermelho) e Ácido mefenâmico (branco).

Fonte : Autoria Própria (2020).

## 2.3 Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs):inibidores da COX (-1 e -2)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) tradicionais (primeira geração) são um grupo de fármacos que funcionam inibindo a COX-1, a COX-2 e a lipoxigenase (5-LOX), que atuam na diminuição da síntese de mediadores como as prostaglandinas (PG). Estes fármacos são utilizados na terapia da dor e inflamação moderada, sendo na sua maioria compostos não seletivos, que inibem tanto a COX-1 como a COX-2 [37][38].

Vários efeitos secundários foram associados ao uso de AINEs de primeira geração (aspirina, ibuprofeno, Indometacina, Oxaprozina etc...), em consequência de vários danos observados no trato gastrointestinal como sangramento e úlceras. Estes processos foram associados principalmente à inibição da enzima COX-1 no estômago [39][40].

Recentemente, foram desenvolvidos inibidores seletivos de segunda geração (Antipirina, Celecoxib, Etoricoxib, Etodolac) da COX-2, que apresentam eficiência anti-inflamatória e analgésica sem os efeitos negativos no tecido gástrico e renal [37][40]. Os efeitos colaterais da inibição da COX-1 foram significativamente reduzidos em consequência da inibição seletiva da COX-2. Assim é possível utilizar estes inibidores de segunda geração em processos inflamatórios ou em cânceros (gástrico, hepático, esofágico, pancreático, cabeça e pescoço, pulmão, mama, bexiga, colo uterino, endometrial, de pele e colorretal), sem envolvimento na proteção do revestimento gástrico [41][42].

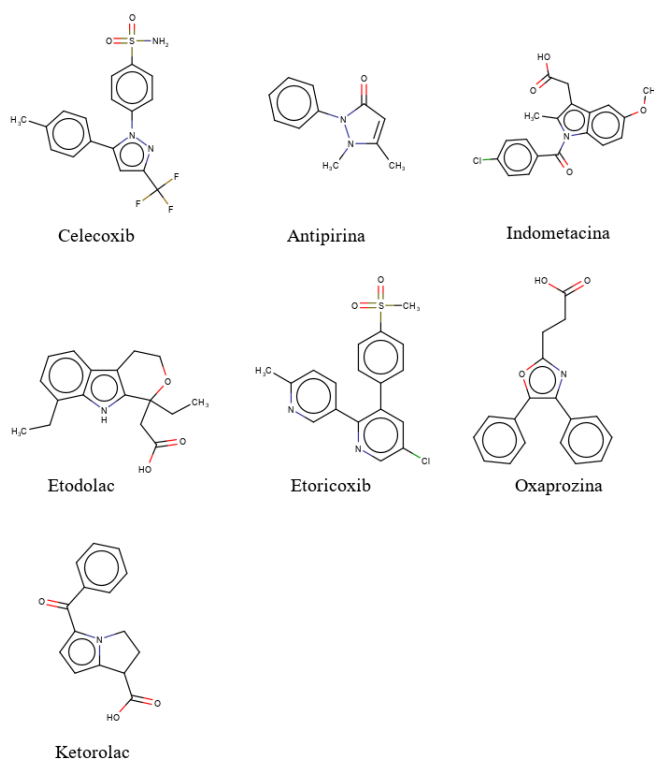


Figura 2.8: Principais AINEs comercializados: i) Primeira geração: Indometacina, Oxaprozina® e Ketorolac®; ii) Segunda Geração: Antipirina, Celecoxib®, Etoricoxib®, Etodolac®

**Fonte :** Autoria própria (2020).

O design de novos AINEs com inibição específica da enzima COX-2 é uma alternativa mais segura no desenvolvimento de fármacos promovendo maior segurança gastrointestinal com a mesma eficácia dos AINEs clássicos. De entre os AINEs comercializados, os principais são estes, representados na figura 2.8: o Celecoxib® [43], a Antipirina [14], a Indometacina [44], Etodolac® [45], Etoricoxib® [46], a Oxaprozina® [47] e o Ketorolac®

[48].

## 2.4 Estudos *in silico* para o desenvolvimento de inibidores da COX(-1 e -2)

Estudos *in silico* para o desenvolvimento de medicamentos são ferramentas que complementam os métodos experimentais, para identificar as interações ligante-alvo, propriedades farmacocinéticas, potenciais efeitos adversos e enriquecer as bibliotecas de compostos ativos mais promissores [49].

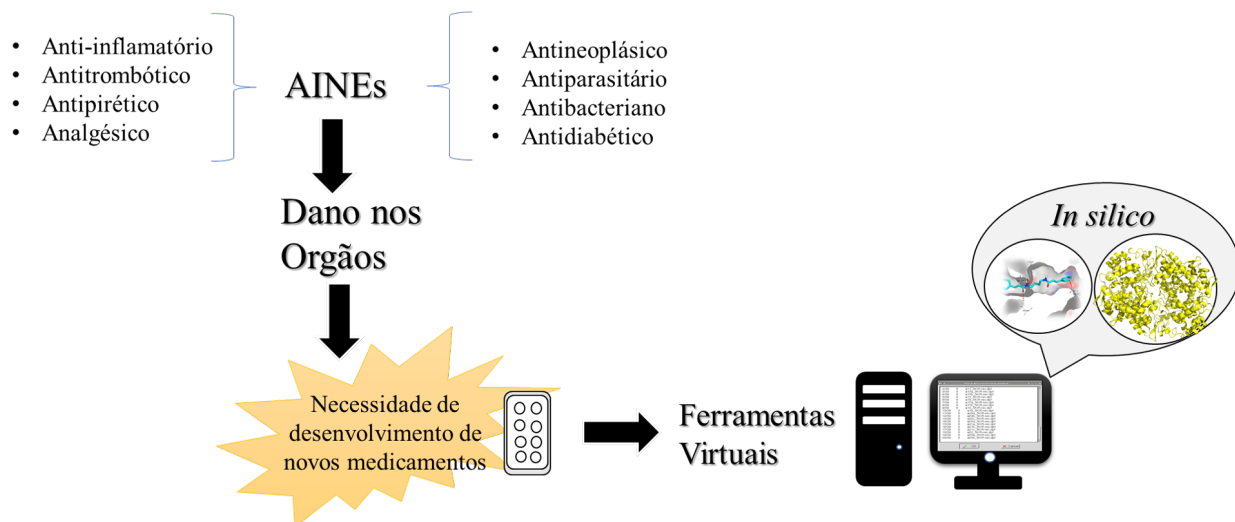


Figura 2.9: Esquema de desenvolvimento do trabalho

Fonte : Autoria própria (2020).

## 2.5 Pesquisa referente a trabalhos de Screening Virtual (VS) contra COX (-1 e -2).

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na plataforma Scopus, com as palavras chave "COX", "Virtual Screening" e "Docking" para perceber a quantidade de trabalhos realizados com esta proteína. Foram encontrados 29 trabalhos (tabela 2.5), nos quais apenas 8 ([50], [61], [68], [70], [71], [72], [73] e [75]) realizam o Screening Virtual com a

COX-1 e COX-2 e, apenas 7 ([53], [54], [60], [62], [63], [65] e [70]) utilizam bibliotecas derivadas de compostos naturais, como representa o histograma (figura 2.10) a seguir:

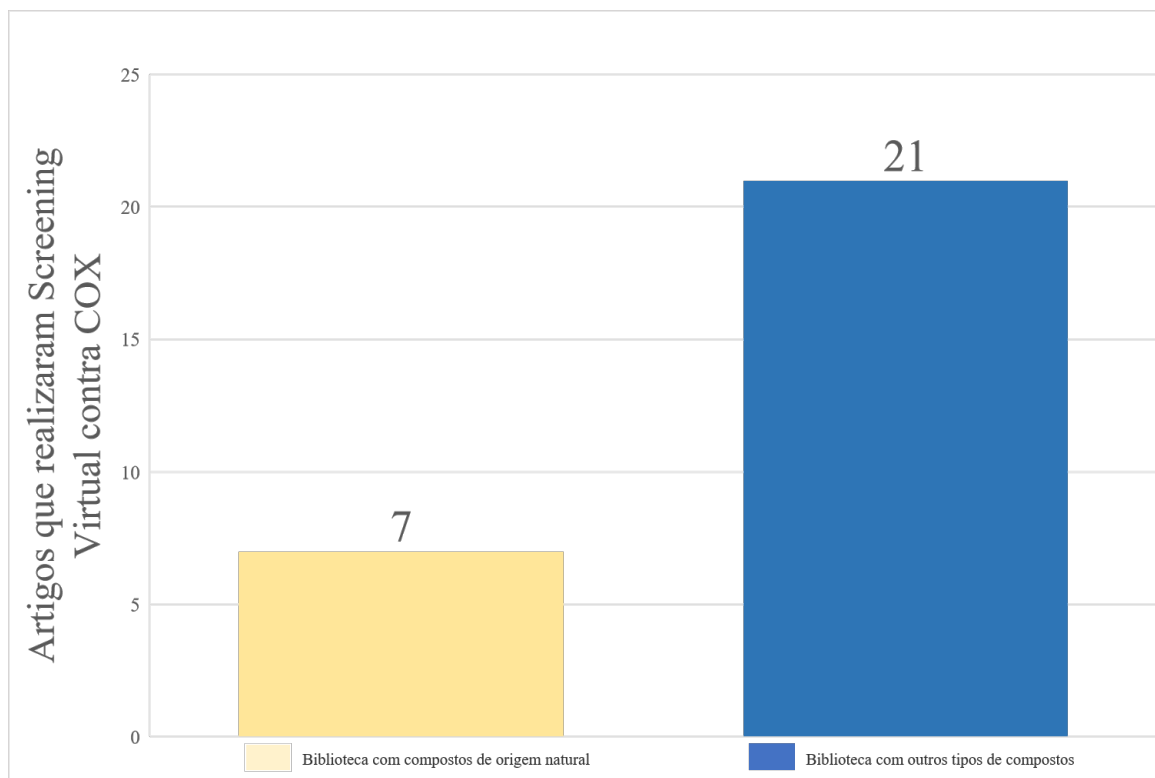


Figura 2.10: Histograma de representação de artigos que realizaram Screening virtual contra COX (-1 e -2)

**Fonte :** Autoria Própria (2020).

<b>Proteína Modelada</b>	<b>Tipo de Biblioteca</b>	<b>Moléculas com potencial de inibição COX</b>	<b>Autor</b>
COX-1 e COX-2	1408 compostos com propriedades semelhantes a drogas favoráveis	a) ZINC72348892 e b) ZINC72295579	[50]
COX-2	360 Moléculas	a) SB2	[51]
COX-2	Banco de dados ZINC (2000 moléculas)	a) Z-964, b) Z-627 e c) Z-814	[52]
COX-2	Antiinflamatórios naturais, 412 compostos de líquens (algas)	a) Ácido baeomicésico, b) ácido difractaico, c) ácido norsolorínico e d) compostos de norvicanicina	[53]
COX-2	Compostos bioativos flavonóides	a) kaempferitrina, b) afzelina e c) rutina	[54]
COX-2	12.084 ligantes de diferentes bibliotecas	a) ZINC00003942823	[55]
COX-2	Banco de dados ZINC (18 milhões de pequenas moléculas)	a) ZINC40484701	[56]
COX-2	54 Compostos	a) ZINC40484701	[57]
COX-2	Conjunto de dados projetado de bases de cinamaldeído de Schiff.	a) V2A44, b) V2A55, c) V2A76, d) V2A82, e) V2A119, f) V2A141 e g) V2A142	[58]
COX-1	Banco de dados DrugBank	DB06964 e DB08392	[59]
COX-2	Biblioteca de produtos naturais	a) Osthole, b) Kavain e c) Psoralen	[60]
COX-1 e COX-2	Biblioteca de 300 derivados de pirazol-chalcona	a) 2a11 (COX-2), b) 2a23(COX-2) e c) 2a23(COX-1)	[61]
COX-2	Compostos de apigenina	Apigenin	[62]
COX-2	Inibidores sintéticos e naturais do timo	Flavonóide natural inibidor (clorogênico)	[63]

COX-2	Compostos de ácido benzílico sintetizados	Ácido 2-cloro-3 nitro-4-metoxi benzílico; Ácido 4,4 -dibromo benzílico; derivado de ácido benzílico	[64]
COX-2	52 Compostos naturais principais do banco de dados UNPD	UNPD100208	[65]
COX-2	Banco de dados ZINC	a) ZINC-1130464, b) ZINC-3181760, c) ZINC-33402495	[66]
COX-2	Derivados de fenilquinazolina	Novelas de fenilquinazolina (4a-h)	[67]
COX-1 e COX-2	150 análogos com diversidade estrutural	58 compostos	[68]
COX-2	Derivados de xantona	Todos os derivados de 3,6-bis (3'-substituído com propoxi) xantona	[69]
COX-1 e COX-2	Compostos ativos de <i>Mimosa pudica</i> Linn.	Vitexin	[70]
COX-1 e COX-2	Projeto de Biblioteca Combinatória Virtual com 15.629 compostos	2-((4,6-Diphenyl-1,4-dihydropyrimidin-2-yl)thio)-N-hydroxyacetamide	[71]
COX-1 e COX-2	Banco de dados de zinco contendo 2000000 compostos	Zu-4280011	[72]
COX-1 e COX-2	Grupo de imidas cíclicas (1-13)	5-Nitro-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isoindoline-1,3-dione	[73]

COX-2	Novos derivados de arilhidrazona e uma série de 1,5-difenil pirazol foram projetados e sintetizados a partir de 1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona 1.	a) 1-(4-Chlorophenyl)-2-(2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)hydrazono)-4,4,4-trifluorobutane-1,3-dione e b) 2-((5-(4-Chlorophenyl)-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)methylene)cyclopentanone	[74]
COX-1 e COX-2	Compostos anticâncer potentes	-	[75]
COX-2	773 inibidores de COX-2	-	[76]

Tabela 2.1: Revisão bibliográfica de artigos que realizaram Screening virtual contra COX (-1 e -2).

**Fonte: Autoria Própria (2020).**

## Capítulo 3

# Cogumelos, propriedades medicinais e biblioteca de compostos de baixo peso molecular (LMW)



### 3.1 Cogumelos

Os fungos, são organismos eucarióticos que incluem: leveduras, bolores e cogumelos. Desenvolvem-se como filamentos microscópicos e crescem alongando suas estruturas denominadas hifas, vivendo em matéria morta no solo ou animais vivos, plantas ou outros fungos [77].

O termo cogumelo pode ter vindo do latim, da palavra "*mucus*" (Slime) [78]. Cogumelos são fungos e alimentos biologicamente distintos dos derivados de plantas e animais, apresentando um perfil nutricional único [79]. Sua denominação de cogumelo, não é uma característica taxonômica [80]. De acordo com Chang (1992), cogumelos são: "um fungo macro com corpos frutíferos distintos que podem ser hipógenos ou epígeos, grandes o suficiente para serem vistos a olho nu e para serem colhidos com as mãos".

Taxonomicamente, pertencem aos filos superiores Ascomycota ou Basidiomycota e apresentam uma morfologia característica (Figura 3.1), constituindo cerca 140.000 espécies na Terra, conhecendo-se apenas 10% deste total e estima-se que existam cerca de 7000 espécies de cogumelos desconhecidos que poderão ter benefícios humanos [82].

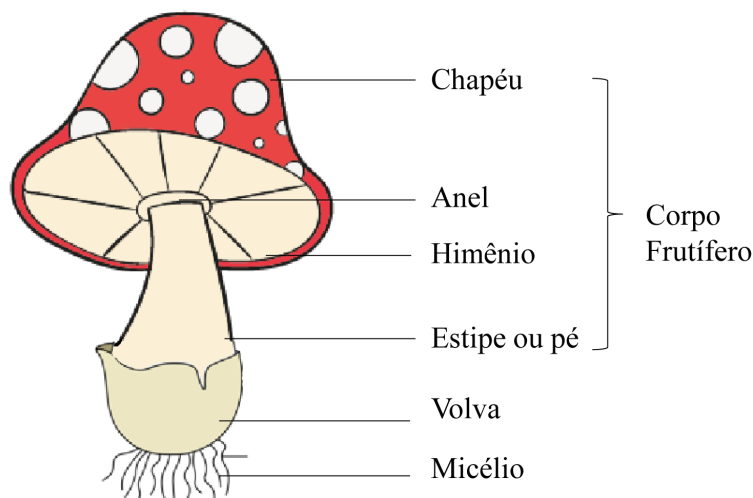


Figura 3.1: Representação morfológica do cogumelo.

**Fonte :** Autoria Própria (2020).

O papel dos cogumelos na dieta e na saúde foi documentado ao longo da história humana. As primeiras civilizações grega, egípcia, romana, chinesa e mexicana valorizavam

os cogumelos como iguarias culinárias e como remédio [77].

Seu consumo é uma tradição global e vem ganhando cada vez mais popularidade [83], valorização de mercado e, conseqüentemente a sua procura, como está representado na figura 3.2, sobre a produção mundial de cogumelos [84].

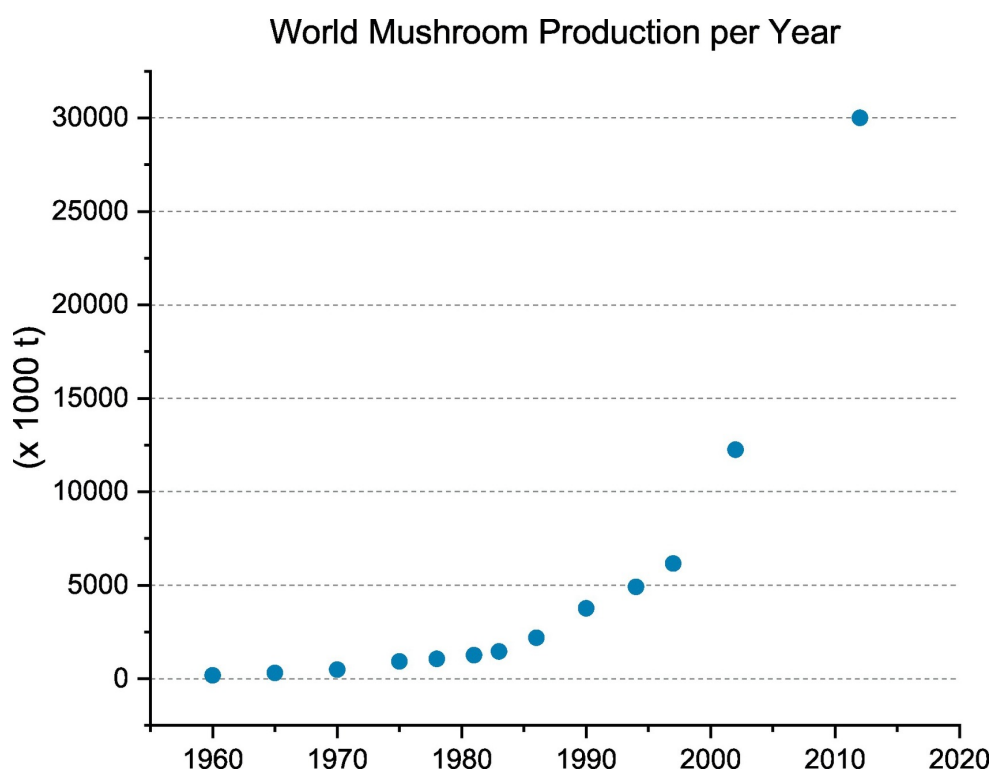


Figura 3.2: Produção (tonelada) mundial de 1960 a 2012 (tonelada)

**Fonte :** Sandargo et al. (2019).

De acordo com Chaturvedi (2018), além das suas características sensoriais e propriedades medicinais, são boa fonte nutracêutica, apresentando valores agradáveis de proteínas, carboidratos e fibras como representado na tabela 3.1 a seguir, bem como aminoácidos, minerais e ácidos graxos insaturados essenciais que são fundamentais para o funcionamento do corpo.

CAPÍTULO 3. COGUMELOS, PROPRIEDADES MEDICINAIS E BIBLIOTECA DE COMPOSTOS DE BAIXO PESO MOLECULAR (LMW)

<b>Cogumelos</b>	<b>Proteína (g/100g)</b>	<b>Carboidrato (g/100g)</b>	<b>Lípido (g/100g)</b>	<b>Fibra (g/100g)</b>
<i>Pleurotus</i>	17-42	37-48	0,5-5	24-31
<i>Ganoderma</i>	13,3	82,3	3,0	-
<i>Agaricus</i>	56,3	37,5	2,7	-
<i>Tricoloma</i>	18,1-30,5	31,1-52,3	2-6,6	30,1
<i>Phellinus</i>	6,11-10,9	75,04-8382	0,96-15,86	-
<i>Sacordona</i>	12	64,6	2,8	5,1
<i>Grifola</i>	21,1	58,8	3,1	10,1
<i>Clitocibeno</i>	8,11-12,18	64,47-77,12	1,14 -2,04	-
<i>Hericiium</i>	22,3	57,0	3,5	7,8
<i>Auricularia</i>	7,2	88,6	1,7	-
<i>Lentinus</i>	26,3	65,1	2,3	-
<i>Cordyceps</i>	21,9	24,2	8,2	-
<i>FLammulina</i>	3,9-17,8	86-70,8	1,8-2,9	-
<i>Hypsizygus</i>	19,6 -21,0	65-68,5	4,0-5,6	-
<i>Tremella</i>	4,6	94,8	0,2	1,4

Tabela 3.1: Valor nutracêutico de cogumelos comestíveis

**Fonte :** Chaturvedi et al., 2018.

Apenas 10% dos cogumelos no mundo foram explorados e sua importância vem ganhando destaque nas indústrias alimentícias e farmacêuticas [86].

Biocientistas e Químicos, estes fungos são grandes matrizes com diversos e únicos metabólitos secundários bioativos, com propriedades terapêuticas para diversas doenças. Já para o público, as espécies comestíveis constituem uma boa fonte alimentar nutricional e sensorial [83][77].

De acordo com Ferreira 2010 (2010), a utilização de cogumelos, como matriz de compostos bioativos é uma alternativa ao invés da utilização de plantas, em decorrência ao seu rápido tempo de desenvolvimento (corpo de frutificação e micélio) e a possibilidade de manipulação adequada de culturas para produzir maiores quantidades de produtos ativos.

## 3.2 Propriedades e atividades medicinais

Os cogumelos são uma fonte de compostos bioativos, que conseguem se desenvolver em ambientes competitivos (úmido e escuro) e protegendo-se de ataques de micróbios a partir de suas próprias substâncias protetoras [1].

Estudos e utilizações das propriedades medicinais dos cogumelos tem expandido nas últimas duas décadas, junto com seu consumo que vem crescendo significativamente em todo o mundo devido aos seus benefícios como alimento funcional e seus compostos bioativos que oferecem enormes impactos à saúde humana [87][88][89][90][1].

Cogumelos de diversos gêneros, incluindo: *Auricularia*, *Flammulina*, *Ganoderma*, *Grifola*, *Hericium*, *Lentinus* (*Lentinula*), *Pleurotus*, *Trametes* (*Coriolus*), *Schizophyllum* e *Tremella* demonstraram apresentar potencial medicinal e entre as espécies mais consumidas e produzidas temos o *Agaricus bisporus* (cogumelo-botão), a *Lentinula edodes* (shiitake) e o *Pleurotus ostreatus* (shimeji) [91][1].

Na medicina oriental tradicional, a maioria dos fármacos de cogumelos medicinais tem efeitos benéficos à saúde sem efeitos colaterais negativos conhecidos, podem ser usados moderadamente e apresentam potencial de produtos farmacêuticos poderosos [1].

Acredita-se que os cogumelos medicinais possuam aproximadamente 130 funções medicinais, incluindo efeitos antitumorais, imunomoduladores, antioxidantes, cardiovasculares, anti-hipercolesterolêmicos, antivirais, antibacterianos, antiparasitários, antifúngicos, desintoxicantes, hepatoprotetores e antidiabéticos [92], antiobesidade, antienvhecimento, entre outros [85]. Tanto compostos de alto peso molecular ("High Molecular Weight Mushroom - HMW"), como compostos de baixo peso molecular ("Low Molecular Weight - LMW") são uma fonte vasta e pouco explorada de novos produtos farmacêuticos poderosos, tendo influência em processos inflamatórios e até tumorais (figura 3.3). Carboidratos apresentam potencial de influência nos estágios de promoção e progressão de câncer e outras substâncias também apresentam propriedades na modulação do sistema imunológico humano[1][80][83].

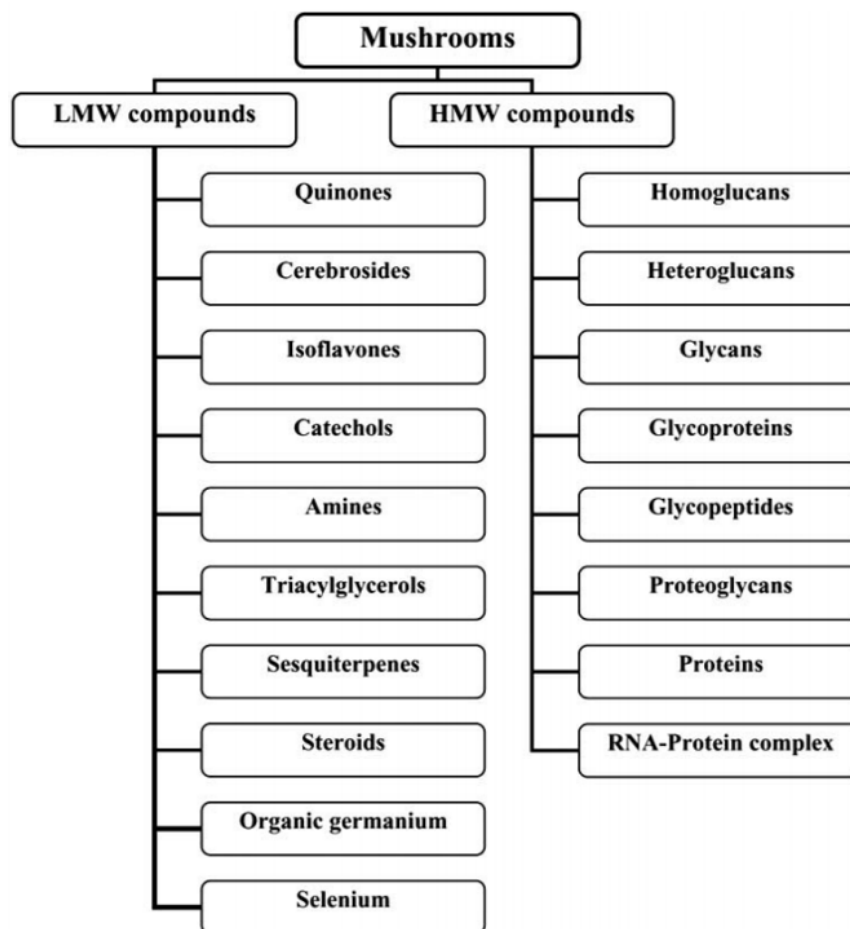


Figura 3.3: Compostos de baixo peso molecular (LMW) e alto peso molecular (HMW) com potencial antitumoral encontrados em cogumelos.) proteína proveniente de *Laetiporus sulphureus*.

Fonte : Ferreira et al., 2010.

### Compostos de Alto peso molecular - "HMW"

Compostos "HMW", por exemplo homo e heteropolissacarídeos, glicoproteínas, glicopeptídeos, proteínas, complexos de proteínas de RNA, como representado na figura 3.3, são conhecidos pelas suas propriedades terapêuticas [1].

Polissacarídeos, como os glucanos, pertencem a produtos naturais úteis na prevenção de doenças e mediadores nas reações de defesas contra infecções [93]. Complexos

de polissacarídeo-proteína no extrato de cogumelo também apresentam desempenho terapêutico no organismo humano, possuindo atividade antidiabética, anticancerígeno, anti-obesidade, imunomoduladora, hipocolesterolemia, hepatoprotetora e antienvhecimento [90]. O Shiitake (*Lentinula edodes* (Berk.) Pegler) apresenta um polissacarídeo de alto peso molecular (HWM) denominado lentinano (figura 3.4) que consiste, em uma estrutura D- glucana por ligações do tipo  $\beta$  (1-3) com duas cadeias laterais de glicose ligadas por ligações do tipo  $\beta$  (1-6) a cada cinco resíduos de glicose tendo um peso molecular superior a 400.000 Da, há evidências que seu consumo promove um sistema imunológico saudável e injeções intravenosas de lentinano podem estimular o sistema imunológico, essa estimulação tem sido usada para tratar várias formas de câncer e AIDS [94].

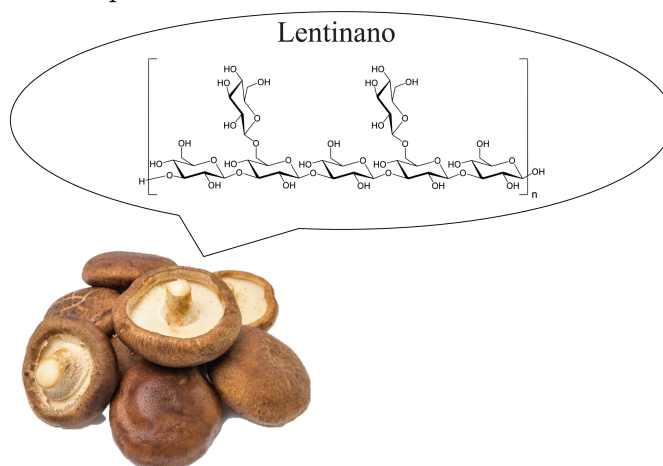
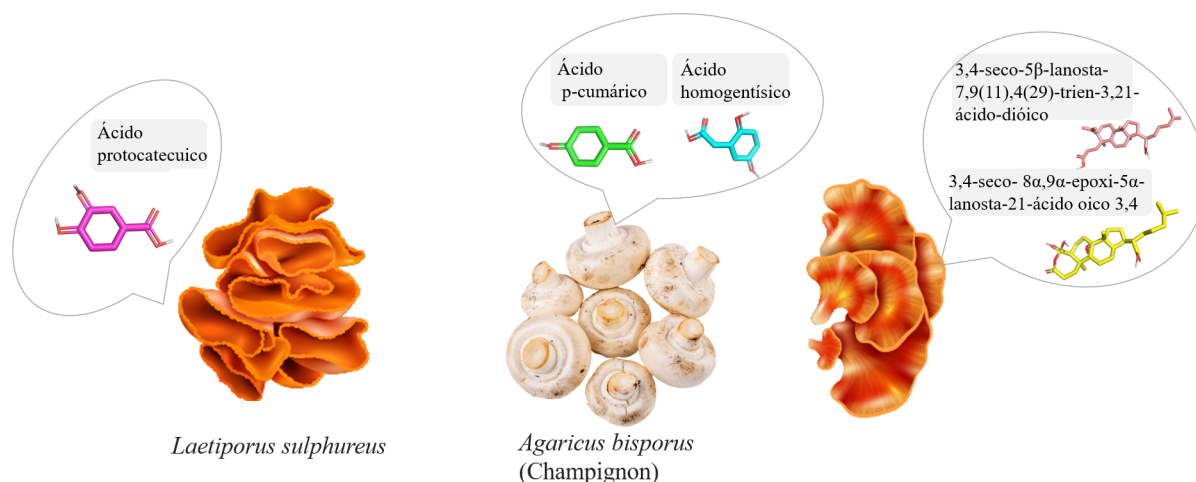


Figura 3.4: Lentinano, polissacarídeo proveniente de (*Lentinula edodes* (Berk.) Pegler).

Fonte : Autoria própria (2020).

### Compostos de baixo peso molecular - "LMW"

As substâncias orgânicas "LMW" tais como, quinonas; cerebrosídeos; isoflavonas; catecóis; aminas e triacilgliceróis, apresentam atividades antitumorais e imunoestimulantes [1]. Estes compostos são derivados do metabolismo secundário e derivados de intermediários do metabolismo primário, podendo ser classificados a partir do tipo de via de biossíntese: (1) derivadas de aminoácidos, (2) via do xiquimato para biossíntese de aminoácidos aromáticos, (3) via do acetato-malonato da acetil coenzima A, (4) via do ácido mevalônico da acetil coenzima A, e (5) polissacarídeos e peptidopolissacarídeos. As vias (3) e (4) são as mais envolvidas na produção dos LMW [95].



**Legenda :** Representação de alguns cogumelos e seus compostos bioativos de baixo peso molecular ("LMW").

**Fonte :** Autoria Própria (2020).

### 3.2.1 Atividade Antioxidante

Foi relatado que muitos cogumelos possuem propriedades antioxidantes, permitindo neutralizar os radicais livres, possuindo componentes antioxidantes, tais como: compostos fenólicos, polissacarídeos, ácidos orgânicos, tocoferóis, carotenóides, flavonóides, folatos, entre outros... Estes compostos podem neutralizar os radicais livres que estão envolvidos em processos de envelhecimento, doenças degenerativas como câncer, doenças cardiovasculares, catarata, declínio do sistema imunológico, doenças hepáticas, diabetes mellitus, inflamação, insuficiência renal, disfunção cerebral e estresse, entre outros [78].

### 3.2.2 Atividade Antitumoral

Os cogumelos são uma fonte de compostos moduladores do crescimento de células tumorais. Estudos científicos e médicos no Japão, China, Coréia e Estados Unidos já demonstraram a importância das propriedades antitumorais de compostos extraídos de

cogumelos para a prevenção e tratamento de cancro. Cerca de 650 espécies de Basidiomicetos superiores possuem atividade antitumoral [95] e modulação de células tumorais [1].

Ainda que o mecanismo das atividades antitumorais não seja completamente assimilado, a estimulação e a modulação são presentes. Polissacarídeos e metabólitos secundários de baixo peso molecular (LMW) são importantes devido às suas propriedades antitumorais e imunoestimulantes [92], estando envolvidas na modulação de processos celulares como a apoptose, angiogênese, metastização, regulação do ciclo celular e cascatas de transdução de sinal [95].

### **3.2.3 Atividade antiviral**

As infecções virais estão entre as doenças mais comuns e extratos, compostos de baixo peso molecular, polissacarídeos ou outras moléculas, provenientes de cogumelos apresentam propriedades terapêuticas antivirais [96][97].

A tabela 3.2 a seguir, mostra alguns cogumelos e suas atividades antivirais de acordo com [85], [98], [97] e [99].

CAPÍTULO 3. COGUMELOS, PROPRIEDADES MEDICINAIS E BIBLIOTECA DE COMPOSTOS DE BAIXO PESO MOLECULAR (LMW)

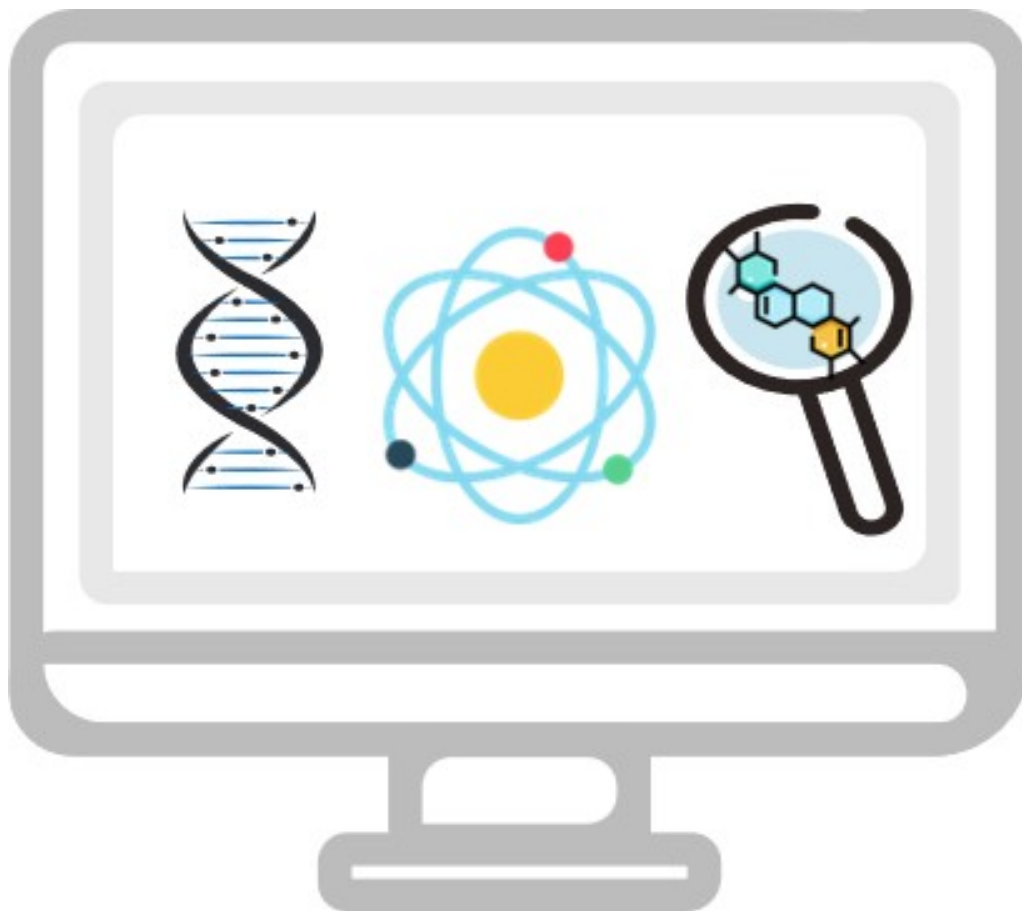
<b>Cogumelo</b>	<b>Tipo de extrato, composto ou macromolécula</b>	<b>Atividade antiviral</b>	<b>Referência</b>
<i>Agaricus brasiliensis</i>	Extratos aquosos e etanólicos de polissacarídeo do corpo de frutificação	Poliovírus tipo 1 em células Hep-2	CHATURVEDI, Vivek Kumar <i>et al.</i> , 2018
<i>Pleurotus citrinopileatus</i>	Lectina	Contra o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1)	
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Extrato dos corpos de frutificação	Inibição da transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana-1, tradução em reticulócito lisado de coelho e clivagem do RNA de transferência	
<i>Grifola frondosa</i>	Extrato de corpos de frutificação	Anti-HSV-1	GU, Chang-Qing <i>et al.</i> , 2007
<i>Ganoderma lucidum</i>	Ganoderiol F	Contra o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1)	LINDEQUIST, Ulrike; NIEDERMEYER, Timo HJ; JÜLICH, Wolf-Dieter, 2005
	Ganodermanontriol		
<i>G. pfeifferi</i>	Ácido ganodérico B		
	Ganodermadiol		
	Lucidadiol		
	Ácido aplanoxídico G	Possuem atividade antiviral <i>in vitro</i> contra o vírus influenza tipo A	
<i>Kuehneromyces mutabilis</i>	Extratos miceliais	Atividade antiviral <i>in vitro</i> contra os vírus influenza tipo A e B	
<i>Inonotus hispidus</i>	Peróxido de ergosterol	Atividade antiviral	
	Hispólon	Vírus influenza tipo A e B.	
	Hispidina		

Tabela 3.2: Representação de alguns cogumelos e suas propriedades antivirais

Fonte : CHATURVEDI, Vivek Kumar *et al.* 2018 (2020).

## Capítulo 4

# Bioinformática, suas ferramentas e desenvolvimento de Fármacos



## 4.1 Bioinformática

Desde 1980, houve um grande crescimento das ferramentas de bioinformática, possibilitando lidar com os desafios da integração dos diferentes software de bioinformática. Após o início do projeto do genoma humano e o surgimento do sequenciamento de genes, uma grande quantidade de dados foram obtidos, havendo a necessidade de os armazenar, gerenciar, analisar e interpretar. Estas ferramentas são baseadas em diferentes abordagens algorítmicas e variam de linha de comando a aplicativos avançados de desktop. Estes recursos são desenvolvidos, para auxiliar na predição da estrutura tridimensional e modelação de proteínas, RNA, DNA e no estudo de interações biomoleculares entre outras possíveis análises bioinformáticas [100].

A evolução da Bioinformática fez crescer exponencialmente a quantidade de dados biológicos disponíveis para a realização de muitos estudos anteriormente impossíveis. Especificamente a disponibilidade da estrutura experimental tridimensional (3D) de muitas proteínas tem permitido um estudo a nível molecular do mecanismo de inibição de pequenos compostos contra proteínas alvo conhecidas. A quantidade de estruturas 3D de proteínas disponíveis em 2020 na Protein Data Bank (PDB) é neste momento 170172 e cresce continuamente como representado na figura 4.1. Este aumento relaciona-se com o aumento da facilidade em obter estas estruturas pelas técnicas experimentais utilizadas; , especialmente a técnica de cristalografia de raio-X que foi utilizada para a obtenção de mais de 90% das estruturas; , mas também a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), responsável por cerca de 9%, e a microscopia eletrónica, responsável por 1% das estruturas [101].

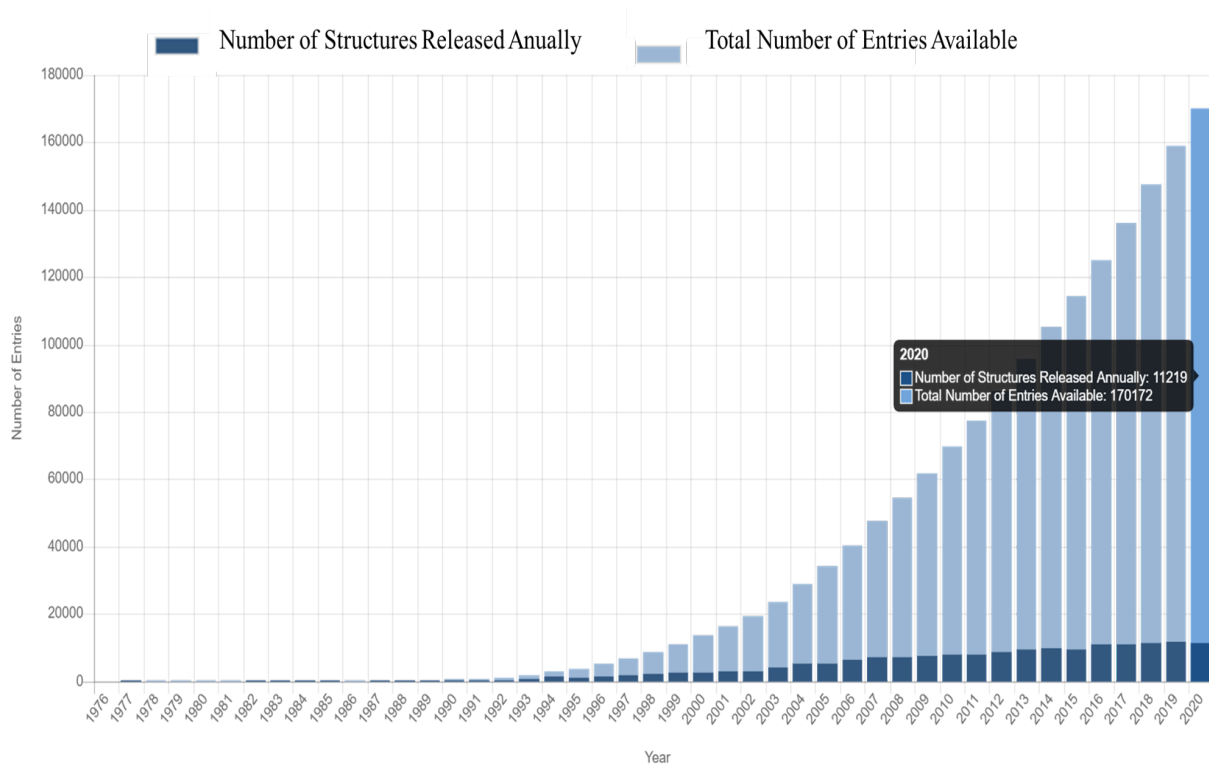


Figura 4.1: Estatísticas do PDB: crescimento geral de estruturas liberadas por ano

Fonte : <https://www.rcsb.org/stats/growth/growth-released-structures>.

## 4.2 Bioinformática para o desenvolvimento de fármacos

Sabe-se que desenvolvimento de fármacos, é um desafio demorado além de caro e para que o fármaco chegue no mercado, é necessário passar por testes rigorosos para obter a aprovação do FDA (Food and Drug Administration) [102][103]. Estima-se que o custo de desenvolvimento é de aproximadamente 1,8 bilhões de dólares e leve aproximadamente 13 anos. Durante as etapas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) pode ocorrer falhas, em particular, durante os estágios posteriores de desenvolvimento: falta de eficácia clínica (30%), toxicidades inesperadas (>20%) e dificuldades na inserção no mercado comercial (>20%) [104]. A Figura 4.2, representa as etapas de desenvolvimento de um medicamento, divididas em três fases: I) Descoberta: Identificação e otimização de moléculas com objetivo de atingir e validar um alvo molecular, desde o estabelecimento da sua

relevância no processo fisiopatológico à capacidade do impacto de sua modulação seletiva (Proteínas, DNA ou RNA) II) Clínica: Análise do potencial do medicamento, toxicidades inesperadas e segurança do medicamento e III) Pós-lançamento: Etapa de monitorização [105][104] .

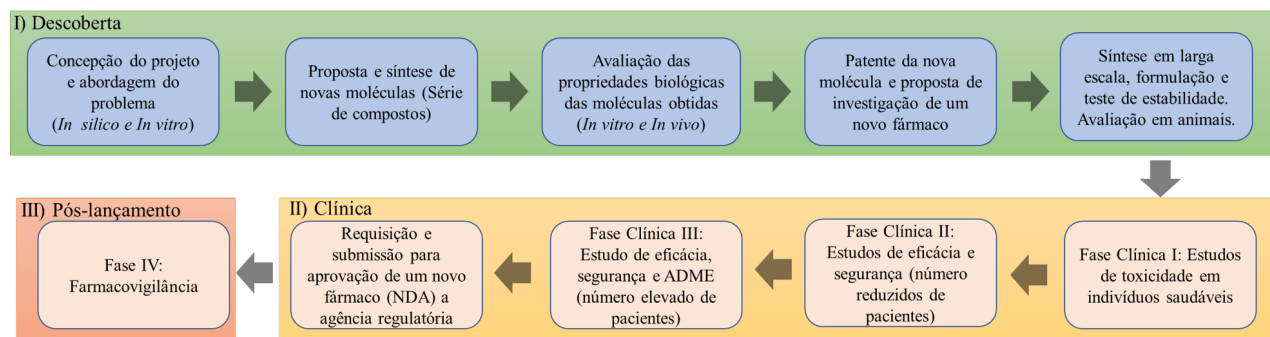


Figura 4.2: Etapas envolvidas no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (ADME - absorção, distribuição, metabolismo e excreção); (NDA - solicitação para um novo fármaco, do inglês "new drug application").

**Fonte :** Adaptado de Wooler *et al.*, (2017) e Guido (2010).

As moléculas bioativas, podem ser identificadas a partir de triagens reais (biológicas ou bioquímicas) ou virtuais (computacionais) e posteriormente as propriedades biológicas devem ser determinadas experimentalmente. Nas fases iniciais do planejamento, estas moléculas são identificadas e otimizadas para atender propriedades farmacodinâmicas (potência, afinidade, seletividade, entre outros...) e farmacocinéticas (absorção, metabolismo e biodisponibilidade), tornando-se compostos de interesse que apresentam potencial para se tornarem candidatos de um novo medicamento [105].

Dessa forma, o design de fármacos com a assistência de recursos computacionais é de grande valia para aumentar a velocidade, do seu desenvolvimento e diminuir a taxa de falha [103].

De uma forma geral, métodos *in silico* tem melhorado a produtividade de P&D tanto no meio acadêmico quanto no setor privado, se forem integrados de maneira racional com abordagens experimentais [106].

### 4.3 Docking Molecular

Interações intermoleculares entre proteínas e pequenas ligantes desempenham papéis essenciais em vários processos vitais incluindo catálise enzimática, expressão gênica e regulação das vias metabólicas. Compreender essas interações é, portanto, crítico para produtos farmacêuticos e funcionais indústrias de alimentos, particularmente no processo de descoberta de fármacos [1].

O planejamento de fármacos baseado em estrutura computacional iniciou-se ao em meados dos anos 80. Após as primeiras estruturas terem sido obtidas por cristalografia de raio-X, foi percebido que o design racional de fármacos simularia o processo que a natureza leva ao acoplar ligantes a alvos proteicos, porém estes esforços foram limitados devido à não existência de estruturas experimentais, escassez em métodos computacionais e capacidade de processamento [107].

Nas últimas décadas, esta técnica tem sido empregada como uma técnica rápida e econômica para prever o modo de ligação de compostos ativos conhecidos, rastrear bibliotecas para reduzir custos, acelerar o processo de descoberta de fármacos e identificar compostos promissores [108].

O docking molecular é uma ferramenta que prevê como um ligante interage com um receptor [109]. O tipo do Docking, pode ser classificado de acordo com a molécula a ser estudada (proteína, DNA ou Ligando), podendo assim ser então:

- **Proteína-Ligando:** Buscar a melhor orientação e posição de um determinado composto químico (ligante) e um alvo terapêutico (macromolécula), normalmente uma proteína alvo, tentando prever computacionalmente a interação entre duas moléculas e a melhor geometria de encaixe [110].
- **Proteína-Proteína:** Em que se estudam potenciais interações entre diferentes proteínas [111].
- **Proteína-DNA:** Em que se estuda a forma como actuam proteínas que interagem com o DNA [111]

### 4.3.1 Docking Proteína-ligando

O tipo utilizado no presente trabalho é o Docking proteína-ligando como representado na Figura 4.3, na qual está representando o processo realizado neste tipo de acoplamento, com o objetivo de tentar prever a interação entre uma determinada proteína, neste estudo a COX-2 (PDB: 5IKR) e um determinado ligando (neste caso os compostos da biblioteca LMW 2.0), permitindo assim tentar prever qual o compostos com maior potencial de inibição da COX-2 [112].

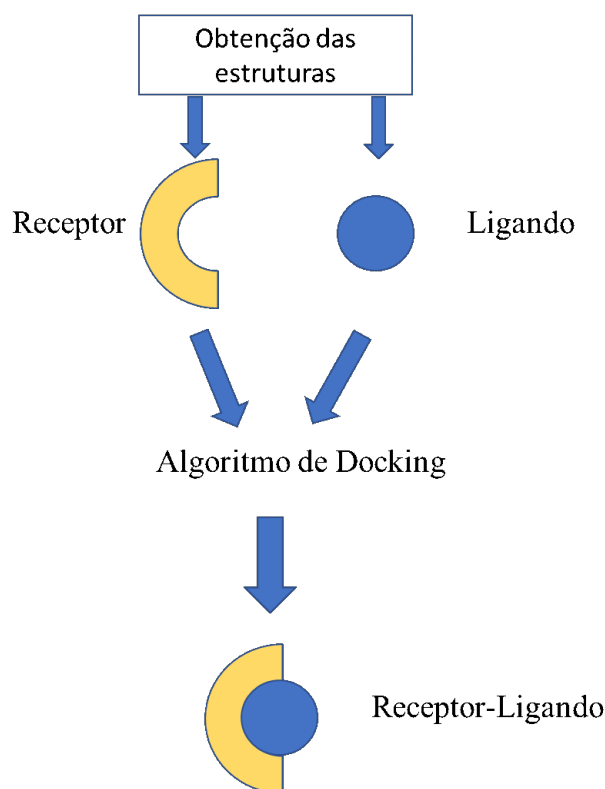


Figura 4.3: Representação do processo de Docking Proteína-Ligando

**Fonte :** Adaptado de Armelin 2010.

Estes estudos de proteína-ligando tentam prever a melhor geometria de conformação e quais forças de ligação em acção, como: pontes de hidrogénio, interacções de van der Waals ou interacções electrostáticas [114]. Esta metodologia atrai cada vez mais interesse, principalmente por parte da indústria farmacêutica, pois é muito mais barata e rápida quando comparada com os ensaios experimentais para realizar o mesmo tipo estudo. No entanto, é importante ter a noção de que os estudos de Docking não substituem

os ensaios experimentais, antes complementam-se na descoberta de novos fármacos [115].

## 4.4 Softwares para Docking Molecular (Proteína-ligando): VINA e AutoDock

Nas últimas décadas, diversos softwares foram desenvolvidos, dentre eles estão: AutoDock, AutoDock VINA, DockThor, GOLD, FlexX e Molegro Virtual Docker, entre outros [108]. No presente trabalho, foram utilizados os programas: Autodock [114] e AutoDock Vina [116].

Em estudos de Docking devem ser equilibradas duas exigências, o estudo deve ser o mais robusto e preciso possível, mas deve ser realizado num tempo de processamento computacional razoável. O procedimento ideal deverá encontrar o mínimo global de energia de interação entre o ligando e a proteína em estudo, explorando todos os graus de liberdade disponíveis para o sistema. Porém estes trabalhos também devem correr nos recursos computacionais normalmente existentes num laboratório de modelação molecular [116].

- **VINA:** Buscar a melhor orientação e posição de um determinado composto químico (ligante) e um alvo terapêutico (macromolécula), tentando prever computacionalmente a interação entre duas moléculas e a melhor geometria de encaixe [110]. O software VINA tem demonstrado um nível de acerto elevado, em linha com outras ferramentas de Docking comerciais, com tempos de processamento bastante baixos, fazendo do VINA uma escolha lógica para este tipo de trabalhos em instituições acadêmicas [116]. O algoritmo de Docking do VINA funciona criando uma população de conformações espaciais ao acaso do composto que vai ligar a proteína. Em seguida cada conformação é avaliada segundo uma função de “Scoring”. Esta função avalia as conformações calculando o parâmetro  $\Delta G_{\text{prev}}$  (energia livre de ligação prevista), isto é, avalia a energia prevista da interação entre o ligando e a proteína. Desta forma, quanto mais baixo for o valor de  $\Delta G_{\text{prev}}$  mais potente será a inibição prevista para o composto em questão [117]. Após avaliar todas as conformações da população, o VINA escolhe a conformação com menor valor de  $\Delta G_{\text{prev}}$ . Esta conformação é agora utilizada para criar mais uma população de conformações, que

volta a ser avaliada pela função de "scoring". Este processo pode ser repetido milhares de vezes, até que eventualmente o composto atinge valores de  $\Delta G_{\text{prev}}$  estáveis, indicando assim que provavelmente encontrou a conformação de ligação mais estável (com  $\Delta G_{\text{prev}}$  mais baixo).

- **AutoDock:** O programa AutoDock foi desenvolvido e aprimorado na década de 1990, tem sido amplamente utilizado em simulações de receptor-ligante. As posições de ligação adequadas são encontradas combinando uma avaliação rápida de energia através de redes pré-calculadas de potenciais de afinidade com o algoritmo genético Lamarckiano. Estudos de cross-docking utilizando o AutoDock têm-se revelado superior, quando comparado com outros softwares DOCK, FlexX e GOLD na previsão dos modos de ligação corretos que aparecem nas estruturas de raios-X de complexos de proteína-ligante. [114]

## 4.5 ADMET - Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade

Nos dias atuais, a utilização de recursos computacionais, tem auxiliado as etapas de P&D na descoberta de fármacos, possibilitando prever inconformidades globais [118].

Descobrir e desenvolver fármacos, consomem tempo além de recursos, um grande número de estruturas moleculares são avaliadas de acordo com parâmetros muito diversos, a fim de orientar na seleção de melhores moléculas com alta atividade biológica juntamente com baixa toxicidade [119]. Moléculas, apenas são úteis para tornar-se um fármacos se suas propriedades farmacocinéticas forem adequadas, dentre estas propriedades, incluem-se a absorção (A), distribuição (D), metabolismo (M), excreção (E) e toxicidade (T) ou ADMET. Estas propriedades, influenciam a eficácia clínica e a toxicidade dos fármacos, e são afetadas por muitos fatores, incluindo propriedades físico-químicas / moleculares do medicamento e interação com transportadores no organismo.

### 4.5.1 Previsão da absorção gastrointestinal e penetração no cérebro (BOILED-Egg)

Modelo preditivo BOILED-Egg, desenvolvido pelo grupo SIB (Instituto Suíço de Bioinformática), funciona calculando a lipofilicidade e polaridade de pequenas moléculas que possibilita a previsão de absorção gastrointestinal passiva e acesso cerebral de pequenas moléculas [118].

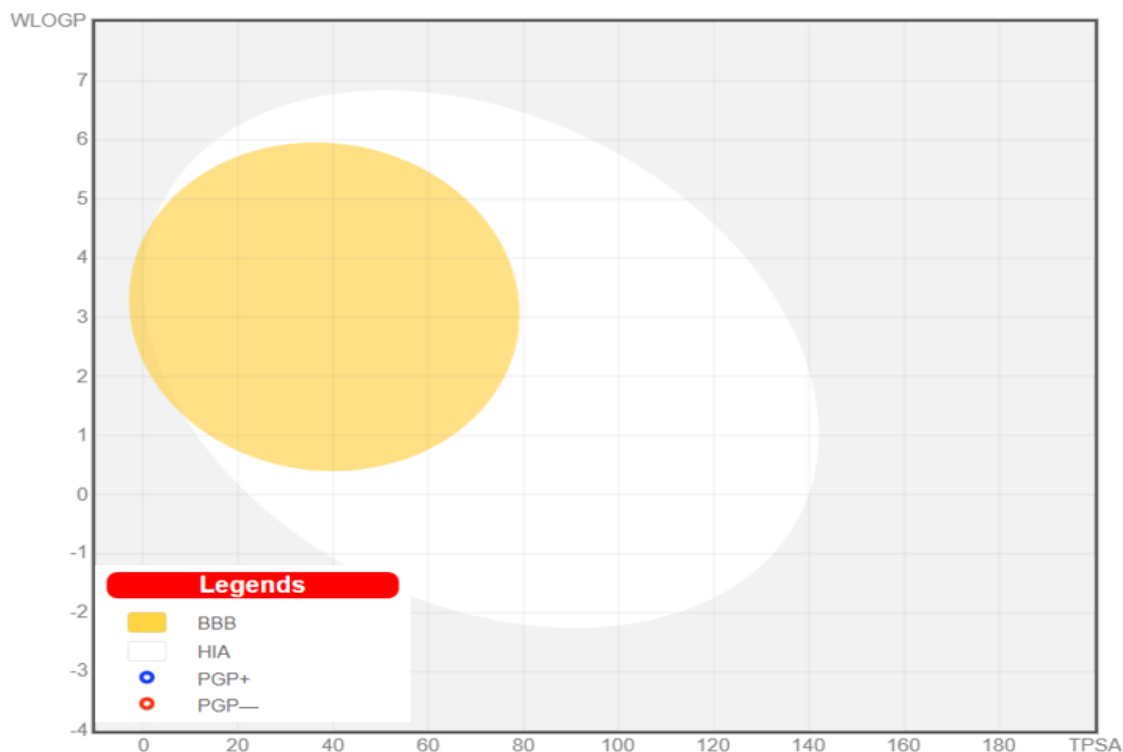


Tabela 4.1: Gráfico BOILED-EGG

Fonte : <http://www.swissadme.ch/index.php>.

### 4.5.2 Interações farmacológicas de substratos

Uma interação farmacológica ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro, podendo apresentar resultados tanto positivos (aumento da eficácia) como negativos (diminuição da eficácia, toxicidade ou idiosincrasia) [120].

Estudos com P-gp e CYP são de grande valia para avaliação da farmacocinética, devido a capacidade destas proteínas processarem sinergicamente moléculas de baixo peso molecular para melhorarem a proteção do tecido e organismo [118].

### **Interações fármacosas de substratos com glicoproteína-P (P-gp)**

A glicoproteína-P (P-gp) é uma proteína de 170 KDa e um dos transportadores ABC mais bem caracterizados. É constituído por dois domínios transmembranares (TMDs) e dois domínios de ligação de nucleotídeos citoplasmáticos (NBDs) [121].

A Pgp é expressa em muitas "barreiras" de membrana do corpo, incluindo a barreira hematoencefálica (BBB), o trato gastrointestinal, o rim, o fígado, o ovário, a placenta, o intestino delgado e o cólon, entre outros. Pertence a uma das maiores famílias de proteínas de membrana integral de múltiplos domínios que usam a energia da hidrólise de ATP para translocar moléculas através das membranas celulares. Por isso é conhecida por transportador de cassete de ligação de ATP (ABC)[121][122].

A P-gp medeia o efluxo de uma ampla gama de xenobióticos e compostos endógenos para fora das células, utilizando a hidrólise de ATP como fonte de energia para a translocação destes compostos, podendo influenciar a sua farmacocinética, eficácia, segurança e níveis no tecido [123]. No geral, podemos dizer que a P-gp é responsável por limitar a biodisponibilidade de vários fármacos após a ingestão oral de novas entidades moleculares (NMEs) que apresentam potencial de substratos P-gp, são importantes na descoberta e desenvolvimento de fármacos [123].

As propriedades moduladoras da P-gp na farmacocinética, eficácia e segurança, de muitos fármacos não relacionados quimicamente, em decorrência de sua expressão com funcionalidade protetora em relação a xenobióticos potencialmente tóxicos, faz com que seja importante estudar o efeito da P-gp na biodisponibilidade do potencial fármaco [121]. De acordo com Food and Drug Administration (FDA), a triagem para garantir compostos biotivos como substrato Pgp, é necessária durante o pipeline de descoberta de fármacos [124].

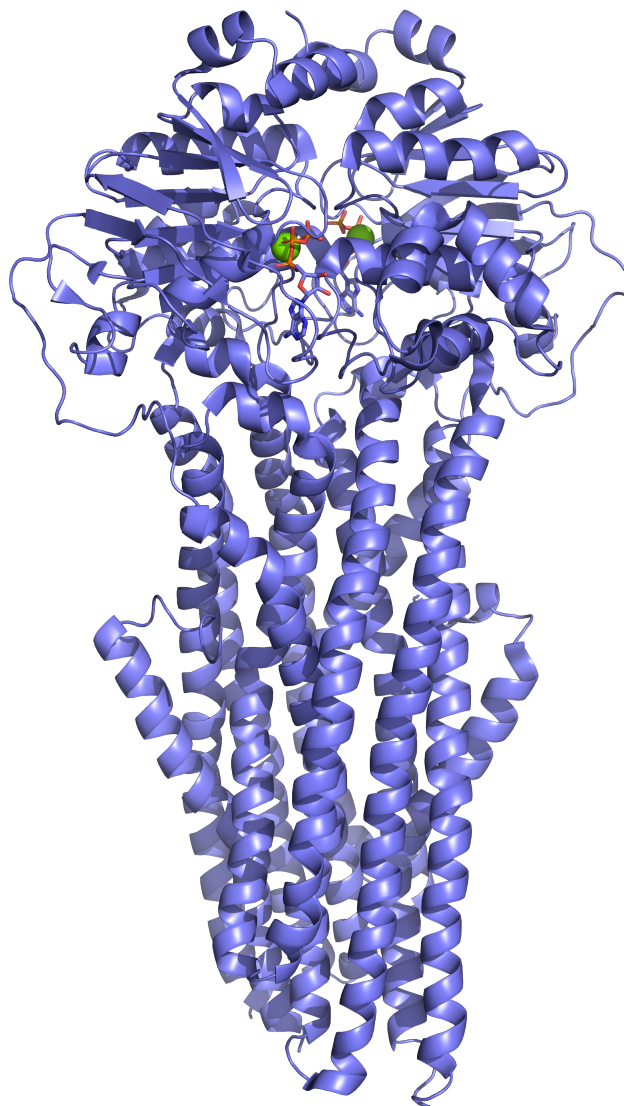


Figura 4.4: Estrutura molecular da glicoproteína P humana na conformação voltada para fora ligada ao ATP (PDB: 6COV).

**Fonte :** PDB (Protein Data Bank, 2020)

### Interações farmacológicas de substratos com CYP

As enzimas do citocromo P450 (CYP) são representantes da família das monooxigenases [125], nos mamíferos, estando ligadas às membranas do retículo endoplasmático e mitocôndria, onde são responsáveis pelo metabolismo oxidativo de muitos xenobióticos [126].

Estima-se que 50 a 90 (dependendo dos autores) dos fármacos são substrato de cinco isoformas principais (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) e a inibição dessas isoenzimas é certamente uma das principais causas de interações farmacológicas relacionadas à farmacocinética [118].



Figura 4.5: Estrutura (PDB: 5W0C) do citocromo microsomal humano P450 (CYP) humana, com destaque (amarelo) aos ligandos HEM e 9W6

**Fonte :** PDB (Protein Data Bank, 2020)

### Modelo de Radar de Biodisponibilidade

O radar de Biodisponibilidade é um Modelo preditivo, também desenvolvido pelo grupo SIB (Instituto Suíço de Bioinformática), que funciona avaliando a biodisponibilidade de acordo com uma rápida avaliação de semelhança com o medicamento, levando em consideração seis propriedades físico-químicas: lipofilicidade, tamanho, polaridade,

solubilidade, flexibilidade e saturação, como representa a Figura 4.6. Uma faixa físico-química em cada eixo é definida, em uma área rosa na qual o gráfico de radar da molécula tem que cair inteiramente para ser considerada como tendo propriedades desejáveis para um potencial fármaco [119].

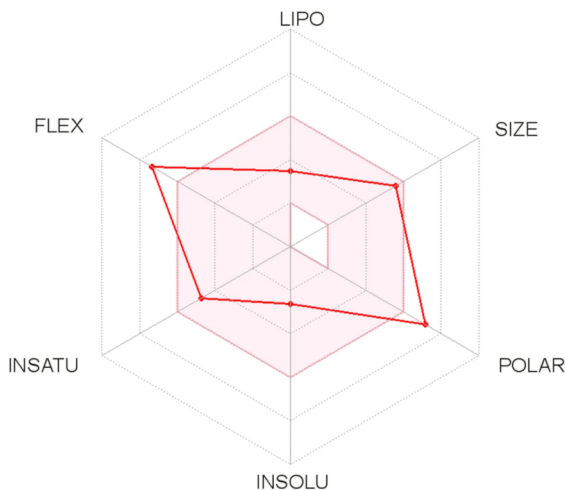


Figura 4.6: Exemplo: Radar de biodisponibilidade

**Fonte :** Daina, Michielin & Zoete, (2017)

## 4.6 Screening Virtual (VS)

Técnicas de triagem automatizada de alto rendimento (HTS - high throughput screening) e de triagem virtual (VS - virtual screening), são abordagens computacionais que tem sido usadas para identificar novas substâncias bioativas [127][128]. O Screening Virtual, é um método de modelação molecular usado para bibliotecas bancos de dados de compostos para identificar compostos com maior potencial de se ligar a uma proteína alvo. Como exemplo deste tipo de estudo e como ferramenta importante na descoberta de novos fármacos [109][129][130]. Como resposta à pandemia COVID-19, vários estudos *in silico* de triagem virtual e acoplamento molecular foram realizados, utilizando como banco de dados, moléculas com potencial de inibição, fármacos conhecidos, reaproveitamento de fármacos e produtos naturais pré-existent para identificação de substâncias bioativas [129][131], como o de Ferraz et al. (2020), com o trabalho intitulado "Ligand and structure-based virtual screening applied to the SARS-CoV-2 main protease: an in silico repurposing study" que utiliza VS para identificação de medicamentos reaproveitados para a doença

coronavírus-19, identificando compostos com potencial de inibição.

### 4.6.1 Bibliotecas virtuais de compostos químicos

Estudos de Screening Virtuais utilizam uma grande quantidade de compostos nos quais, podem ser organizados como bibliotecas virtuais. Como realizado por Froufe (2012) na construção da biblioteca de 40 compostos de baixo peso molecular de cogumelos (LMW 1.0) e Borges (2018) com sua expansão (LMW 2.0) com 115 compostos.

Estas bibliotecas podem variar tanto em quantidade de moléculas quanto conteúdo, apresentando dezenas a milhões de compostos, disponíveis publicamente ou comercialmente, como representa a tabela [133].

Livraria virtual	Quantidade de compostos	Disponibilidade para VS	Disponibilidade para testes experimentais	Comentários
DTP repository	140.000	Sim, acadêmica	Sim, disponível por solicitação	Compostos sintéticos e naturais
NCI Diversity Set II	1.364	Sim, acadêmica	Sim, disponível por solicitação	Sintético e natural, grupo químico representante > 250mg
ZINC	13.000.000	Sim, acadêmica	Sim, disponível para compra	Vários subconjuntos de acordo com a regra de Lipinski de 5
iResearch Library	95.000.000	Sim, comercial	Sim, disponível para compra	Amplo escopo. Fornece também ferramentas comerciais
GDB-11	26.400.000	Sim, acadêmica	Não	Compostos hipotéticos com até 11 átomos de C, O, N e F
GDB-13	977.468.314	Sim, acadêmica	Não	Compostos hipotéticos com até 11 átomos de C, O, N, S e Cl

Tabela 4.2: Enumeração da quantidade de pequenos compostos presentes em diferentes bibliotecas virtuais.

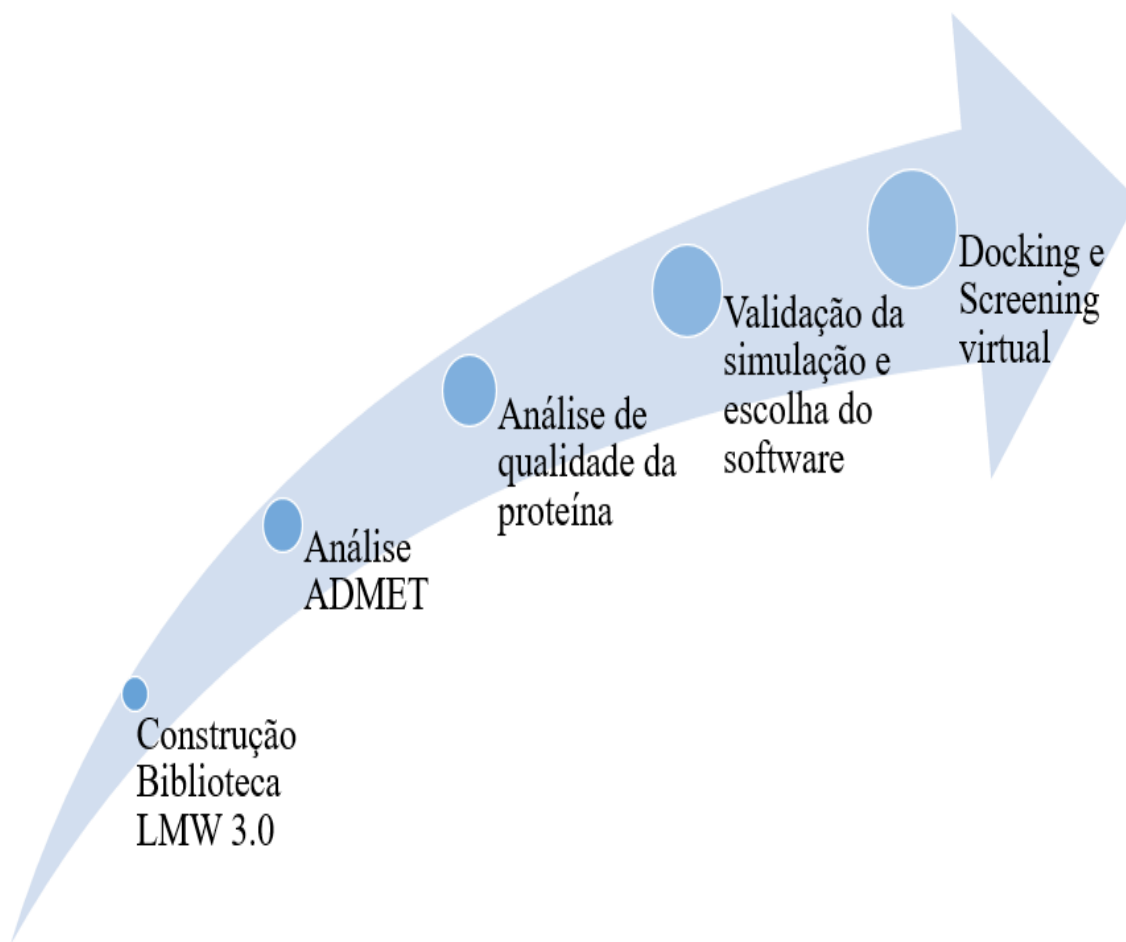
**Fonte :** Abreu (2011).

O uso de Docking molecular, para triagem com bibliotecas de compostos normalmente é assistido por um Screening virtual para automatizar o processo [109]. Este processo automatizado, pode ser realizado utilizando programas, como: PyRx, guaxinim, DOVIS, VSdocking, AUDocking LE, plug-ins Pymol e MOLA que possibilitam efetuar estudos Screening Virtual com AutoDock e AutoDock Vina [134][109]. No presente trabalho, foi utilizado o programa MOLA, desenvolvido por Abreu et al. (2010).

Dinâmica molecular Abordagem computacional compreendendo VS, docking molecular e simulação de dinâmica molecular (MD) é um método amplamente utilizado para a exploração de novos inibidores contra uma proteína alvo [135]. A dinâmica molecular consiste permitindo a previsão da evolução do tempo de um sistema particular interagindo envolvendo a geração de trajetórias atômicas de um sistema usando integração numérica da equação de movimento de Newton para um potencial interatômico específico pelas condições de contorno [136]. Descoberto as posições de todos os átomos em um sistema biomolecular, pode-se calcular a força exercida em cada átomo pelos respectivos outros átomos, aplicando as leis de movimento de Newton, prevendo-se a localização espacial de cada átomo em função do tempo, calculando repetidamente as forças em cada átomo e então usando essas forças para alterar a posição e a velocidade de cada átomo [137].

# Capítulo 5

## Metodologia



A presente metodologia, tem como fundamento a explicação dos procedimentos para realização da preparação da proteína, ligandos, procedimentos de docking e estudos *in silico* como representam as próximas sessões.

## 5.1 Recolha e preparação de estruturas 3D das COX (-1 e -2)

Os processos de edição e preparação dos ficheiros da proteína, envolvem algumas etapas como procedimentos de identificação da proteína (Figura 5.1), conversão e edição de arquivos( 5.2), nos quais são representados pelos seguintes passos:

1. Obtenção da Proteína: Foram recolhidas as informações e os arquivos “.pdb” para a análise através da base de dados Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) das estruturas da COX-1 (a) 6Y3C e COX-2 (b) 5KIR; (c) 5IKR; (d) 5IKQ; (e) 5IKT; (f) 5IKV; (g) 5F1A e (h) 5F19, como representada na figura 5.1.

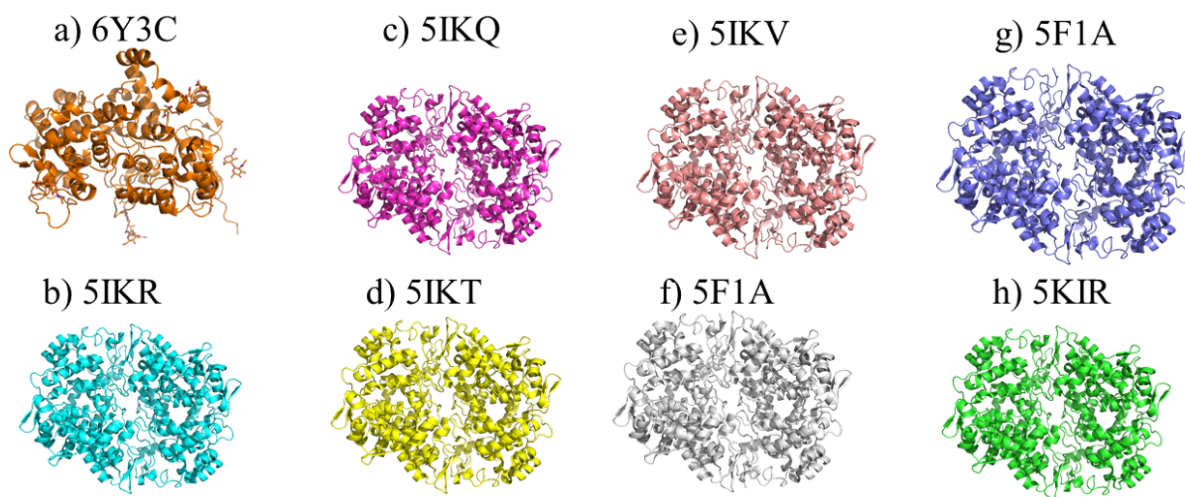


Figura 5.1: Estruturas disponíveis da COX-1 (a) e COX-2 (b, c, d, e, f, g, h) identificadas com o código PDB.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

2. Análise de estrutura: Foram selecionadas as proteínas (COX-1 e COX-2) representadas na figura 5.1, as quais atendessem aos seguintes: Ser de *Homo sapiens*; Não ter mutações; Obtida por cristalografia de raio-X; Resolução abaixo de 2 Angstrom; Existência de ligando co-cristalizado e ter um valor experimental de inibição desse ligando. No banco de dados PDB, foi encontrado apenas uma estrutura (Figura 5.1 de COX-1 (PDB: 6Y3C) que atendesse os requisitos mínimos indicados.
3. Edição do ficheiro “.pdb”: Após a seleção da melhor estrutura, ára cada uma das proteínas COX, realizou a modificação do ficheiro “.pdb” com a a remoção manualmente das linhas HETATM correspondente aos ligandos e moléculas co-cristalizados e eliminação das as linhas TER, CONNECT e HETATM.
4. Preparação ADT: O software AutoDockTools realizou a conversão do arquivo “.pdb” para “.pdbqt” da estrutura 3D da COX, realizando modificações na sua estrutura, tais como: (1) Adicionar cargas elétricas (Gasteiger) e (2) Adicionar átomos de hidrogénio.

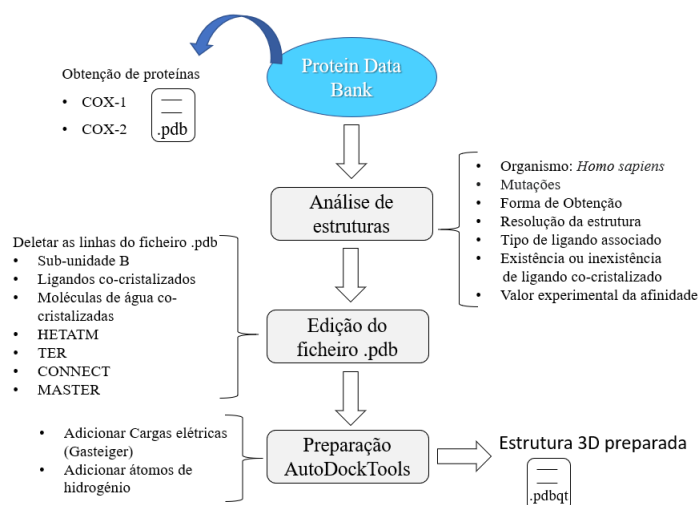


Figura 5.2: Esquema de preparação da proteína.

Fonte : Autoria própria (2020).

## 5.2 Preparação da biblioteca LMW 3.0 de cogumelos

Froufe, Abreu e Ferreira (2012) iniciaram a criação e a preparação da biblioteca de 40 compostos de baixo peso molecular (LMW - “Low Molecular Weight”) designada LMW 1.0 a partir de pesquisa bibliográfica. Borges (2012) expandiu esta biblioteca, a fim de obter uma maior variedade de espécies e compostos de cogumelos com algum tipo de bioatividade, adicionando 75 compostos e assim, obtendo a biblioteca LMW 2.0 com 115 compostos. Com objetivo de expandir esta biblioteca para LMW 3.0, foi realizado uma pesquisa em plataformas virtuais como “PubMed” e “Science Direct” .

Para cada composto selecionado, era necessário respeitar 2 exigências: a) Ser identificado e b) Apresentar bioatividade medicinal.

Após a identificação de cada composto, iniciou-se o processo virtual, com o desenho, preparação e otimização da molécula 3D, como representa a figura 5.3.

Logo após a identificação da molécula no artigo científico, o composto foi desenhado em formato bidimensional (2D) e também convertido para formato tridimensional (3D), salvando o arquivo em “.mol2” e também obtendo o SMILE do respectivo composto. Foi utilizado o software com licença acadêmica ChemSketch versão C05E41 (<http://www.acdlabs.com>).

Após obter o arquivo “.mol2”, utilizou-se de um “script” de otimização disponível no software VEGA ZZ ([www.ddl.unimi.it](http://www.ddl.unimi.it)) na versão acadêmica, para otimizar sua estrutura 3D e obtida a molécula otimizada e foi guardado em formato “.pdb”.

Logo após, no software AutoDockTools () foi aberto o ficheiro “.pdb” e foram adicionadas informações (cargas elétricas, átomos de hidrogénio e identificação de quais as ligações passíveis de rotações) e exportado em formato “.pdbqt” pois é o adequado para realização dos procedimentos de Docking e (VS).

De modo a inspecionar se a molécula foi preparada adequadamente ao nível da posição dos átomos e suas respectivas ligações covalentes, utilizou-se o software com licença acadêmica, PyMOL - Molecular Graphics System, versão 2.3.2 ([www.pymol.org](http://www.pymol.org))

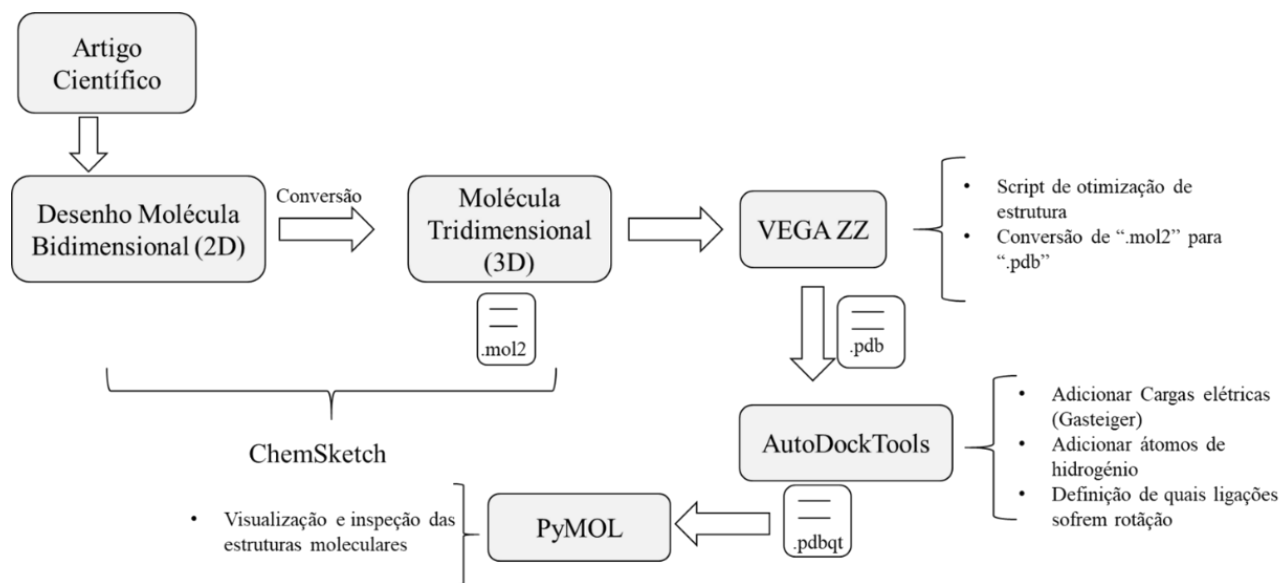


Figura 5.3: Processo de desenho e otimização de moléculas em formato “.pdbqt” para Docking.

Fonte : Autoria própria (2020).

### 5.3 Docking e Screening Virtual (VS)

Os estudos de docking e VS, foram realizados utilizando dois softwares de docking molecular: AutoDock (AD4) e AutoDock Vina (VINA). Ambos tem como requisitos: as estruturas em formato "pdbqt" e a existência da informação sobre o do centro ativo da proteína ("espaço de busca 3D (Grid) "), centrado no local de interação da estrutura proteica [138][116]. Todo o experimento de triagem virtual foi realizado utilizando o software MOLA [109].

Este programa possibilita realizar um screening virtual com AD4 ou VINA a partir de uma máquina virtual ou CD, utilizando arquivos “.pdbqt” e exportando o ranking das melhores afinidades dos compostos em arquivo “.csv” como representado na figura (I) a seguir:

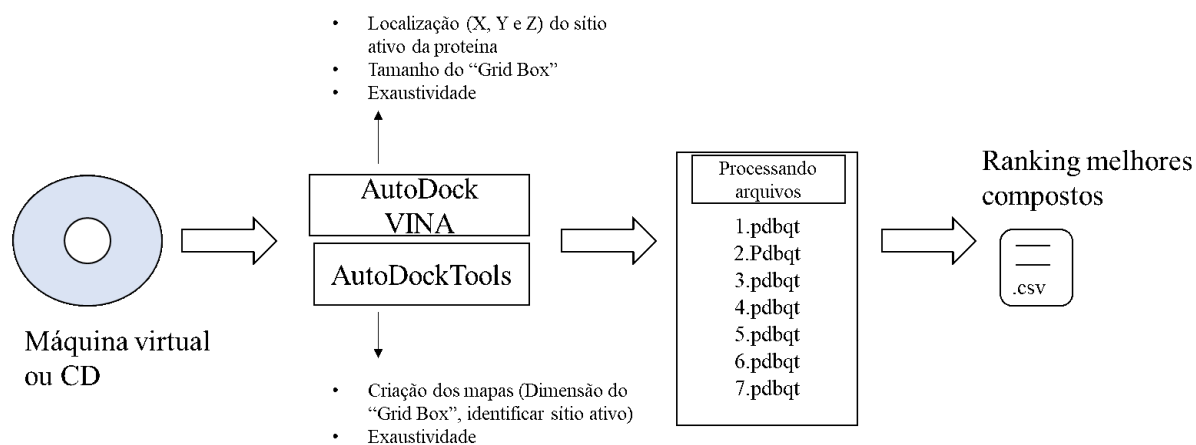


Figura 5.4: Processo de desenho e otimização de moléculas em formato ".pdbqt" para Docking.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

## 5.4 Avaliação da qualidade da estrutura proteica: Gráfico de Ramachandram

Para obtenção dos gráfico de Ramachandram, utilizou-se o arquivo ".pdb" da estrutura proteica, no servidor <https://servicesn.mbi.ucla.edu/> com a utilização da ferramenta "PROCHECK", um programa para avaliar a qualidade estereoquímica química de estruturas de proteicas [117] [139].

## 5.5 Re-Docking e Cross-Docking dos ligandos co-cristalizados contra estruturas 3D das proteínas da família COX

A ciclooxigenase (COX-2) apresenta 6 complexos (PDB:(b) 5KIR; (c) 5IKR; (d) 5IKQ; (e) 5IKT; (f) 5IKV; (g) 5F1A e (h) 5F19) disponíveis no banco de dados Protein Data Bank do tipo de organismo *Homo sapiens* e, a COX-1 apresenta somente uma estrutura ((a) 6Y3C) do mesmo organismo.

A seleção da melhor estrutura 3D e do melhor software de docking para predição da triagem virtual é um passo importante para este tipo de estudos de VS. Um dos métodos mais utilizados para a seleção da melhor estrutura e software de docking são os métodos de Re-Docking e Cross-Docking [140]. Estes recursos, tem como fundamento avaliar as interações do próprio ligando ou diferentes ligandos para avaliar sua interação e previsão.

1. Re-Docking: Quando é separado e utilizado o inibidor co-cristalizado presente na própria estrutura(3D) para avaliar a eficiência do software.
2. Cross-Docking: Cross-Docking, quando utilizamos os inibidores co-cristalizados de outras estruturas(3D) com uma estrutura(3D) para avaliar o potencial de afinidade e interação com a mesma.

A figura 5.5 a seguir, identifica as etapas de Re-Docking e Cross-Docking, realizado nos procedimentos nos softwares: AutoDock (VINA) e AutoDock4 ADT e para identificação do melhor complexo da estrutura 3D da COX foi realizado um desvio quadrático médio (RMDS).

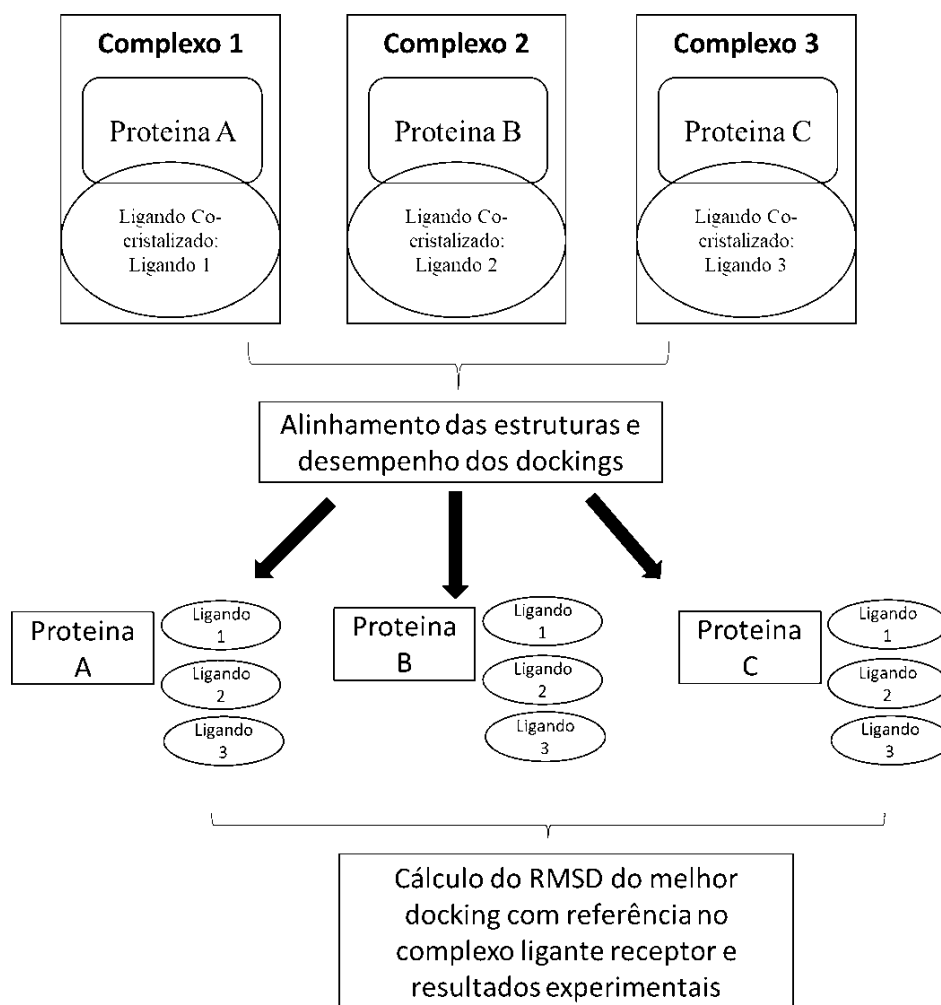


Figura 5.5: Estudo de Cross-Docking em um conjunto de dados de três complexos ligante-receptor com a COX-2

**Fonte :** Adaptado de Shamsara (2016).

Uma vez identificada a melhor estrutura a ser utilizada, foi feito um procedimento de validação da simulação (Cross-Docking), realizando uma correlação entre o valor experimental e o valor previsto a partir do “Docking” molecular, permitindo verificar o nível de exatidão do software.

A fim de avaliar qual software a utilizar, AutoDock (VINA) ou AutoDock4 (AD4), realizou-se um estudo de cross docking, comparando os resultados de constante de inibição (Ki) experimental e previsto de ambos programas, de modo, a identificar o melhor programa para realizar a simulação de VS do complexo da COX.

Os dados de constante de inibição experimental ( $K_{iexp}$ ), foram obtidos a partir do banco de dados PDB (Protein Data Bank) e os dados de constante de inibição previstos ( $K_{iprev}$ ), foram obtidos a partir das simulações utilizando os dois softwares VINA e AD4.

Os softwares utilizados, exportam os resultados com valor de energia livre ( $\Delta G$ ), no qual é necessário realizar a conversão para  $K_i$ , utilizando a fórmula:

$$K_{iprev} = \exp((\Delta G_{prev} * 1000)/(Rcal * TK)) \quad (5.1)$$

onde:  $\Delta G_{prev}$  é a energia livre de ligação prevista calculada pelo VINA e AD4,  $Rcal$  é 1,98719 e  $TK$  é 298,15.

Após a obtenção dos dados de  $K_{iprev}$ , comparou-se com os dados provenientes do PDB, como representa a figura a seguir 5.6, para avaliar qual é o software mais preciso para a proteína escolhida.

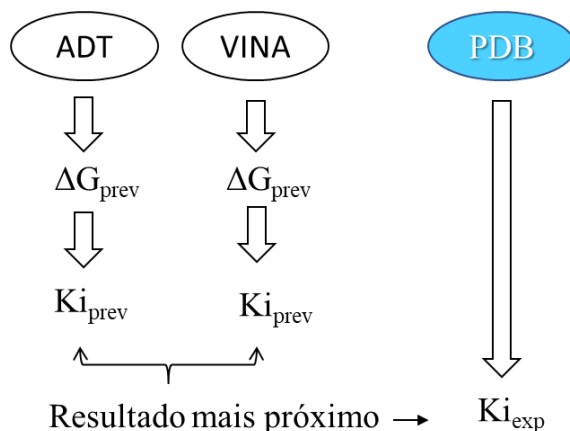


Figura 5.6: Processo de escolha do software para o Screening Virtual

Fonte : Adaptado de Shamsara (2016).

## 5.6 Estudo do potencial em se tornar fármaco da Biblioteca LMW

Para desenvolver um medicamento é necessário avaliar sua absorção, distribuição, metabolismo, excreção e Toxicidade (ADMET) e para obter estas informações, utilizou-se o servidor Swiss Institute of Bioinformatics (:[www.swissadme.ch](http://www.swissadme.ch)) [119]. Como forma de dados de entrada (moléculas), para avaliação dos parâmetros foi utilizado a informação no formato "SMILES", obtido no software ChemsSketch ao preparar as moléculas 3D que pode ser encontrado no Apêndice C.

### 5.6.1 BOILED-EGG e Radar de biodisponibilidade

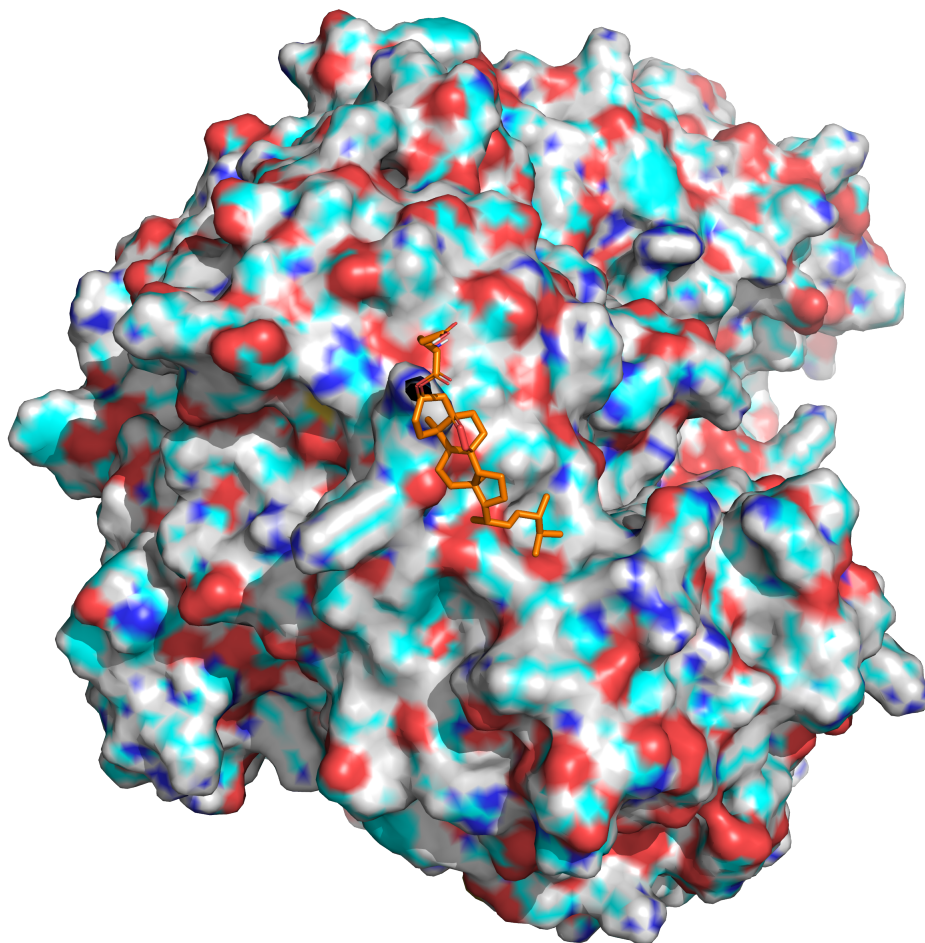
O gráfico BOILED-EGG ("Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method") e Radar de biodisponibilidade, fazem parte do servidor Swiss e é utilizado para realizar previsões de BBB, absorção gastrointestinal (HIA) e comportamentos farmacocinéticos cruciais para estimar em vários estágios dos processos de descoberta de drogas [103].

### 5.6.2 Dinâmica Molecular

Para realização da simulação de DM, foi utilizado o ligando destaque da biblioteca LMW 3.0, que foi exportado via ".pdbqt" no software destaque (VINA ou AD4) e convertidos em formato ".pdb" no software VEGA ZZ e as simulações foram realizadas no software Desmond ([www.Schrodinger.com](http://www.Schrodinger.com)). A simulação de DM proteína-ligando utilizou o script mdsim e tempo de 10 ns. Sob as condições isotérmico isobárico (NPT), a condições fixas de temperatura padrão de 300K e pressão de 1.013 bar [137], identificando 57999 átomos e 16346 moléculas de água.

## Capítulo 6

### Resultados e perspectivas futuras



Fonte : Autoria Própria (2020).

## 6.1 Preparação da biblioteca virtual de compostos LMW 3.0 presente em cogumelos

A biblioteca inicialmente tinha em sua composição 40 compostos (LMW 1.0), que são apresentados com códigos utilizados no artigo de revisão por Ferreira et al., 2010, antecedidos da letra a. Já para biblioteca LMW 2.0, construído por Borges (2018) foram adicionados 75 compostos, totalizando 115 e foram numerados de 1-75. O presente trabalho, expandiu em mais 75 compostos, totalizando uma biblioteca de 190 compostos de cogumelos de baixo peso molecular (LMW 3.0) com propriedades medicinais (Antitumoral, Antioxidante, Antiinflamatório, Imunomodulador, Antioxidante, entre outras...). Nesta biblioteca de 190 compostos, estão identificados, 43% de Terpenos, seguido 40% de Esteroides; 6.3% Isoflavonas, Flavonas, Catecóis e Fenóis; 4,73% Quinonas e Hidroquinonas; 1.6% Alcalóides e Aldeídos; 1% Aminas e Amidas; 1% Ácidos gordos; 1% Lactonas e 0.5% Derivado de aminoácido, pertencentes nas diversas espécies de cogumelos, representadas nas seguintes Tabelas e Figuras: Esteroides (Tabela 6.1 e 6.3), Terpenos (Tabela 6.4, 6.5, 6.7 e ??), Quinonas e Hidroquinonas, Aminas e Amidas, Isoflavonas, Flavonas, Catecóis, e Fenóis, Ácidos gordos, Alcalóides e Aldeídos (Tabela 6.8 e 6.9), Esteroides (Figuras: 6.1, 6.2 e 6.3); Terpenos (Figuras: 6.4, 6.5, 6.6), as restantes na Figura 6.7, como representado a seguir:

CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Composto	Código	Espécie	Referência	Bioatividade
(3β,5α,8α,22E,24S)-5,8-epidioxiergosta-6,9(11),22-trien-3-ol	1	<i>Morchella esculenta</i>	LEE et al., 2018	Atividade Antitumoral
Ácido 3-oxo-5α-lanosta-8-en-21-oico	2	<i>Ganoderma tsugae</i>	LIN et al., 2016	
(3β,5α,8α,22E)-5,8-epidioxiergosta-6,22-dien-3-il-β-D-glucopiranosídeo	3	<i>Morchella esculenta</i>	LEE et al., 2018	
(22E,24S)-ergosta-4,22-dien-3-ona	4	<i>Pleurotus eryngii</i>	KIKUCHI et al., 2017	Inibição da aromatase
(22E)-3β,5α-didroxiergosta-7,22-dien-6-ona	5			
(22E)-6β-metoxiergosta-7,22-dien-3β,5α-diol	6			
(22E)-19-noregosta-5,7,9,22-tetraen-3β-ol	7			
(22E)-3β,5α,9α-tridroxiergosta-7,22-dien-6-ona	8			
(22E)-5α,6α-epoxiergosta-8,14,22-trien-3β,7β-diol	9			
(22E)-ergosta-5,7,22-trien-3-ol	10			
(22E)-ergosta-7,22-dien-3β-ol	11			
(3β,5α,22E)-ergosta-7,22,24(28)-trien-3-ol	12	<i>Morchella esculenta</i>	LEE et al., 2018	Atividade Antitumoral
24-etilcolsta-5,22-dien-3β-ol	13	<i>Phellinus baumii</i>	ZHANG et al., 2017	Atividade Antitumoral e Antioxidante
3,4-seco-8α,9α-epoxi-5α-lanosta-21-ácido oico 3,4	14	<i>Ganoderma tsugae</i>	LIN et al., 2016	Atividade Antitumoral
3,4-seco-5β-lanosta-7,9(11),4(29)-trien-3,21-ácido-dióico	15			
3,4-seco-5β-lanosta-7,9(11),4(29)-trien-3,21-ácido-dióico-3-metil ester	16			
5,6-Epoxy-24(R)-metilcolesta-7,22-dien-3β-ol	17	<i>Lepiota americana</i>	ZAIMAN et al., 2005	Inibidor da sulfatase
		<i>Cordyceps sinensis</i>		
5,8-Epidioxi-24(R)-metilcolesta-6,22-dien-3 -Dglucopiranosídeo	18	<i>Cordyceps sinensis</i>	BOK et al., 1999	Não conhecida
5,6-Epoxy-24(R)-metilcolesta-7,22-dien-3-ol	19	<i>Pleurotus eryngii</i>	KIKUCHI et al., 2017	Inibição da aromatase
5α,6α-epoxiergosta-8(14)-ene-3β,7α-diol	20			
9,11- peróxido dehidroergosterol	21			
Ácido Dehidroerbricônico	a25	<i>Poria cocos</i>	ZAIMAN et al., 2005	Inibidor da topoisomerase II do DNA
Ácido Dihidroerbricônico	22	<i>Lentinus e Antrodia camphorata</i>	FILHO, 2009	Atividade antitumoral, antiinflamatória e analgésica
Ácido Eburicóico	23	<i>Antrodia cinnamomea</i>	SU et al., 2012	Atividade Antitumoral
Ácido Fomitélico A	a26a	<i>Fomitella fraxinea</i>	ZAIMAN et al., 2005	Inibidores da DNA polimerase α e β
Ácido Fomitélico B	a26b			
Ácido Ganodérico A	a21a	<i>Ganoderma lucidum</i>	ZAIMAN et al., 2005; PATERSON, 2006	Inibidor NF-KB e AP-1
Ácido Ganodérico F	a21b			Prevenção de invasão de células metastáticas
Ácido Ganodérico H	a21c			Inibidor NF-KB e AP-1
Ácido Ganodérico W	a22			Inibidor da DNA topoisomerase
Ácido Ganodérico X	a23a			
Ácido Ganodérico Y	a23b			
Ácido Ganodérico T	a23c			
Ácido Lucidêncio N	24		COTA et al, 2008	Efeito citotóxico frente à linhagens celulares: câncer de fígado humano e leucemia murina
Ácido Lucidênico O	a17a		MORADALI et al., 2007	Inibidor da DNA polimerase α e β

Tabela 6.1: Esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

Fonte : Autoria Própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ácido Marásmico	25	<i>Marasmius conigenus</i> , <i>Lachnella</i> sp. <i>E</i> <i>Peniophora laeta</i>	COTA et al., 2008	Prolonga o tempo de vida de camundongos com leucemia murina
Ácido Poliporênico C	a24	<i>Piptoporus betulinus</i> , <i>Daedalea dickinsii</i>	ZAIMMAN et al., 2005	Inibidor MMP
Antcin K	26	<i>Antrodia</i> <i>cinnamomea</i>	LAI et al., 2016	Agente complementar na terapia do cancro no fígado
Cerevisterol	a18	<i>Ganoderma lucidium</i>	MORADALI et al., 2007	Inibidor da DNA polimerase $\alpha$
Ergosta- 4,6,8 (14), 22- tetraen-3-ona	a16	<i>Grifola frondosa</i> , <i>Ganoderma</i> <i>applanatum</i> , <i>G.neojaponicum</i>	ZAIMMAN et al., 2005	Inibidor da Cicloxigenase
Ergosterol	a15	<i>Grifola frondosa</i> , <i>Agaricus blazei</i>		
Eringiacetal A	27	<i>Pleurotus eryngii</i>	KIKUCHI, 2015	Citotoxicidade e atividade inibitória contra o oxido nítrico
Estelasterol	28	<i>Lentinus</i>	FILHO, 2009	Citotoxicidade e atividade inibitória contra o oxido nítrico
Ganoderiol F	a20b	<i>Ganoderma lucidium</i>	MORADALI et al., 2007	Atividade Antitumoral
Ganodermanondiol	a20c			
Ganodermanontriol	a20d			
Inotodiol	29	<i>Cogumelo chaga</i>	NGUYET et al., 2018	
Lactona Lucidênica	a17b	<i>Ganoderma lucidium</i>	TANG et al., 2006	Inibidores da DNA polimerase $\alpha$ e $\beta$
Lanosterol	30	<i>Inonotus obliquus</i>	GUEDES, 2016	Atividade antitumoral, anti-inflamatória, hipoglicêmica e imunomoduladora
Lucidumol A	a19	<i>Ganoderma lucidium</i>	PATERSON,	Atividade Antitumoral
Lucidumol B	a20a		2006	
Pentadecanoato de ergosta-7,22-dien-3 $\beta$ -il	31	<i>Phellinus baumii</i>	ZHANG et al., 2017	Atividade antitumoral e antioxidante
Peróxido de Ergosterol	32	<i>Pleurotus eryngii</i>	KIKUCHI et al., 2017	Inibição da Aromatase
Pinicolol B	33	<i>Antrodia cinnamomea</i>	WU et al., 2017	Atividade citotóxica nas linhas de células de carcinoma nasofaríngeo
Poliporusterona A	34	<i>Polyporus umbellatus</i>	COTA et al., 2008	Citotoxicidade frente à linhagem de células leucemia murina
Poliporusterona B	35			
Poliporusterona C ,E ,F e G	(36-39)			
Ácido P-hidroxibenzoico	76	<i>A. bisporus</i> (branco)	Barros (2009); Neergheen (2020)	Antitumoral
Ácido Protocatecuico	77	<i>P. ostreatus</i> ; <i>L. sulphureus</i>	Barros (2009); Nowacka (2014); Neergheen (2020)	Imunomoduladoras, espasmolíticas, cardioprotetoras, anticoagulantes e quimiopreventivas
Ácido Gallico	78	<i>R. aurora</i>	Çayan et al.,(2020); Neergheen (2020)	Ação antioxidante, antibacteriana, antiviral, antifúngica, anti-inflamatória e estimuladora da secreção gástrica

Tabela 6.2: Continuação de esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

**Fonte :** Autoria Própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ácido Gentísico	79	<i>C. rutilus</i> ; <i>P. ostreatus</i> ; <i>L. deliciosus</i> ; <i>C. rutilus</i> ;	Helleno et al., (2012); Barros (2019); Neergheen (2020)	Inibição de tirosinase e citotoxicidade
Ácido Homogentísico	80	<i>L. deliciosus</i> ; <i>P. ostreatus</i> ; <i>A. bisporus</i>	Medina (2018); Çayan et al., (2020)	Antioxidante
Ácido P-cumárico	81	<i>M. esculenta</i>	Çayan et al., (2020)	Antioxidantes, antiinflamatórios, antimutagênicos, anti-úlceras, antiplaquetários e anticâncer
Ácido Clorogênico	82	<i>H. erinaceus</i>	Sharif et al., (2018)	Antioxidante
Ácido Trans-cinâmico	83	<i>A. bisporus</i> ; <i>L. edodes</i>	Bach (2019)	Antibacteriana para cepas Gram-positivas
Miricetina	84	<i>C. cornucopioides</i>	Palacios et al., (2011)	Antioxidante
Crisina	85	<i>P. ostreatus</i>	Naz, Saima et al., (2019)	Atividade citotóxicas e antiinflamatórias
Naringina	86	<i>Lentinus lepideus</i>	YOON, Ki Nam et al.,	antioxidantes
Ácido Vanílico	95	<i>L. molle</i>	Barros (2009)	Atividade Antioxidante
Ácido Cinâmico	96	<i>C. cibarius</i> , <i>L. perlatum</i> e <i>M. procera</i>	Barros (2009)	Atividade Antioxidante
Siringaldeído	97	<i>E. granulatus</i>	Gründemann (2020)	Inibição moderada da COX-2
Ácido Siringico	98	<i>E. granulatus</i>	Gründemann (2020)	Grande inibição da COX-2
Ácido Cafeico	142	<i>I. obliquus</i>	Gründemann (2020)	Antioxidante

Tabela 6.3: Continuação de esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

**Fonte :** Autoria Própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

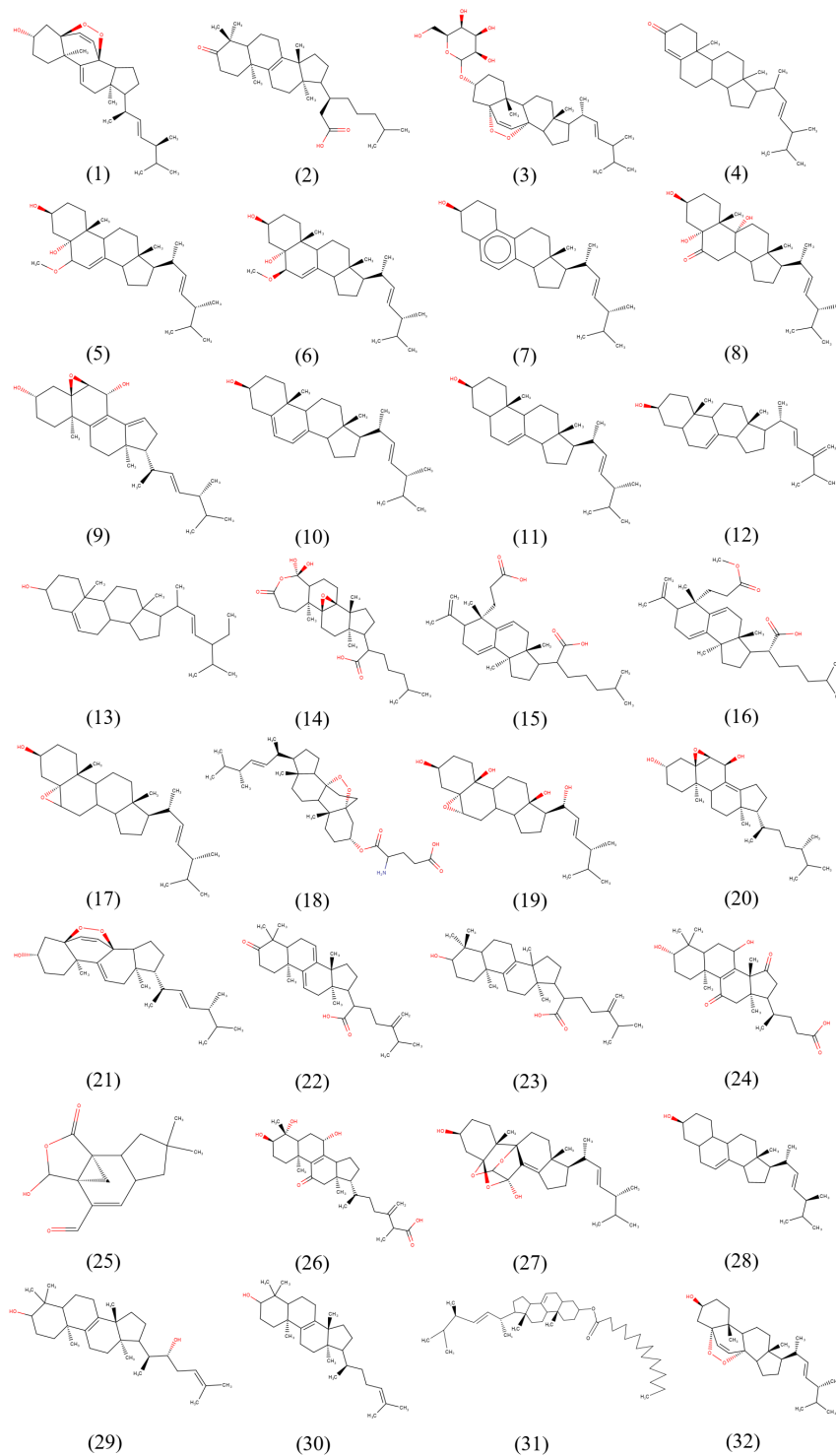


Figura 6.1: Estruturas 2D de Esteroides presentes na biblioteca LMW 3.0

Fonte : Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

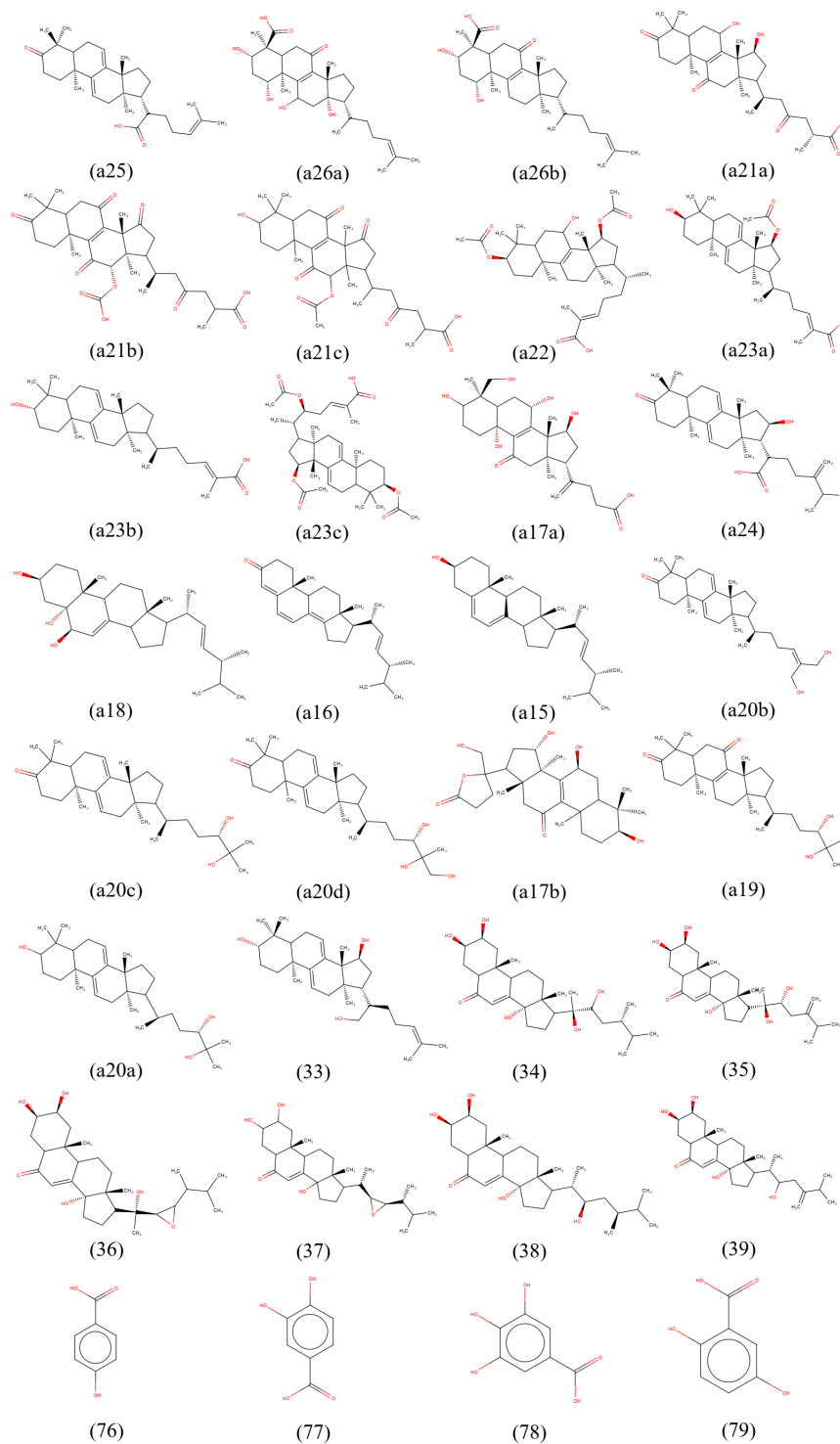


Figura 6.2: Continuação de estruturas 2D de Esteroides presentes na biblioteca LMW 3.0

Fonte : Autoria própria (2020).

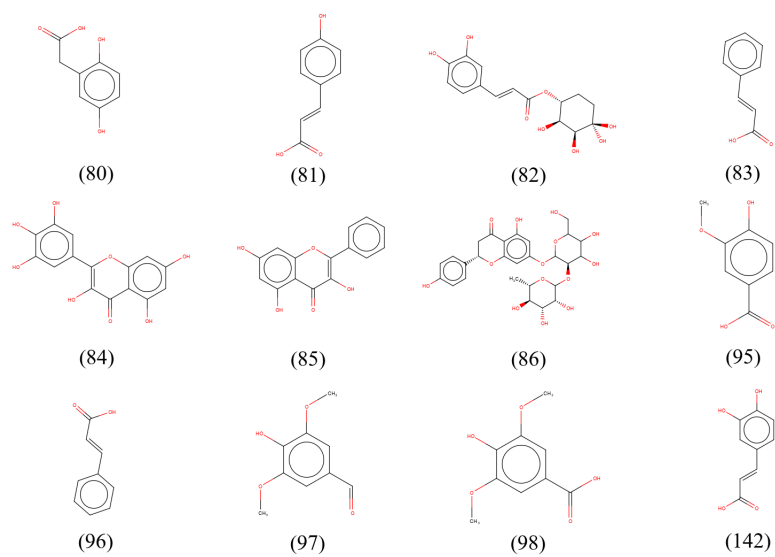


Figura 6.3: Continuação de esteroides presentes na biblioteca LMW 3.0

**Fonte :** Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Composto	Código	Espécie	Referência	Bioatividade
Ácido Pleurotelico	40	<i>Pleurotus hypnophilus</i>	SULKOWSKA-ZIAJA et al., 2005	Atividade citotóxica
(+)- Torreyol	41	<i>Lignosus rhinoceros</i>	YAP et al., 2017	Atividade citotóxica contra células MCF7
1-hidroxi-3-sterpureno	42	<i>Gloephyllum</i>	RASSER; ANKE; STERNER, 2000	Atividade antifúngica, antibacteriana e antitumoral
Aliacol A	43	<i>Marasmius alliaceus</i>	COTA et al, 2008	Inibem a síntese de ácidos nucleicos em células ascíticas do tumor Ehrlich
Aliacol B	44			
Aurisina A	45	<i>Neonothopanus nambi</i>	KANOKMEDHAKUL et al., 2012	Atividade Antitumoral
Aurisina K	46			
Colibial	47	<i>Collybia confluens</i>	COTA et al, 2008	Atividade citotóxica em linhagem de células de leukemia promielocítica
Colossolactona H	48	<i>Ganoderma colossium</i>	CHEN et al., 2016	Citotoxicidade contra células de cancro do pulmão
Connatus A e B	49 e 50	<i>Lentinus</i>	FILHO, 2009	Atividade antimalárica e citotóxica contra diferentes linhas celulares
Demetoxiegnol	51	<i>Laetiporus sulphureus</i>	SULKOWSKA-ZIAJA et al., 2005	Atividade Antitumoral
Dihidropipnofilina	52	<i>Lentinus</i>	FILHO, 2009	
Egnol	53	<i>Laetiporus sulphureus</i>	SULKOWSKA-ZIAJA et al., 2005	
Glucosídeo Egnol	54			
Henacclinol	55	<i>Lentinus e Panus rudis</i>	FILHO, 2009	
Hipnofilina	56	<i>Lentinus</i>		
Iludim M	a13b	<i>Omphalotus illudens</i> ,	POUCHERET, et al., 2010	Agente alquilante de DNA
Iludim S	a13a	<i>Lamteromyces</i>	RAPIOR, 2006	

Tabela 6.4: Terpenos que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

<u>Irofulveno</u>	<u>57</u>	<i>Omphalonus olearis e</i> <i>Lampteromyces</i> <i>japonicus</i>	COTA et al, 2008	<u>Atividade Antitumoral</u>
Merulidial	58	<i>Merulius tremellosus</i>		Inibem a síntese de DNA em células ascíticas de carcinoma de Ehrlich
Montadial A	59	<i>Bandarzewia montana</i>		Citotoxicidade frente à linhagem linfocítica leucêmica
Naemetolina	60	<i>Panus spp.</i>		Inibem a incorporação de timidina no DNA em células ascíticas de carcinoma de Ehrlich
Naematolona	61			
Nambinona C	62	<i>Neonothopanus nambi</i>	KANOKMEDHAKUL et al., 2012	Atividade Antitumoral
Pilatina	63	<i>Flagelloscypha pilatii</i>	COTA et al, 2008	Interfere com a síntese de DNA e RNA em células ascíticas de Tumor de Ehrlich
<u>Pleurotelol</u>	<u>64</u>	<i>Pleurotus hypnophilus</i>	SULKOWSKA-ZIAJA et., 2005	<u>Atividade Citotóxica</u>
$\alpha$ -cadinol	65	<i>Lignosus rhinocerotis</i>	YAP et al., 2017	Atividade citotóxica contra células MCF7
benzofuran-3(2H)-one	88	<i>Panus lecomtei</i>	Si-Xian (2020)	Atividade Antibacteriana
2-((2- carboxypropan-2-yl)oxy)-5-methoxybenzioc acid	89	<i>Panus lecomtei</i>		
(3S, 4S)-3,4-dihydroxy-6-methoxy-2,2-dimethylchromom	90	<i>Panus lecomtei</i>		
(3R, 4R)-3, 4-dihydroxy-6-methoxy-2,2-dimethylchromom	91	<i>Panus lecomtei</i>		
3,4-dihydroxy-6-methoxy-2,2-dimethylchromom	92	<i>Panus lecomtei</i>		
3-hydroxy-6-methoxy-2,2-dimethylchroman-4-one	93	<i>Panus lecomtei</i>		
7-desoxypanepoxydol	94	<i>Panus lecomtei</i>		Atividade Citotóxica
Ácidos Piptolínicos A	99	<i>Piptoporus betulinus</i>	Tohtahon (2017); Gründemann (2020)	Atividade citotóxica moderada contra leucemia humana (HL-60 e THP-1)
Ácidos Piptolínicos B	100			Atividade citotóxica contra leucemia humana
Ácidos Piptolínicos C	101			

Tabela 6.5: Continuação de Terpenos que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

Fonte : Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ácidos Piptolínicos D	102						
Ácidos Piptolínicos E	103						
Ácidos Piptolínicos F	104						
Ácidos Piptolínicos G	105						
Ácidos Piptolínicos H	106						
Ácidos Piptolínicos I	107						
Ácidos Piptolínicos J	108						
Ácidos Officimalônicos A	109				<i>F. officinalis</i>	Gründemann (2020)	Não conhecida
Ácidos Officimalônicos B	110						Não conhecida
Ácidos Officimalônicos C	111						Não conhecida
Ácidos Officimalônicos D	112						Inibitórios potentes na produção de óxido nítrico em células RAW264.
Ácidos Officimalônicos E	113						Inibitórios potentes na produção de óxido nítrico em células RAW264 e moderada citotoxicidade contra H460, HepG2, and BGC-823 (Células humanas)
Ácidos Officimalônicos F	114	Inibitórios potentes na produção de óxido nítrico em células RAW264.					
Ácidos Officimalônicos G	115	Inibitórios potentes na produção de óxido nítrico em células RAW264 e moderada citotoxicidade contra H460, HepG2, and BGC-823 (Células humanas)					
Ácidos Officimalônicos H	116	Inibitórios potentes na produção de óxido nítrico em células RAW264 e moderada citotoxicidade contra H460, HepG2, and BGC-823 (Células humanas)					
Fomitopsina A	117	<i>Fomitopsis sp.</i>		Inibitórios potentes na produção de óxido nítrico em células RAW264.			
Fomitopsina B	118			Não conhecida			
Fomitopsina C	119			Não conhecida			
Fomitopsina D	120			Não conhecida			
Fomitopsina E	121			Citotoxicidade moderada contra as linhas de células humanas H460, HepG2 e BGC-823			
Fomitopsina F	122			Não conhecida			
Fomitopsina G	123						
Fomitopsina H	124			Citotoxicidade moderada contra as linhas de células humanas H460, HepG2 e BGC-823			

Tabela 6.6: Continuação de terpenos que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Fomitopsina I	125		ISAKA, Masahiko et al., (2019)	Não conhecida
Inonotusol A	126	<i>Inonotus obliquus</i>	Gründemann (2020)	Atividade antitumoral
Inonotusol B	127	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotusol C	128	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotusol D	129	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotusol E	130	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotusol F	131	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotusol G	132	<i>Inonotus obliquus</i>		
Spiroinonotsuoxodiol	133	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotsudiol A	134	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotsuoxodiol A	135	<i>Inonotus obliquus</i>		
inonotusane A	136	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotusane B	137	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotusane C	138	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotusic acid	139	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotsuoxides A	140	<i>Inonotus obliquus</i>		
Inonotsuoxides B	141	<i>Inonotus obliquus</i>		
Betulin	143	<i>Piptoporus betulinus</i>		
Ácido betulínico	144	<i>Piptoporus betulinus</i>		
Chagabusone A	145	<i>I. obliquus,</i>		
Fomeffic acid	146	<i>F. officinalis</i>		
Lactone fomefficinin	147	<i>F. officinalis</i>		

Tabela 6.7: Continuação de terpenos que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

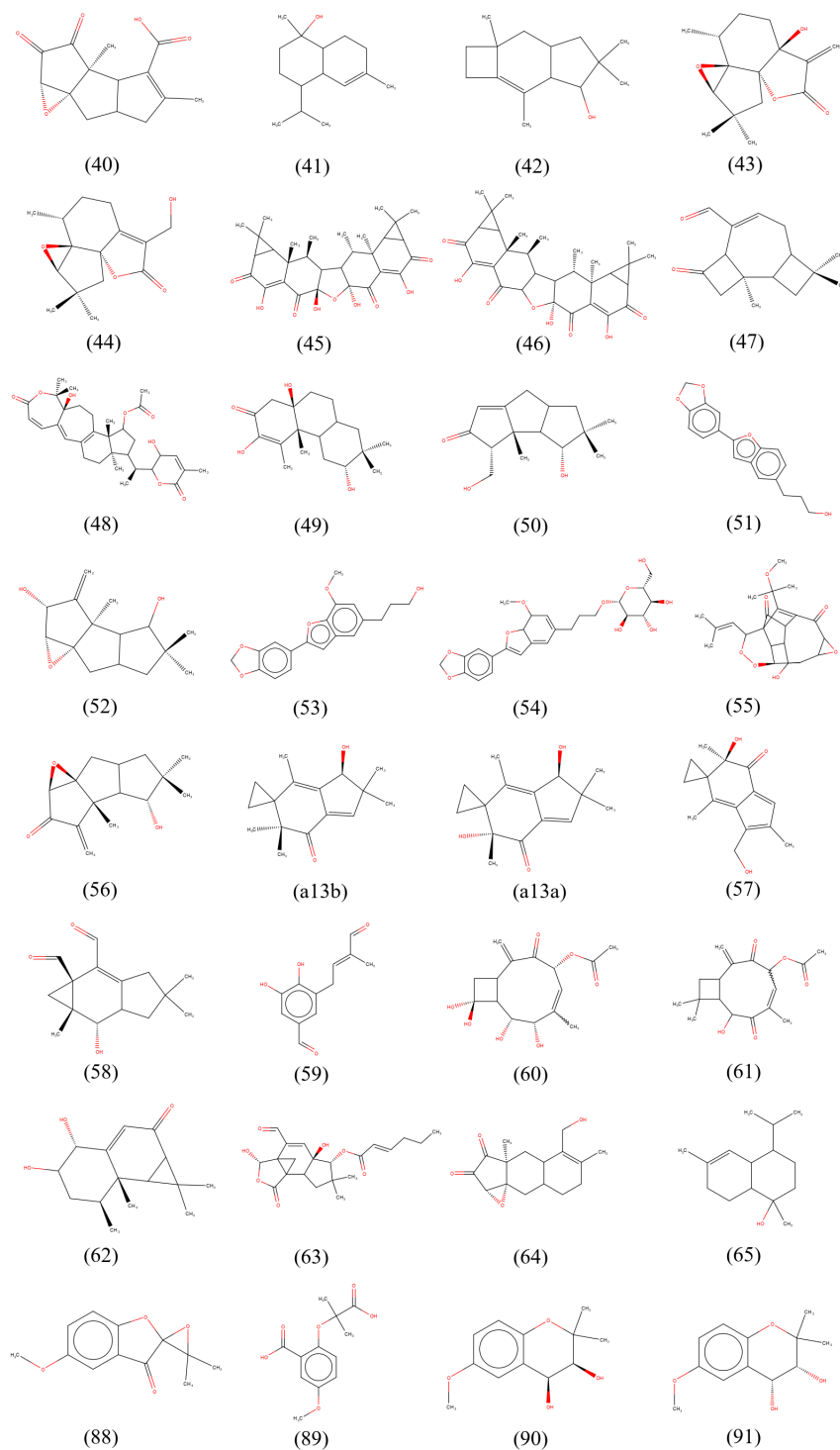


Figura 6.4: Esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

Fonte : Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

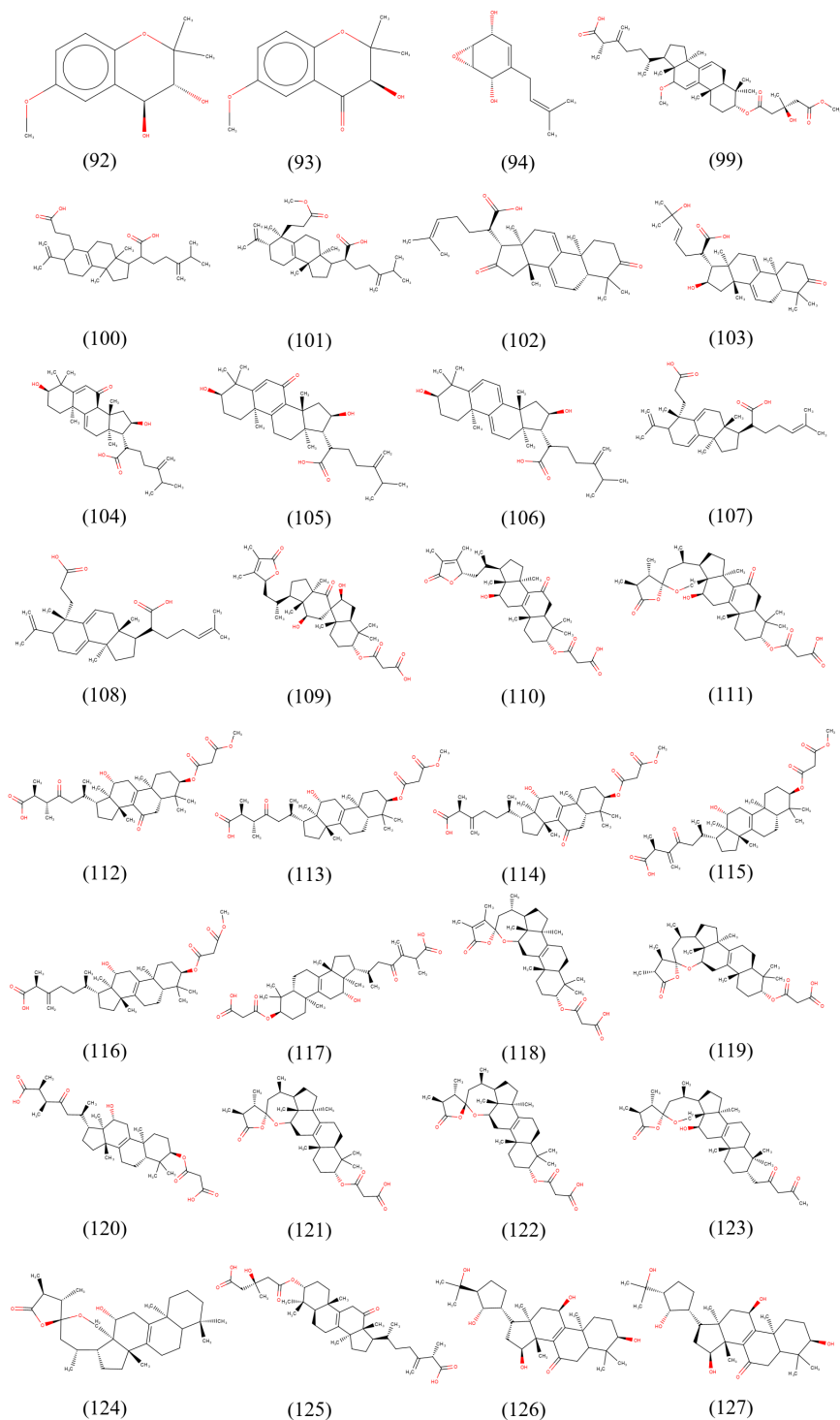


Figura 6.5: Esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

Fonte : Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

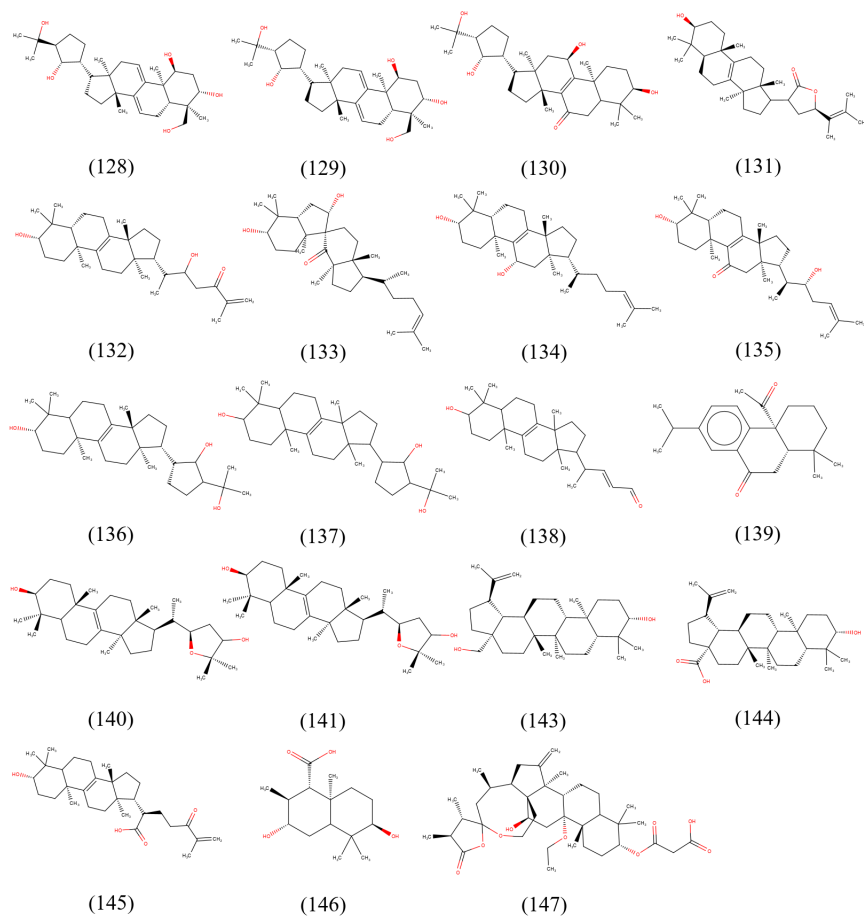


Figura 6.6: Esteroides que compõem a biblioteca de compostos LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Família do composto	Composto	Código	Espécie	Referência	Bioatividade
Quinonas e Hidroquinonas	Panepoxidona	a1	<i>Panus conchatus</i> , <i>P. rudis</i> , <i>Lentinus crinitus</i>	ZAIDMAN et al., 2005	Inibidor do fator NF-kb
	Cicloepoxidol	a2	<i>Estirpe Xylaria 45-93</i>		
	Clavilactonas A	a3a	<i>Citocybe clavipes</i>	ZAIDMAN et al., 2005; CASSINELLI et al., 2000; VALDOÁMEILLE et al., 1994	Inibidor da proteína tirosina kinase
	Clavilactonas B	a3b			
	Clavilactona C	a3c			
	Clavilactonas D	a3d			
	Quinona 490	a4	<i>Agaricus bisporus</i>	ZAIDMAN et al., 2005; TIFFANY et al., 1978	Inibidor da DNA polimerase
	Hidroquinona	a5	<i>Piptoporus betulinus</i>	ZAIDMAN et al., 2005;	Inibidor da proteinase matrix metalo (MMPs)
	Panepoxidona	72	<i>Lentinus connatus</i>	FILHO, 2009	Atividade Antitumoral
Aminas e Amidas	2-Aminofenoxazin-3-ona	a10	<i>Lepiota americana</i>	ZAIDMAN et al., 2005; KIM et al., 2000	Inibição da Aromatase
	Putrescina-1,4-dicinamida	a11	<i>Pholiota spumosa</i>	POUCHERET; FONS; RAPIOR, 2006	Indução da apoptose
Isoflavonas, Flavonas, Catecóis e Fenóis	Baicaleína	66	<i>Phellinus baummi</i>	ZHANG et al., 2017	Atividade antitumoral e antiinflamatória
	Fornecina A	67	<i>Pyroformes demidoffi</i>	COTA et al. 2008	Citotoxicidade frente à linhagens de cancro cervical humano
	Fornecina B	68			
	Genisten	a7	<i>Flammulina velutipes</i>	ZAIDMAN et al., 2005	Modulador da kinase Cdc2
	Gerronemins A	a9a	<i>Gerronema</i>	ZAIDMAN et al., 2005; SILBERBORTH et al., 2002	Inibidor da Ciclo oxigenase 2 (COX-2)
	Gerronemins B	a9b			
	Gerronemins C	a9c			
	Gerronemins D	a9d			
Gerronemins E	a9e				

Tabela 6.8: Diferentes famílias dos compostos da biblioteca LMW 3.0 presentes nos cogumelos.

Fonte : Autoria própria (2020).

CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

	Gerronemins F	a9f			
	Hispidin	a8	<i>P. linteus</i> , <i>Gymnopilus mar- ginatus</i> , <i>G. patriae</i> , <i>G. parvisporus</i> , <i>Ionotus hispidus</i>	ZAIMMAN et al., 2005	Inibidor de PKC $\beta$
	Inoscavina A	69	<i>Phellinus baummi</i>	ZHANG et al., 2017	Atividade antitumoral e antioxidante
Ácidos gordos	(Z,Z)-9,12-ácido octadecadienóico	70	<i>Morchella esculenta</i>	LEE et al., 2018	Atividade Antitumoral
	1-O-octadecil-sn-glicerol	71			
Alcalóides e Aldeídos	3,4-dihidroxi-benzaldeído	73	<i>Phellinus baummi</i>	ZHANG et al., 2017	
	Hericerina	74	<i>Hericiium erinaceum</i>	LI et al., 2015	
	Hericerina A	75			
Lactonas	Chlorinated coumarins 1	148	<i>F. officinalis</i>	Gründemann (2020)	Atividade antimicrobiana
	Chlorinated coumarins 2	149	<i>F. officinalis</i>		
Derivado de aminoácido	L-(+)-ergotioneína	87	<i>Agaricus bisporus</i> (linhagens brancas e marrons), <i>Lentinus edodes</i> , <i>Pleurotus ostreatus</i> , <i>P. eryngii</i> e <i>Grifola frondosapor</i>	Dubost (2006); Neerghen (2020)	Antioxidante

Tabela 6.9: Compostos das restantes famílias presentes na biblioteca LMW 3.0.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

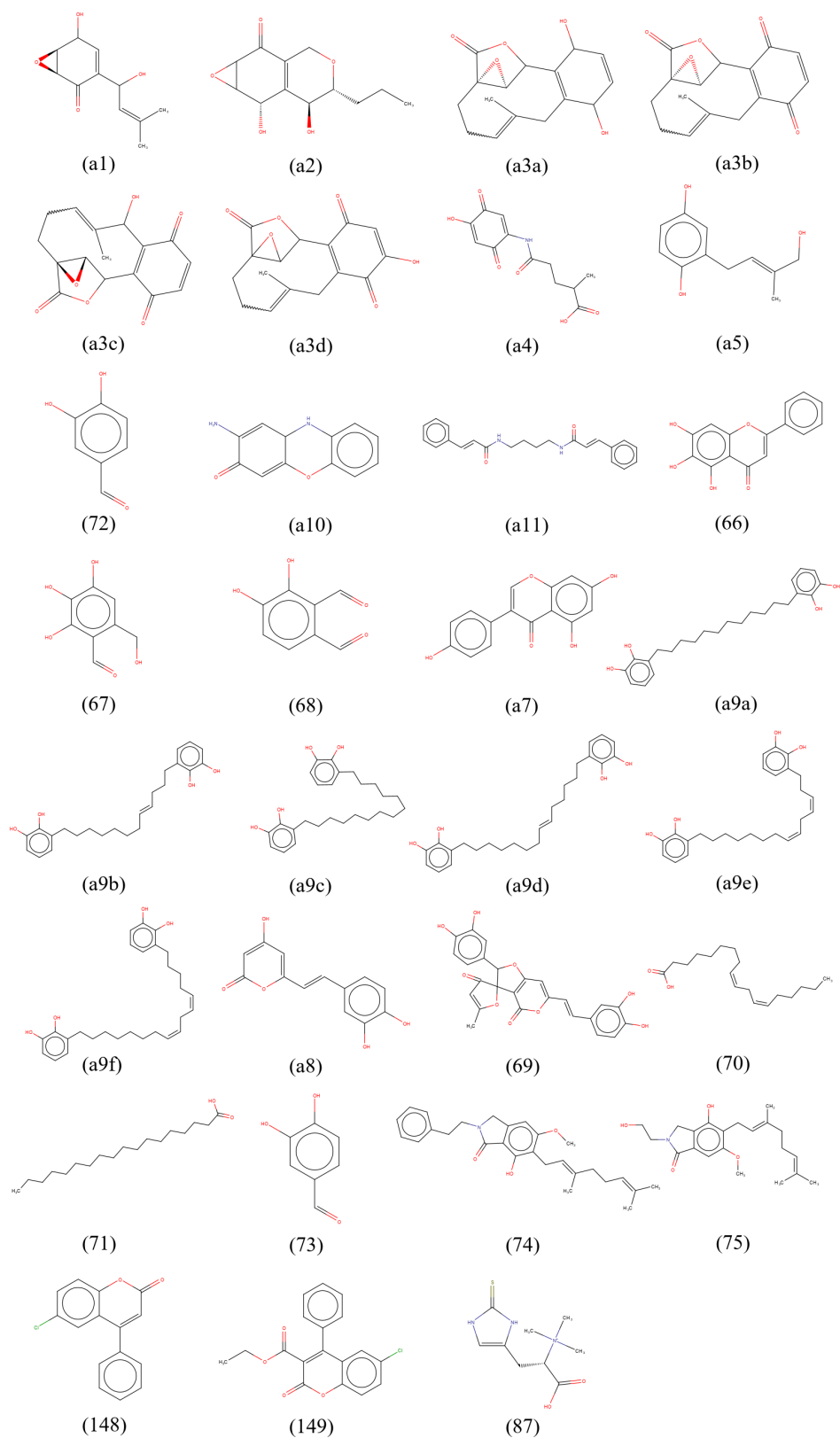


Figura 6.7: Compostos das restantes famílias presentes na biblioteca LMW 3.0.

Fonte : Autoria própria (2020).

Na figura 6.8 podemos observar, a representação de um dos compostos da biblioteca LMW 3.0, o Inonotusol C.

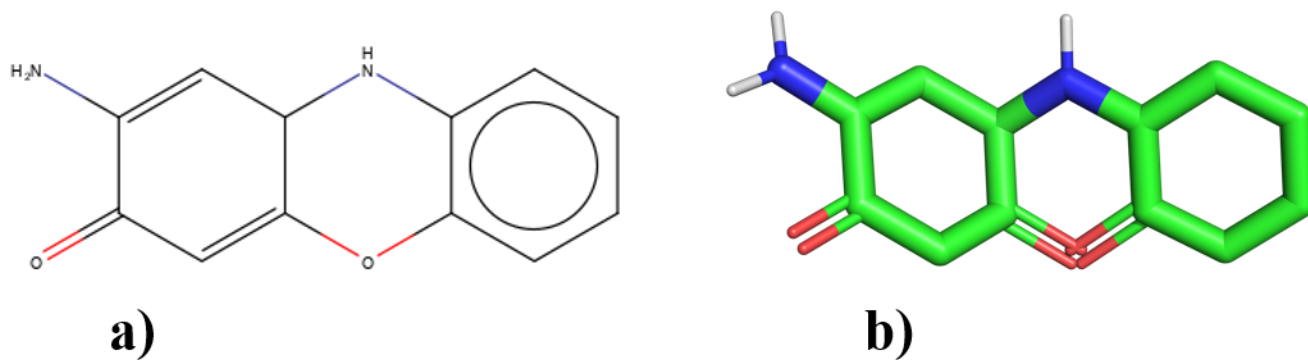


Figura 6.8: Representação do 2-Aminofenoxazin-3-ona (a10) em: (a) 2D realizado no Marvin Sketch e (b) 3D feito no Pymol.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

Esta biblioteca irá ser disponibilizada à comunidade científica, nos diversos formatos (".pdb", ".sk2", ".mol" e ".pdbqt") para outras equipas de investigação realizarem trabalhos de HTVS.

## 6.2 Avaliação da toxicidade dos compostos presentes na biblioteca LMW 3.0

A avaliação da toxicidade é dependente de vários fatores (massa molecular, tipos de ligações, solubilidade, entre outros..) que podem ser observados no Apêndice D, que disponibiliza os resultados ADMET para todas as moléculas. Lipinski et al. 1997, propôs um filtro baseado em regras de semelhanças com drogas para avaliar se um composto é bem absorvido por via oral ou não, a partir de quatro propriedades (MW, iLOGP, HBDS e HBAs) denominado “Regra dos Cinco”. Os intervalos aceitáveis de seus parâmetros, são representados na Figura 6.21 a seguir:

Nome a propriedade	Notação	Intervalo Padrão
MW	Peso Molecular	50 a 500
iLOGP	Coefficiente de partição octanol/água	-2 a 10
HBA	Número de aceitadores de pontes H	0 a 10
HBD	Número de doadores de pontes H	0 a 5

Tabela 6.10: Parâmetros de Lipinski - Regra dos cinco

Fonte: Lipinski et al., 1997.+

A figura 6.9 a seguir, demonstra os compostos e a quantidade de violações dos compostos, podendo conferir em detalhes, no Apêndice B.

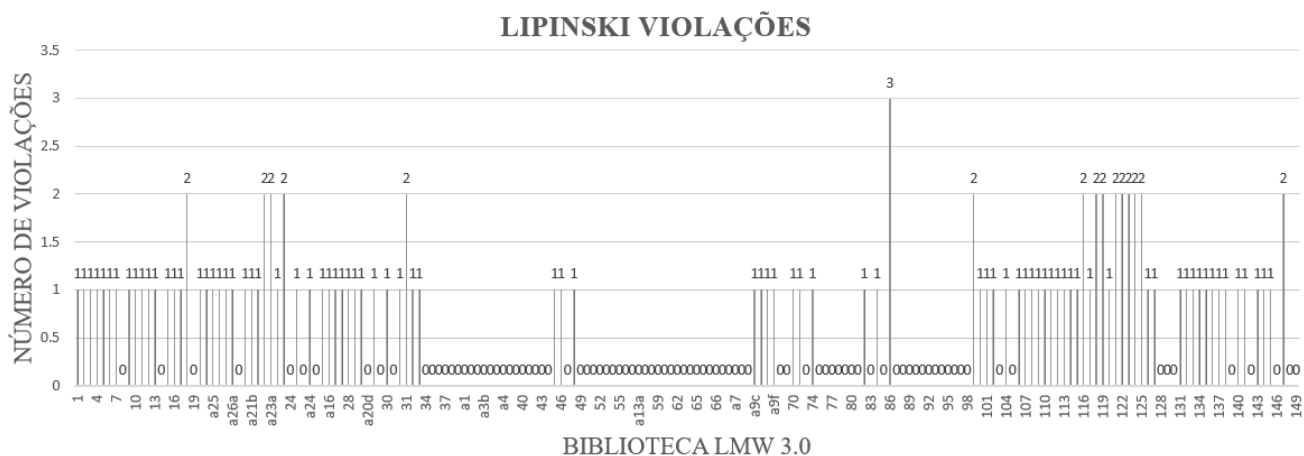


Figura 6.9: Regra dos cinco com a Biblioteca LMW 3.0

Fonte :Autoria própria (2020).

Os compostos de maneira geral apresentaram poucas violações e, apenas o 127 (Naringina) apresentou 3 violações acordo com a figura 6.9. Os compostos que não apresentaram violação são: 8, 14, 19, a26a, 24, 25, 26, a20d, a17b, a19, 34, 35, 36, 37, 38, 39, a1, a2, a3a, a3b, a3c, a3d, a4, a5, 72, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, a13b, a13a, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, a10, a11, 66, 67, 68, a7, a9a, a9b, a8, 69, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 103, 105 , 128, 129, 130, 139, 142, 146, 148 e 149.

### 6.2.1 Estudo BOILED-EGG da Biblioteca LMW 3.0

O gráfico BOILED-Egg é utilizado para realizar previsões de absorção gastrointestinal e de acesso ao cérebro (barreira hematoencefálica) de um determinado composto, dois comportamentos farmacocinéticos cruciais para estimar em vários estágios dos processos de descoberta de drogas [103].

Outro fator ADMET verificado é o substrato de Pgp (Glicoproteína-P) que possibilita avaliar o perfil farmacocinético. De acordo com a FDA (Food and Drug Administration), é recomendado que toda nova entidade molecular (NME) seja verificado se apresenta interação ou não com a Glicoproteína-P [142].

Parâmetros que são utilizados para ajustar o gráfico, são: MW, TPSA, MLOGP, GI e BBB (Barreira hematoencefálica). Os compostos presentes na elipse amarela, tem a probabilidade de absorção na barreira hematoencefálica (BBB) aumentada, enquanto que os compostos repousam sob áreas brancas a estimativa de absorção gastrointestinal (HIA) é maior.

Já nas partes cinzentas, temos compostos fora do intervalo do BOILED-Egg sendo considerados compostos não absorventes. Os pontos azuis correspondem a substratos P-gp (PGP +) e os pontos vermelhos correspondem a não substratos Pgp (PGP-) [103].

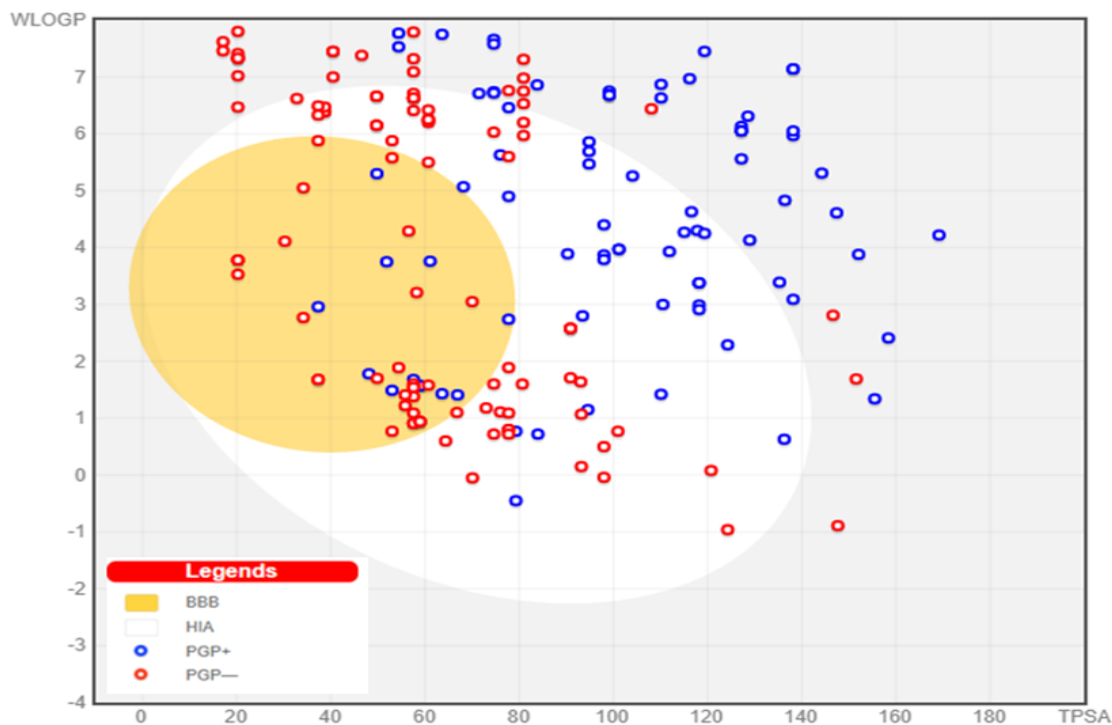


Figura 6.10: BOILED-Egg

Fonte : Autoria própria (2020).

Os compostos absorvidos pela BBB e substrato positivo para Glicoproteína-p (Pgp+): 36, 43, 44, 49, 51, 52, 53, a13b, a13a, 64, 74 e 129. Os compostos absorvidos pela BBB e substrato negativo para Glicoproteína-p (Pgp-): 8, a4, a5, 72, 41, 42, 47, 50, 56, 57, 58, 62, 65, a11, 70, 73, 75, 76, 81, 83, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 139, 148 e 149.

Já os com maior chance de serem absorvidos no HIA e sendo substrato positivo para a Glicoproteína-P (Pgp + ) são: 3, 8, 14, 19, a26b, 24, 25, 26 , 27, a17b, 34, 35, 36, 37, 38, 39, a2, a3a, 40, 43, 44, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, a13b, a13a, 63, 64, 74, 88, 103, 104, 105, 107, 124, 127, 128, 129, 130 e 148.

Compostos com chance de serem absorvidos no HIA com substrato negativo para Glicoproteína-P (Pgp-):

1, 5, 6, 8, 9, 17, 20, 21,a18, a20b, a20c, a20d, a19, a20a, 32, a1, a3b, a3c, a3d, a4, a5, 72, 41, 42, 47, 50, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, a10, a11, 66, 67, 68, a7, a9a, a9b, a8, 70, 71, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 85, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98,

131, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 146 e 149.

### 6.3 Seleção de estruturas COX-1 e COX-2

No trabalho realizado por Borges (2018), o trabalho foi iniciado analisando as estruturas experimentais 3D da proteína, disponíveis na base de dados PDB (Protein Data Bank).

Na pesquisa inicial realizada neste trabalho, foram encontradas somente 1 estrutura da COX-1, 7 estruturas da COX-2 e 0 para COX-3 presentes para *Homo sapiens* no banco de dados PDB.

Da COX-1 foi selecionada a estrutura 6Y3C como representa a tabela 6.11, já na COX-2 como representada na tabela 6.12 foram selecionadas as estruturas que atendem os critérios estabelecidos.

Sendo eles: (1) as estruturas terem sido obtidas pela metodologia experimental de cristalografia de raio-X, (2) a estrutura ter sido obtidas na presença de um ligando co-cristalizado e (3) o conhecimento do valor de constante de inibição (Ki) experimental do respectivo ligando co-cristalizado.

PDB	Método	Resolução	Mutações	Co-cristalizado	Tipo de Ligando	Ki Experimental	Referência
6Y3C	Raio-X	3.36	0	Sim	LMW	576	A ser publicado

Tabela 6.11: Estruturas experimentais da proteína COX-1 presentes no Protein Data Bank.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

PDB	Método	Resolução	Mutações	Co-cristalizado	Tipo de Ligando	Ki Experimental	Referência
5KIR	Raio-X	2.70	0	Sim	LMW	12 A 3400	SOUERS ET AL., 2013
5IKR	Raio-X	2.34	0	Sim	LMW	160 A 2900	ORLANDO et al., 2016
5IKQ	Raio-X	2.41	0	Sim	LMW	40 A 700	ORLANDO et al., 2016
5IKT	Raio-X	2.45	0	Sim	LMW	-	ORLANDO et al., 2016
5IKV	Raio-X	2.51	0	Sim	LMW	-	ORLANDO et al., 2016
5F1A	Raio-X	2.38	0	Sim	LMW	-	LUCIDO et al., 2016
5F19	Raio-X	2.04	0	Sim	LMW	-	LUCIDO et al., 2016

Tabela 6.12: Estruturas experimentais da proteína COX-2 presentes no Protein Data Bank.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

As proteínas selecionadas, utilizadas para análises nas etapas de gráfico de Ramachandram, Cross-docking e Re-docking são representados a seguir, na figura (6.13), com seus respectivos valores de centro ativo (grid) utilizado nas simulações.

Proteína	PDB ID	Coordenada X	Coordenada Y	Coordenada Z
COX-1	6Y3C	-21.6	-35.5	17
COX-2	5IKQ	22.5	52	18
COX-2	5KIR	30.3	2.7	61.5
COX-2	5KIR	22.6	0.7	33.6

Tabela 6.13: Proteínas selecionadas para realização dos estudos *in silico*, com suas respectivas coordenadas (X, Y e Z) de grid.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

## 6.4 Análise da qualidade da estrutura proteica - Ramachandran Plot

Para realização da avaliação da qualidade global foi utilizado o gráfico de Ramachandran, ferramenta de verificação indireta da estereoquímica e geometria de um modelo de proteína, para avaliar os ângulos de torção ( $\psi - \phi$ ) da cadeia principal da proteína. [139].

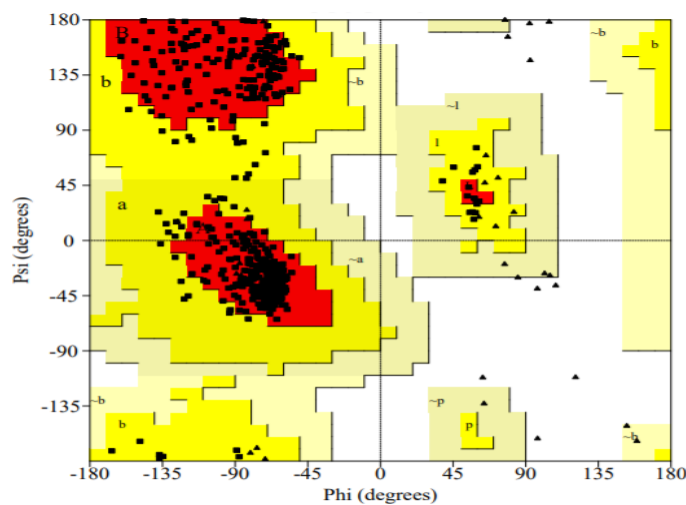


Figura 6.11: Gráfico de Ramachandran - PDB: 6Y3C  
Fonte : <https://servicesn.mbi.ucla.edu/PROCHECK/>

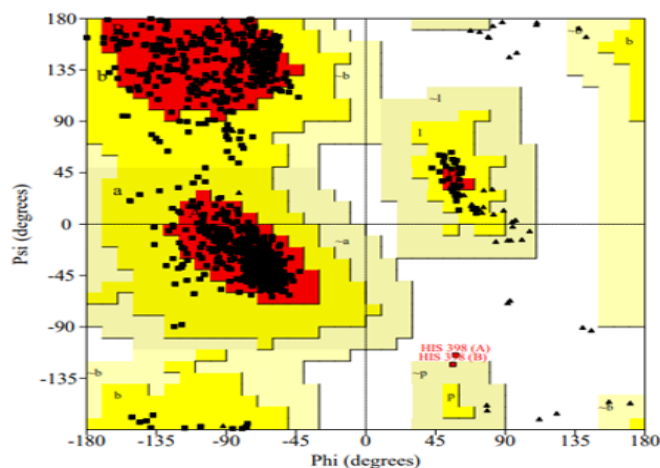


Figura 6.12: Gráfico de Ramachandran - PDB: 5KIR  
Fonte : <https://servicesn.mbi.ucla.edu/PROCHECK/>

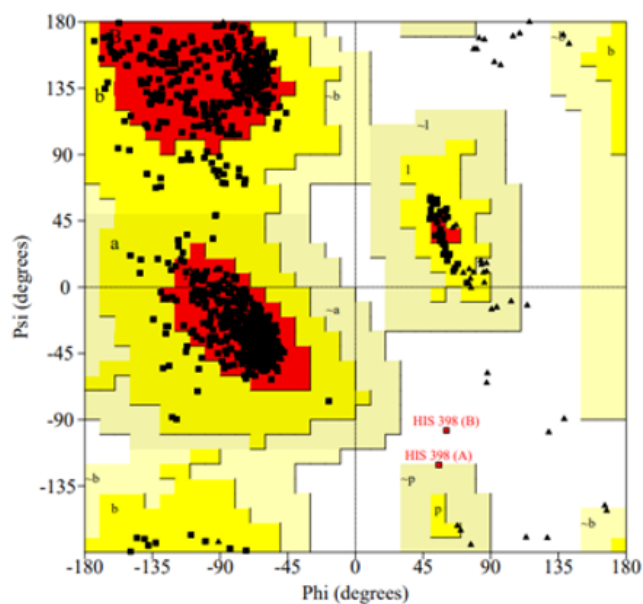


Figura 6.13: Gráfico de Ramachandran - PDB: 5IKR  
**Fonte :** <https://servicesn.mbi.ucla.edu/PROCHECK/>

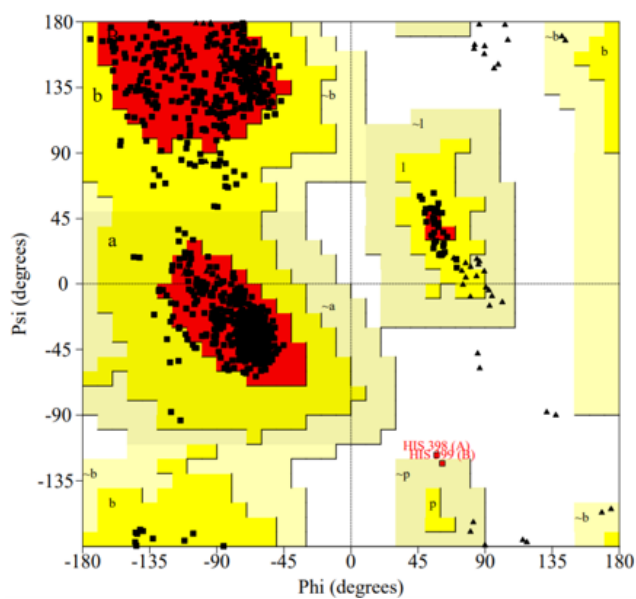


Figura 6.14: Gráfico de Ramachandran - PDB: 5IKQ  
**Fonte :** <https://servicesn.mbi.ucla.edu/PROCHECK/>

Os resultados estatísticos dos gráficos de Ramachandram que avaliam a qualidade das estruturas proteicas (ângulos de rotação psi ( $\psi$ ) e phi ( $\phi$ )), podem ser observados nas tabelas 6.14 e 6.15, a seguir:

Plot statistics	6Y3C	
Residues in most favoured regions [A,B,L]	417	88.30%
Residues in additional allowed regions [a,bl,p]	55	11.70%
Residues in generously allowed regions [~a,~b,~l,~p]	0	0.00%
Residues in disallowed regions	0	0.00%
	---	-----
Number of non-glycine and non-proline residues	472	100%
Number of end-residues (excl. Gly and Pro)	1	
Number of glycine residues (shown and triangles)	44	
Number of proline residues	40	
	-----	
Total number of residues	557	

Tabela 6.14: Gráfico de Ramachandran - PDB: 6Y3C

Fonte : <https://servicesn.mbi.ucla.edu/PROCHECK/>

Observando a Tabela 6.14, é representado o modelo de PONTIUS, J. et al., 1996 que avalia a qualidade de estruturas cristalinas de proteínas, com a análise estatística e o gráfico Ramachandram, sendo possível observar que a proteína PDB: 6Y3C, tem 471 (88.3%) resíduos em regiões favoráveis, correspondendo a um valor a baixo do recomendado (90%), porém como esta é a única estrutura da COX-1 presente em *homo sapiens* disponível no PDB, será a utilizada. Já a tabela 6.15, apresenta resultados mais favoráveis correspondente a COX-2.

Plot statistics	5KIR		5IKR		5IKQ	
Residues in most favoured regions [A,B,L]	841	88.30%	857	90%	859	90.20%
Residues in additional allowed regions [a,bl,p]	109	11.40%	93	9.80%	91	9.60%
Residues in generously allowed regions [~a,~b,~l,~p]	1	0.10%	1	0.10%	1	0.10%
Residues in disallowed regions	1	0.10%	1	0.10%	1	0.10%
	---	-----	---	-----	---	-----
Number of non-glycine and non-proline residues	952	100%	952	100%	952	100%
Number of end-residues (excl. Gly and Pro)	2		2		2	
Number of glycine residues (shown and triangles)	72		72		72	
Number of proline residues	76		76		76	
	-----		-----		-----	
Total number of residues	1102		1102		1102	

Tabela 6.15: Análise estatísticas Ramachandram Plot

Fonte : <https://servicesn.mbi.ucla.edu/PROCHECK/>

Observando respectivos resíduos em regiões favoráveis, tais como na proteína

5KIR (88.3%), seguido da 5IKR com 857 (90%) e por último 5IKQ, com 859 ou 90.2%. Um modelo de proteína de boa qualidade, é esperado apresentar mais de 90% de suas regiões mais favorecidas [143]. As 3 estruturas da COX-2 apresentam valores próximos de 90%, com a proteína 5IKQ a apresentar o melhor valor com 90.2%.

## 6.5 Re-Docking e Cross-Docking - ADT e VINA

Para realização de de docking molecular, é fundamental selecionar a estrutura 3D experimental mais adequada para realização dos experimentos computacionais, a realizar com a biblioteca LMW 3.0.

Uma vez selecionadas as melhores estruturas, são muitas vezes realizados estudos de validação, comparando os valores previstos pelo docking com resultados experimentais. Para isso, realizaram-se ensaios de docking com os inibidores co-cristalizados nas estruturas 3D experimentais das proteínas selecionadas, Re-Docking. Já Cross-Docking, utilizamos os inibidores co-cristalizados presentes em outras estruturas da mesma proteína.

Nestes ensaios de Re-Doking e Cross-Docking utilizamos dois softwares de docking, o AutoDock 4 (AD4) e o AutoDock Vina (VINA). Apesar terem sido desenvolvidos pelo mesmo grupo de investigação, os dois softwares usam abordagens matemáticas diferentes, assim, é útil utilizar os dois softwares nesta fase para tentar perceber qual fornece melhores resultados para as proteínas alvo em estudo.

Estes ligantes utilizados, foram retirados da estrutura 3D da proteína em questão que foi obtida por Cristalografia de raio-x,

Co-cristalizado significa que, quando a estrutura 3D da proteína em questão foi obtida pela técnica de Cristalografia de raio-X, o inibidor encontrava-se presente e a interagir com a proteína. Desta forma é possível obter experimentalmente a sua conformação de ligação.

Nos ensaios de docking molecular, um dos resultados obtidos é uma previsão da constante de inibição ( $K_i$ ) do valor estimado do inibidor em questão contra a estrutura da

proteína-alvo como representa as tabelas 6.16 e 6.17 com suas respectivas referências bibliográficas. Como, para as estruturas selecionadas, temos as informações das constantes de inibição experimental dos ligandos co-cristalizados (Ki experimental), ao realizar os ensaios de Re-Docking e CrossDocking, é possível comparar estes valores de Ki experimental com os valores de Ki estimados. Esta é a razão porque selecionamos apenas estruturas PDB com inibidores co-cristalizados com Ki experimentais conhecidos. Podemos assim analisar se estes valores são comparáveis e, correlacionáveis, e desta forma validar a(s) melhor(es) estruturas 3D das proteínas alvo para ensaios posteriores de HTVS.

De modo a identificar a melhor estrutura para realização dos procedimento de docking e posteriormente screening virtual, além do gráfico de Ramachandram, foram realizados estudos de Re-Docking e Cross-Docking, possibilitando uma análise comparativa entre os softwares (ADT e VINA), estabelecendo como critério de definição de melhor programa e proteína a ser utilizada, como critério de definição, a melhor precisão correspondente aos valores de constante de inibição (ki) experimental, obtido no banco de dados PDB, como representado nas próximas tabelas (6.16 e 6.17).

Utilizou-se como parâmetro avaliação da qualidade de proteínas e precisão dos softwares, o valor de Diferença de pKis (pKi Estimado - pKi Experimental). Quanto mais afastado de zero for esta diferença de pKis, melhor será a previsão realizada pelo software. Nas tabelas 6.16 e 6.17 estão apresentados os resultados de Re-docking e Cross-Docking para os softwares AD4 e VINA, respectivamente.

Inibidor	$\Delta G$ estimado (kcal/mol)				Ki estimado médio (nM)	pKi Estimado	Ki experimental (nM)	pKi experimental	Diferenças do pKi
	5IKR	5IKR	5IKQ	Média					
5KIR-ligando	-9.8	-9.05	-9.44	-9.43	122.390	2.088	120	2.079	0.009
5IKR-ligando	-7.51	-7.37	-7.26	-7.38	3894.134	3.590	160	2.204	1.386
5IKQ-ligando	-7.46	-7.27	-7.33	-7.353	4073.406	3.610	700	2.845	0.765

\* pKi=  $-\log_{10}(Ki)$ ; Diferença pKi = ( pKi estimado – pKi experimental)

Tabela 6.16: Cross-Docking e Re-Docking usando as estruturas cristalizadas da COX-2 no software ADT.

Fonte : Autoria própria (2020).

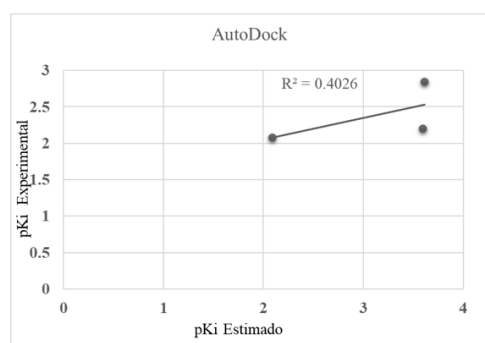
Inibidor	$\Delta G$ estimado (kcal/mol)				Ki estimado médio (nM)	pKi Estimado	Ki experimental (nM)	pKi experimental	Diferenças do pKi
	5IKR	5IKR	5IKQ	Média					
5KIR-ligando	-10.2	-8.5	-9.5	-9.4	128.747	2.110	120	2.079	0.031
5IKR-ligando	-9	-9.1	-9	-9.033	239.060	2.379	160	2.204	0.174
5IKQ-ligando	-8.2	-8	-9	-8.4	696.216	2.843	700	2.845	-0.002

\* pKi=  $-\log_{10}(Ki)$ ; Diferença pKi = ( pKi estimado – pKi experimental)

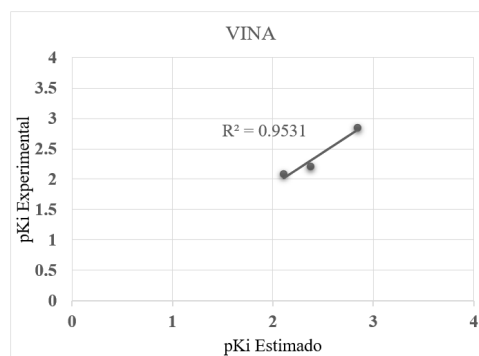
Tabela 6.17: Cross-Docking e Re-Docking usando as estruturas cristalizadas da COX-2 no software VINA.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

Observa-se que o software AD4, correspondente a tabela 6.16, está a prever menos corretamente a potência de ligação ( $R^2 = 0,4026$ ), que o software VINA (tabela 6.17) , que apresentou uma melhor correlação dos valores experimentais e previstos com um coeficiente de correlação de  $R^2 = 0,9531$  como representado na figura 6.15a a seguir , além de apresentar a melhor precisão de pKi com o inibidor "5IKQ-ligando"em comparação ao valor experimental.



(a) AutoDock



(b) VINA.

Figura 6.15: Correlação entre os valores de pKi Estimado e pKi Experimental, com os softwares i) AutoDock e ii) VINA.

Fonte: autoria própria (2018).

Portanto, o software que obteve a melhor aproximação de correlação com o valor de pKi estimado e experimental, foi o VINA e a proteína com melhor predição foi a 5IKQ. De acordo Ibrahim, Elsaman e Al-Nour (2018), a estrutura 5IKQ apresenta uma boa resolução para docking molecular e outros autores também já utilizaram esta estrutura para realização de ensaios *in silico*: Gurung, Laso & Bhattacharjee (2019), Ur Rehman et al. (2018), Li et al. (2019), Kumar et al. (2020), Alam et al.(2020), Amaravani, Prasad

& Ramakrishna (2012), Borges et al., (2018)

## 6.6 Resultados Screening Virtual da biblioteca LMW 3.0 contra a COX-1 e COX-2

Uma vez identificada a estrutura a ser utilizada, COX-1 (6Y3C) e COX-2 (5IKQ), realizaram-se de seguida os ensaios de screening virtual da biblioteca LMW 3.0, utilizando o VINA. Assim pretendeu-se tentar prever o potencial inibidor de cada composto, bem com tentar prever a sua conformação tridimensional (3D) de ligação. Devido a quantidade de compostos, optou-se por apresentar os resultados dos dez melhores (top 10) com  $\Delta G$  médios estimados mais baixos e conseqüentemente um ki estimado baixo também, mas os restantes resultados estão disponíveis no Apêndice B.

Os resultados das análises da COX-1 e COX-2, podem ser observados a seguir, de acordo com as tabelas 6.18 e 6.19 e no Apêndice (A e B), podendo identificar o composto, família, Energia e melhor Ki estimado.

Ranking	Nome	Família	Ligando	Energia (kcal/mol)	Ki (nM)
1°	Aurisina A	Terpenos	45	-9.3	152.419
2°	Naringina	Esteróides	86	-8.6	496.756
3°	5,6-Epoxi-24(R)-metilcolesta-7,22-dien-3B -ol	Esteróides	19	-8.5	588.089
4°	Aurisina K	Terpenos	46	-8.4	696.216
5°	Ácidos Officimalônicos B	Terpenos	110	-8.2	975.765
6°	Inonotsuoxodiol A	Terpenos	135	-8.2	975.765
7°	Fomitopsina H	Terpenos	124	-8.1	1155.17
8°	(22E)- 6 $\beta$ -metoxi ergosta-7,22-dien-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -diol	Esteróides	6	-8.1	1155.17
9°	Ácidos Officimalônicos C	Terpenos	111	-8	1367.56
10°	(3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,22E)-5,8-epidioxi ergosta-6,22-dien-3-il- $\beta$ -D-glucopiranosideo	Esteróides	3	-8	1367.56

Tabela 6.18: Screening Virtual da biblioteca LMW 3.0 contra a proteína COX-1: indicação dos 10 compostos com melhor Ki estimado

**Fonte :** Autoria própria (2020).

Observando a Tabela 6.18, verificou-se que a proteína COX-1, apresentou melhores valores de Ki estimado (mais baixos) com valores entre os 152.419 nM para o composto na posição 1 e 1367,56 nM para o composto na posição 10, sendo família que teve maior predominância foram os Terpenos. Com destaque aos novos compostos adicionados à Biblioteca LMW, entre eles: Naringina (86), Ácido officimalônico D (110), Inonotsuoxodiol

A (135), Fomitopsina H (124) e Ácido officimalônico C (111).

Seguidamente, pode-se observar os melhores resultados para COX-2 na tabela 6.19 no qual, apresenta-se os valores entre os 55.3648 e 252,895 nM. Com destaque também a família dos Terpenos e aos novos compostos adicionados Inonotusol C (128), Inonotusol A (126), Inonotusol E (130) e Ácido officimalônico B (110).

Ranking	Nome	Família	Ligando	Energia (kcal/mol)	Ki (nM)
1°	Clavilactona C	Quinonas	a3c	-9.9	55.3648
2°	Inonotusol C	Terpenos	128	-9.7	77.5953
3°	Inonotusol A	Terpenos	126	-9.6	91.862
4°	Putrescina-1,4-dicínamida	Amida	a11	-9.6	91.862
5°	Inonotusol E	Terpenos	130	-9.3	152.419
6°	Clavilactonas B	Quinonas	a3b	-9.3	152.419
7°	Iludim M	Terpenos	a13b	-9.2	180.442
8°	Ácidos Officimalônicos B	Terpenos	110	-9.1	213.619
9°	Clavilactonas D	Quinonas	a3d	-9.1	213.619
10°	Peróxido de Ergosterol	Esteróides	32	-9	252.895

Tabela 6.19: Screening Virtual da biblioteca LMW 3.0 contra a proteína COX-2: indicação dos 10 compostos com melhor Ki estimado

**Fonte :** Autoria própria (2020).

Considerando que muitos destes compostos aparecem conjuntamente em algumas espécies de cogumelos, pressupõe-se que a atividade inibidora da COX pode ser promovida, não apenas por um composto e sim pelo conjunto que atua sinergisticamente no organismo podendo promover efeitos anti inflamatórios ainda mais pronunciados.

Outro aspecto a enfatizar, que também autentica os pressupostos deste trabalho de ampliar a biblioteca em estudo de 115 para 190 compostos, é o facto dos compostos com maior potencial serem quase todos novas adições à biblioteca em estudo.

## 6.7 Análise ADMET: BOILED-EGG, inibição do Citocromo P450 (CYP) e Radar de biodisponibilidade dos compostos com potencial de inibição da COX-1 e COX-2.

Foram realizadas análises ADMET com os AINEs comercializados no mercado, de modo a comparar com os potenciais inibidores COX-1 e -2.

### 6.7.1 AINEs disponível no mercado e sua avaliação ADMET

As avaliações das propriedades ADMET / farmacocinéticas foram realizadas utilizando a ferramenta Swiss ADME com um método proficiente de método de permeação do Brain Or Intestinal EstimateD (BOILED-Egg), com obtenção de resultados de ADMET e propriedades farmacocinéticas que relaciona as propriedades de WLOGP e TPSA [151].

De modo a avaliar com um controlo, realizou-se a avaliação das propriedades ADMET dos principais (7) AINEs comercializados no mercado ((a) Celecoxib®, (b) Antipirina, (c) Indometacina, (d) Etodolac®, (e) Etoricoxib®, (f) Oxaprozina® e (g) Ketorolac®), representado na Figura 2.8 e os respectivos ligandos das proteínas presentes no Protein Data Bank: (h) FLC(PDB:6Y3C) e (i) JMS(PDB:5IKQ).

Pode-se observar que os respectivos inibidores da COX (-1 e -2) de acordo com a Figura 6.16 e Tabela 6.20, 8 de 9 apresentam boa permeabilidade gastrointestinal (HIA), 6 atividades com a barreira hematoencefálica (BBB), baixa interação como substrato P-gp, presente interação com as enzimas CYP e todos os compostos atenderam as regras de lipinski, contendo zero violações.

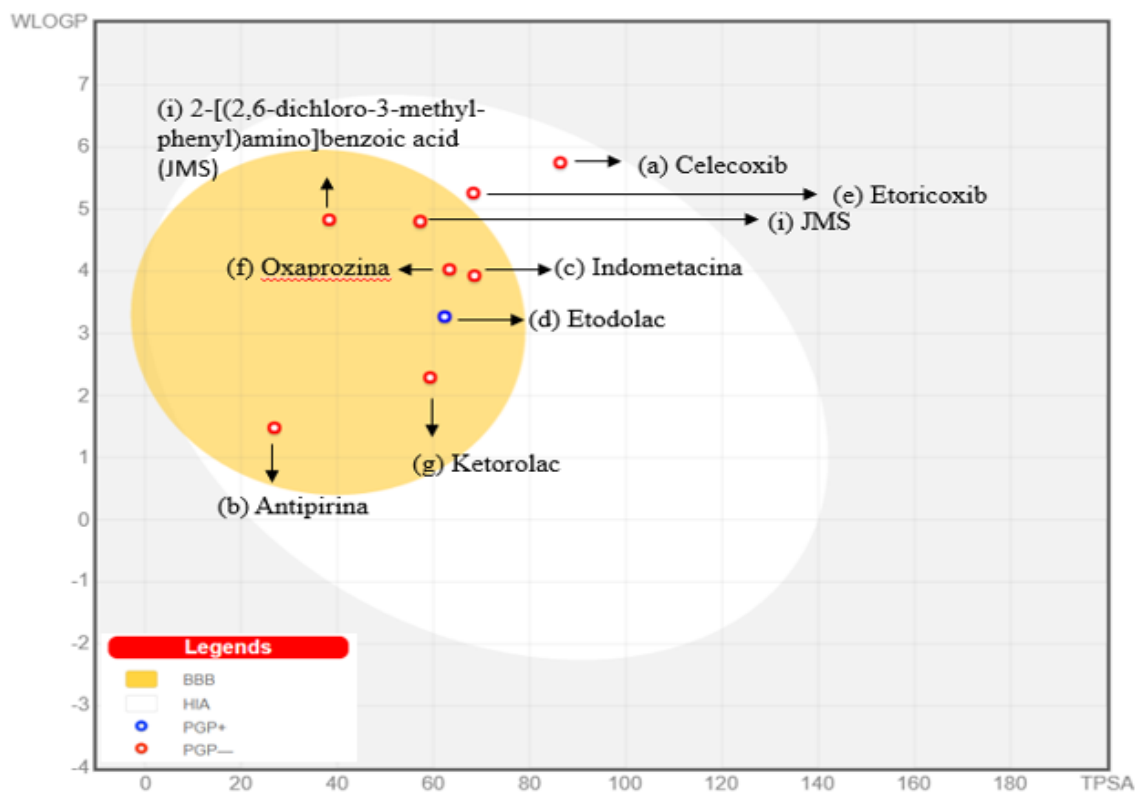


Figura 6.16: Gráfico BOILED-EGG dos compostos comerciais inibidores da COX e presentes na cristalografia da estrutura 3D disponível no PDB

Fonte : Autoria própria (2020).

Composto	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)
BBB	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
HIA	Hight	Hight	Hight	Hight	Hight	Hight	Hight	Low	Hight
Substrato P-gp	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No
CYP1A2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
CYP2C19	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
CYP2C9	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes
CYP2D6	No	No	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes
CYP3A4	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No
Lipinski Violações	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 6.20: Análises ADMET: AINEs

Fonte: Autoria Própria (2020).

### 6.7.2 COX-1

Os resultados apresentados na Figura 6.18 e Tabela 6.19, revelaram que os compostos (Top 10) presentes na biblioteca LMW 3.0, com potencial de inibição da COX-1, apresentaram um perfil ADMET favorável, sendo que 2 moléculas apresentaram interação com a Barreira hematoencefálica (BBB), 4 desempenharam absorção gastrointestinal (HIA), 8 atuam como substrato P-gp 6.21.

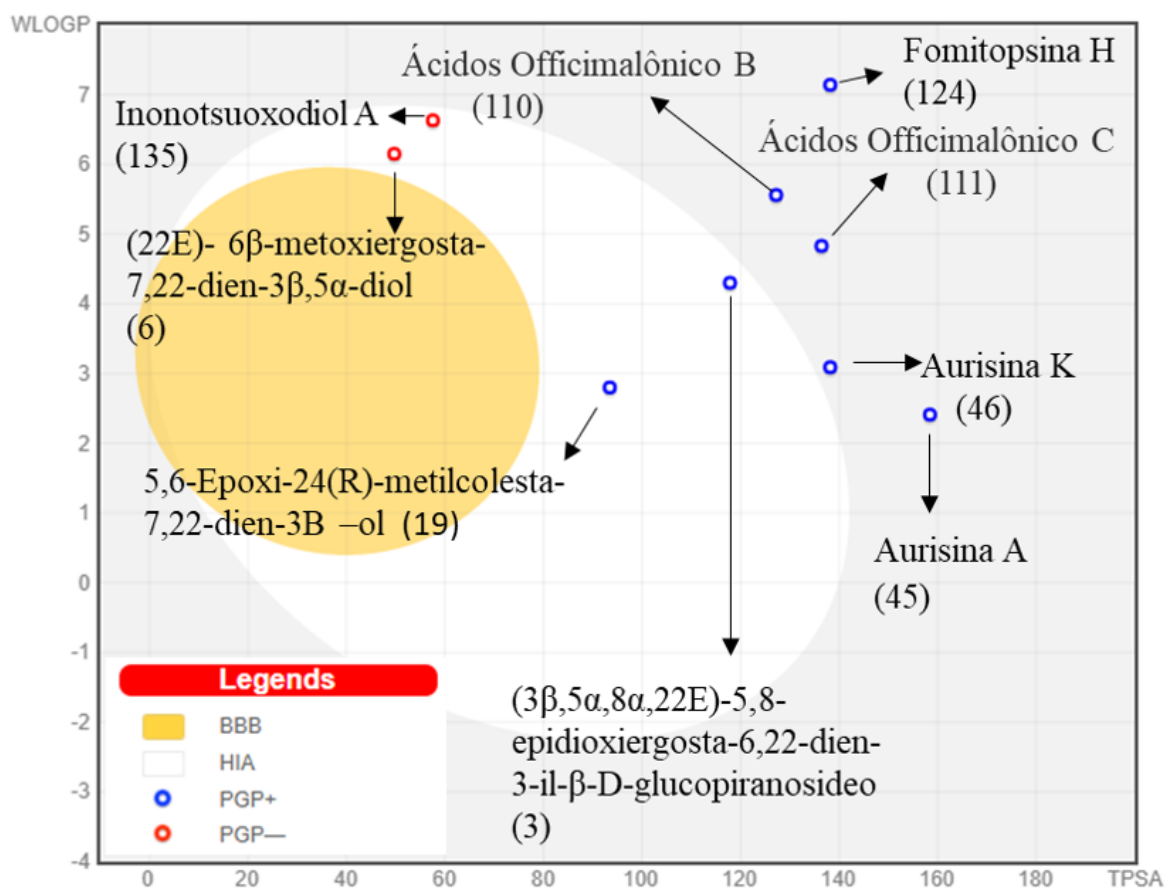


Figura 6.17: BBB, HIA e Substrato P-gp do top 10 compostos com potencial de inibição da COX-1

Fonte : Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Composto	45	86	19	46	110	135	06	124	111	3
BBB	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No
HIA	Low	Low	Hight	Low	Low	Hight	Low	Hight	Low	Hight
Substrato P-gp	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes
CYP1A2	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
CYP2C19	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
CYP2C9	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
CYP2D6	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
CYP3A4	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No
Lipinski Viola- ções	1	3	0	1	1	1	1	2	1	1

Tabela 6.21: Análises ADMET: Top 10 compostos com potencial de inibição da COX-1

**Fonte:** Aatoria Própria (2020).

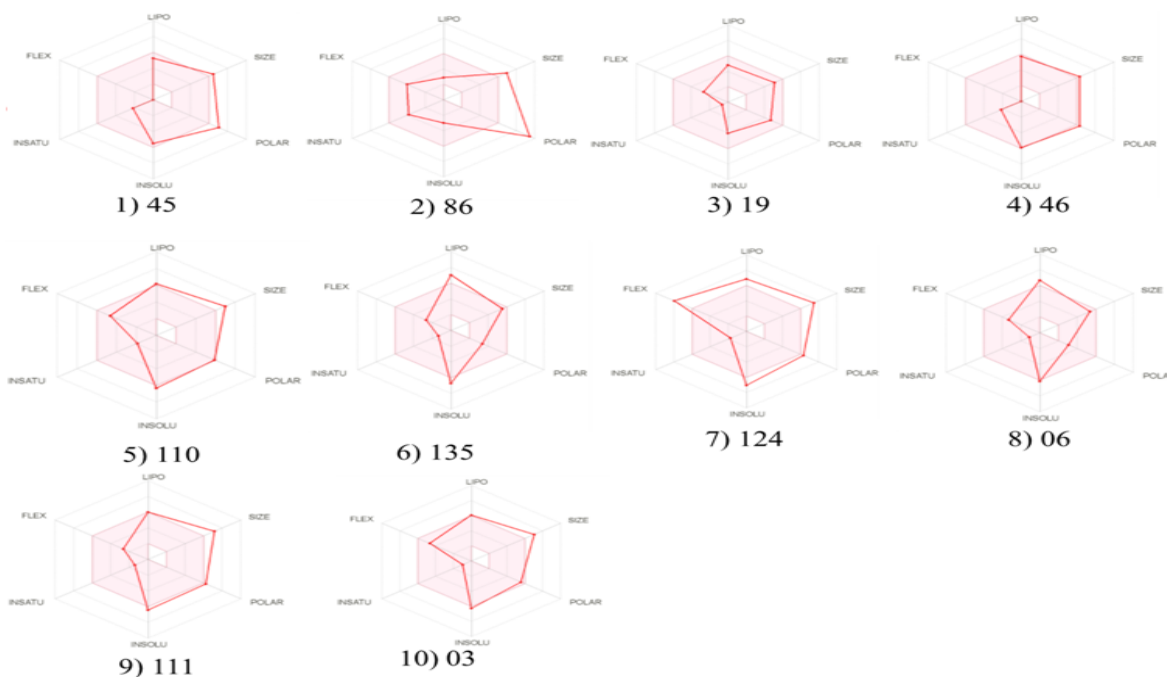


Figura 6.18: Top 10 compostos com potencial de inibição da COX-1

**Fonte :** Aatoria própria (2020).

Em destaque os compostos, 3 e 19 por apresentarem melhores características de biodisponibilidade oral: nomeadamente uma alta interação com HIA, substrato P-gp,

inibição CYP e conseqüentemente também as melhores interações de biodisponibilidade, como é possível observar na Figura 6.18.

### 6.7.3 COX-2

Já a COX-2, apresenta resultados diferentes da COX-1 devido suas características estruturais. Dos compostos (Top 10) com potencial antiinflamatório presentes na biblioteca LMW 3.0, 9 moléculas apresentam interação com HIA, 2 com BBB, 5 substrato P-gp, baixa interação CYP e valores ótimos para o filtro de lipinski, como representa Tabela 6.22, a seguir:

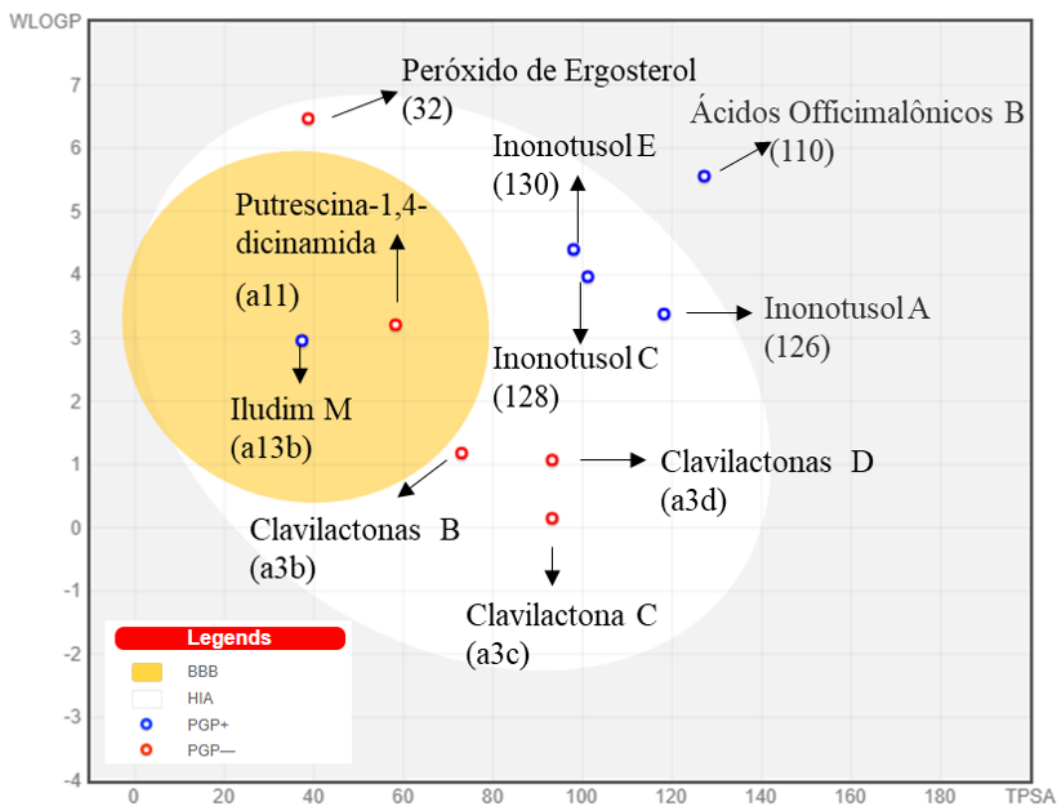


Figura 6.19: BBB, HIA e Substrato P-gp do top 10 compostos com potencial de inibição da COX-2

Fonte : Autoria própria (2020).

## CAPÍTULO 6. RESULTADOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Composto	a3c	128	126	a11	130	a3b	a13b	110	a3d	32
BBB	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No
HIA	High	High	High	High	High	Hight	High	Low	High	Hight
Substrato P-gp	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No
CYP1A2	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
CYP2C19	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
CYP2C9	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No
CYP2D6	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
CYP3A4	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Lipinski Violações	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1

Tabela 6.22: Análises ADMET: Top 10 compostos com potencial de inibição da COX-2

**Fonte:** Autoria Própria (2020).

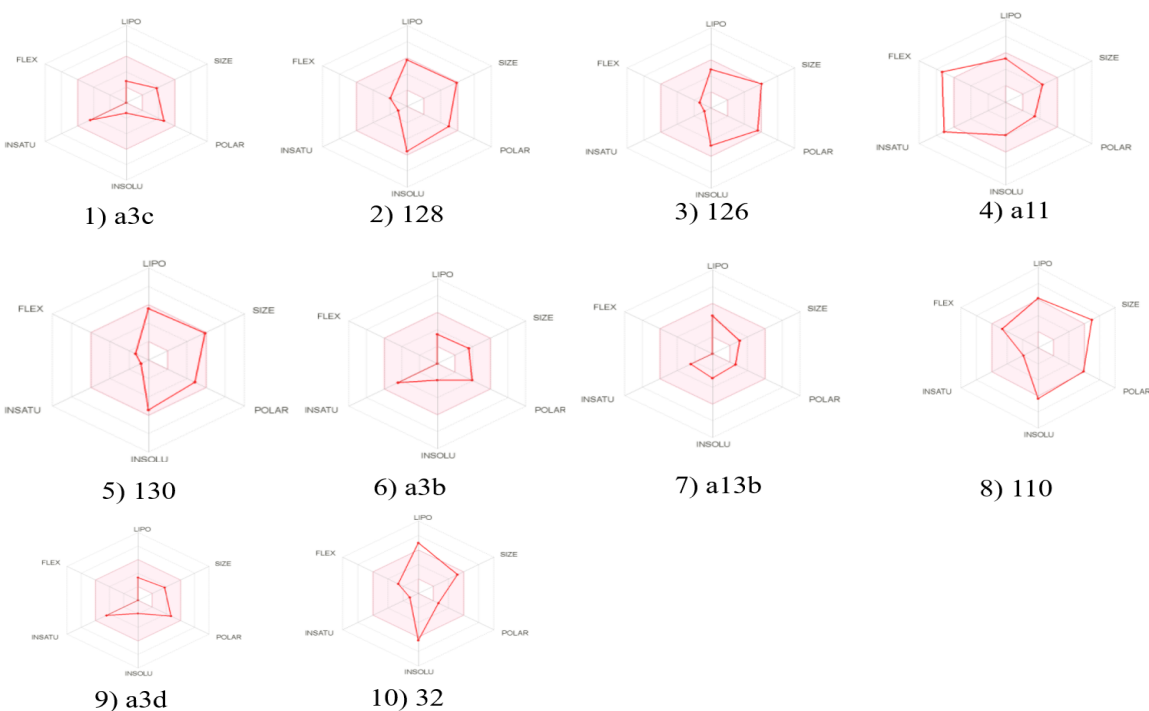


Figura 6.20: Avaliação da Biodisponibilidade dos compostos top 10 de inibição da COX-2

**Fonte :** Autoria própria (2020).

No geral podemos afirmar que os compostos LMW 3.0 que apresentam potencial para inibir a COX-2, apresentam resultados mais favoráveis de ADMET que os potenciais

inibidores da COX-1. Apresentando de acordo com a Figura 6.20, maior potencial de semelhança de fármacos, os compostos: a3c, 128, 126, 130, a3b, a13b e a3d

Existem diferentes vias de administração de fármacos, sendo a oral a com maior adesão do paciente, a biodisponibilidade oral do medicamento é principalmente conduzida pela absorção gastrointestinal e a do cérebro que o acesso ocorre através da corrente sanguínea na forma de difusão passiva [118].

#### 6.7.4 Análise estrutural COX-1

De modo a investigar com maior precisão os resultados para cada proteína, verificou-se o modo de ligação prevista para o top 4 dos compostos com maior potencial de inibição, representada pelas Figuras 6.216.22. Dessa forma analisou-se, em melhor detalhe os resultados para cada proteína (COX-1 e -2), observando a conformação de ligação prevista para o top 5 dos compostos com maior potencial de inibição previsto, examinando o complexo proteína-ligando com uma análise estrutural e evidenciando os pontos-chave da interação entre o composto de cogumelo e a estrutura 3D da proteína através do software Pymol.

Da mesma forma, evidenciou-se configuração da estrutura dos compostos no centro activo das proteínas (COX) além da identificação e representação das pontes de hidrogénio, previstas pelo VINA, entre os compostos e a estrutura 3D da proteína, bem com os respectivos aminoácidos que formam estas ligações.

Esta localização que o composto é identificado dentro da proteína, denominado centro ativo, corresponde à zona de interação proteína-ligando, que tal promove sua respectiva inibição consequentemente promovendo atividades anti inflamatórias. Observa-se pela Figura 6.21, os compostos destaque e os respectivos aminoácidos de ligação: LYS-473, SER-85, GLU-480 e LYS-511, com o respectivo ligando FLC.

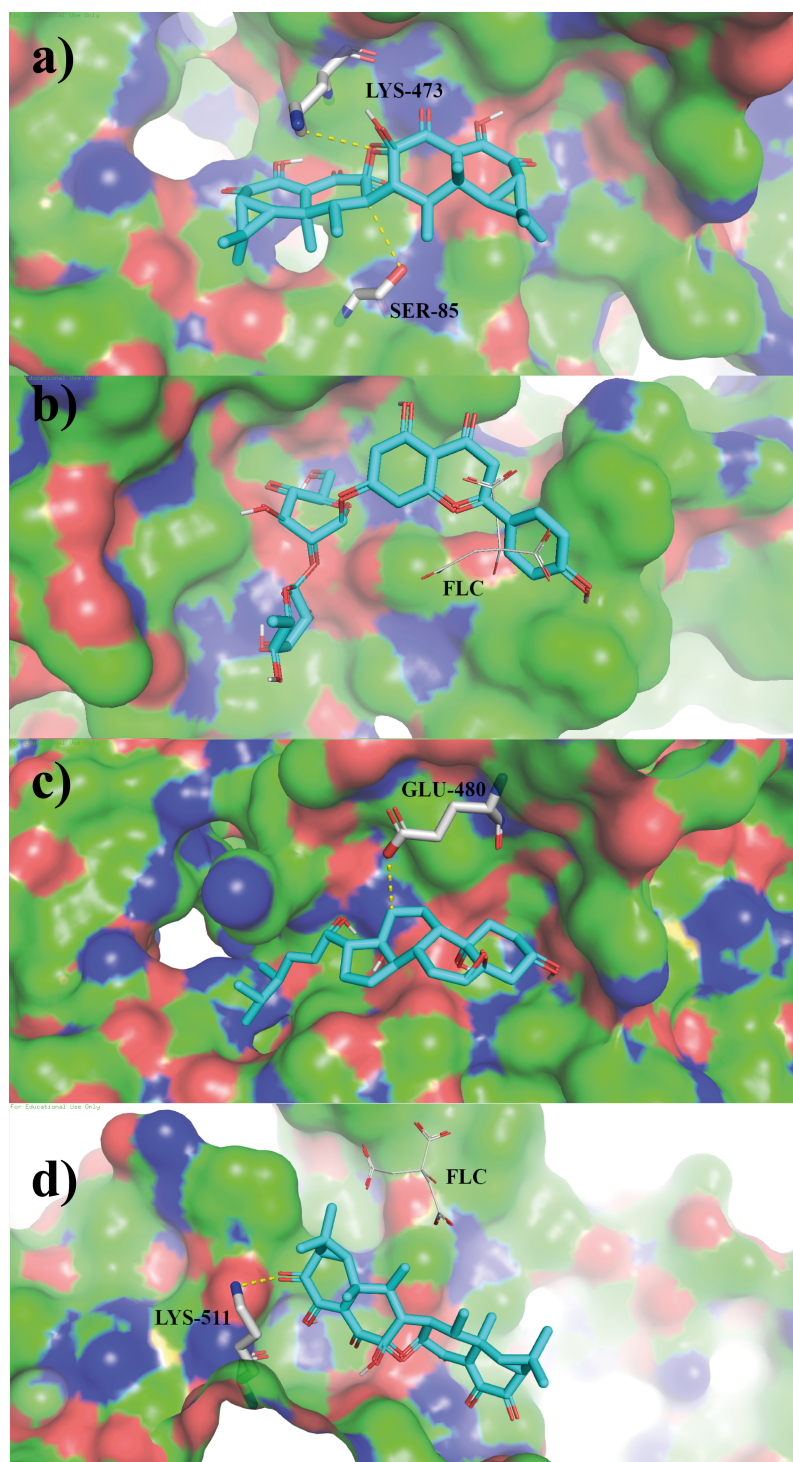


Figura 6.21: : Conformação de ligação prevista do top 4 dos compostos da biblioteca LMW 3.0 contra a COX-1.

Fonte : Autoria própria (2020).

Os compostos top 4 com maior potencial de inibição da COX-1, por ordem de menor  $K_i$  estimado, são: Aurisina A (45), Naringina (86) e 5,6-Epoxi-24(R)-metilcolesta-7,22-dien-3B-ol (19), Aurisina K (46) e Ácidos Officinalônico B (110). Na figura 6.21, representamos a conformação de ligação prevista pelo VINA para cada um dos 4 compostos.

### 6.7.5 Análise estrutural COX-2

De forma a analisar em maior detalhe os resultados para a COX-2, analisou-se a conformação em maior detalhe do top 4 dos compostos com maior potencial de inibição.

Estas análises estruturais estão apresentadas na figura 6.21, tentou-se evidenciar os pontos-chave da interação entre cada composto e a estrutura 3D da proteína. Assim representou-se o posicionamento da estrutura dos compostos no centro activo de cada uma das proteínas. Também são representadas as pontes de hidrogénio, previstas pelo VINA, entre os compostos e a estrutura 3D da proteína, bem como os aminoácidos que formam as pontes de Hidrogénio.

É importante dizer que o centro ativo representado na 6.21, corresponde à zona de interação ligando-proteína, entre a proteína em estudo (COX-2) que atua na via de sinalização da cascata do ácido araquidônico (AA). O que se pretende, ao inibir por ligação dos compostos em estudo com a estrutura 3D daa COX-2, é impedir esta interação em reações que eventualmente promovem reações com atividades inflamatórias.

Dentre os inibidores da COX-2 da biblioteca LMW 3.0, o top 4 dos compostos que sobressaíram apresentando os melhores valores  $k_i$ , estão: a Clavilactona C, o Inonotusol C, o Inonotusol A e a Putrescina-1,4-dicinamida.

É possível observar a interação (pontes de hidrogénio) dos compostos com os respectivos aminoácidos SER-530, GLN-192, GLY-354 e TYR-385, juntamente com a proximidade do ligando natural FLC.

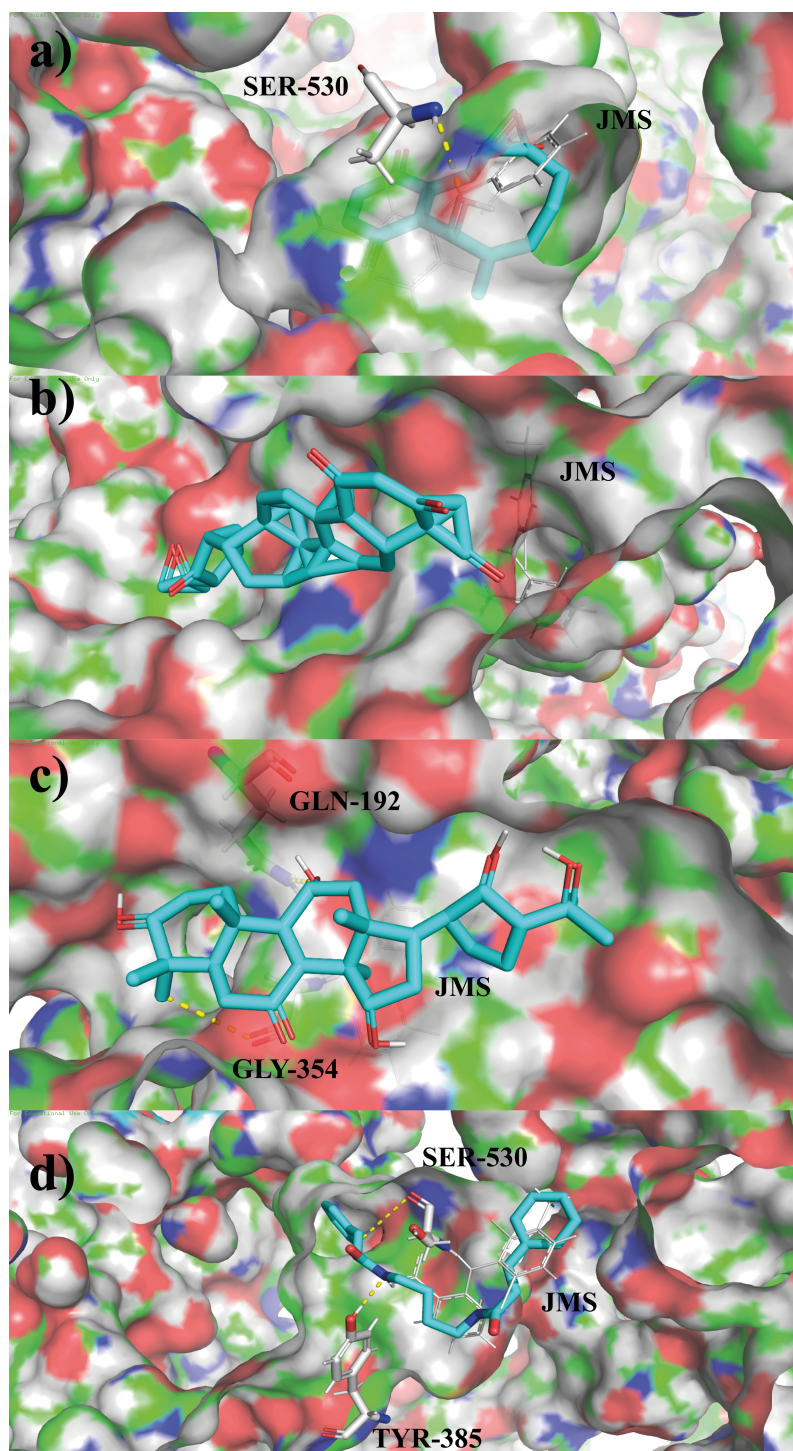


Figura 6.22: Conformação de ligação prevista do top 4 dos compostos da biblioteca LMW 3.0 contra a COX-2.

Fonte : Autoria própria (2020).

### 6.7.6 Dinâmica Molecular: COX-2

A simulação de MD foi realizada ao composto com maior potencial de inibição das enzimas COX. Dentre os 190 presentes na biblioteca LMW 3.0, Clavilactona C (a3c) apresentou o melhor desempenho de conformação e propriedades ADMET, com potencial de inibição seletiva da COX-2, logo foi realizado estudos de MD para medir a constância da ligação do ligante no sítio ativo.

O sistema foi solvatado pela adição de um Ca (contra-íon) para equilibrar o sistema e os solutos foram submetidos ao sistema NPT, realizando a simulação por 100 ns a 300k de temperatura e 1 bar de pressão [152].

A conformações revelaram valores RMSD significativos no alvo selecionados (Figura 6.23), revelando o valor RMSD máximo de 3.2 Å, que descreve que o complexo proteína-ligante ao longo do período de simulação foi mantido continuamente durante a simulação de 10 ns.

O RMSD mede as flutuações do ligando em relação à proteína, havendo obviamente flutuações para a proteínas no início e para todo o tempo de simulação ilustrou exatamente a simulação equilibrada e não demonstrando difusão do ligante [153].

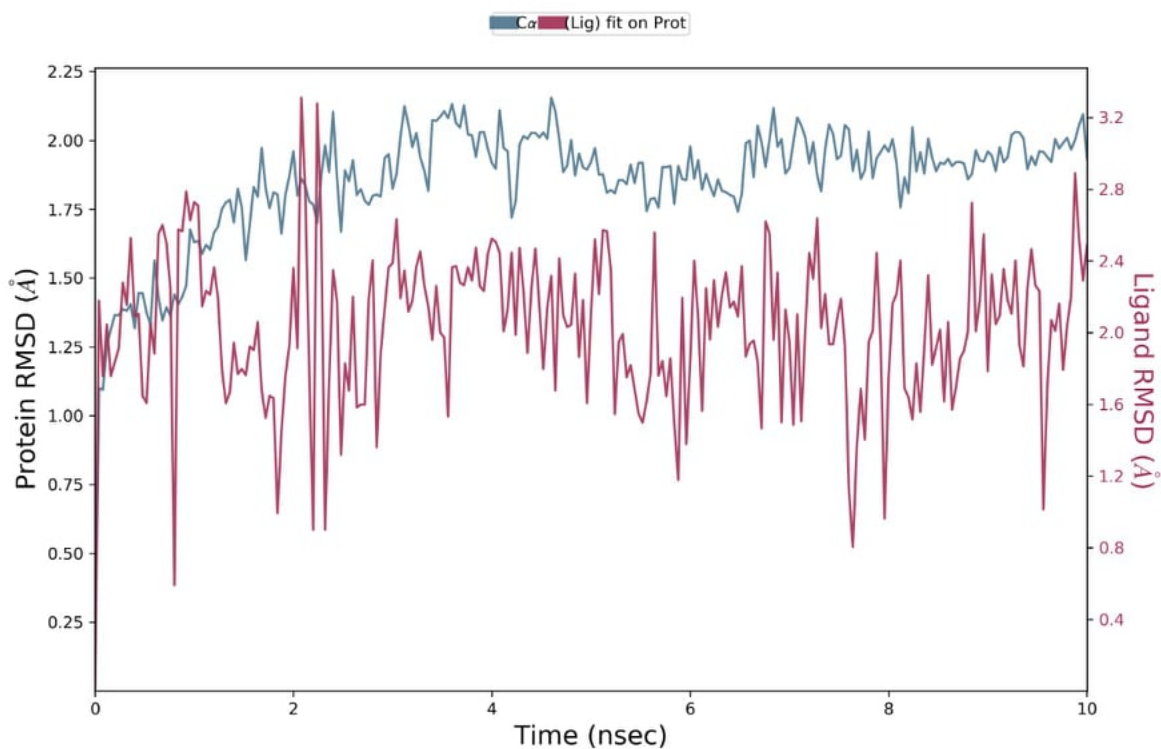


Figura 6.23: Desvio médio quadrático da raiz (RMSD) do complexo proteína-ligante de PDB: 5IKQ com o composto de menor energia de ligação, Clavilactona C.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

A localização dos modos de ligação do composto Clavilactona C (a3c) foi identificado pela modelagem equivalente MD. Havendo uma forte interação de Hidrogénio (estando em contato quase 100% do tempo de simulação, Figura 6.25), entre o ligante a3c e o receptor em torno dos resíduos da proteína Arg120 e Hidrofóbicas com Val116 e Val349 (Figura 6.24 ). Notavelmente, as interações sobre as pontes de moléculas de água são presentes em Tyr333 seguido por menores interações Arg513, Val533 e Glu524.

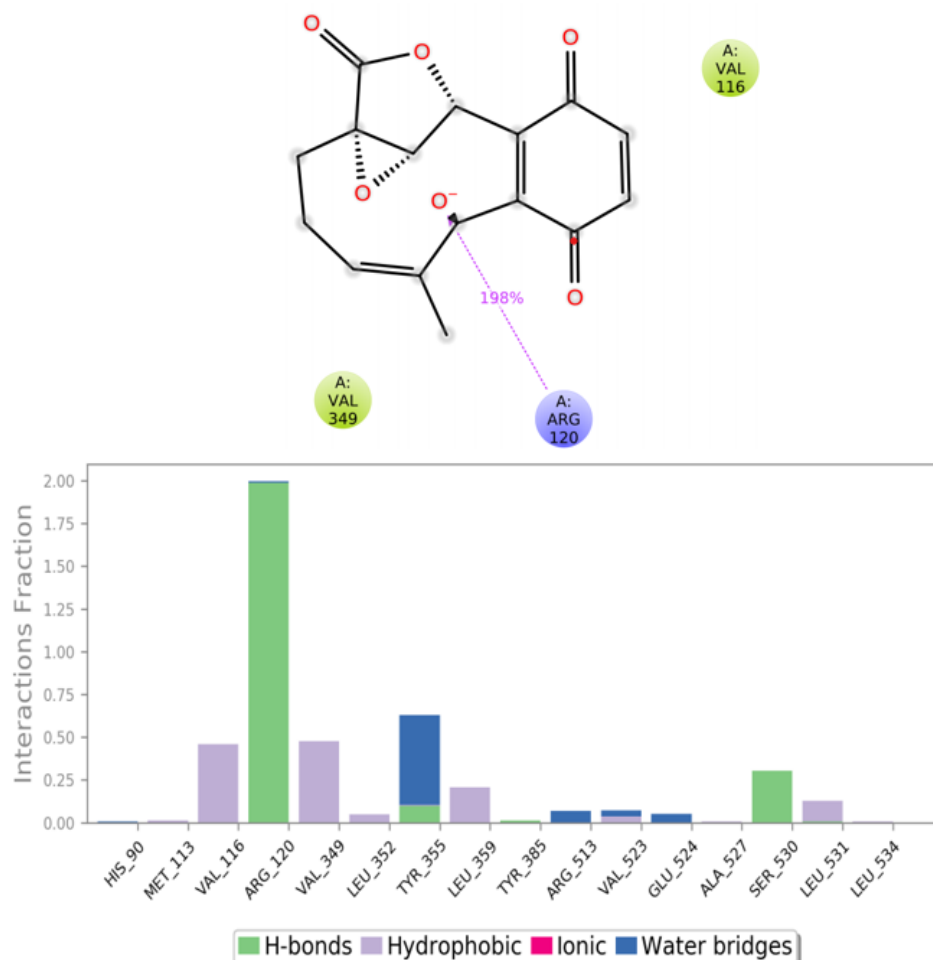


Figura 6.24: Interações atômicas detalhadas do ligante Clavilactona C (a3c) com resíduos da proteína e plotagem (gráficos de barras empilhadas) das interações supervisionado ao longo da simulação.

**Fonte :** Autoria própria (2020).

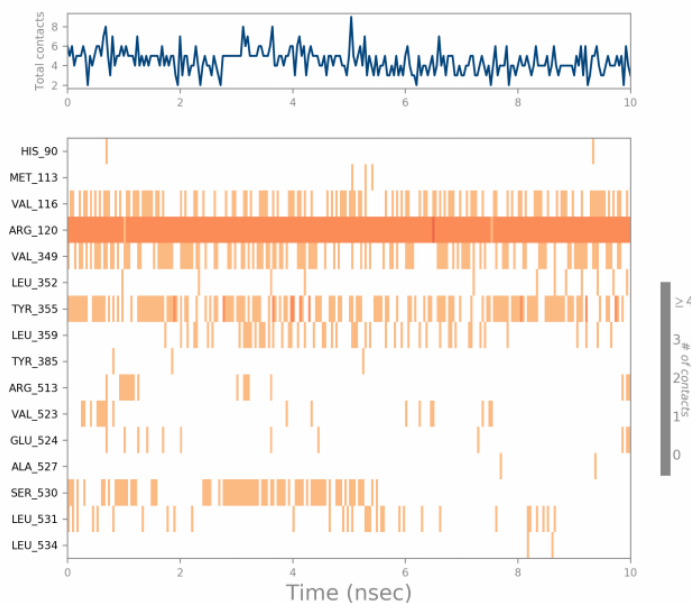


Figura 6.25: Contatos específicos feitos pela proteína (PDB: 5IKQ) com o ligante (Clavilactona C) ao longo da trajetória. (A cor mais escura indica um contato mais específico com o ligante)

**Fonte :** Autoria própria (2020).

## 6.8 Conclusão e perspectivas futuras

Realizou-se um aumento da biblioteca LMW 3.0, com um acréscimo de 75 compostos, passando de 115 a 190 compostos presentes em cogumelos que desempenham atividade biológica, nomeadamente atividades antitumorais ou anti-inflamatórias contra família COX (-1 e -2). Dentre estes compostos, muitos apresentaram bons resultados ADMET e também potenciais inibitórios da COX-1, COX-2 ou os dois.

Na COX-1, os compostos que apresentaram atividades inibitórias foram das famílias dos Terpenos e Esteroides. Com destaque, os melhores compostos com potencial inibitório ( $K_i$  estimado) e características ADMET satisfatórias: Aurisina A (152.4 nM), Naringina (496.7 nM) e 5,6-Epoxi-24(R)-metilcolesta-7,22-dien-3B-ol (588.nM).

Já para COX-2, a família dos terpenos também apresentou destaque, seguido das Quinonas e Amida. Os compostos com maior afinidade à proteína-alvo, potencial

antiinflamatório e perfil de toxicidade, foram: Clavilactona C (55.36 nM), Inonotusol C (77.6 nM) e Inonotusol A (91.86 nM). Este estudo mostra que, de acordo com o perfil ADMET e o gráfico BOILED-Egg, Clavilactona C quanto Inonotusol A, desempenham potencial antiinflamatório. Logo Foi utilizado o melhor composto (Clavilactona C) com melhor potencial de inibição (COX-2) para realização dos estudo mais profundo (Dinâmica molecular), no qual descreve que o ligando foi mantido continuamente pelo tempo simulado de 10ns, apresentando interação com os aminoácidos Val349, Val116 e em destaque Arg120. Conclusivamente Clavilactona C, apresenta potencial para inibição seletiva da COX-2, no qual deve ser verificado experimentalmente de acordo com os estudos *in silico* realizados neste trabalho.

Por fim podemos destacar o ácido officinalônico (110) por apresentar potencial como substrato P-gp, sem interação com as enzimas CYP e atividade inibitória tanto para a COX-1 (-8.2 kcal/mol) e COX-2 (-9.1 kcal/mol),

Espera-se para trabalhos futuros, a realização da expansão da Biblioteca LMW 3.0, estudos com outros com proteínas de interesse, dinâmica molecular com os outros compostos destaque, QSAR (Relação estrutura-atividade quantitativa) e verificação experimental do potencial de se tornar um fármaco dos compostos em destaque que apresentaram maior potencial de inibição previsto para a COX-1 e COX-2.

# Bibliografia

- [1] I. C. F. R. Ferreira, J. A. Vaz, M. H. Vasconcelos e A. Martins, “Compounds from wild mushrooms with antitumor potential,” *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, vol. 10, n.º 5, pp. 424–436, 2010.
- [2] B. F. Borges, “Preparação e screening virtual de uma biblioteca de compostos de baixo peso molecular oriundos de cogumelos contra proteínas da família Bcl-2,” tese de doutoramento, 2018.
- [3] A. Pannunzio e M. Coluccia, “Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 inhibitors in cancer: a review of oncology and medicinal chemistry literature,” *Pharmaceuticals*, vol. 11, n.º 4, p. 101, 2018.
- [4] M. F. Mahdi, M. H. Mohammed e A. A. K. Jassim, “Design, synthesis and preliminary pharmacological evaluation of new non-steroidal anti-inflammatory agents having a 4-(methylsulfonyl) aniline pharmacophore,” *Molecules*, vol. 17, n.º 2, pp. 1751–1763, 2012.
- [5] R. G. Kurumbail, A. M. Stevens, J. K. Gierse, J. J. McDonald, R. A. Stegeman, J. Y. Pak, D. Gildehaus, T. D. Penning, K. Seibert, P. C. Isakson et al., “Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents,” *Nature*, vol. 384, n.º 6610, pp. 644–648, 1996.
- [6] N. S. Kirkby, M. V. Chan, A. K. Zaiss, E. Garcia-Vaz, J. Jiao, L. M. Berglund, E. F. Verdu, B. Ahmetaj-Shala, J. L. Wallace, H. R. Herschman et al., “Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: role of NF- $\kappa$ B and NFAT transcriptional pathways,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, n.º 2, pp. 434–439, 2016.

- 
- [7] D. L. DeWitt, "Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, vol. 1083, n.º 2, pp. 121–134, 1991.
- [8] A. Tanaka, H. Araki, Y. Komoike, S. Hase e K. Takeuchi, "Inhibition of both COX-1 and COX-2 is required for development of gastric damage in response to nonsteroidal antiinflammatory drugs," *Journal of Physiology-Paris*, vol. 95, n.º 1-6, pp. 21–27, 2001.
- [9] S. Nakao, Y. Ogtata, E. Shimizu, M. Yamazaki, S. Furuyama e H. Sugiya, "Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-induced prostaglandin E 2 release is mediated by the activation of cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription via NF $\kappa$ B in human gingival fibroblasts," *Molecular and cellular biochemistry*, vol. 238, n.º 1-2, pp. 11–18, 2002.
- [10] P. Patrignani, S. Tacconelli, M. G. Sciulli e M. L. Capone, "New insights into COX-2 biology and inhibition," *Brain Research Reviews*, vol. 48, n.º 2, pp. 352–359, 2005.
- [11] P. Świątek, M. Strzelecka, R. Urniaz, K. Gębczak, T. Gębarowski, K. Gąsiorowski e W. Malinka, "Synthesis, COX-1/2 inhibition activities and molecular docking study of isothiazolopyridine derivatives," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 25, n.º 1, pp. 316–326, 2017.
- [12] N. Karim, I. Khan, W. Khan, I. Khan, A. Khan, S. A. Halim, H. Khan, J. Hussain e A. Al-Harrasi, "Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Activities of Asparacosin A Involve Selective Cyclooxygenase 2 and Inflammatory Cytokines Inhibition: An in-vitro, in-vivo, and in-silico Approach," *Frontiers in immunology*, vol. 10, p. 581, 2019.
- [13] N. Chandrasekharan, H. Dai, K. L. T. Roos, N. K. Evanson, J. Tomsik, T. S. Elton e D. L. Simmons, "COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, n.º 21, pp. 13926–13931, 2002.
- [14] R. Botting e S. S. Ayoub, "COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen," *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, vol. 72, n.º 2, pp. 85–87, 2005.

- 
- [15] K. R. Abdellatif, E. K. Abdelall, M. B. Labib, W. A. Fadaly e T. H. Zidan, "Design, synthesis of celecoxib-tolmetin drug hybrids as selective and potent COX-2 inhibitors," *Bioorganic chemistry*, vol. 90, p. 103 029, 2019.
- [16] C.-W. Su, Y. Zhang e Y.-T. Zhu, "Stromal COX-2 signaling are correlated with colorectal cancer: A review," *Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 107, pp. 33–38, 2016.
- [17] K. Nakata, T. Hanai, Y. Take, T. Osada, T. Tsuchiya, D. Shima e Y. Fujimoto, "Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review," *Osteoarthritis and cartilage*, vol. 26, n.º 10, pp. 1263–1273, 2018.
- [18] V. S. Honmore, A. D. Kandhare, P. P. Kadam, V. M. Khedkar, D. Sarkar, S. L. Bodhankar, A. A. Zanwar, S. R. Rojatkar e A. D. Natu, "Isolates of *Alpinia officinarum* Hance as COX-2 inhibitors: Evidence from anti-inflammatory, antioxidant and molecular docking studies," *International Immunopharmacology*, vol. 33, pp. 8–17, 2016.
- [19] S. Forsyth, S. Gautier e N. Salem Jr, "Estimated dietary intakes of arachidonic acid and docosahexaenoic acid in infants and young children living in developing countries," *Annals of Nutrition and Metabolism*, vol. 69, n.º 1, pp. 64–74, 2016.
- [20] S. Narumiya, "Prostanoid Receptors: Structure, Function, and Distribution a," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 744, n.º 1, pp. 126–138, 1994.
- [21] S. M. Sajjadian, S. Ahmed, M. A. Al Baki e Y. Kim, "Prostaglandin D2 synthase and its functional association with immune and reproductive processes in a lepidopteran insect, *Spodoptera exigua*," *General and Comparative Endocrinology*, vol. 287, p. 113 352, 2020.
- [22] A. Suresh, I. Reddy, A. Mishra e S. Mondal, "Suppression of COX-2 mRNA abundance in in vitro cultured goat (*Capra hircus*) endometrial cells by RNA interference and effect on PGF2- $\alpha$  and PGE2 concentrations," *Animal reproduction science*, vol. 209, p. 106 146, 2019.
- [23] W. L. Smith, D. L. DeWitt e R. M. Garavito, "Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology," *Annual review of biochemistry*, vol. 69, n.º 1, pp. 145–182, 2000.

- 
- [24] F. W. Bazer, T. L. Ott e T. E. Spencer, "Pregnancy recognition in ruminants, pigs and horses: signals from the trophoblast," *Theriogenology*, vol. 41, n.º 1, pp. 79–94, 1994.
- [25] J. R. Vane, "Back to an aspirin a day?" *Science*, vol. 296, n.º 5567, pp. 474–475, 2002.
- [26] G. Davi e C. Patrono, "Platelet activation and atherothrombosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 357, n.º 24, pp. 2482–2494, 2007.
- [27] C.-H. Ruan, S.-P. So e K.-H. Ruan, "Inducible COX-2 dominates over COX-1 in prostacyclin biosynthesis: mechanisms of COX-2 inhibitor risk to heart disease," *Life sciences*, vol. 88, n.º 1-2, pp. 24–30, 2011.
- [28] G. Xiao, W. Chen e R. J. Kulmacz, "Comparison of structural stabilities of prostaglandin H synthase-1 and-2," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 273, n.º 12, pp. 6801–6811, 1998.
- [29] A. Zarghi e S. Arfaei, "Selective COX-2 inhibitors: a review of their structure-activity relationships," *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, vol. 10, n.º 4, p. 655, 2011.
- [30] C. A. Rouzer e L. J. Marnett, "Cyclooxygenases: structural and functional insights," *Journal of lipid research*, vol. 50, n.º Supplement, S29–S34, 2009.
- [31] R. A. Adelizzi, "COX-1 and COX-2 in health and disease.," *The Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 99, n.º 11 Suppl, S7–12, 1999.
- [32] L. J. Mengle-Gaw e B. D. Schwartz, "Cyclooxygenase-2 inhibitors: promise or peril?" *Mediators of Inflammation*, vol. 11, 2002.
- [33] R. J. Kulmacz, W. A. Van Der Donk e A.-L. Tsai, "Comparison of the properties of prostaglandin H synthase-1 and-2," *Progress in lipid research*, vol. 42, n.º 5, pp. 377–404, 2003.
- [34] J. K. Gierse, J. J. McDonald, S. D. Hauser, S. H. Rangwala, C. M. Koboldt e K. Seibert, "A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and-2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, n.º 26, pp. 15 810–15 814, 1996.

- [35] A. G. Habeeb, P. Praveen Rao e E. E. Knaus, "Design and synthesis of celecoxib and rofecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: replacement of sulfonamide and methylsulfonyl pharmacophores by an azido bioisostere," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 44, n.º 18, pp. 3039–3042, 2001.
- [36] W. L. Smith e D. L. Dewitt, "Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and-2," em *Advances in immunology*, vol. 62, Elsevier, 1996, pp. 167–215.
- [37] N. I. of Health et al., "LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury," *Nih. gov* <https://livertox.nih.gov>, 2017.
- [38] B. N. Sağlık, D. Osmaniye, S. Levent, U. A. Çevik, B. K. Çavuşoğlu, Y. Özkay e Z. A. Kaplancıklı, "Design, Synthesis and Biological Assessment of New Selective COX-2 Inhibitors Including Methyl Sulfonyl Moiety," *European Journal of Medicinal Chemistry*, p. 112918, 2020.
- [39] S. Misra e K. Sharma, "COX-2 signaling and cancer: new players in old arena," *Current drug targets*, vol. 15, n.º 3, pp. 347–359, 2014.
- [40] P. Saxena, P. K. Sharma e P. Purohit, "A journey of celecoxib from pain to cancer," *Prostaglandins & other lipid mediators*, vol. 147, p. 106379, 2020.
- [41] D. J. Hermanson, J. C. Gamble-George, L. J. Marnett e S. Patel, "Substrate-selective COX-2 inhibition as a novel strategy for therapeutic endocannabinoid augmentation," *Trends in pharmacological sciences*, vol. 35, n.º 7, pp. 358–367, 2014.
- [42] V. Sharma, P. Bhatia, O. Alam, M. J. Naim, F. Nawaz, A. A. Sheikh e M. Jha, "Recent advancement in the discovery and development of cox-2 inhibitors: Insight into biological activities and sar studies (2008–2019)," *Bioorganic chemistry*, vol. 89, p. 103007, 2019.
- [43] A. K. Gupta, R. A. Gupta, L. K. Soni e S. Kaskhedikar, "Exploration of physico-chemical properties and molecular modelling studies of 2-sulfonyl-phenyl-3-phenyl-indole analogs as cyclooxygenase-2 inhibitors," *European journal of medicinal chemistry*, vol. 43, n.º 6, pp. 1297–1303, 2008.
- [44] A. Palomer, F. Cabré, J. Pascual, J. Campos, M. A. Trujillo, A. Entrena, M. A. Gallo, L. Garcia, D. Mauleón e A. Espinosa, "Identification of novel cyclooxygenase-2 selective inhibitors using pharmacophore models," *Journal of medicinal chemistry*, vol. 45, n.º 7, pp. 1402–1411, 2002.

- 
- [45] K. Glaser, “Cyclooxygenase selectivity and NSAIDs: cyclooxygenase-2 selectivity of etodolac (Lodine),” *Inflammopharmacology*, vol. 3, n.º 4, pp. 335–345, 1995.
- [46] D. Riendeau, J. Guay, P. K. Weech, F. Laliberte, J. Yergey, C. Li, S. Desmarais, H. Perrier, S. Liu e D. Nicoll-Griffith, “Arachidonyl trifluoromethyl ketone, a potent inhibitor of 85-kDa phospholipase A2, blocks production of arachidonate and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid by calcium ionophore-challenged platelets,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 269, n.º 22, pp. 15 619–15 624, 1994.
- [47] M. Kato, S. Nishida, H. Kitasato, N. Sakata e S. Kawai, “Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes,” *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 53, n.º 12, pp. 1679–1685, 2001.
- [48] L. David Waterbury, D. Silliman e T. Jolas, “Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium,” *Current medical research and opinion*, vol. 22, n.º 6, pp. 1133–1140, 2006.
- [49] T. Kaserer, V. Temml, Z. Kutil, T. Vanek, P. Landa e D. Schuster, “Prospective performance evaluation of selected common virtual screening tools. Case study: Cyclooxygenase (COX) 1 and 2,” *European journal of medicinal chemistry*, vol. 96, pp. 445–457, 2015.
- [50] A. B. Gurung, A. Laso e A. Bhattacharjee, “Identification of potential drug-like molecules for inhibition of the inflammatory activity of cyclooxygenase-2,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pp. 1–14, 2019.
- [51] S. Beura e P. Chetti, “Identification of potential human COX-2 inhibitors using computational modeling and molecular dynamics simulations,” *Journal of Molecular Structure*, p. 128 271, 2020.
- [52] P. H. Araújo, R. S. Ramos, J. N. da Cruz, S. G. Silva, E. F. Ferreira, L. R. de Lima, W. J. Macêdo, J. M. Espejo-Román, J. M. Campos e C. B. Santos, “Identification of potential COX-2 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases using molecular modeling approaches,” *Molecules*, vol. 25, n.º 18, p. 4183, 2020.
- [53] T. Joshi, P. Sharma, T. Joshi e S. Chandra, “In silico screening of anti-inflammatory compounds from Lichen by targeting cyclooxygenase-2,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 38, n.º 12, pp. 3544–3562, 2020.

- 
- [54] A. Amalia, S. I. Maslikah e S. R. Lestari, “Virtual screening flavonoid compounds from red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) as inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2),” em *AIP Conference Proceedings*, AIP Publishing LLC, vol. 2231, 2020, p. 040 043.
- [55] A. Sahu, D. Pradhan, K. Raza, S. Qazi, A. Jain e S. Verma, “In silico library design, screening and MD simulation of COX-2 inhibitors for anticancer activity,” em *Proceedings of the 12th International Conference*, vol. 70, 2020, pp. 21–32.
- [56] L. Heidarpour Saremi, A. Ebrahimi e M. Lagzian, “Identification of new potential cyclooxygenase-2 inhibitors: insight from high throughput virtual screening of 18 million compounds combined with molecular dynamic simulation and quantum mechanics,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pp. 1–18, 2020.
- [57] A. P. Shah e C. N. Patel, “Virtual Screening of Novel Hybrid Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Exploring Multiple Targeted Cancer Therapy by an In Silico Approach,” *Current Cancer Therapy Reviews*, vol. 16, n.º 1, pp. 70–77, 2020.
- [58] V. M. Patil, P. Anand, M. Bhardwaj e N. Masand, “Cinnamaldehyde Analogs: Docking Based Optimization, COX-2 Inhibitory In Vivo and In Vitro Studies,” *Current drug discovery technologies*, vol. 17, n.º 2, pp. 154–165, 2020.
- [59] L. Crisan, A. Borota, A. Bora e L. Pacureanu, “Diarylthiazole and diarylimidazole selective COX-1 inhibitor analysis through pharmacophore modeling, virtual screening, and DFT-based approaches,” *Structural Chemistry*, vol. 30, n.º 6, pp. 2311–2326, 2019.
- [60] S. Ai, G. Lin, Y. Bai, X. Liu e L. Piao, “QSAR Classification-Based Virtual Screening Followed by Molecular Docking Identification of Potential COX-2 Inhibitors in a Natural Product Library,” *Journal of Computational Biology*, vol. 26, n.º 11, pp. 1296–1315, 2019.
- [61] A. F. Macarini, T. U. Sobrinho, G. W. Rizzi e R. Corrêa, “Pyrazole–chalcone derivatives as selective COX-2 inhibitors: design, virtual screening, and in vitro analysis,” *Medicinal Chemistry Research*, vol. 28, n.º 8, pp. 1235–1245, 2019.
- [62] S. I. Maslikah, A. Amalia e S. Afifah, “Red betel apigenin compound (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) as an anti-inflammatory rheumatoid arthritis agent through virtual screening,” em *AIP Conference Proceedings*, AIP Publishing LLC, vol. 2120, 2019, p. 080 003.

- [63] M. Fouzia e B. Salim, "Virtual screening of natural and synthetic inhibitors of cyclooxygenase COX-2 enzyme using docking-scoring functions," *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 9, n.º 01, pp. 020–027, 2019.
- [64] R. Sudha, P. B. Devi e G. Nithya, "In-Silico Analysis of various Benzilate Derivatives towards Cyclooxygenase 2 Enzyme," *Research Journal of Pharmacy and Technology*, vol. 12, n.º 1, pp. 347–350, 2019.
- [65] M. Ounissi, A. Kameli, C. Tigrine e F. Z. Rachedi, "Computer-aided identification of natural lead compounds as cyclooxygenase-2 inhibitors using virtual screening and molecular dynamic simulation," *Computational biology and chemistry*, vol. 77, pp. 1–16, 2018.
- [66] N. Razzaghi-Asl, S. Mirzayi, K. Mahnam e S. Sepehri, "Identification of COX-2 inhibitors via structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation," *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 83, pp. 138–152, 2018.
- [67] T. Budiati, S. Hardjono e M. I. Sulistyowaty, "Synthesis and Molecular Docking Study of 4-Chlorophenylquinazoline-4-[3h]-One Derivatives as COX-2 Inhibitor," *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol. 8, n.º 12, pp. 1605–1609, 2016.
- [68] M. Madhavi, M. Ramesh, L. Arunapriya e T. Parthasarathy, "Computer-aided drug design of optimal ratio selective inhibition of COX-1 and COX-2," 2016.
- [69] B. Shankar, A. Das e P. Parida, "Design, Molecular Docking Study and Synthesis of 3, 6-Bis (3'-substituted propoxy) xanthone Derivatives as COX-2 Inhibitors," *Asian Journal of Chemistry*, vol. 27, n.º 12, p. 4634, 2015.
- [70] M. S. H. Kabir, R. Dash, T. B. Emran e M. M. N. Uddin, "Virtual screening for potential COX-inhibiting constituents from *Mimosa pudica*," *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 5, n.º 07, pp. 071–075, 2015.
- [71] D. Lokwani, R. Azad, A. Sarkate, P. Reddanna e D. Shinde, "Structure based library design (SBLD) for new 1, 4-dihydropyrimidine scaffold as simultaneous COX-1/COX-2 and 5-LOX inhibitors," *Bioorganic & medicinal chemistry*, vol. 23, n.º 15, pp. 4533–4543, 2015.
- [72] Z. S. Badiyan, S. A. Moallem, S. Mehri, S. Shahsavand e F. Hadizadeh, "Virtual screening for finding novel COX-2 inhibitors as antitumor agents," *The open medicinal chemistry journal*, vol. 6, p. 15, 2012.

- [73] A.-M. Alaa, K. E. ElTahir e Y. A. Asiri, “Synthesis, anti-inflammatory activity and COX-1/COX-2 inhibition of novel substituted cyclic imides. Part 1: Molecular docking study,” *European journal of medicinal chemistry*, vol. 46, n.º 5, pp. 1648–1655, 2011.
- [74] A.-A. Magda, N. I. Abdel-Aziz, A.-M. Alaa, A. S. El-Azab, Y. A. Asiri e K. E. ElTahir, “Design, synthesis, and biological evaluation of substituted hydrazone and pyrazole derivatives as selective COX-2 inhibitors: Molecular docking study,” *Bioorganic & medicinal chemistry*, vol. 19, n.º 11, pp. 3416–3424, 2011.
- [75] O. Y.-C. Chen, “Pharmacoinformatics approach to the discovery of novel selective COX-2 inhibitors by in silico virtual screening,” em *2008 IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IEEE World Congress on Computational Intelligence)*, IEEE, 2008, pp. 1242–1249.
- [76] L. HongGuang, “Feasibility study of the existence of dual inhibitors of COX-2/DHODH based on virtual screening,” *Journal of Beijing University of Chemical Technology (Natural Science Edition)*, n.º 6, p. 7, 2008.
- [77] M. J. Feeney, J. Dwyer, C. M. Hasler-Lewis, J. A. Milner, M. Noakes, S. Rowe, M. Wach, R. B. Beelman, J. Caldwell, M. T. Cantorna et al., “Mushrooms and health summit proceedings,” *The Journal of Nutrition*, vol. 144, n.º 7, 1128S–1136S, 2014.
- [78] C. Sánchez, “Reactive oxygen species and antioxidant properties from mushrooms,” *Synthetic and systems biotechnology*, vol. 2, n.º 1, pp. 13–22, 2017.
- [79] M. J. Feeney, A. M. Miller e P. Roupas, “Mushrooms—biologically distinct and nutritionally unique: exploring a “third food kingdom”,” *Nutrition today*, vol. 49, n.º 6, p. 301, 2014.
- [80] A. Ganeshpurkar, G. Rai e A. P. Jain, “Medicinal mushrooms: Towards a new horizon,” *Pharmacognosy reviews*, vol. 4, n.º 8, p. 127, 2010.
- [81] S. Chang e P. Miles, “Mushroom biology—a new discipline,” *Mycologist*, vol. 6, n.º 2, pp. 64–65, 1992.
- [82] L. Barros, “Propriedades antioxidantes de cogumelos silvestres comestíveis,” tese de doutoramento, 2006.
- [83] X. Yin, A.-A. Yang e J.-M. Gao, “Mushroom Toxins: Chemistry and Toxicology,” *Journal of agricultural and food chemistry*, vol. 67, n.º 18, pp. 5053–5071, 2019.

- 
- [84] B. Sandargo, C. Chepkirui, T. Cheng, L. Chaverra-Muñoz, B. Thongbai, M. Stadler e S. Hüttel, “Biological and chemical diversity go hand in hand: Basidiomycota as source of new pharmaceuticals and agrochemicals,” *Biotechnology advances*, vol. 37, n.º 6, p. 107344, 2019.
- [85] V. K. Chaturvedi, S. Agarwal, K. K. Gupta, P. W. Ramteke e M. Singh, “Medicinal mushroom: boon for therapeutic applications,” *3 Biotech*, vol. 8, n.º 8, p. 334, 2018.
- [86] T. Ao, C. R. Deb e S. R. Rao, “Molecular strategies for identification and characterization of some wild edible mushrooms of Nagaland, India,” *Molecular Biology Reports*, vol. 47, n.º 1, pp. 621–630, 2020.
- [87] I. Roncero-Ramos e C. Delgado-Andrade, “The beneficial role of edible mushrooms in human health,” *Current Opinion in Food Science*, vol. 14, pp. 122–128, 2017.
- [88] L.-n. WANG, G. Wei, Q.-y. WANG, J.-b. QU, J.-x. ZHANG e C.-y. HUANG, “Identification of commercial cultivars of *Agaricus bisporus* in China using genome-wide microsatellite markers,” *Journal of Integrative Agriculture*, vol. 18, n.º 3, pp. 580–589, 2019.
- [89] E. M. Yahia, F. Gutiérrez-Orozco e M. A. Moreno-Pérez, “Identification of phenolic compounds by liquid chromatography-mass spectrometry in seventeen species of wild mushrooms in Central Mexico and determination of their antioxidant activity and bioactive compounds,” *Food Chemistry*, vol. 226, pp. 14–22, 2017.
- [90] L. Ren, C. Perera e Y. Hemar, “Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review,” *Food & function*, vol. 3, n.º 11, pp. 1118–1130, 2012.
- [91] C. J. F. de Souza, M. H. Petrarca, A. D. Meinhart, F. M. de Jesus e H. T. Godoy, “Multivariate optimization of extraction and validation of phenolic acids in edible mushrooms by capillary electrophoresis,” *Food research international (Ottawa, Ont.)*, vol. 126, p. 108685, 2019.
- [92] S. Wasser, “Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges,” *Biomedical journal*, vol. 37, n.º 6, 2014.
- [93] M. Novak e V. Vetvicka, “ $\beta$ -glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action,” *Journal of immunotoxicology*, vol. 5, n.º 1, pp. 47–57, 2008.

- 
- [94] D. Brauer, T. Kimmons e M. Phillips, “Effects of management on the yield and high-molecular-weight polysaccharide content of shiitake (*Lentinula edodes*) mushrooms,” *Journal of agricultural and food chemistry*, vol. 50, n.º 19, pp. 5333–5337, 2002.
- [95] B.-Z. Zaidman, M. Yassin, J. Mahajna e S. P. Wasser, “Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics,” *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 67, n.º 4, pp. 453–468, 2005.
- [96] R. Linnakoski, D. Reshamwala, P. Veteli, M. Cortina-Escribano, H. Vanhanen e V. Marjomäki, “Antiviral agents from fungi: Diversity, mechanisms and potential applications,” *Frontiers in microbiology*, vol. 9, p. 2325, 2018.
- [97] U. Lindequist, T. H. Niedermeyer e W.-D. Jülich, “The pharmacological potential of mushrooms,” *Evidence-based complementary and alternative medicine*, vol. 2, 2005.
- [98] C.-Q. Gu, J.-W. Li, F. Chao, M. Jin, X.-W. Wang e Z.-Q. Shen, “Isolation, identification and function of a novel anti-HSV-1 protein from *Grifola frondosa*,” *Antiviral research*, vol. 75, n.º 3, pp. 250–257, 2007.
- [99] N. Awadh Ali, R. Mothana, A. Lesnau, H. Pilgrim e U. Lindequist, “Antiviral activity of *Inonotus obliquus hispidus*,” *Fitoterapia*, vol. 74, pp. 483–485, 2003.
- [100] M. N. Iqbal, M. A. Rasheed, M. Awais, W. Chammam, S. Kanwal, S. U. Khan, S. Saddick e I. Tlili, “BMT: Bioinformatics mini toolbox for comprehensive DNA and protein analysis,” *Genomics*, vol. 112, n.º 6, pp. 4561–4566, 2020.
- [101] M. J. Garcia-Godoy, E. López-Camacho, J. Garcia-Nieto, J. Del Ser, A. J. Nebro e J. F. Aldana-Montes, “Bio-inspired optimization for the molecular docking problem: State of the art, recent results and perspectives,” *Applied Soft Computing*, vol. 79, pp. 30–45, 2019.
- [102] T. Kaur, A. Madgulkar, M. Bhalekar e K. Asgaonkar, “Molecular docking in formulation and development,” *Current drug discovery technologies*, vol. 16, n.º 1, pp. 30–39, 2019.
- [103] A. Daina, U. F. Röhrig e V. Zoete, “Computer-Aided Drug Design for Cancer Therapy,” 2020.
- [104] S. K. Wooller, G. Benstead-Hume, X. Chen, Y. Ali e F. M. Pearl, “Bioinformatics in translational drug discovery,” *Bioscience Reports*, vol. 37, n.º 4, 2017.

- [105] R. V. Guido, A. D. Andricopulo e G. Oliva, “Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas,” *Estudos avançados*, vol. 24, n.º 70, pp. 81–98, 2010.
- [106] B. Villoutreix, “Combining bioinformatics, chemoinformatics and experimental approaches to design chemical probes: applications in the field of blood coagulation,” em *Annales pharmaceutiques francaises*, Elsevier, vol. 74, 2016, pp. 253–266.
- [107] R. E. Amaro, J. Baudry, J. Chodera, Ö. Demir, J. A. McCammon, Y. Miao e J. C. Smith, “Ensemble docking in drug discovery,” *Biophysical journal*, vol. 114, n.º 10, pp. 2271–2278, 2018.
- [108] P. H. Torres, A. C. Sodero, P. Jofily e F. P. Silva-Jr, “Key topics in molecular docking for drug design,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, n.º 18, p. 4574, 2019.
- [109] R. M. Abreu, H. J. Froufe, M. J. R. Queiroz e I. C. Ferreira, “MOLA: a bootable, self-configuring system for virtual screening using AutoDock4/Vina on computer clusters,” *Journal of cheminformatics*, vol. 2, n.º 1, pp. 1–6, 2010.
- [110] D. A. Gschwend, A. C. Good e I. D. Kuntz, “Molecular docking towards drug discovery,” *Journal of Molecular Recognition: An Interdisciplinary Journal*, vol. 9, n.º 2, pp. 175–186, 1996.
- [111] A. Lauria, M. Ippolito e A. M. Almerico, “Molecular docking approach on the Topoisomerase I inhibitors series included in the NCI anti-cancer agents mechanism database,” *Journal of Molecular Modeling*, vol. 13, n.º 3, pp. 393–400, 2007.
- [112] S. F. Sousa, P. A. Fernandes e M. J. Ramos, “Protein–ligand docking: current status and future challenges,” *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 65, n.º 1, pp. 15–26, 2006.
- [113] P. R. G. Armelin et al., “Modelagem molecular de derivados pirimidínicos e estudos de docking nas enzimas ciclooxigenase 1 e ciclooxigenase 2,” 2010.
- [114] H. Park, J. Lee e S. Lee, “Critical assessment of the automated AutoDock as a new docking tool for virtual screening,” *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 65, n.º 3, pp. 549–554, 2006.

- [115] C. A. Baxter, C. W. Murray, B. Waszkowycz, J. Li, R. A. Sykes, R. G. Bone, T. D. Perkins e W. Wylie, “New approach to molecular docking and its application to virtual screening of chemical databases,” *Journal of chemical information and computer sciences*, vol. 40, n.º 2, pp. 254–262, 2000.
- [116] O. Trott e A. J. Olson, “AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading,” *Journal of computational chemistry*, vol. 31, n.º 2, pp. 455–461, 2010.
- [117] G. M. Morris, D. S. Goodsell, R. S. Halliday, R. Huey, W. E. Hart, R. K. Belew e A. J. Olson, “Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function,” *Journal of computational chemistry*, vol. 19, n.º 14, pp. 1639–1662, 1998.
- [118] A. Daina e V. Zoete, “A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules,” *ChemMedChem*, vol. 11, n.º 11, p. 1117, 2016.
- [119] A. Daina, O. Michielin e V. Zoete, “SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules,” *Scientific reports*, vol. 7, p. 42717, 2017.
- [120] J. A. Hammes, F. Pfuetzenreiter, F. d. Silveira, Á. Koenig e G. A. Westphal, “Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva,” *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, vol. 20, n.º 4, pp. 349–354, 2008.
- [121] S. Seeland, A. Treiber, M. Hafner e J. Huwyler, “On-line identification of P-glycoprotein substrates by monitoring of extracellular acidification and respiration rates in living cells,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, vol. 1808, n.º 7, pp. 1827–1831, 2011.
- [122] Y. Kim e J. Chen, “Molecular structure of human P-glycoprotein in the ATP-bound, outward-facing conformation,” *Science*, vol. 359, n.º 6378, pp. 915–919, 2018.
- [123] Z. Bikadi, I. Hazai, D. Malik, K. Jemnitz, Z. Veres, P. Hari, Z. Ni, T. W. Loo, D. M. Clarke, E. Hazai et al., “Predicting P-glycoprotein-mediated drug transport based on support vector machine and three-dimensional crystal structure of P-glycoprotein,” *PloS one*, vol. 6, n.º 10, e25815, 2011.

- [124] U. Food, D. Administration et al., “Guidance for industry: drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations,” *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, pp. 1–75, 2012.
- [125] C. d. L. Braz, T. P. d. Figueiredo, S. C. C. Barroso e A. M. M. Reis, “Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicilio,” 2018.
- [126] G. Redlich, U. M. Zanger, S. Riedmaier, N. Bache, A. B. Giessing, M. Eisenacher, C. Stephan, H. E. Meyer, O. N. Jensen e K. Marcus, “Distinction between human cytochrome P450 (CYP) isoforms and identification of new phosphorylation sites by mass spectrometry,” *Journal of proteome research*, vol. 7, n.º 11, pp. 4678–4688, 2008.
- [127] E. Piccirillo e A. T. d. Amaral, “Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações,” *Quimica Nova*, vol. 41, n.º 6, pp. 662–677, 2018.
- [128] R. S. Ferreira, O. Glaucius e A. D. Andricopulo, “Integrating virtual and high-throughput screening: opportunities and challenges in drug research and development,” *Quimica Nova*, vol. 34, n.º 10, pp. 1770–1778, 2011.
- [129] M. T. J. Quimque, K. I. R. Notarte, R. A. T. Fernandez, M. A. O. Mendoza, R. A. D. Liman, J. A. K. Lim, L. A. E. Pilapil, J. K. H. Ong, A. M. Pastrana, A. Khan et al., “Virtual Screening-Driven Drug Discovery of SARS-CoV2 Enzyme Inhibitors Targeting Viral Attachment, Replication, Post-Translational Modification and Host Immunity Evasion Infection Mechanisms,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, n.º just-accepted, pp. 1–23, 2020.
- [130] M. T. Ibrahim, A. Uzairu, G. A. Shallangwa e S. Uba, “In-silico activity prediction and docking studies of some 2, 9-disubstituted 8-phenylthio/phenylsulfanyl-9h-purine derivatives as Anti-proliferative agents,” *Heliyon*, vol. 6, n.º 1, e03158, 2020.
- [131] W. R. Ferraz, R. A. Gomes, A. L. S Novaes e G. H. Goulart Trossini, “Ligand and structure-based virtual screening applied to the SARS-CoV-2 main protease: an in silico repurposing study,” *Future Medicinal Chemistry*, vol. 12, n.º 20, pp. 1815–1828, 2020.
- [132] H. J. Froufe, R. Abreu, L. Barros e I. C. Ferreira, “Docking studies to evaluate mushrooms low molecular weight compounds as inhibitors of the anti-apoptotic protein BCL-2,” em *Planta Medica; 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, 28th July-1st August 2012*, vol. 78, 2012, p. 1247.

- [133] R. ABREU, “Antioxidant activity of diarylamines in the benzo[b]thiophene series and antitumoral/antiangiogenicactivities of thieno[3,2-b]pyridine derivates: in vitro studies, QSAR modelling, VEGFR-2 docking and software development,” *Tese (Doutorado em Genética Molecular Comparativa e Tecnológica)*,
- [134] A. Samdani e U. Vetrivel, “POAP: A GNU parallel based multithreaded pipeline of open babel and AutoDock suite for boosted high throughput virtual screening,” *Computational biology and chemistry*, vol. 74, pp. 39–48, 2018.
- [135] M. T. Rehman, M. F. AlAjmi, A. Hussain, G. M. Rather e M. A. Khan, “High-throughput virtual screening, molecular dynamics simulation, and enzyme kinetics identified ZINC84525623 as a potential inhibitor of NDM-1,” *International journal of molecular sciences*, vol. 20, n.º 4, p. 819, 2019.
- [136] F. Jensen, *Introduction to computational chemistry*. John wiley & sons, 2017.
- [137] S. A. Hollingsworth e R. O. Dror, “Molecular dynamics simulation for all,” *Neuron*, vol. 99, n.º 6, pp. 1129–1143, 2018.
- [138] G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell e A. J. Olson, “AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility,” *Journal of computational chemistry*, vol. 30, n.º 16, pp. 2785–2791, 2009.
- [139] R. Laskowski e G. Swaminathan, “Problems of protein three-dimensional structures,” 2013.
- [140] J. Shamsara, “CrossDocker: a tool for performing cross-docking using Autodock Vina,” *SpringerPlus*, vol. 5, n.º 1, p. 344, 2016.
- [141] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy e P. J. Feeney, “Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings,” *Advanced drug delivery reviews*, vol. 23, n.º 1-3, pp. 3–25, 1997.
- [142] V. Poongavanam, N. Haider e G. F. Ecker, “Fingerprint-based in silico models for the prediction of P-glycoprotein substrates and inhibitors,” *Bioorganic & medicinal chemistry*, vol. 20, n.º 18, pp. 5388–5395, 2012.
- [143] J. Pontius, J. Richelle e S. J. Wodak, “Deviations from standard atomic volumes as a quality measure for protein crystal structures,” *Journal of molecular biology*, vol. 264, n.º 1, pp. 121–136, 1996.

- [144] M. M. Ibrahim, T. Elsaman e M. Y. Al-Nour, "Synthesis, anti-inflammatory activity, and in silico study of novel diclofenac and isatin conjugates," *International journal of medicinal chemistry*, vol. 2018, 2018.
- [145] T. Ur Rehman, A.-u. Khan, A. Abbas, J. Hussain, F. U. Khan, K. Stieglitz e S. Ali, "Investigation of nepetolide as a novel lead compound: Antioxidant, antimicrobial, cytotoxic, anticancer, anti-inflammatory, analgesic activities and molecular docking evaluation," *Saudi pharmaceutical journal*, vol. 26, n.º 3, pp. 422–429, 2018.
- [146] Y. Li, L. Yang, X. Chen, S. Niu, S. Ban, X. Feng e Q. Li, "Synthesis, In Vitro Anti-Inflammatory Activity and Molecular Docking of Butyrate Benzophenone Compound," *ChemistrySelect*, vol. 4, n.º 1, pp. 171–174, 2019.
- [147] V. Kumar, D. Salaria, R. Rolta, N. Sharma, K. Dev e A. Sourirajan, "In silico and In vitro evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant potential of Cymbopogon citratus from North-western Himalayas," *bioRxiv*, 2020.
- [148] M. B. Alam, Y.-G. Kwon, S. Y. Simu, S. Abrar Shahriyar e S. H. Lee, "Attenuation of Inflammatory Symptoms by Icariside B2 in Carrageenan and LPS-Induced Inflammation Models via Regulation of MAPK/NF- $\kappa$ B Signaling Cascades," *Biomolecules*, vol. 10, n.º 7, p. 1037, 2020.
- [149] M. Amaravani, N. K. Prasad e V. Ramakrishna, "COX-2 structural analysis and docking studies with gallic acid structural analogues," *SpringerPlus*, vol. 1, n.º 1, p. 58, 2012.
- [150] R. S. Borges, E. S. Lima, H. Keita, I. M. Ferreira, C. P. Fernandes, R. A. S. Cruz, J. L. Duarte, J. Velázquez-Moyado, B. L. S. Ortiz, A. N. Castro et al., "Anti-inflammatory and antialgic actions of a nanoemulsion of Rosmarinus officinalis L. essential oil and a molecular docking study of its major chemical constituents," *Inflammopharmacology*, vol. 26, n.º 1, pp. 183–195, 2018.
- [151] S. B. Olasupo, A. Uzairu, G. Shallangwa e S. Uba, "QSAR modeling, molecular docking and ADMET/pharmacokinetic studies: a chemometrics approach to search for novel inhibitors of norepinephrine transporter as potent antipsychotic drugs," *Journal of the Iranian Chemical Society*, vol. 17, n.º 8, pp. 1953–1966, 2020.

- 
- [152] B. K. Kumar, Faheem, K. V. G. C. Sekhar, R. Ojha, V. K. Prajapati, A. Pai e S. Murugesan, “Pharmacophore based virtual screening, molecular docking, molecular dynamics and MM-GBSA approach for identification of prospective SARS-CoV-2 inhibitor from natural product databases,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pp. 1–24, 2020.
- [153] Y. Fu, T. Ye, Y.-X. Liu, J. Wang e F. Ye, “Based on the Virtual Screening of Multiple Pharmacophores, Docking and Molecular Dynamics Simulation Approaches toward the Discovery of Novel HPPD Inhibitors,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, n.º 15, p. 5546, 2020.
- [154] W. Cai, J. Wu, Y. Sun, A. Liu, R. Wang, Y. Ma, S. Wang e W. Dong, “Synthesis, evaluation, molecular dynamics simulation and targets identification of novel pyrazole-containing imide derivatives,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, pp. 1–13, 2020.
- [155] E. Veeramani, C. Velu, Y. Ayyanathan e D. S, “Virtual Screening and Molecular Docking analysis for Cyclooxygenase-2 Inhibitors to predict potential drugs against cancer,” *The International Journal of Accounting*, jan. de 2012.
- [156] I. Palacios, M. Lozano, C. Moro, M. D’arrigo, M. Rostagno, J. Martinez, A. Garcia-Lafuente, E. Guillamón e A. Villares, “Antioxidant properties of phenolic compounds occurring in edible mushrooms,” *Food Chemistry*, vol. 128, n.º 3, pp. 674–678, 2011.
- [157] S. Naz, M. Imran, A. Rauf, I. E. Orhan, M. A. Shariati, M. Shahbaz, T. B. Qaisrani, Z. A. Shah, S. Plygun, M. Heydari et al., “Chrysin: Pharmacological and therapeutic properties,” *Life sciences*, vol. 235, p. 116797, 2019.
- [158] F. Bach, A. A. F. Zielinski, C. V. Helm, G. M. Maciel, A. C. Pedro, A. P. Stafussa, S. Ávila e C. W. I. Haminiuk, “Bio compounds of edible mushrooms: In vitro antioxidant and antimicrobial activities,” *LWT*, vol. 107, pp. 214–220, 2019.
- [159] K.-N. Yoon e H. S. Jang, “Antioxidant and antimicrobial activities of fruiting bodies of *Phellinus gilvus* collected in Korea,” *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, vol. 48, n.º 4, pp. 355–364, 2016.
- [160] S. R. Lee, H.-S. Roh, S. Lee, H. B. Park, T. S. Jang, Y.-J. Ko, K.-H. Baek e K. H. Kim, “Bioactivity-guided isolation and chemical characterization of antiproliferative constituents from morel mushroom (*Morchella esculenta*) in human lung adenocarcinoma cells,” *Journal of Functional Foods*, vol. 40, pp. 249–260, 2018.

- 
- [161] K.-W. Lin, D. Maitraie, A.-M. Huang, J.-P. Wang e C.-N. Lin, "Triterpenoids and an alkamide from *Ganoderma tsugae*," *Fitoterapia*, vol. 108, pp. 73–80, 2016.
- [162] T. Kikuchi, N. Motoyashiki, T. Yamada, K. Shibatani, K. Ninomiya, T. Morikawa e R. Tanaka, "Ergostane-type sterols from king trumpet mushroom (*Pleurotus eryngii*) and their inhibitory effects on aromatase," *International journal of molecular sciences*, vol. 18, n.º 11, p. 2479, 2017.
- [163] H. Zhang, Q. Shao, W. Wang, J. Zhang, Z. Zhang, Y. Liu e Y. Yang, "Characterization of compounds with tumor–cell proliferation inhibition activity from mushroom (*Phellinus baumii*) mycelia produced by solid-state fermentation," *Molecules*, vol. 22, n.º 5, p. 698, 2017.
- [164] J. W. Bok, L. Lermer, J. Chilton, H. G. Klingeman e G. N. Towers, "Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis*," *Phytochemistry*, vol. 51, n.º 7, pp. 891–898, 1999.
- [165] B. A. Barros Filho, "Estudo Químico do Basidiomiceto *Lentinus strigellus*," 2009.
- [166] Y.-C. Su, C.-T. Liu, Y.-L. Chu, R. Raghu, Y.-H. Kuo e L.-Y. Sheen, "Eburicoic acid, an active triterpenoid from the fruiting bodies of basswood cultivated *Antrodia cinnamomea*, induces ER stress-mediated autophagy in human hepatoma cells," *Journal of traditional and complementary medicine*, vol. 2, n.º 4, pp. 312–322, 2012.
- [167] R. R. M. Paterson, "Ganoderma—a therapeutic fungal biofactory," *Phytochemistry*, vol. 67, n.º 18, pp. 1985–2001, 2006.
- [168] B. B. Cota, L. H. Rosa, E. M. S. Fagundes, O. A. Martins-Filho, R. Correa-Oliveira, A. J. Romanha, C. A. Rosa e C. L. Zani, "A potent trypanocidal component from the fungus *Lentinus strigosus* inhibits trypanothione reductase and modulates PBMC proliferation," *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 103, n.º 3, pp. 263–270, 2008.
- [169] M.-F. Moradali, H. Mostafavi, S. Ghods e G.-A. Hedjaroude, "Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi)," *International immunopharmacology*, vol. 7, n.º 6, pp. 701–724, 2007.

- [170] C.-I. Lai, Y.-L. Chu, C.-T. Ho, Y.-C. Su, Y.-H. Kuo e L.-Y. Sheen, “Antcin K, an active triterpenoid from the fruiting bodies of basswood cultivated *Antrodia cinnamomea*, induces mitochondria and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in human hepatoma cells,” *Journal of traditional and complementary medicine*, vol. 6, n.º 1, pp. 48–56, 2016.
- [171] T. Kikuchi, Y. Masumoto, Y. In, K. Tomoo, T. Yamada e R. Tanaka, “Eringiacetal A, 5, 6-seco-(5S, 6R, 7R, 9S)-5, 6: 5, 7: 6, 9-Trieoxyergosta-8 (14), 22-diene-3 $\beta$ , 7 $\beta$ -diol, an Unusual Ergostane Sterol from the Fruiting Bodies of *Pleurotus eryngii*,” *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2015, n.º 21, pp. 4645–4649, 2015.
- [172] T. M. N. Nguyet, M. Lomunova, B. V. Le, J. S. Lee, S. K. Park, J. S. Kang, Y. H. Kim e I. Hwang, “The mast cell stabilizing activity of Chaga mushroom critical for its therapeutic effect on food allergy is derived from inotodiol,” *International Immunopharmacology*, vol. 54, pp. 286–295, 2018.
- [173] W. Tang, J.-W. Liu, W.-M. Zhao, D.-Z. Wei e J.-J. Zhong, “Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells,” *Life sciences*, vol. 80, n.º 3, pp. 205–211, 2006.
- [174] Â. M. P. C. Guedes, “Cogumelos em fitoterapia: eficácia e segurança,” 2016.
- [175] T.-R. Wu, T.-T. Huang, J. Martel, J.-C. Liao, C.-Y. Chiu, Y.-L. Leu, W.-T. Jian, I.-T. Chang, C.-C. Lu, D. M. Ojcius et al., “Pinicolol B from *Antrodia cinnamomea* induces apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells,” *Journal of ethnopharmacology*, vol. 201, pp. 117–122, 2017.
- [176] L. Barros, M. Dueñas, I. C. Ferreira, P. Baptista e C. Santos-Buelga, “Phenolic acids determination by HPLC–DAD–ESI/MS in sixteen different Portuguese wild mushrooms species,” *Food and Chemical Toxicology*, vol. 47, n.º 6, pp. 1076–1079, 2009.
- [177] V. S. Neergheen, A. H. Kam, Y. Pem, S. Ramsaha e T. Bahorun, “Regulation of cancer cell signaling pathways as key events for therapeutic relevance of edible and medicinal mushrooms,” em *Seminars in Cancer Biology*, Elsevier, 2020.
- [178] S. A. Heleno, L. Barros, A. Martins, M. J. R. Queiroz e I. C. Ferreira, “Chemical characterization and antioxidant activity of phenolic, polysaccharidic and lipidic fractions of *Coprinopsis atramentaria*, a wild edible mushroom from Northeast Portugal,” em *1st Symposium on Medicinal Chemistry of University of Minho*, 2013.

- [179] F. Çayan, E. Deveci, G. Tel-Çayan e M. E. Duru, “Identification and quantification of phenolic acid compounds of twenty-six mushrooms by HPLC–DAD,” *Journal of Food Measurement and Characterization*, pp. 1–9, 2020.

# Apêndice A

## Resultados do Screening Virtual COX-1

Ligand	Energy (kcal/mol)	Ki (nM)
45	-9.3	152.419
86	-8.6	496.756
19	-8.5	588.089
46	-8.4	696.216
110	-8.2	975.765
135	-8.2	975.765
124	-8.1	1155.170
6	-8.1	1155.170
111	-8	1367.561
3	-8	1367.561
a20d	-8	1367.561
118	-7.9	1619.002
123	-7.9	1619.002
21	-7.9	1619.002
23	-7.9	1619.002
29	-7.9	1619.002
7	-7.9	1619.002
a19	-7.9	1619.002
a23a	-7.9	1619.002
a23b	-7.9	1619.002
109	-7.8	1916.673
18	-7.8	1916.673
30	-7.8	1916.673
39	-7.8	1916.673
a16	-7.8	1916.673
a21c	-7.8	1916.673
a26b	-7.8	1916.673
105	-7.7	2269.074
106	-7.7	2269.074
119	-7.7	2269.074
121	-7.7	2269.074
125	-7.7	2269.074
127	-7.7	2269.074
137	-7.7	2269.074
13	-7.7	2269.074
1	-7.7	2269.074
27	-7.7	2269.074
32	-7.7	2269.074
69	-7.7	2269.074
a15	-7.7	2269.074
a20c	-7.7	2269.074

a26a	-7.7	2269.074
115	-7.6	2686.268
140	-7.6	2686.268
141	-7.6	2686.268
14	-7.6	2686.268
38	-7.6	2686.268
48	-7.6	2686.268
a20a	-7.6	2686.268
a21a	-7.6	2686.268
a25	-7.6	2686.268
114	-7.5	3180.168
122	-7.5	3180.168
17	-7.5	3180.168
33	-7.5	3180.168
35	-7.5	3180.168
a20b	-7.5	3180.168
a24	-7.5	3180.168
116	-7.4	3764.876
120	-7.4	3764.876
12	-7.4	3764.876
136	-7.4	3764.876
143	-7.4	3764.876
144	-7.4	3764.876
20	-7.4	3764.876
22	-7.4	3764.876
24	-7.4	3764.876
34	-7.4	3764.876
8	-7.4	3764.876
a18	-7.4	3764.876
107	-7.3	4457.090
108	-7.3	4457.090
11	-7.3	4457.090
134	-7.3	4457.090
28	-7.3	4457.090
99	-7.3	4457.090
a21b	-7.3	4457.090
10	-7.2	5276.574
112	-7.2	5276.574
117	-7.2	5276.574
126	-7.2	5276.574
131	-7.2	5276.574
145	-7.2	5276.574
147	-7.2	5276.574

74	-7.2	5276.574
129	-7.1	6246.730
15	-7.1	6246.730
36	-7.1	6246.730
51	-7.1	6246.730
55	-7.1	6246.730
a17a	-7.1	6246.730
a17b	-7.1	6246.730
a3b	-7.1	6246.730
130	-7	7395.259
139	-7	7395.259
26	-7	7395.259
2	-7	7395.259
4	-7	7395.259
53	-7	7395.259
5	-7	7395.259
84	-7	7395.259
103	-6.9	8754.958
132	-6.9	8754.958
54	-6.9	8754.958
82	-6.9	8754.958
a22	-6.9	8754.958
a3c	-6.9	8754.958
138	-6.8	10364.652
37	-6.8	10364.652
49	-6.8	10364.652
63	-6.8	10364.652
9	-6.8	10364.652
a23c	-6.8	10364.652
100	-6.7	12270.306
113	-6.7	12270.306
40	-6.7	12270.306
66	-6.7	12270.306
a3a	-6.7	12270.306
a8	-6.7	12270.306
102	-6.6	14526.335
85	-6.6	14526.335
a3d	-6.6	14526.335
a7	-6.6	14526.335
104	-6.5	17197.160
16	-6.5	17197.160
25	-6.5	17197.160
a9f	-6.5	17197.160

133	-6.4	20359.045
149	-6.4	20359.045
75	-6.4	20359.045
91	-6.3	24102.276
94	-6.3	24102.276
a13b	-6.3	24102.276
a4	-6.3	24102.276
41	-6.2	28533.742
43	-6.2	28533.742
50	-6.2	28533.742
64	-6.2	28533.742
a13a	-6.2	28533.742
148	-6.1	33779.980
31	-6.1	33779.980
52	-6.1	33779.980
56	-6.1	33779.980
61	-6.1	33779.980
65	-6.1	33779.980
90	-6.1	33779.980
a10	-6.1	33779.980
a9e	-6.1	33779.980
44	-6	39990.797
58	-6	39990.797
60	-6	39990.797
62	-6	39990.797
57	-5.9	47343.539
76	-5.9	47343.539
92	-5.9	47343.539
93	-5.9	47343.539
a9b	-5.9	47343.539
42	-5.8	56048.163
101	-5.7	66353.227
59	-5.7	66353.227
89	-5.7	66353.227
146	-5.6	78552.990
47	-5.6	78552.990
88	-5.6	78552.990
a2	-5.6	78552.990
142	-5.5	92995.810
79	-5.5	92995.810
a1	-5.5	92995.810
a5	-5.5	92995.810
a9c	-5.5	92995.810

a11	-5.4	110094.101
a9d	-5.4	110094.101
6Y3C_ligand	-5.3	130336.098
72	-5.3	130336.098
78	-5.3	130336.098
87	-5.3	130336.098
a9a	-5.3	130336.098
77	-5.2	154299.806
80	-5.2	154299.806
95	-5.2	154299.806
67	-5.1	182669.503
81	-5.1	182669.503
98	-5.1	182669.503
83	-5	216255.276
68	-4.8	303087.513
96	-4.8	303087.513
73	-4.7	358813.446
97	-4.5	502886.574
70	-4.4	595347.737
71	-4	1169427.682

## **Apêndice B**

# **Resultados do Screening Virtual COX-2**

Ligand	Energy (kcal/mol)	Ki (nM)
a3c	-9.9	55.365
128	-9.7	77.595
126	-9.6	91.862
a11	-9.6	91.862
130	-9.3	152.419
a3b	-9.3	152.419
a13b	-9.2	180.442
110	-9.1	213.619
5IKQ-ligand	-9.1	213.619
a3d	-9.1	213.619
32	-9	252.895
a13a	-8.9	299.392
3	-8.8	354.439
56	-8.8	354.439
148	-8.7	419.606
1	-8.7	419.606
141	-8.6	496.756
137	-8.5	588.089
139	-8.5	588.089
140	-8.5	588.089
14	-8.5	588.089
109	-8.4	696.216
112	-8.4	696.216
117	-8.4	696.216
129	-8.4	696.216
52	-8.4	696.216
5	-8.4	696.216
a9e	-8.4	696.216
48	-8.3	824.223
74	-8.3	824.223
a26b	-8.3	824.223
a9f	-8.3	824.223
127	-8.2	975.765
26	-8.2	975.765
37	-8.2	975.765
54	-8.2	975.765
84	-8.2	975.765
9	-8.2	975.765
a9d	-8.2	975.765
131	-8.1	1155.170
133	-8.1	1155.170

136	-8.1	1155.170
34	-8.1	1155.170
4	-8.1	1155.170
53	-8.1	1155.170
85	-8.1	1155.170
a21a	-8.1	1155.170
105	-8	1367.561
10	-8	1367.561
114	-8	1367.561
134	-8	1367.561
135	-8	1367.561
17	-8	1367.561
21	-8	1367.561
27	-8	1367.561
38	-8	1367.561
51	-8	1367.561
6	-8	1367.561
a9b	-8	1367.561
102	-7.9	1619.002
113	-7.9	1619.002
22	-7.9	1619.002
24	-7.9	1619.002
75	-7.9	1619.002
7	-7.9	1619.002
a25	-7.9	1619.002
103	-7.8	1916.673
132	-7.8	1916.673
19	-7.8	1916.673
40	-7.8	1916.673
58	-7.8	1916.673
66	-7.8	1916.673
69	-7.8	1916.673
a17a	-7.8	1916.673
a17b	-7.8	1916.673
a4	-7.8	1916.673
120	-7.7	2269.074
12	-7.7	2269.074
145	-7.7	2269.074
31	-7.7	2269.074
33	-7.7	2269.074
39	-7.7	2269.074
47	-7.7	2269.074
a15	-7.7	2269.074

a20c	-7.7	2269.074
a26a	-7.7	2269.074
a9a	-7.7	2269.074
115	-7.6	2686.268
20	-7.6	2686.268
28	-7.6	2686.268
35	-7.6	2686.268
64	-7.6	2686.268
a20a	-7.6	2686.268
a20b	-7.6	2686.268
a20d	-7.6	2686.268
a23b	-7.6	2686.268
a7	-7.6	2686.268
a8	-7.6	2686.268
106	-7.5	3180.168
107	-7.5	3180.168
13	-7.5	3180.168
138	-7.5	3180.168
25	-7.5	3180.168
29	-7.5	3180.168
30	-7.5	3180.168
50	-7.5	3180.168
62	-7.5	3180.168
94	-7.5	3180.168
a10	-7.5	3180.168
a18	-7.5	3180.168
a19	-7.5	3180.168
a3a	-7.5	3180.168
a9c	-7.5	3180.168
116	-7.4	3764.876
23	-7.4	3764.876
42	-7.4	3764.876
a24	-7.4	3764.876
a2	-7.4	3764.876
65	-7.3	4457.090
a16	-7.3	4457.090
11	-7.2	5276.574
143	-7.2	5276.574
61	-7.2	5276.574
8	-7.2	5276.574
149	-7.1	6246.730
2	-7.1	6246.730
36	-7.1	6246.730

46	-7.1	6246.730
59	-7.1	6246.730
70	-7.1	6246.730
82	-7.1	6246.730
124	-7	7395.259
147	-7	7395.259
41	-7	7395.259
55	-7	7395.259
89	-7	7395.259
90	-7	7395.259
99	-7	7395.259
a21c	-7	7395.259
100	-6.9	8754.958
144	-6.9	8754.958
91	-6.9	8754.958
a23a	-6.9	8754.958
57	-6.8	10364.652
a1	-6.8	10364.652
92	-6.7	12270.306
93	-6.7	12270.306
a5	-6.7	12270.306
60	-6.6	14526.335
71	-6.6	14526.335
88	-6.6	14526.335
a23c	-6.6	14526.335
101	-6.5	17197.160
108	-6.5	17197.160
63	-6.5	17197.160
83	-6.5	17197.160
96	-6.5	17197.160
a22	-6.5	17197.160
16	-6.4	20359.045
44	-6.4	20359.045
49	-6.4	20359.045
72	-6.4	20359.045
80	-6.4	20359.045
142	-6.3	24102.276
43	-6.3	24102.276
81	-6.3	24102.276
86	-6.3	24102.276
121	-6.2	28533.742
68	-6.2	28533.742
95	-6.2	28533.742

45	-6.1	33779.980
97	-6.1	33779.980
67	-6	39990.797
79	-6	39990.797
98	-6	39990.797
76	-5.9	47343.539
78	-5.9	47343.539
87	-5.9	47343.539
146	-5.8	56048.163
15	-5.8	56048.163
73	-5.8	56048.163
77	-5.8	56048.163
111	-5.6	78552.990
18	-1.7	56739915.180
122	-1.5	79522497.975
a21b	-1	184924027.088
104	-0.2	713507706.939

# Apêndice C

## SMILES biblioteca LMW 3.0

**Molec. Canonical SMILES**

1	<chem>O[C@H]1CC[C@]2([C@@]3(C1)OO[C@@]1(C2=CC[C@]2(C1CCC2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)C=C3)C</chem>
2	<chem>CC(CCC[C@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC=C2CCC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)C)CC(=O)O)C</chem>
3	<chem>OC[C@@H]1OC(O[C@H]2CC[C@]3([C@@]4(C2)OO[C@@]2(C3CC[C@]3(C2CCC3[C@@H]/C=C/C(C)C)C)C)C=C4)C)[C@@H]([C@@H]([C@H]1O)O)O</chem>
4	<chem>CC(C/C=C/C(C1CCC2C1(C)CCC1C2CCC2=CC(=O)CCC12C)C)C</chem>
5	<chem>COC1C=C2C3CC[C@@H]([C@@]3(C)CCC2[C@@]2([C@]1(O)C[C@@H](O)CC2)C)[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C</chem>
6	<chem>CO[C@H]1C=C2C3CC[C@@H]([C@@]3(C)CCC2[C@@]2([C@]1(O)C[C@@H](O)CC2)C)[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C</chem>
7	<chem>O[C@H]1CCc2c(C1)ccc1c2CC[C@]2(C1CC[C@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C</chem>
8	<chem>O[C@H]1CC[C@]2([C@](C1)(O)C(=O)CC1[C@]2(O)CC[C@]2(C1CC[C@@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)C</chem>
9	<chem>O[C@H]1CC[C@]2([C@@]3(C1)O[C@H]3[C@@H](C1=C2CC[C@]2(C1=CC[C@@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)O)C</chem>
10	<chem>O[C@H]1CC[C@]2(C(=CC=C3C2CC[C@]2(C3CC[C@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)C)C1C</chem>
11	<chem>O[C@H]1CC[C@]2(C(C1)CC=C1C2CC[C@]2(C1CC[C@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)C</chem>
12	<chem>O[C@H]1CC[C@]2(C(C1)CC=C1C2CC[C@]2(C1CCC2[C@@H]/C=C/C(=C)C(C)C)C)C</chem>
13	<chem>CCC(C(C)C)/C=C/C(C1CCC2C1(C)CCC1C2CC=C2C1(C)CCC(C2)O)C</chem>
14	<chem>CC(CCCC(C1CC[C@]2([C@]1(C)CC[C@]13[C@@]2(CCC2[C@]3(C)CCC(=O)OC2(O)O)1)C)C(=O)O)C</chem>
15	<chem>CC(CCCC(C1CC[C@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC([C@]1(C)CCC(=O)O)C(=C)C)C)C(=O)O)C</chem>
16	<chem>COC(=O)CC[C@]1(C)C(CC=C2C1=CC[C@]1([C@@]2(C)CCC1[C@H](C(=O)O)CCCC(C)C)C(=C)C</chem>
17	<chem>O[C@H]1CC[C@]2([C@@]3(C1)OC3CC1C2CC[C@]2(C1CC[C@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)C</chem>
18	<chem>OC(=O)CCC(C(=O)O[C@H]1CC[C@]2([C@]3(C1)CC[C@]1(C2CC[C@]2(C1CC[C@@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)O)3)C)N</chem>
19	<chem>O[C@H]1CC[C@]2([C@@]3(C1)O[C@H]3CC1C2CC[C@]2(C1CC[C@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)O)O)O</chem>
20	<chem>O[C@H]1CC[C@]2([C@]3(C1)O[C@H]3[C@@H](C1=C3[C@@](CCC21)(C)[C@H](CC3)[C@@H](CC[C@H](C(C)C)C)O)C</chem>
21	<chem>O[C@H]1CC[C@]2([C@@]3(C1)OO[C@@]1(C2=CC[C@]2(C1CC[C@H]2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)C=C3)C</chem>
a25	<chem>CC(=CCCC([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)C(=O)O)C</chem>
22	<chem>CC(C(=C)CCC(C1CC[C@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)C)C(=O)O)C</chem>
23	<chem>CC(C(=C)CCC(C1CCC2([C@]1(C)CCC1=C2CCC2[C@]1(C)CCC(C2(C)O)C)C(=O)O)C</chem>
a26a	<chem>CC(=CCCC([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(O)CC(O)C1=C2C(=O)CC2[C@]1(C)[C@H](O)C[C@@H]([C@@]2(C)C(=O)O)C)C)C</chem>
a26b	<chem>CC(=CCCC([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1=C2C(=O)CC2[C@]1(C)[C@H](O)C[C@@H]([C@@]2(C)C(=O)O)C)C)C</chem>
a21a	<chem>O=C(C[C@H](C(=O)O)C)C[C@H](C1C[C@@H]([C@@]2([C@]1(C)CC(=O)C1=C2C(O)CC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)O)C</chem>
a21b	<chem>O=C(CC(C(=O)O)C)C[C@H](C1CC(=O)[C@@]2([C@]1(C)[C@H](OC(=O)O)C(=O)C1=C2C(=O)CC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)C)C</chem>
a21c	<chem>O=C(CC(C(=O)O)C)CC(C1CC(=O)C2(C1(C)C(OC(=O)O)C(=O)C1=C2C(=O)CC2C1(C)CCC(C2(C)O)C)C</chem>
a22	<chem>CC(=O)O[C@H]1CC([C@@]2([C@]1(C)C1=C(CC2)[C@@]2(C(CC1O)C(C)[C@@H](CC2)OC(=O)C)C)[C@@H](CC/C=C/C(=O)O)\C)C</chem>
a23a	<chem>CC(=O)O[C@H]1CC([C@@]2([C@]1(C)C1=CCC3[C@](C1=CC2)(C)CC[C@H](C3(C)C)O)C)[C@@H](CC/C=C/C(=O)O)\C)C</chem>
a23b	<chem>C[C@@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)O)C)CC/C=C/C(=O)O\C</chem>
a23c	<chem>CC(=O)O[C@H]1CC([C@@]2([C@]1(C)C1=CCC3[C@](C1=CC2)(C)CC[C@H](C3(C)C)OC(=O)C)C)[C@@H]([C@@H](OC(=O)O)C/C=C/C(=O)O)\C)C</chem>
24	<chem>OC(=O)CC[C@H](C1CC(=O)[C@@]2([C@]1(C)CC(=O)C1=C2C(O)CC2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)O)C)C</chem>
a17a	<chem>OC[C@]1(C)C(O)CC[C@]2(C1C[C@H](O)C1=C2C(=O)C[C@]2([C@@]1(C)[C@@H](O)C[C@@H]2C(=C)CCC(=O)O)C)O</chem>
25	<chem>O=CC1=CC2CC(CC2[C@]23[C@]1(C2)C(O)OC3=O)C)C</chem>
a24	<chem>CC(C(=C)CCC([C@H]1[C@H](O)C[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)C(=O)O)C</chem>
26	<chem>CC(C(=C)CC[C@H]([C@H]1CCC2[C@]1(C)CC(=O)C1=C2[C@@H](O)CC2[C@]1(C)CC[C@H]([C@]2(C)O)O)C)C(=O)O</chem>
a18	<chem>O[C@H]1CC[C@]2([C@](C1)(O)[C@H](O)C=C1C2CC[C@]2(C1CCC2[C@@H]/C=C/[C@H](C(C)C)C)C)C</chem>
a16	<chem>CC([C@H]/C=C/[C@H]([C@H]1CCC2=C3C(CC[C@]12C)[C@@]1(C)CCC(=O)C=C1C=C3)C)C)C</chem>

a15	O[C@H]1CC[C@]2(C=CC=C3[C@@H]2CC[C@]2(C3CC[C@@H]2[C@@H])/C=C/[C@@H](C(C)C)C)C1)C
27	O[C@H]1CC[C@]2([C@@]3(C1)OC1[C@](O3)(C3=C4[C@@](CC[C@]23O1)(C)[C@H](CC4)[C@@H]/C=C/[C@@H](C(C)C)C)O)C
28	O[C@H]1CC2C(C1)CC=C1C2CC[C@]2(C1CC[C@@H]2[C@@H])/C=C/[C@H](C(C)C)C)C
a20b	OCC(=CCC[C@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)C)CO
a20c	C[C@@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)CC[C@@H](C(O)(C)C)O
a20d	OCC([C@H](CC[C@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2C1(C)CCC(=O)C2(C)C)C)O)(O)C
29	CC(=CC[C@H]([C@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1=C2CCC2[C@]1(C)CCC(C2(C)C)O)C)O)C
a17b	OCC1(CCC(=O)O)C1C[C@@H]([C@@]2([C@]1(C)CC(=O)C1=C2[C@@H](O)CC2C1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C)O
30	CC(=CCC[C@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1=C2CCC2[C@]1(C)CCC(C2(C)C)O)C)C
a19	C[C@@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1=C2C(=O)CC2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)CC[C@@H](C(O)(C)C)O
a20a	C[C@@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2[C@]1(C)CCC(C2(C)C)O)C)CC[C@@H](C(O)(C)C)O
31	CCCCCCCCCCCC(=O)OC1CC[C@]2(C1)CC=C1C2CC[C@]2(C1CCC2[C@@H]/C=C/[C@@H](C(C)C)C)C)C
32	O[C@H]1CC[C@]2([C@@]3(C1)OO[C@@]1(C2CC[C@]2(C1CC[C@@H]2[C@@H])/C=C/[C@@H](C(C)C)C)C)C=C3)C
33	OC[C@@H]([C@H]1[C@@H]([C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CCC2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)O)CCC=C(C)C
34	C[C@H](C(C)C)CC([C@@](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1C2=CC(=O)C2[C@]1(C)C[C@H](O)[C@@H](C2)O)O)(O)C)O
35	CC(C(=C)C[C@H]([C@@](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1C2=CC(=O)C2[C@]1(C)C[C@H](O)[C@@H](C2)O)O)(O)C)O)C
36	CC(C1O[C@H]1[C@@](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1C2=CC(=O)C2[C@]1(C)C[C@H](O)[C@@H](C2)O)O)(O)C)C)C
37	C[C@@H]([C@H]1O[C@H]1[C@H](C1CCC2([C@]1(C)CCC1C2=CC(=O)C2[C@]1(C)CC(O)C(C2)O)C)C)C
38	C[C@H](C(C)C)C[C@H]([C@@](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1C2=CC(=O)C2[C@]1(C)C[C@H](O)[C@@H](C2)O)O)C)O
39	CC(C(=C)CC([C@H](C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC1C2=CC(=O)C2[C@]1(C)C[C@H](O)[C@@H](C2)O)O)C)O)C
a1	CC(=CC(C1=CC(O)[C@H]2[C@@H](C1=O)O2)O)C
a2	CCC[C@H]1OCC2=C([C@@H]1O)[C@H](O)C1C(C2=O)O1
a3a	CC1=CCC[C@@]23O[C@H]3C(C3=C(C1)C(O)C=CC3O)OC2=O
a3b	CC1=CCC[C@@]23O[C@H]3C(C3=C(C1)C(=O)C=CC3=O)OC2=O
a3c	O=C1C=CC(=O)C2=C1C(O)C(=CCC[C@]13[C@H](C2OC1=O)O3)C
a3d	CC1=CCCC23OC3C(C3=C(C1)C(=O)C(=CC3=O)O)OC2=O
a4	O=C(NC1=CC(=O)C(=CC1=O)O)CCC(C(=O)O)C
a5	OC/C(=C/Cc1cc(O)ccc1O)/C
72	O=Cc1ccc(c(c1)O)O
40	CC1=C(C(=O)O)C2C(C1)C[C@@]13[C@@]2(C)C(=O)C(=O)[C@H]3O1
41	CC1=CC2C(CC1)C(C)O)CCC2C(C)C
42	CC1=C2CCC2(CC2C1C(O)C(C2)(C)C)C
43	O=C1O[C@]23[C@](C1=C)O)CC[C@H]([C@@]13O[C@@H]1C(C2)(C)C)C
44	OCC1=C2CC[C@H]([C@@]34[C@]2(OC1=O)CC([C@H]4O3)(C)C)C
45	C[C@H]1C2C3[C@H](C)[C@]4(C)C(=C(O)C(=O)C5C4C5(C)C)C(=O)[C@]3(O[C@]2(O)C(=O)C2=C(O)C(=O)C3C([C@]12C)C3(C)C)O
46	O=C1C2O[C@]3(C(C2[C@@H]([C@@]2(C1=C(O)C(=O)C1C2C1(C)C)C)C)[C@H](C)[C@@]1(C(=C(O)C(=O)C2C1C2(C)C)C3=O)C)O
47	O=CC1=CCC2C([C@@]3(C1C(=O)C3)C)CC2(C)C
48	CC(=O)OC1CC([C@@]2([C@]1(C)C1=C(CC2)C=C2[C@](CC1)(O)C(C)OC(=O)C=C2)C)[C@@H](C1OC(=O)C(=CC1O)C)C
49	O=C1C[C@]2(O)CCC3C([C@@]2(C=C1O)C)C[C@H](C(C3)(C)C)O
50	OC[C@@H]1C(=O)C=C2[C@]1(C)C1C(C2)CC([C@@H]1O)(C)C
51	OCCCc1ccc2c(c1)cc(o2)c1ccc2c(c1)OCO2
52	O[C@H]1[C@H]2O[C@]32[C@](C1=C)C(C)C1C(C3)CC(C1O)C)C
53	OCCCc1cc2cc(oc2c(c1)OC)c1ccc2c(c1)OCO2

54	<chem>COC1C=C(CCCO[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H]([C@@H]([C@H]2O)O)O)C=C2C1OC(=C2)c1ccc2c(c1)OCO2</chem>
55	<chem>COC(C1=C2C(=O)C3OC3C3[C@@H]4C5C1(C(OO4)C=C(C)C)C(=O)C2C5C3O)(C)C</chem>
56	<chem>O=C1[C@H]2O[C@]32[C@](C1=C)(C)C1C(C3)CC([C@@H]1O)(C)C</chem>
a13b	<chem>O[C@@H]1C2=C(C)C3(C(C=O)C2=CC1(C)C)(C)C)CC3</chem>
a13a	<chem>O[C@@H]1C2=C(C)C3([C@](C(=O)C2=CC1(C)C)(C)O)CC3</chem>
57	<chem>OCC1=C(C)C=C2C1=C(C)C1([C@@](C2=O)(C)O)CC1</chem>
58	<chem>O=CC1=C2CC(CC2[C@@H]([C@]2([C@]1(C=O)C2)C)O)(C)C</chem>
59	<chem>O=C/C(=C/Cc1cc(C=O)cc(c1O)O)/C</chem>
60	<chem>CC(=O)O[C@@H]1C=C(C)[C@H](O)[C@@H](C2C(C(=C)C1=O)CC2(O)O)O</chem>
61	<chem>CC(=O)OC1C=C(C)C(=O)C(C2C(C(=C)C1=O)CC2(C)C)O</chem>
62	<chem>OC1C[C@H](C)[C@@]2(C(=CC(=O)C3C2C3(C)C)[C@H]1O)C</chem>
63	<chem>CCC/C=C/C(=O)O[C@@H]1C(C)(C)CC2[C@]1(O)C=C(C=O)C13C2(C1)C(=O)O[C@@H]3O</chem>
64	<chem>OCC1=C(C)CCC2C1C[C@]1(C)C(=O)C(=O)[C@@H]3[C@@]1(C2)O3</chem>
65	<chem>CC1=CC2C(CC1)C(C)(O)CCC2C(C)C</chem>
a10	<chem>NC1=CC2Nc3ccccc3OC2=CC1=O</chem>
a11	<chem>O=C(/C=C/c1ccccc1)NCCCCNC(=O)/C=C/c1ccccc1</chem>
66	<chem>Oc1cc2oc(cc(=O)c2c(c1O)O)c1ccccc1</chem>
67	<chem>OCc1cc(O)c(c(c1C=O)O)O</chem>
68	<chem>O=Cc1c(C=O)ccc(c1O)O</chem>
a7	<chem>Oc1ccc(cc1)c1coc2c(c1=O)c(O)cc(c2)O</chem>
a9a	<chem>Oc1c(CCCCCCCCCCCCc2cccc(c2O)O)cccc1O</chem>
a9b	<chem>Oc1cccc(c1O)CCCCCCC/C=C/CCc1cccc(c1O)O</chem>
a9c	<chem>Oc1c(CCCCCCCCCCCCCC2cccc(c2O)O)cccc1O</chem>
a9d	<chem>Oc1cccc(c1O)CCCCCCC/C=C/CCCCc1cccc(c1O)O</chem>
a9e	<chem>Oc1c(CCCCCC/C=C\C/C=C\Cc2cccc(c2O)O)cccc1O</chem>
a9f	<chem>Oc1c(CCCCCC/C=C\C/C=C\Cc2cccc(c2O)O)cccc1O</chem>
a8	<chem>Oc1cc(/C=C/c2ccc(c2)O)oc(=O)c1</chem>
69	<chem>CC1=CC(=O)C2(O1)C(Oc1c2c(=O)oc(c1)/C=C/c1ccc(c(c1)O)O)c1ccc(c(c1)O)O</chem>
70	<chem>CCCCC/C=C\C/C=C\CCCCCCCC(=O)O</chem>
71	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)O</chem>
73	<chem>O=Cc1ccc(c(c1)O)O</chem>
74	<chem>COc1cc2CN(C(=O)c2c(c1C/C=C(/CCC=C(C)C)\C)O)CCc1ccccc1</chem>
75	<chem>OCCN1Cc2c(C1=O)cc(c(c2O)C/C=C(/CCC=C(C)C)\C)OC</chem>
76	<chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)O</chem>
77	<chem>OC(=O)c1ccc(c(c1)O)O</chem>
78	<chem>OC(=O)c1cc(O)c(c(c1)O)O</chem>
79	<chem>Oc1ccc(c(c1)C(=O)O)O</chem>
80	<chem>OC(=O)Cc1cc(O)ccc1O</chem>
81	<chem>OC(=O)/C=C/c1ccc(cc1)O</chem>
82	<chem>O=C(O[C@@H]1CCC([C@H]([C@H]1O)O)(O)O)/C=C/c1ccc(c(c1)O)O</chem>
83	<chem>OC(=O)/C=C/c1ccccc1</chem>
84	<chem>Oc1cc(O)c2c(c1)oc(c(c2=O)O)c1cc(O)c(c(c1)O)O</chem>
85	<chem>Oc1cc(O)c2c(c1)oc(c(c2=O)O)c1ccccc1</chem>

86	OCC1OC(Oc2cc(O)c3c(c2)O[C@@H](CC3=O)c2ccc(cc2)O)[C@@H](C(C1O)O)OC1O[C@@H](C)[C@@H]([C@H]([C@H]1O)O)O
87	OC(=O)[C@@H]([N+](C)(C)C)c1c[nH]c(=S)[nH]1
88	COc1ccc2c(c1)C(=O)C1(O2)OC1(C)C
89	COc1ccc(c(c1)C(=O)O)OC(C(=O)O)(C)C
90	COc1ccc2c(c1)[C@H](O)[C@@H](C(O2)(C)C)O
91	COc1ccc2c(c1)[C@@H](O)[C@H](C(O2)(C)C)O
92	COc1ccc2c(c1)[C@H](O)[C@H](C(O2)(C)C)O
93	COc1ccc2c(c1)C(=O)[C@@H](C(O2)(C)C)O
94	CC(=CCC1=C[C@@H](O)[C@@H]2[C@H]([C@H]1O)O2)C
95	COc1cc(ccc1O)C(=O)O
96	OC(=O)/C=C/c1cccc1
97	COc1cc(C=O)cc(c1O)OC
98	COc1cc(cc(c1O)OC)C(=O)O
99	COC(=O)C[C@@](CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CC=C1C2=C[C@H](OC)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](CCC(=C)[C@@H](C(=O)O)C)C)C)O)C
100	OC(=O)CC[C@@]1(C)[C@@H](CCC2=C1CC[C@]1([C@@]2(C)CCC1[C@H](C(=O)O)CCC(=C)(C)C)C(=C)C
101	COC(=O)CC[C@@]1(C)[C@@H](CCC2=C1CC[C@]1([C@@]2(C)CCC1[C@H](C(=O)O)CCC(=C)(C)C)C(=C)C
102	CC(=CCC[C@H]([C@H]1C(=O)C[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CC[C@@H]2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)C(=O)O)C
103	OC(=O)[C@@H]([C@H]1[C@H](O)C[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CC[C@@H]2[C@]1(C)CCC(=O)C2(C)C)C/C=C/C(O)(C)C
104	OC(=O)C([C@H]1[C@H](O)C[C@@]2(C1CC=C1[C@H]2C(=O)C=C2[C@]1(C)CC[C@H](C2(C)C)O)C)CCC(=C)(C)C.O
105	CC(C(=C)CC[C@H]([C@H]1[C@H](O)C[C@@]2([C@]1(C)CCC1=C2C(=O)C=C2[C@]1(C)CC[C@H](C2(C)C)O)C(=O)O)C
106	CC(C(=C)CC[C@H]([C@H]1[C@H](O)C[C@@]2([C@]1(C)CCC1=C2CC[C@@H]2[C@]1(C)CC[C@H](C2(C)C)O)C(=O)O)C
107	CC(C(=C)CC[C@H]([C@H]1[C@H](O)C[C@@]2([C@]1(C)CC=C1C2=CC=C2[C@]1(C)CC[C@H](C2(C)C)O)C(=O)O)C
108	OC(=O)CC[C@@]1(C)C(CC=C2C1=CC[C@]1([C@@]2(C)CC[C@H]1C(C(=O)O)CCC=C(C)C)C(=C)C
109	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)C[C@@H]([C@]12C[C@H](O)[C@]2([C@@](C1=O)C)CC[C@H]2[C@@H](C[C@@H]1OC(=O)C(=C1C)C)C)O)C
110	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CC(=O)C1=C2C[C@@H](O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](C[C@@H]1OC(=O)C(=C1C)C)C)C
111	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CC(=O)C1=C2C[C@@H](O)[C@]23[C@@]1(C)CC[C@H]3[C@H](C)[C@]1(OC2)O)C(=O)[C@H]([C@@H]1C)C)C
112	COC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CC(=O)C1=C2C[C@@H](O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](CC(=O)[C@@H]([C@@H](C(=O)O)C)C)C)C
113	COC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@@H](O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](CC(=O)[C@@H]([C@@H](C(=O)O)C)C)C)C
114	COC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CC(=O)C1=C2C[C@@H](O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](CCC(=C)[C@@H](C(=O)O)C)C)C
115	COC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@@H](O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](CC(=O)C(=O)[C@@H](C(=O)O)C)C)C
116	COC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@@H](O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](CCC(=C)[C@@H](C(=O)O)C)C)C
117	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@@H](O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](CC(=O)C(=O)C(C(=O)O)C)C)C
118	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@H]2O[C@@]3(C[C@H]([C@@H]4[C@@]2([C@@]1(C)CC4)C)C)OC(=O)C(=C3)C)C
119	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@H]2O[C@@]3(OC(=O)[C@@H]([C@@H]3C)C)C[C@H]([C@@H]3[C@@]2([C@@]1(C)CC3)C)C)C
120	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@@H](O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@H]2[C@@H](CC(=O)[C@@H]([C@@H](C(=O)O)C)C)C)C
121	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@H]2O[C@@]3(OC(=O)[C@@H]([C@@H]3C)C)C[C@H]([C@@H]3[C@@]2([C@@]1(C)CC3)C)C)C
122	OC(=O)CC(=O)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC1=C2C[C@H]2O[C@@]3(OC(=O)[C@@H]([C@@H]3C)C)C[C@H]([C@@H]3[C@@]2([C@@]1(C)CC3)C)C)C

123	C[C@@H]1C[C@]2(OC[C@]34[C@@H]1CC[C@@]4(C)C1=C(C[C@H]3O)[C@@]3(C)CC[C@H](C(C3CC1)(C)C)O)OC(=O)[C@H]([C@@H]2C)C
124	O=C(C[C@](CC(=O)O)(O)C)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC=C2CC(=O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@@H]2[C@@H](CCC(=C)[C@@H](C(=O)O)C)C)C
125	O=C(C[C@](CC(=O)O)(O)C)O[C@@H]1CC[C@]2([C@H](C1(C)C)CCC=C2CC(=O)[C@]2([C@@]1(C)CC[C@@H]2[C@@H](CCC(=C)[C@@H](C(=O)O)C)C)C
126	O[C@H]1[C@H](CC[C@@H]1C(O)(C)C)[C@H]1C[C@@H]([C@@]2([C@]1(C)C)[C@@H](O)C1=C2C(=O)CC2[C@]1(C)CC[C@H](C2(C)C)O)C)O
127	O[C@H]1[C@H](CC[C@H]1C(O)(C)C)[C@@H]1C[C@@H]([C@@]2([C@]1(C)C)[C@@H](O)C1=C2C(=O)CC2[C@]1(C)CC[C@H](C2(C)C)O)C)O
128	OC[C@]1(C)[C@@H](O)C[C@@H]([C@]2([C@H]1CC=C1C2=CC[C@]2([C@@]1(C)CC[C@@H]2[C@H]1CC[C@@H]([C@H]1O)C(O)(C)C)C)O
129	OC[C@]1(C)[C@@H](O)C[C@@H]([C@]2([C@H]1CC=C1C2=CC[C@]2([C@@]1(C)CC[C@@H]2[C@H]1CC[C@@H]([C@H]1O)C(O)(C)C)C)O
130	O[C@H]1[C@H](CC[C@H]1C(O)(C)C)[C@@H]1CC[C@]2([C@]1(C)C)[C@@H](O)C1=C2C(=O)CC2[C@]1(C)CC[C@H](C2(C)C)O)C
131	CC(=C(C)C)[C@@H]1OC(=O)C(C1)C1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC=C2CC[C@@H]2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C
132	OC(C([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC=C2CC[C@@H]2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C)CC(=O)C(=C)C
133	CC(=CCC[C@H]([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CC[C@]1(C2=O)[C@@H](O)C[C@@H]2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C)C)C
134	CC(=CCC[C@H]([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)C)[C@@H](O)C1=C2CC[C@@H]2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C)C)C
135	CC(=CC[C@H]([C@H]([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CC(=O)C1=C2CC[C@@H]2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C)O)C)O)C
136	OC1[C@H](CCC1C(O)(C)C)[C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC=C2CCC2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C
137	OC1C(CCC1C(O)(C)C)C1CCC2(C1)CCC=C2CCC2C1(C)CCC(C2(C)C)O)C
138	O=CC=CC(C1CCC2(C1)CCC=C2CCC2C1(C)CCC(C2(C)C)O)C)C
139	CC(=O)[C@@]12CCCC([C@@H]2CC(=O)c2c1ccc(c2)C(C)C)C
140	C[C@@H]([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC=C2CCC2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C)[C@H]1CC(C(O1)(C)C)O
141	C[C@@H]([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC=C2CCC2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C)[C@H]1CC(C(O1)(C)C)O
142	OC(=O)/C=C/c1ccc(c(c1)O)O
143	OC[C@@]12CC[C@H]([C@@H]2[C@@H]2[C@](CC1)(C)[C@]1(C)CC[C@@H]3[C@]([C@H]1CC2)(C)CC[C@@H](C3(C)C)O)C(=C)C
144	CC(=C)[C@@H]1CC[C@]2([C@H]1[C@H]1CC[C@H]3[C@@]([C@]1(C)CC2)(C)CC[C@@H]1[C@]3(C)CC[C@@H](C1(C)C)O)C(=O)O
145	OC(=O)[C@@H]([C@H]1CC[C@@]2([C@]1(C)CCC=C2CCC2[C@]1(C)CC[C@@H](C2(C)C)O)C)CCC(=O)C(=C)C
146	OC(=O)[C@H]1[C@H](C)[C@@H](O)CC2[C@]1(C)CC[C@H](C2(C)C)O
147	CCO[C@]12C[C@@H](O)[C@]34[C@@]([C@@H]1CCC1[C@]2(C)CC[C@H](C1(C)C)OC(=O)CC(=O)O)(C)C(=C)[C@@H]4[C@H](C)CC1(OCC3)OC(=O)[C@H]([C@@H]1C)C
148	Clc1ccc2c(c1)c(cc(=O)o2)c1cccc1
149	CCOC(=O)c1c(=O)oc2c(c1c1cccc1)cc(cc2)Cl

# Apêndice D

## Resultados ADMET

Molecule	Formula	MW	Heavy atoms	Aromatic heavy atoms	Fraction Csp3	Rotatable bonds	H-bond acceptors	H-bond donors	MR	TPSA	iLOGP	XLOGP3	WLOGP
1	C28H42O3	426.63	31	0	0.79	4	3	1	127.61	38.69	4.54	6.14	6.39
2	C31H50O3	470.73	34	0	0.87	7	3	1	143.13	54.37	4.44	8.01	8.22
3	C34H54O8	590.79	42	0	0.88	7	8	4	160.46	117.84	4.6	5.12	4.3
4	C28H44O	396.65	29	0	0.82	4	1	0	126.99	17.07	4.76	7.98	7.62
5	C29H48O3	444.69	32	0	0.86	5	3	2	135.04	49.69	4.71	6.13	6.15
6	C29H48O3	444.69	32	0	0.86	5	3	2	135.04	49.69	4.71	6.13	6.15
7	C27H40O	380.61	28	6	0.7	4	1	1	122.11	20.23	4.5	7.57	6.47
8	C28H46O4	446.66	32	0	0.89	4	4	3	131.02	77.76	3.98	5.02	4.9
9	C28H42O3	426.63	31	0	0.79	4	3	2	127.64	52.99	4.25	4.54	5.58
10	C28H44O	396.65	29	0	0.79	4	1	1	127.47	20.23	4.81	7.43	7.33
11	C28H46O	398.66	29	0	0.86	4	1	1	127.95	20.23	4.95	7.76	7.41
12	C28H44O	396.65	29	0	0.79	4	1	1	127.47	20.23	5.02	8	7.33
13	C29H48O	412.69	30	0	0.86	5	1	1	132.75	20.23	4.96	8.56	7.8
14	C28H44O7	492.64	35	0	0.93	6	7	3	131.94	116.59	1.08	4.71	4.63
15	C30H46O4	470.68	34	0	0.73	10	4	2	141.32	74.6	3.99	7.69	7.66
16	C31H48O4	484.71	35	0	0.74	11	4	1	145.64	63.6	4.76	8.01	7.75
17	C28H46O2	414.66	30	0	0.93	4	2	1	127.43	32.76	4.87	7.43	6.62
18	C33H53NO6	559.78	40	0	0.88	10	7	2	157.19	108.08	4.59	4.3	6.44
19	C25H40O5	420.58	30	0	0.92	4	5	4	117.09	93.45	3.93	2.9	2.8
20	C28H46O3	430.66	31	0	0.93	5	3	2	128.59	52.99	4.52	5.91	5.88
21	C28H42O3	426.63	31	0	0.79	4	3	1	127.61	38.69	4.61	6.14	6.39
a25	C30H44O3	452.67	33	0	0.73	5	3	1	137.38	54.37	4.17	6.86	7.53
22	C31H46O3	466.7	34	0	0.74	6	3	1	142.18	54.37	4.12	7.39	7.77
23	C31H50O3	470.73	34	0	0.84	6	3	2	143.62	57.53	4.35	8	7.79
a26a	C29H44O7	504.66	36	0	0.79	5	7	5	137.99	135.29	3.01	3.15	3.39
a26b	C30H46O5	486.68	35	0	0.8	5	5	3	140.18	94.83	3.65	6.27	5.69
a21a	C30H44O7	516.67	37	0	0.8	6	7	3	141.05	128.97	2.59	2.19	4.13
a21b	C31H40O10	572.64	41	0	0.71	8	10	2	147.18	169.18	2.01	2.36	4.22
a21c	C32H44O9	572.69	41	0	0.75	8	9	2	150.99	152.11	2.54	2.6	3.88
a22	C34H52O7	572.77	41	0	0.79	9	7	2	160.61	110.13	3.99	6.12	6.63
a23a	C32H48O5	512.72	37	0	0.75	7	5	2	149.24	83.83	4.34	6.55	6.86
a23b	C30H46O3	454.68	33	0	0.77	5	3	2	138.34	57.53	4.11	7.32	7.32
a23c	C36H52O8	612.79	44	0	0.72	11	8	1	169.87	116.2	4.5	6.53	6.97
24	C27H40O6	460.6	33	0	0.81	4	6	3	126.43	111.9	2.9	2.4	3.93
a17a	C26H38O8	478.58	34	0	0.77	5	8	6	124.73	155.52	1.42	0.41	1.34
25	C15H18O4	262.3	19	0	0.73	1	4	1	67.16	63.6	1.79	1.52	1.43
a24	C31H46O4	482.69	35	0	0.74	6	4	2	143.35	74.6	3.85	6.04	6.74
26	C29H44O6	488.66	35	0	0.79	6	6	4	137.09	115.06	3.32	3.96	4.27
a18	C28H46O3	430.66	31	0	0.86	4	3	3	130.31	60.69	4.18	5.59	5.5
a16	C28H40O	392.62	29	0	0.68	4	1	0	126.04	17.07	4.68	6.8	7.46
a15	C28H44O	396.65	29	0	0.79	4	1	1	127.47	20.23	4.87	7.43	7.33
27	C28H42O5	458.63	33	0	0.86	4	5	2	128.25	68.15	4.05	3.96	5.07
28	C27H44O	384.64	28	0	0.85	4	1	1	123.4	20.23	4.79	7.36	7.02

a20b	C30H46O3	454.68	33	0	0.77	6	3	2	137.93	57.53	4.34	5.8	6.41
a20c	C30H48O3	456.7	33	0	0.83	5	3	2	138.44	57.53	4.15	5.83	6.63
a20d	C30H48O4	472.7	34	0	0.83	6	4	3	139.6	77.76	4.2	4.78	5.6
29	C30H50O2	442.72	32	0	0.87	4	2	2	138.2	40.46	5.02	7.76	7.45
a17b	C27H40O7	476.6	34	0	0.85	2	7	4	125.99	124.29	3.02	1.21	2.29
30	C30H50O	426.72	31	0	0.87	4	1	1	137.04	20.23	5.1	8.91	8.48
a19	C30H48O4	472.7	34	0	0.87	5	4	2	139.12	74.6	3.93	5.2	6.03
a20a	C30H50O3	458.72	33	0	0.87	5	3	3	139.4	60.69	4.54	6.15	6.42
31	C43H74O2	623.05	45	0	0.88	19	2	0	200.18	26.3	8.49	15.12	13.05
32	C28H44O3	428.65	31	0	0.86	4	3	1	128.08	38.69	4.63	6.71	6.47
33	C30H48O3	456.7	33	0	0.8	5	3	3	138.89	60.69	4.7	5.87	6.2
34	C28H46O6	478.66	34	0	0.89	5	6	5	133.35	118.22	3.29	2.29	2.99
35	C28H44O6	476.65	34	0	0.82	5	6	5	132.87	118.22	3.31	2.3	2.91
36	C28H44O6	476.65	34	0	0.89	4	6	4	131.15	110.52	3.51	2.31	3
37	C28H44O5	460.65	33	0	0.89	4	5	3	129.95	90.29	3.57	3.54	3.89
38	C28H46O5	462.66	33	0	0.89	5	5	4	132.15	97.99	3.57	3.52	3.87
39	C28H44O5	460.65	33	0	0.82	5	5	4	131.67	97.99	3.35	3.53	3.79
a1	C11H14O4	210.23	15	0	0.55	2	4	2	53.42	70.06	1.41	0.63	-0.05
a2	C12H16O5	240.25	17	0	0.75	2	5	2	57.68	79.29	2.08	-1.3	-0.45
a3a	C16H18O5	290.31	21	0	0.56	0	5	2	73.88	79.29	2.14	-0.48	0.77
a3b	C16H14O5	286.28	21	0	0.44	0	5	0	71.96	72.97	1.78	0.52	1.18
a3c	C16H14O6	302.28	22	0	0.44	0	6	1	73.12	93.2	1.65	-0.59	0.15
a3d	C16H14O6	302.28	22	0	0.44	0	6	1	73.53	93.2	1.68	0.37	1.07
a4	C12H13NO6	267.23	19	0	0.33	6	6	3	63.48	120.77	1.06	-0.37	0.08
a5	C11H14O3	194.23	14	6	0.27	3	3	3	55.37	60.69	1.71	1.89	1.58
72	C7H6O3	138.12	10	6	0	1	3	2	35.88	57.53	0.79	1.09	0.91
40	C14H14O5	262.26	19	0	0.64	1	5	1	63.52	83.97	1.03	-0.23	0.72
41	C15H26O	222.37	16	0	0.87	1	1	1	70.72	20.23	3.15	3.34	3.78
42	C15H24O	220.35	16	0	0.87	0	1	1	68.04	20.23	3.08	3.05	3.53
43	C15H20O4	264.32	19	0	0.8	0	4	1	68.67	59.06	2.53	1.52	1.57
44	C15H20O4	264.32	19	0	0.8	1	4	1	68.64	59.06	2.45	1.38	1.57
45	C30H36O9	540.6	39	0	0.73	0	9	4	136.97	158.43	3.81	3.71	2.41
46	C30H36O8	524.6	38	0	0.73	0	8	3	135.77	138.2	2.27	4.48	3.09
47	C15H20O2	232.32	17	0	0.73	1	2	0	67.28	34.14	1.94	2.43	2.77
48	C32H42O8	554.67	40	0	0.66	4	8	2	149.21	119.36	3.77	3.38	4.25
49	C18H28O4	308.41	22	0	0.83	0	4	3	85.44	77.76	2.42	1.91	2.74
50	C15H22O3	250.33	18	0	0.8	1	3	2	69.41	57.53	2.57	1.58	1.54
51	C18H16O4	296.32	22	15	0.22	4	4	1	83.45	51.83	3.27	3.73	3.75
52	C15H22O3	250.33	18	0	0.87	0	3	2	68.22	52.99	2.67	1.14	1.49
53	C19H18O5	326.34	24	15	0.26	5	5	1	89.95	61.06	3.49	3.7	3.76
54	C25H30O10	490.5	35	6	0.52	8	10	4	121.21	136.3	3.44	0.3	0.63
55	C22H26O7	402.44	29	0	0.73	3	7	1	99.92	94.59	2.45	0.15	1.15
56	C15H20O3	248.32	18	0	0.8	0	3	1	67.25	49.83	2.39	1.93	1.7
a13b	C16H22O2	246.34	18	0	0.69	0	2	1	72.32	37.3	2.76	2.45	2.96
a13a	C15H20O3	248.32	18	0	0.67	0	3	2	68.97	57.53	2.39	0.79	1.68
57	C15H18O3	246.3	18	0	0.53	1	3	2	68.76	57.53	2.1	-0.2	1.6

58	C15H20O3	248.32	18	0	0.73	2	3	1	68.18	54.37	2.01	0.65	1.89
59	C12H12O4	220.22	16	6	0.17	4	4	2	59.8	74.6	1.33	1.23	1.6
60	C15H20O7	312.32	22	0	0.6	2	7	4	75.21	124.29	1.03	-1.31	-0.96
61	C17H22O5	306.35	22	0	0.59	2	5	1	81.24	80.67	2.26	2.25	1.6
62	C15H22O3	250.33	18	0	0.8	0	3	2	69.41	57.53	2.08	1.14	1.54
63	C21H26O7	390.43	28	0	0.67	6	7	2	98.01	110.13	2.13	1.47	1.42
64	C16H20O4	276.33	20	0	0.75	1	4	1	72.52	66.9	1.96	0.08	1.41
65	C15H26O	222.37	16	0	0.87	1	1	1	70.72	20.23	3.15	3.34	3.78
a10	C12H10N2O2	214.22	16	6	0.08	0	2	2	62.13	64.35	1.56	1.21	0.6
a11	C22H24N2O2	348.44	26	12	0.18	11	2	2	105.8	58.2	3.52	3.74	3.21
66	C15H10O5	270.24	20	16	0	1	5	3	73.99	90.9	2.43	3.16	2.58
67	C8H8O5	184.15	13	6	0.12	2	5	4	44.03	97.99	0.23	-0.02	-0.04
68	C8H6O4	166.13	12	6	0	2	4	2	41.26	74.6	0.12	0.69	0.72
a7	C15H10O5	270.24	20	16	0	1	5	3	73.99	90.9	1.91	2.67	2.58
a9a	C24H34O4	386.52	28	12	0.5	13	4	4	116.86	80.92	3.92	7.92	6.2
a9b	C24H32O4	384.51	28	12	0.42	12	4	4	116.39	80.92	4.08	7.2	5.97
a9c	C26H38O4	414.58	30	12	0.54	15	4	4	126.48	80.92	4.84	9	6.98
a9d	C26H36O4	412.56	30	12	0.46	14	4	4	126	80.92	4.55	7.7	6.75
a9e	C26H34O4	410.55	30	12	0.38	13	4	4	125.53	80.92	4.06	7.6	6.53
a9f	C28H38O4	438.6	32	12	0.43	15	4	4	135.14	80.92	4.75	8.68	7.31
a8	C13H10O5	246.22	18	12	0	2	5	3	66.42	90.9	1.61	1.71	1.71
69	C25H18O9	462.41	34	18	0.12	3	9	4	120.08	146.66	2.4	2.67	2.81
70	C18H32O2	280.45	20	0	0.72	14	2	1	89.46	37.3	4.14	6.98	5.88
71	C18H36O2	284.48	20	0	0.94	16	2	1	90.41	37.3	4.3	8.23	6.33
73	C7H6O3	138.12	10	6	0	1	3	2	35.88	57.53	0.79	1.09	0.91
74	C27H33NO3	419.56	31	12	0.37	9	3	1	131.39	49.77	4.77	6.86	5.3
75	C21H29NO4	359.46	26	6	0.48	8	4	2	108.06	70	3.49	3.67	3.05
76	C7H6O3	138.12	10	6	0	1	3	2	35.42	57.53	0.85	1.58	1.09
77	C7H6O4	154.12	11	6	0	1	4	3	37.45	77.76	0.66	1.15	0.8
78	C7H6O5	170.12	12	6	0	1	5	4	39.47	97.99	0.21	0.7	0.5
79	C7H6O4	154.12	11	6	0	1	4	3	37.45	77.76	0.49	1.74	0.8
80	C8H8O4	168.15	12	6	0.12	2	4	3	42.03	77.76	0.6	0.86	0.72
81	C9H8O3	164.16	12	6	0	2	3	2	45.13	57.53	0.95	1.46	1.38
82	C15H18O8	326.3	23	6	0.4	4	8	6	78.08	147.68	1.1	-0.58	-0.89
83	C9H8O2	148.16	11	6	0	2	2	1	43.11	37.3	1.55	2.13	1.68
84	C15H10O8	318.24	23	16	0	1	8	6	80.06	151.59	1.08	1.18	1.69
85	C15H10O5	270.24	20	16	0	1	5	3	73.99	90.9	2.08	2.25	2.58
86	C27H32O14	580.53	41	12	0.52	6	14	8	134.91	225.06	2.27	-0.44	-1.49
87	C9H16N3O2S	230.31	15	5	0.56	4	2	3	59.12	100.97	-2.79	-0.3	0.77
88	C12H12O4	220.22	16	6	0.42	1	4	0	56.17	48.06	2.5	1.64	1.78
89	C12H14O6	254.24	18	6	0.33	5	6	2	62.62	93.06	1.42	1.58	1.64
90	C12H16O4	224.25	16	6	0.5	1	4	2	59.06	58.92	2.11	0.79	0.94
91	C12H16O4	224.25	16	6	0.5	1	4	2	59.06	58.92	2.29	0.79	0.94
92	C12H16O4	224.25	16	6	0.5	1	4	2	59.06	58.92	2.24	0.79	0.94
93	C12H14O4	222.24	16	6	0.42	1	4	1	58.32	55.76	2.43	1.41	1.41
94	C11H16O3	196.24	14	0	0.64	2	3	2	53.22	52.99	1.87	0.39	0.77

95	C8H8O4	168.15	12	6	0.12	2	4	2	41.92	66.76	1.4	1.43	1.1
96	C9H8O2	148.16	11	6	0	2	2	1	43.11	37.3	1.55	2.13	1.68
97	C9H10O4	182.17	13	6	0.22	3	4	1	46.84	55.76	1.66	-0.01	1.22
98	C9H10O5	198.17	14	6	0.22	3	5	2	48.41	75.99	1.66	1.04	1.11
99	C39H60O8	656.89	47	0	0.77	14	8	2	185.3	119.36	5.28	7.38	7.45
100	C31H48O4	484.71	35	0	0.74	10	4	2	146.13	74.6	4.04	8.06	8.05
101	C32H50O4	498.74	36	0	0.75	11	4	1	150.45	63.6	4.89	8.38	8.14
102	C30H42O4	466.65	34	0	0.7	5	4	1	137.58	71.44	3.47	5.23	6.71
103	C30H44O5	484.67	35	0	0.73	5	5	3	139.74	94.83	3.55	3.87	5.47
104	C30H46O6	502.68	36	0	0.73	6	6	4	143.01	104.06	3.77	4.43	5.26
105	C31H46O5	498.69	36	0	0.74	6	5	3	144.51	94.83	3.63	5.53	5.86
106	C31H50O4	486.73	35	0	0.84	6	4	3	144.78	77.76	4.19	6.65	6.76
107	C31H46O4	482.69	35	0	0.71	6	4	3	143.83	77.76	4.06	6.09	6.46
108	C30H44O4	468.67	34	0	0.67	9	4	2	140.85	74.6	3.84	7.23	7.58
109	C34H50O9	602.76	43	0	0.82	7	9	3	160.07	147.43	3.61	4.47	4.61
110	C34H48O8	584.74	42	0	0.76	7	8	2	158.7	127.2	3.6	5.27	5.56
111	C34H48O9	600.74	43	0	0.82	4	9	2	158.18	136.43	3.49	4.99	4.83
112	C35H52O9	616.78	44	0	0.8	11	9	2	166.29	144.27	4.28	5.15	5.31
113	C35H54O8	602.8	43	0	0.83	11	8	2	166.09	127.2	4.29	6.08	6.13
114	C35H52O8	600.78	43	0	0.77	11	8	2	165.62	127.2	4.31	6.86	6.05
115	C35H52O8	600.78	43	0	0.77	11	8	2	165.62	127.2	4.25	6.14	6.05
116	C35H54O7	586.8	42	0	0.8	11	7	2	165.42	110.13	4.88	7.79	6.87
117	C34H50O8	586.76	42	0	0.76	10	8	3	161.3	138.2	2.99	5.81	5.97
118	C34H48O7	568.74	41	0	0.79	4	7	1	156.34	99.13	4.04	6.43	6.75
119	C34H50O7	570.76	41	0	0.85	4	7	1	156.82	99.13	4.23	7.13	6.68
120	C34H52O8	588.77	42	0	0.82	10	8	3	161.77	138.2	3.85	5.75	6.05
121	C34H50O7	570.76	41	0	0.85	4	7	1	156.82	99.13	4.16	7.13	6.68
122	C34H50O7	570.76	41	0	0.85	4	7	1	156.82	99.13	3.71	7.13	6.68
123	C31H48O5	500.71	36	0	0.9	0	5	2	141.66	75.99	4.27	5.64	5.63
124	C37H56O8	628.84	45	0	0.78	12	8	3	175.76	138.2	3.8	6.51	7.14
125	C37H56O8	628.84	45	0	0.78	12	8	3	175.76	138.2	3.8	6.51	7.14
126	C30H48O6	504.7	36	0	0.9	2	6	5	140.29	118.22	3.83	2.92	3.38
127	C30H48O6	504.7	36	0	0.9	2	6	5	140.29	118.22	3.4	2.92	3.38
128	C30H48O5	488.7	35	0	0.87	3	5	5	139.61	101.15	3.54	4.55	3.97
129	C30H48O5	488.7	35	0	0.87	3	5	5	139.61	101.15	2.43	4.55	3.97
130	C30H48O5	488.7	35	0	0.9	2	5	4	139.13	97.99	4.16	4.27	4.4
131	C31H48O3	468.71	34	0	0.84	2	3	1	141.02	46.53	4.76	7.76	7.38
132	C30H48O3	456.7	33	0	0.83	5	3	2	138.4	57.53	4.48	6.41	6.63
133	C30H50O3	458.72	33	0	0.9	4	3	2	138.62	57.53	4.34	7.19	6.71
134	C30H50O2	442.72	32	0	0.87	4	2	2	138.2	40.46	4.84	7.62	7.45
135	C30H48O3	456.7	33	0	0.83	4	3	2	138.4	57.53	4.69	6.83	6.63
136	C30H50O3	458.72	33	0	0.93	2	3	3	137.76	60.69	4.41	6.49	6.25
137	C30H50O3	458.72	33	0	0.93	2	3	3	137.76	60.69	4.62	6.49	6.25
138	C27H42O2	398.62	29	0	0.81	3	2	1	122.82	37.3	3.98	6.17	6.49
139	C21H28O2	312.45	23	6	0.62	2	2	0	95.04	34.14	3.18	4.67	5.05
140	C30H50O3	458.72	33	0	0.93	2	3	2	137.69	49.69	4.5	6.46	6.66

141	C30H50O3	458.72	33	0	0.93	2	3	2	137.69	49.69	4.5	6.46	6.66
142	C9H8O4	180.16	13	6	0	2	4	3	47.16	77.76	0.97	1.15	1.09
143	C30H50O2	442.72	32	0	0.93	2	2	2	136.3	40.46	4.4	8.28	7
144	C30H48O3	456.7	33	0	0.9	2	3	2	136.91	57.53	3.81	8.21	7.09
145	C30H46O4	470.68	34	0	0.8	6	4	2	139.01	74.6	3.72	6.13	6.72
146	C15H26O4	270.36	19	0	0.93	1	4	3	73.57	77.76	1.88	2.03	1.89
147	C38H58O9	658.86	47	0	0.87	6	9	2	178.33	128.59	4.11	6.56	6.31
148	C15H9ClO2	256.68	18	16	0	1	2	0	72.93	30.21	2.71	3.71	4.11
149	C18H13ClO4	328.75	23	16	0.11	4	4	0	89.02	56.51	2.81	4.14	4.29

Molecule	MLOGP	Silicos-IT Log P	Consensus Log P	ESOL Log S	ESOL Solubility (mg/ml)	ESOL Solubility (mol/l)	ESOL Class	Ali Log S	Ali Solubility (mg/ml)	Ali Solubility (mol/l)	Ali Class
1	5.34	5.63	5.61	-6.09	3.47E-04	8.14E-07	Poorly soluble	-6.74	7.85E-05	1.84E-07	Poorly soluble
2	5.92	7.91	6.9	-7.34	2.14E-05	4.54E-08	Poorly soluble	-9	4.65E-07	9.89E-10	Poorly soluble
3	2.89	3.59	4.1	-6.27	3.20E-04	5.41E-07	Poorly soluble	-7.34	2.71E-05	4.58E-08	Poorly soluble
4	6.33	7.04	6.75	-7.06	3.43E-05	8.66E-08	Poorly soluble	-8.19	2.56E-06	6.45E-09	Poorly soluble
5	4.82	5.63	5.49	-6.13	3.30E-04	7.43E-07	Poorly soluble	-6.96	4.92E-05	1.11E-07	Poorly soluble
6	4.82	5.63	5.49	-6.13	3.30E-04	7.43E-07	Poorly soluble	-6.96	4.92E-05	1.11E-07	Poorly soluble
7	6.04	7.1	6.33	-6.86	5.21E-05	1.37E-07	Poorly soluble	-7.83	5.61E-06	1.47E-08	Poorly soluble
8	3.77	5.18	4.57	-5.51	1.39E-03	3.11E-06	oderately solub	-6.39	1.81E-04	4.04E-07	Poorly soluble
9	4.52	5.79	4.94	-5.08	3.54E-03	8.29E-06	oderately solub	-5.38	1.80E-03	4.22E-06	Moderately soluble
10	6.33	6.44	6.47	-6.72	7.63E-05	1.92E-07	Poorly soluble	-7.69	8.17E-06	2.06E-08	Poorly soluble
11	6.43	6.45	6.6	-6.94	4.61E-05	1.16E-07	Poorly soluble	-8.03	3.73E-06	9.36E-09	Poorly soluble
12	6.33	6.46	6.63	-7.08	3.34E-05	8.41E-08	Poorly soluble	-8.28	2.09E-06	5.28E-09	Poorly soluble
13	6.62	6.86	6.96	-7.46	1.43E-05	3.46E-08	Poorly soluble	-8.86	5.71E-07	1.38E-09	Poorly soluble
14	3.76	4.92	3.82	-5.47	1.69E-03	3.42E-06	oderately solub	-6.89	6.39E-05	1.30E-07	Poorly soluble
15	5.51	6.84	6.34	-6.94	5.37E-05	1.14E-07	Poorly soluble	-9.1	3.76E-07	7.99E-10	Poorly soluble
16	5.7	7.41	6.73	-7.17	3.31E-05	6.83E-08	Poorly soluble	-9.2	3.07E-07	6.33E-10	Poorly soluble
17	5.61	6.3	6.17	-6.83	6.16E-05	1.49E-07	Poorly soluble	-7.95	4.66E-06	1.12E-08	Poorly soluble
18	4.62	5.76	5.14	-5.36	2.45E-03	4.37E-06	oderately solub	-6.28	2.92E-04	5.21E-07	Poorly soluble
19	2.44	3.27	3.07	-4.01	4.10E-02	9.76E-05	oderately solub	-4.52	1.26E-02	3.00E-05	Moderately soluble
20	4.73	5.98	5.4	-5.9	5.38E-04	1.25E-06	oderately solub	-6.8	6.88E-05	1.60E-07	Poorly soluble
21	5.34	5.63	5.62	-6.09	3.47E-04	8.14E-07	Poorly soluble	-6.74	7.85E-05	1.84E-07	Poorly soluble
a25	5.55	6.92	6.21	-6.64	1.04E-04	2.30E-07	Poorly soluble	-7.81	6.99E-06	1.54E-08	Poorly soluble
22	5.74	7.33	6.47	-6.99	4.74E-05	1.02E-07	Poorly soluble	-8.36	2.03E-06	4.35E-09	Poorly soluble
23	5.92	7.15	6.64	-7.4	1.86E-05	3.96E-08	Poorly soluble	-9.06	4.09E-07	8.69E-10	Poorly soluble
a26a	2.15	3.67	3.07	-4.62	1.20E-02	2.38E-05	oderately solub	-5.66	1.10E-03	2.18E-06	Moderately soluble
a26b	3.95	5.56	5.03	-6.48	1.62E-04	3.33E-07	Poorly soluble	-8.05	4.35E-06	8.93E-09	Poorly soluble
a21a	2.26	4.99	3.23	-4.03	4.85E-02	9.40E-05	oderately solub	-4.53	1.52E-02	2.94E-05	Moderately soluble
a21b	1.09	4.82	2.9	-4.35	2.56E-02	4.48E-05	oderately solub	-5.55	1.60E-03	2.80E-06	Moderately soluble
a21c	1.72	5.25	3.2	-4.5	1.81E-02	3.16E-05	oderately solub	-5.44	2.06E-03	3.60E-06	Moderately soluble
a22	4.63	6.06	5.48	-6.65	1.27E-04	2.22E-07	Poorly soluble	-8.21	3.49E-06	6.10E-09	Poorly soluble
a23a	5.06	5.99	5.76	-6.68	1.06E-04	2.07E-07	Poorly soluble	-8.11	3.99E-06	7.79E-09	Poorly soluble
a23b	5.63	6.33	6.14	-6.94	5.21E-05	1.15E-07	Poorly soluble	-8.36	2.01E-06	4.41E-09	Poorly soluble
a23c	4.85	6.33	5.84	-7.03	5.76E-05	9.39E-08	Poorly soluble	-8.77	1.05E-06	1.71E-09	Poorly soluble
24	2.56	4.36	3.23	-3.94	5.24E-02	1.14E-04	Soluble	-4.39	1.87E-02	4.06E-05	Moderately soluble
a17a	0.77	2.17	1.22	-2.74	8.80E-01	1.84E-03	Soluble	-3.24	2.74E-01	5.72E-04	Soluble
25	2.02	2.13	1.78	-2.36	1.15E+00	4.39E-03	Soluble	-2.46	9.01E-01	3.43E-03	Soluble
a24	4.89	6.45	5.6	-6.24	2.77E-04	5.73E-07	Poorly soluble	-7.39	1.99E-05	4.12E-08	Poorly soluble
26	2.95	4.44	3.79	-4.97	5.25E-03	1.08E-05	oderately solub	-6.08	4.09E-04	8.38E-07	Poorly soluble
a18	4.62	5.07	4.99	-5.77	7.35E-04	1.71E-06	oderately solub	-6.63	1.02E-04	2.36E-07	Poorly soluble
a16	6.16	7.02	6.42	-6.29	1.99E-04	5.08E-07	Poorly soluble	-6.97	4.25E-05	1.08E-07	Poorly soluble
a15	6.33	6.44	6.48	-6.72	7.63E-05	1.92E-07	Poorly soluble	-7.69	8.17E-06	2.06E-08	Poorly soluble
27	4.16	5.12	4.47	-4.91	5.59E-03	1.22E-05	oderately solub	-5.09	3.71E-03	8.10E-06	Moderately soluble
28	6.23	5.94	6.27	-6.6	9.72E-05	2.53E-07	Poorly soluble	-7.61	9.37E-06	2.43E-08	Poorly soluble
a20b	4.82	6.77	5.63	-5.92	5.50E-04	1.21E-06	oderately solub	-6.78	7.58E-05	1.67E-07	Poorly soluble

a20c	4.91	6.61	5.63	-6.01	4.42E-04	9.67E-07	Poorly soluble	-6.81	7.09E-05	1.55E-07	Poorly soluble
a20d	4.06	6	4.93	-5.39	1.94E-03	4.11E-06	oderately solub	-6.14	3.39E-04	7.17E-07	Poorly soluble
29	5.89	7.02	6.63	-7.21	2.73E-05	6.17E-08	Poorly soluble	-8.45	1.56E-06	3.52E-09	Poorly soluble
a17b	1.85	3.27	2.33	-3.43	1.79E-01	3.76E-04	Soluble	-3.42	1.82E-01	3.83E-04	Soluble
30	6.82	7.79	7.42	-7.83	6.24E-06	1.46E-08	Poorly soluble	-9.22	2.56E-07	6.00E-10	Poorly soluble
a19	4.06	6.72	5.19	-5.72	9.08E-04	1.92E-06	oderately solub	-6.51	1.45E-04	3.06E-07	Poorly soluble
a20a	5.01	6.02	5.63	-6.23	2.71E-04	5.91E-07	Poorly soluble	-7.21	2.84E-05	6.20E-08	Poorly soluble
31	8.91	12.46	11.61	-11.97	6.61E-10	1.06E-12	Insoluble	-15.79	1.00E-13	1.61E-16	Insoluble
32	5.43	5.64	5.78	-6.46	1.48E-04	3.46E-07	Poorly soluble	-7.33	2.02E-05	4.71E-08	Poorly soluble
33	4.91	5.89	5.52	-6.04	4.17E-04	9.13E-07	Poorly soluble	-6.92	5.53E-05	1.21E-07	Poorly soluble
34	2.13	3.43	2.82	-3.92	5.75E-02	1.20E-04	Soluble	-4.41	1.86E-02	3.89E-05	Moderately soluble
35	2.03	3.44	2.8	-3.91	5.81E-02	1.22E-04	Soluble	-4.42	1.81E-02	3.80E-05	Moderately soluble
36	2.13	3.56	2.9	-3.99	4.92E-02	1.03E-04	Soluble	-4.27	2.56E-02	5.38E-05	Moderately soluble
37	2.94	4.32	3.65	-4.66	1.00E-02	2.18E-05	oderately solub	-5.12	3.49E-03	7.57E-06	Moderately soluble
38	2.94	4.18	3.62	-4.6	1.17E-02	2.53E-05	oderately solub	-5.26	2.53E-03	5.47E-06	Moderately soluble
39	2.84	4.19	3.54	-4.59	1.18E-02	2.57E-05	oderately solub	-5.27	2.46E-03	5.34E-06	Moderately soluble
a1	-0.27	0.97	0.54	-1.41	8.21E+00	3.91E-02	Very soluble	-1.68	4.43E+00	2.11E-02	Very soluble
a2	-0.72	0.87	0.1	-0.38	1.00E+02	4.18E-01	Very soluble	0.13	3.26E+02	1.36E+00	Highly soluble
a3a	0.95	1.15	0.91	-1.34	1.33E+01	4.60E-02	Very soluble	-0.72	5.55E+01	1.91E-01	Very soluble
a3b	0.78	2.32	1.32	-1.94	3.27E+00	1.14E-02	Very soluble	-1.62	6.82E+00	2.38E-02	Very soluble
a3c	-0.03	1.42	0.52	-1.34	1.37E+01	4.55E-02	Very soluble	-0.9	3.84E+01	1.27E-01	Very soluble
a3d	-0.03	1.81	0.98	-1.95	3.41E+00	1.13E-02	Very soluble	-1.89	3.87E+00	1.28E-02	Very soluble
a4	-1.47	0.26	-0.09	-0.87	3.62E+01	1.36E-01	Very soluble	-1.7	5.29E+00	1.98E-02	Very soluble
a5	1.42	1.77	1.67	-2.35	8.60E-01	4.43E-03	Soluble	-2.79	3.17E-01	1.63E-03	Soluble
72	0.18	1.02	0.8	-1.76	2.39E+00	1.73E-02	Very soluble	-1.89	1.78E+00	1.29E-02	Very soluble
40	0.44	1.96	0.78	-1.26	1.46E+01	5.56E-02	Very soluble	-1.08	2.20E+01	8.40E-02	Very soluble
41	3.67	3.22	3.43	-3.26	1.23E-01	5.54E-04	Soluble	-3.44	8.04E-02	3.61E-04	Soluble
42	3.67	3.38	3.34	-3.13	1.64E-01	7.45E-04	Soluble	-3.14	1.59E-01	7.23E-04	Soluble
43	1.71	2.84	2.03	-2.44	9.68E-01	3.66E-03	Soluble	-2.37	1.13E+00	4.28E-03	Soluble
44	1.71	2.84	1.99	-2.28	1.38E+00	5.22E-03	Soluble	-2.22	1.58E+00	5.98E-03	Soluble
45	0.61	2.6	2.63	-5.53	1.60E-03	2.96E-06	oderately solub	-6.73	1.01E-04	1.87E-07	Poorly soluble
46	0.98	3.09	2.78	-5.91	6.38E-04	1.22E-06	oderately solub	-7.1	4.15E-05	7.90E-08	Poorly soluble
47	2.54	3.26	2.59	-2.75	4.18E-01	1.80E-03	Soluble	-2.79	3.77E-01	1.62E-03	Soluble
48	3.31	4.16	3.77	-5.14	3.98E-03	7.17E-06	oderately solub	-5.57	1.51E-03	2.72E-06	Moderately soluble
49	1.63	2.42	2.22	-2.96	3.42E-01	1.11E-03	Soluble	-3.17	2.10E-01	6.82E-04	Soluble
50	1.75	2.05	1.9	-2.32	1.19E+00	4.77E-03	Soluble	-2.4	9.99E-01	3.99E-03	Soluble
51	2.33	4.43	3.5	-4.27	1.60E-02	5.40E-05	oderately solub	-4.51	9.15E-03	3.09E-05	Moderately soluble
52	1.86	2.23	1.88	-2.11	1.94E+00	7.76E-03	Soluble	-1.85	3.56E+00	1.42E-02	Very soluble
53	2	4.46	3.48	-4.33	1.54E-02	4.71E-05	oderately solub	-4.67	6.93E-03	2.12E-05	Moderately soluble
54	-0.62	0.83	0.92	-2.67	1.05E+00	2.14E-03	Soluble	-2.72	9.24E-01	1.88E-03	Soluble
55	0.72	2	1.29	-2.23	2.36E+00	5.87E-03	Soluble	-1.69	8.16E+00	2.03E-02	Very soluble
56	1.75	2.82	2.12	-2.6	6.30E-01	2.54E-03	Soluble	-2.6	6.23E-01	2.51E-03	Soluble
a13b	2.79	3.54	2.9	-2.91	3.02E-01	1.23E-03	Soluble	-2.88	3.27E-01	1.33E-03	Soluble
a13a	1.66	2.54	1.81	-1.88	3.29E+00	1.33E-02	Very soluble	-1.58	6.54E+00	2.64E-02	Very soluble
57	1.57	2.81	1.58	-1.18	1.65E+01	6.68E-02	Very soluble	-0.55	6.91E+01	2.81E-01	Very soluble
58	1.66	2.98	1.84	-1.66	5.47E+00	2.20E-02	Very soluble	-1.37	1.07E+01	4.29E-02	Very soluble

59	0.68	2.31	1.43	-1.99	2.23E+00	1.01E-02	Very soluble	-2.39	8.89E-01	4.03E-03	Soluble
60	-0.51	-0.35	-0.42	-0.82	4.74E+01	1.52E-01	Very soluble	-0.8	4.93E+01	1.58E-01	Very soluble
61	1.1	2.22	1.89	-3.02	2.89E-01	9.44E-04	Soluble	-3.58	8.06E-02	2.63E-04	Soluble
62	1.75	1.77	1.65	-2.11	1.94E+00	7.76E-03	Soluble	-1.94	2.86E+00	1.14E-02	Very soluble
63	1.63	2.62	1.85	-2.79	6.32E-01	1.62E-03	Soluble	-3.39	1.59E-01	4.08E-04	Soluble
64	1.05	2.91	1.48	-1.54	8.01E+00	2.90E-02	Very soluble	-1.04	2.53E+01	9.14E-02	Very soluble
65	3.67	3.22	3.43	-3.26	1.23E-01	5.54E-04	Soluble	-3.44	8.04E-02	3.61E-04	Soluble
a10	0.29	0.83	0.9	-2.21	1.33E+00	6.19E-03	Soluble	-2.16	1.49E+00	6.95E-03	Soluble
a11	3.07	4.47	3.6	-3.97	3.72E-02	1.07E-04	Soluble	-4.65	7.72E-03	2.22E-05	Moderately soluble
66	0.52	2.52	2.24	-4.03	2.51E-02	9.28E-05	loderately solub	-4.74	4.93E-03	1.82E-05	Moderately soluble
67	-0.9	0.41	-0.06	-1.18	1.22E+01	6.63E-02	Very soluble	-1.59	4.75E+00	2.58E-02	Very soluble
68	-0.43	1.18	0.46	-1.54	4.76E+00	2.87E-02	Very soluble	-1.83	2.44E+00	1.47E-02	Very soluble
a7	0.52	2.52	2.04	-3.72	5.11E-02	1.89E-04	Soluble	-4.23	1.59E-02	5.88E-05	Moderately soluble
a9a	4.07	6.21	5.66	-6.69	7.98E-05	2.06E-07	Poorly soluble	-9.47	1.31E-07	3.40E-10	Poorly soluble
a9b	3.99	6.04	5.45	-6.29	1.99E-04	5.19E-07	Poorly soluble	-8.72	7.29E-07	1.90E-09	Poorly soluble
a9c	4.48	7.04	6.47	-7.39	1.70E-05	4.11E-08	Poorly soluble	-10.59	1.07E-08	2.57E-11	Insoluble
a9d	4.4	6.87	6.05	-6.62	9.88E-05	2.39E-07	Poorly soluble	-9.24	2.37E-07	5.74E-10	Poorly soluble
a9e	4.32	6.68	5.84	-6.61	1.00E-04	2.45E-07	Poorly soluble	-9.14	2.99E-07	7.29E-10	Poorly soluble
a9f	4.72	7.52	6.6	-7.32	2.12E-05	4.84E-08	Poorly soluble	-10.26	2.42E-08	5.52E-11	Insoluble
a8	0.66	2.03	1.54	-2.81	3.86E-01	1.57E-03	Soluble	-3.23	1.43E-01	5.83E-04	Soluble
69	0.43	3.31	2.32	-4.58	1.21E-02	2.61E-05	loderately solub	-5.4	1.83E-03	3.97E-06	Moderately soluble
70	4.47	5.77	5.45	-5.05	2.49E-03	8.87E-06	loderately solub	-7.58	7.42E-06	2.64E-08	Poorly soluble
71	4.67	6.13	5.93	-5.73	5.26E-04	1.85E-06	loderately solub	-8.87	3.80E-07	1.33E-09	Poorly soluble
73	0.18	1.02	0.8	-1.76	2.39E+00	1.73E-02	Very soluble	-1.89	1.78E+00	1.29E-02	Very soluble
74	4.19	6.53	5.53	-6.46	1.47E-04	3.50E-07	Poorly soluble	-7.71	8.09E-06	1.93E-08	Poorly soluble
75	2.34	4.36	3.38	-4.02	3.41E-02	9.47E-05	loderately solub	-4.83	5.32E-03	1.48E-05	Moderately soluble
76	0.99	0.74	1.05	-2.07	1.18E+00	8.52E-03	Soluble	-2.4	5.51E-01	3.99E-03	Soluble
77	0.4	0.26	0.65	-1.86	2.14E+00	1.39E-02	Very soluble	-2.38	6.46E-01	4.19E-03	Soluble
78	-0.16	-0.2	0.21	-1.64	3.90E+00	2.29E-02	Very soluble	-2.34	7.86E-01	4.62E-03	Soluble
79	0.4	0.26	0.74	-2.23	9.09E-01	5.90E-03	Soluble	-2.99	1.58E-01	1.02E-03	Soluble
80	0.47	0.59	0.65	-1.66	3.66E+00	2.18E-02	Very soluble	-2.08	1.41E+00	8.38E-03	Soluble
81	1.28	1.22	1.26	-2.02	1.58E+00	9.65E-03	Soluble	-2.27	8.73E-01	5.32E-03	Soluble
82	-0.85	-0.56	-0.36	-1.43	1.22E+01	3.74E-02	Very soluble	-2.05	2.90E+00	8.90E-03	Soluble
83	1.9	1.7	1.79	-2.37	6.29E-01	4.25E-03	Soluble	-2.54	4.23E-01	2.85E-03	Soluble
84	-1.08	1.06	0.79	-3.01	3.14E-01	9.88E-04	Soluble	-3.96	3.50E-02	1.10E-04	Soluble
85	0.52	2.52	1.99	-3.46	9.39E-02	3.48E-04	Soluble	-3.79	4.33E-02	1.60E-04	Soluble
86	-2.77	-1.64	-0.81	-2.98	6.04E-01	1.04E-03	Soluble	-3.82	8.77E-02	1.51E-04	Soluble
87	-4.29	1.88	-0.95	-1.06	2.00E+01	8.68E-02	Very soluble	-1.36	1.00E+01	4.36E-02	Very soluble
88	0.86	2.77	1.91	-2.45	7.81E-01	3.55E-03	Soluble	-2.26	1.20E+00	5.47E-03	Soluble
89	1.01	1.01	1.33	-2.33	1.19E+00	4.70E-03	Soluble	-3.15	1.82E-01	7.16E-04	Soluble
90	0.55	1.4	1.16	-1.94	2.58E+00	1.15E-02	Very soluble	-1.61	5.53E+00	2.46E-02	Very soluble
91	0.55	1.4	1.19	-1.94	2.58E+00	1.15E-02	Very soluble	-1.61	5.53E+00	2.46E-02	Very soluble
92	0.55	1.4	1.18	-1.94	2.58E+00	1.15E-02	Very soluble	-1.61	5.53E+00	2.46E-02	Very soluble
93	0.46	1.99	1.54	-2.32	1.07E+00	4.81E-03	Soluble	-2.19	1.45E+00	6.53E-03	Soluble
94	0.68	1.15	0.97	-1.17	1.33E+01	6.75E-02	Very soluble	-1.07	1.68E+01	8.54E-02	Very soluble
95	0.74	0.73	1.08	-2.02	1.60E+00	9.52E-03	Soluble	-2.44	6.15E-01	3.66E-03	Soluble

96	1.9	1.7	1.79	-2.37	6.29E-01	4.25E-03	Soluble	-2.54	4.23E-01	2.85E-03	Soluble
97	0.24	1.51	0.93	-1.11	1.42E+01	7.82E-02	Very soluble	-0.71	3.54E+01	1.94E-01	Very soluble
98	0.49	0.77	1.02	-1.84	2.84E+00	1.44E-02	Very soluble	-2.23	1.18E+00	5.94E-03	Soluble
99	4.64	7.3	6.41	-7.64	1.51E-05	2.30E-08	Poorly soluble	-9.72	1.26E-07	1.92E-10	Poorly soluble
100	5.7	7.5	6.67	-7.26	2.65E-05	5.46E-08	Poorly soluble	-9.48	1.60E-07	3.30E-10	Poorly soluble
101	5.89	8.07	7.07	-7.49	1.63E-05	3.27E-08	Poorly soluble	-9.58	1.30E-07	2.61E-10	Poorly soluble
102	4.62	6.62	5.33	-5.7	9.35E-04	2.00E-06	loderately solub	-6.48	1.55E-04	3.32E-07	Poorly soluble
103	3.87	5.27	4.4	-4.95	5.40E-03	1.11E-05	loderately solub	-5.56	1.34E-03	2.76E-06	Moderately soluble
104	3.06	5.04	4.31	-5.35	2.24E-03	4.45E-06	loderately solub	-6.33	2.33E-04	4.64E-07	Poorly soluble
105	4.06	5.96	5.01	-6.02	4.76E-04	9.55E-07	Poorly soluble	-7.28	2.61E-05	5.23E-08	Poorly soluble
106	5.06	6.27	5.79	-6.65	1.09E-04	2.23E-07	Poorly soluble	-8.08	4.00E-06	8.22E-09	Poorly soluble
107	4.89	5.85	5.47	-6.27	2.57E-04	5.33E-07	Poorly soluble	-7.5	1.51E-05	3.14E-08	Poorly soluble
108	5.43	6.67	6.15	-6.71	9.21E-05	1.96E-07	Poorly soluble	-8.62	1.12E-06	2.40E-09	Poorly soluble
109	3.06	4.96	4.14	-5.93	7.06E-04	1.17E-06	loderately solub	-7.29	3.12E-05	5.18E-08	Poorly soluble
110	3.76	5.83	4.8	-6.32	2.78E-04	4.75E-07	Poorly soluble	-7.69	1.19E-05	2.04E-08	Poorly soluble
111	3.47	4.43	4.24	-6.44	2.16E-04	3.60E-07	Poorly soluble	-7.59	1.53E-05	2.54E-08	Poorly soluble
112	3.16	6.04	4.79	-6.18	4.05E-04	6.57E-07	Poorly soluble	-7.93	7.33E-06	1.19E-08	Poorly soluble
113	4.02	6.32	5.37	-6.68	1.25E-04	2.08E-07	Poorly soluble	-8.53	1.77E-06	2.94E-09	Poorly soluble
114	3.94	6.48	5.53	-7.16	4.15E-05	6.91E-08	Poorly soluble	-9.34	2.74E-07	4.56E-10	Poorly soluble
115	3.94	6.33	5.34	-6.71	1.18E-04	1.96E-07	Poorly soluble	-8.59	1.53E-06	2.55E-09	Poorly soluble
116	4.81	6.77	6.22	-7.66	1.28E-05	2.19E-08	Poorly soluble	-9.95	6.62E-08	1.13E-10	Poorly soluble
117	3.76	5.76	4.86	-6.48	1.95E-04	3.33E-07	Poorly soluble	-8.48	1.93E-06	3.29E-09	Poorly soluble
118	5.03	5.88	5.63	-7.15	4.00E-05	7.03E-08	Poorly soluble	-8.31	2.82E-06	4.95E-09	Poorly soluble
119	5.12	5.5	5.73	-7.61	1.41E-05	2.47E-08	Poorly soluble	-9.03	5.31E-07	9.30E-10	Poorly soluble
120	3.84	5.75	5.05	-6.45	2.08E-04	3.52E-07	Poorly soluble	-8.42	2.24E-06	3.80E-09	Poorly soluble
121	5.12	5.5	5.72	-7.61	1.41E-05	2.47E-08	Poorly soluble	-9.03	5.31E-07	9.30E-10	Poorly soluble
122	5.12	5.5	5.63	-7.61	1.41E-05	2.47E-08	Poorly soluble	-9.03	5.31E-07	9.30E-10	Poorly soluble
123	4.33	4.85	4.94	-6.5	1.59E-04	3.18E-07	Poorly soluble	-7	5.01E-05	1.00E-07	Poorly soluble
124	4.29	7.14	5.78	-7.05	5.63E-05	8.95E-08	Poorly soluble	-9.21	3.89E-07	6.18E-10	Poorly soluble
125	4.29	7.14	5.78	-7.05	5.63E-05	8.95E-08	Poorly soluble	-9.21	3.89E-07	6.18E-10	Poorly soluble
126	2.52	3.43	3.21	-4.68	1.06E-02	2.11E-05	loderately solub	-5.06	4.36E-03	8.63E-06	Moderately soluble
127	2.52	3.43	3.13	-4.68	1.06E-02	2.11E-05	loderately solub	-5.06	4.36E-03	8.63E-06	Moderately soluble
128	3.33	3.6	3.8	-5.54	1.41E-03	2.89E-06	loderately solub	-6.4	1.96E-04	4.01E-07	Poorly soluble
129	3.33	3.6	3.58	-5.54	1.41E-03	2.89E-06	loderately solub	-6.4	1.96E-04	4.01E-07	Poorly soluble
130	3.33	4.32	4.1	-5.43	1.82E-03	3.73E-06	loderately solub	-6.04	4.46E-04	9.12E-07	Poorly soluble
131	5.92	6.7	6.51	-7.5	1.47E-05	3.14E-08	Poorly soluble	-8.58	1.23E-06	2.62E-09	Poorly soluble
132	4.91	6.74	5.84	-6.38	1.90E-04	4.17E-07	Poorly soluble	-7.41	1.77E-05	3.88E-08	Poorly soluble
133	5.01	6.62	5.97	-6.95	5.15E-05	1.12E-07	Poorly soluble	-8.22	2.76E-06	6.02E-09	Poorly soluble
134	5.89	6.9	6.54	-7.12	3.35E-05	7.56E-08	Poorly soluble	-8.31	2.18E-06	4.92E-09	Poorly soluble
135	4.91	6.72	5.96	-6.71	8.90E-05	1.95E-07	Poorly soluble	-7.85	6.50E-06	1.42E-08	Poorly soluble
136	5.12	5.51	5.56	-6.64	1.05E-04	2.29E-07	Poorly soluble	-7.56	1.26E-05	2.75E-08	Poorly soluble
137	5.12	5.51	5.6	-6.64	1.05E-04	2.29E-07	Poorly soluble	-7.56	1.26E-05	2.75E-08	Poorly soluble
138	5.21	6.42	5.65	-6	3.98E-04	9.99E-07	Poorly soluble	-6.74	7.30E-05	1.83E-07	Poorly soluble
139	3.77	5.6	4.46	-4.78	5.18E-03	1.66E-05	loderately solub	-5.11	2.40E-03	7.69E-06	Moderately soluble
140	5.12	6.14	5.78	-6.62	1.10E-04	2.39E-07	Poorly soluble	-7.3	2.31E-05	5.03E-08	Poorly soluble
141	5.12	6.14	5.78	-6.62	1.10E-04	2.39E-07	Poorly soluble	-7.3	2.31E-05	5.03E-08	Poorly soluble

142	0.7	0.75	0.93	-1.89	2.32E+00	1.29E-02	Very soluble	-2.38	7.55E-01	4.19E-03	Soluble
143	6	6.21	6.38	-7.67	9.48E-06	2.14E-08	Poorly soluble	-8.99	4.50E-07	1.02E-09	Poorly soluble
144	5.82	5.75	6.14	-7.71	8.87E-06	1.94E-08	Poorly soluble	-9.28	2.40E-07	5.26E-10	Poorly soluble
145	4.78	6.46	5.56	-6.22	2.81E-04	5.97E-07	Poorly soluble	-7.48	1.56E-05	3.32E-08	Poorly soluble
146	1.82	1.26	1.78	-2.73	5.04E-01	1.87E-03	Soluble	-3.29	1.38E-01	5.12E-04	Soluble
147	4.26	5.48	5.34	-7.66	1.44E-05	2.18E-08	Poorly soluble	-9.06	5.75E-07	8.73E-10	Poorly soluble
148	3.6	4.64	3.76	-4.36	1.12E-02	4.36E-05	loderately solub	-4.04	2.37E-02	9.22E-05	Moderately soluble
149	3.59	4.93	3.95	-4.74	6.02E-03	1.83E-05	loderately solub	-5.03	3.04E-03	9.25E-06	Moderately soluble
149	18H13CIC	328.75	23	16	0.11	4	4	0	89.02	56.51	2.81

Molecule	Silicos-IT LogSw	Silicos-IT Solubility (mg/ml)	Silicos-IT Solubility (mol/l)	Silicos-IT class	GI absorption	BBB permeant	Pgp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor
1	-4.5	1.36E-02	3.18E-05	loderately solub	High	No	No	No	No
2	-7.6	1.18E-05	2.50E-08	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
3	-2.72	1.12E+00	1.89E-03	Soluble	High	No	Yes	No	No
4	-5.77	6.69E-04	1.69E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
5	-4.58	1.18E-02	2.65E-05	loderately solub	High	No	No	No	No
6	-4.58	1.18E-02	2.65E-05	loderately solub	High	No	No	No	No
7	-6.28	2.02E-04	5.30E-07	Poorly soluble	Low	No	No	No	No
8	-4.23	2.64E-02	5.90E-05	loderately solub	High	No	Yes	No	No
9	-4.4	1.70E-02	3.98E-05	loderately solub	High	Yes	No	No	No
10	-5.06	3.45E-03	8.69E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
11	-5.08	3.34E-03	8.38E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
12	-5.09	3.22E-03	8.13E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
13	-5.47	1.40E-03	3.39E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
14	-4.73	9.17E-03	1.86E-05	loderately solub	High	No	Yes	No	No
15	-5.99	4.87E-04	1.04E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
16	-6.67	1.03E-04	2.13E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
17	-4.8	6.51E-03	1.57E-05	loderately solub	High	No	No	No	No
18	-4.97	5.97E-03	1.07E-05	loderately solub	Low	No	No	No	No
19	-1.91	5.15E+00	1.22E-02	Soluble	High	No	Yes	No	No
20	-5.13	3.16E-03	7.33E-06	loderately solub	High	No	No	No	No
21	-4.5	1.36E-02	3.18E-05	loderately solub	High	No	No	No	No
a25	-6.38	1.87E-04	4.13E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
22	-6.78	7.83E-05	1.68E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
23	-6.54	1.35E-04	2.86E-07	Poorly soluble	Low	No	No	No	No
a26a	-3.42	1.93E-01	3.82E-04	Soluble	Low	No	Yes	No	No
a26b	-5.21	3.03E-03	6.22E-06	loderately solub	High	No	Yes	No	No
a21a	-4.97	5.56E-03	1.08E-05	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
a21b	-5.17	3.85E-03	6.73E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
a21c	-5.44	2.08E-03	3.64E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
a22	-5.71	1.11E-03	1.95E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
a23a	-5.47	1.73E-03	3.38E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
a23b	-5.69	9.33E-04	2.05E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
a23c	-5.72	1.18E-03	1.92E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
24	-4.64	1.04E-02	2.26E-05	loderately solub	High	No	Yes	No	No
a17a	-2.42	1.81E+00	3.78E-03	Soluble	Low	No	Yes	No	No
25	-2.01	2.59E+00	9.86E-03	Soluble	High	Yes	Yes	No	No
a24	-5.95	5.39E-04	1.12E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
26	-4.04	4.46E-02	9.12E-05	loderately solub	High	No	Yes	No	No
a18	-3.89	5.59E-02	1.30E-04	Soluble	High	No	No	No	No
a16	-5.74	7.14E-04	1.82E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
a15	-5.06	3.45E-03	8.69E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
27	-4.3	2.30E-02	5.01E-05	loderately solub	High	No	Yes	No	No
28	-4.48	1.26E-02	3.29E-05	loderately solub	Low	No	No	No	No
a20b	-6.28	2.38E-04	5.24E-07	Poorly soluble	High	No	No	No	No

a20c	-6.25	2.56E-04	5.61E-07	Poorly soluble	High	No	No	No	No
a20d	-5.68	9.94E-04	2.10E-06	oderately solub	High	No	No	No	No
29	-6.25	2.49E-04	5.62E-07	Poorly soluble	Low	No	No	No	No
a17b	-3.87	6.40E-02	1.34E-04	Soluble	High	No	Yes	No	No
30	-7.2	2.71E-05	6.35E-08	Poorly soluble	Low	No	No	No	No
a19	-6.59	1.21E-04	2.56E-07	Poorly soluble	High	No	No	No	No
a20a	-5.55	1.28E-03	2.79E-06	oderately solub	High	No	No	No	No
31	-10.73	1.15E-08	1.85E-11	Insoluble	Low	No	Yes	No	No
32	-4.51	1.32E-02	3.07E-05	oderately solub	High	No	No	No	No
33	-5.34	2.11E-03	4.61E-06	oderately solub	High	No	No	No	No
34	-2.94	5.48E-01	1.15E-03	Soluble	High	No	Yes	No	No
35	-2.95	5.30E-01	1.11E-03	Soluble	High	No	Yes	No	No
36	-2.9	6.07E-01	1.27E-03	Soluble	High	No	Yes	No	No
37	-3.49	1.50E-01	3.26E-04	Soluble	High	No	Yes	No	No
38	-3.53	1.36E-01	2.93E-04	Soluble	High	No	Yes	No	No
39	-3.55	1.31E-01	2.84E-04	Soluble	High	No	Yes	No	No
a1	0	2.11E+02	1.00E+00	Soluble	High	No	No	No	No
a2	-0.61	5.88E+01	2.45E-01	Soluble	High	No	Yes	No	No
a3a	-0.96	3.20E+01	1.10E-01	Soluble	High	No	Yes	No	No
a3b	-2.35	1.28E+00	4.49E-03	Soluble	High	No	No	No	No
a3c	-1.54	8.80E+00	2.91E-02	Soluble	High	No	No	No	No
a3d	-1.99	3.13E+00	1.04E-02	Soluble	High	No	No	No	No
a4	-0.87	3.58E+01	1.34E-01	Soluble	High	No	No	No	No
a5	-1.96	2.11E+00	1.09E-02	Soluble	High	Yes	No	No	No
72	-1.17	9.40E+00	6.81E-02	Soluble	High	Yes	No	No	No
40	-1.85	3.74E+00	1.43E-02	Soluble	High	No	Yes	No	No
41	-2.73	4.10E-01	1.85E-03	Soluble	High	Yes	No	No	Yes
42	-3.17	1.51E-01	6.84E-04	Soluble	High	Yes	No	No	Yes
43	-2.76	4.59E-01	1.74E-03	Soluble	High	Yes	Yes	No	No
44	-2.76	4.59E-01	1.74E-03	Soluble	High	Yes	Yes	No	No
45	-3.87	7.38E-02	1.36E-04	Soluble	Low	No	Yes	No	No
46	-4.24	3.02E-02	5.75E-05	oderately solub	Low	No	Yes	No	No
47	-2.97	2.48E-01	1.07E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No
48	-4.61	1.35E-02	2.44E-05	oderately solub	High	No	Yes	No	No
49	-2.71	6.04E-01	1.96E-03	Soluble	High	Yes	Yes	No	No
50	-2.04	2.26E+00	9.02E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No
51	-6.19	1.93E-04	6.50E-07	Poorly soluble	High	Yes	Yes	Yes	Yes
52	-1.88	3.32E+00	1.32E-02	Soluble	High	Yes	Yes	No	No
53	-6.3	1.64E-04	5.02E-07	Poorly soluble	High	Yes	Yes	Yes	Yes
54	-1.9	6.22E+00	1.27E-02	Soluble	High	No	Yes	No	No
55	-1.79	6.56E+00	1.63E-02	Soluble	High	No	Yes	No	No
56	-2.57	6.64E-01	2.67E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No
a13b	-3.64	5.63E-02	2.29E-04	Soluble	High	Yes	Yes	No	No
a13a	-2.68	5.21E-01	2.10E-03	Soluble	High	Yes	Yes	No	No
57	-2.91	3.04E-01	1.24E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No
58	-2.61	6.04E-01	2.43E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No

59	-2.03	2.04E+00	9.25E-03	Soluble	High	No	No	No	No
60	0.06	3.54E+02	1.14E+00	Soluble	High	No	No	No	No
61	-2.57	8.32E-01	2.72E-03	Soluble	High	No	No	No	No
62	-1.8	4.00E+00	1.60E-02	Soluble	High	Yes	No	No	No
63	-2.32	1.86E+00	4.75E-03	Soluble	High	No	Yes	No	No
64	-2.86	3.85E-01	1.39E-03	Soluble	High	Yes	Yes	No	No
65	-2.73	4.10E-01	1.85E-03	Soluble	High	Yes	No	No	Yes
a10	-2.66	4.71E-01	2.20E-03	Soluble	High	No	No	Yes	No
a11	-6.67	7.36E-05	2.11E-07	Poorly soluble	High	Yes	No	Yes	Yes
66	-4.4	1.07E-02	3.94E-05	loderately solub	High	No	No	Yes	No
67	-0.45	6.50E+01	3.53E-01	Soluble	High	No	No	No	No
68	-1.14	1.21E+01	7.29E-02	Soluble	High	No	No	No	No
a7	-4.4	1.07E-02	3.94E-05	loderately solub	High	No	No	Yes	No
a9a	-7.41	1.52E-05	3.94E-08	Poorly soluble	High	No	No	Yes	Yes
a9b	-6.69	7.91E-05	2.06E-07	Poorly soluble	High	No	No	Yes	Yes
a9c	-8.19	2.68E-06	6.46E-09	Poorly soluble	Low	No	No	Yes	Yes
a9d	-7.47	1.39E-05	3.37E-08	Poorly soluble	Low	No	No	Yes	Yes
a9e	-6.75	7.22E-05	1.76E-07	Poorly soluble	Low	No	No	Yes	Yes
a9f	-7.54	1.27E-05	2.90E-08	Poorly soluble	Low	No	No	Yes	Yes
a8	-2.82	3.69E-01	1.50E-03	Soluble	High	No	No	No	No
69	-5.27	2.48E-03	5.37E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
70	-4.67	5.93E-03	2.11E-05	loderately solub	High	Yes	No	Yes	No
71	-6.11	2.19E-04	7.71E-07	Poorly soluble	High	No	No	Yes	No
73	-1.17	9.40E+00	6.81E-02	Soluble	High	Yes	No	No	No
74	-7.51	1.29E-05	3.07E-08	Poorly soluble	High	Yes	Yes	No	No
75	-4.47	1.22E-02	3.38E-05	loderately solub	High	Yes	No	No	No
76	-1.17	9.40E+00	6.81E-02	Soluble	High	Yes	No	No	No
77	-0.6	3.83E+01	2.48E-01	Soluble	High	No	No	No	No
78	-0.04	1.55E+02	9.10E-01	Soluble	High	No	No	No	No
79	-0.6	3.83E+01	2.48E-01	Soluble	High	No	No	No	No
80	-1.02	1.61E+01	9.57E-02	Soluble	High	No	No	No	No
81	-1.28	8.67E+00	5.28E-02	Soluble	High	Yes	No	No	No
82	0.33	7.02E+02	2.15E+00	Soluble	Low	No	No	No	No
83	-1.84	2.14E+00	1.45E-02	Soluble	High	Yes	No	No	No
84	-2.66	6.98E-01	2.19E-03	Soluble	Low	No	No	Yes	No
85	-4.4	1.07E-02	3.94E-05	loderately solub	High	No	No	Yes	No
86	-0.49	1.87E+02	3.21E-01	Soluble	Low	No	Yes	No	No
87	-2.4	9.21E-01	4.00E-03	Soluble	High	No	No	No	No
88	-3.48	7.34E-02	3.33E-04	Soluble	High	Yes	Yes	Yes	No
89	-1.84	3.67E+00	1.44E-02	Soluble	High	No	No	No	No
90	-2.25	1.25E+00	5.56E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No
91	-2.25	1.25E+00	5.56E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No
92	-2.25	1.25E+00	5.56E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No
93	-2.95	2.50E-01	1.12E-03	Soluble	High	Yes	No	Yes	No
94	-0.23	1.15E+02	5.85E-01	Soluble	High	Yes	No	No	No
95	-1.32	8.10E+00	4.82E-02	Soluble	High	No	No	No	No

96	-1.84	2.14E+00	1.45E-02	Soluble	High	Yes	No	No	No
97	-2.03	1.72E+00	9.42E-03	Soluble	High	Yes	No	No	No
98	-1.46	6.93E+00	3.50E-02	Soluble	High	No	No	No	No
99	-6.75	1.17E-04	1.78E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
100	-6.48	1.61E-04	3.32E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
101	-7.17	3.40E-05	6.82E-08	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
102	-6.26	2.57E-04	5.51E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
103	-4.61	1.18E-02	2.43E-05	loderately solub	High	No	Yes	No	No
104	-4.54	1.46E-02	2.90E-05	loderately solub	High	No	Yes	No	No
105	-5.58	1.31E-03	2.64E-06	loderately solub	High	No	Yes	No	No
106	-5.72	9.25E-04	1.90E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
107	-5.24	2.78E-03	5.77E-06	loderately solub	High	No	Yes	No	No
108	-5.62	1.11E-03	2.38E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
109	-5.32	2.91E-03	4.83E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
110	-6.13	4.36E-04	7.46E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
111	-5.39	2.43E-03	4.05E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
112	-5.73	1.15E-03	1.87E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
113	-5.86	8.36E-04	1.39E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
114	-6.22	3.65E-04	6.08E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
115	-5.87	8.09E-04	1.35E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
116	-6.35	2.65E-04	4.51E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
117	-5.19	3.81E-03	6.50E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
118	-6.66	1.24E-04	2.19E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
119	-6.23	3.39E-04	5.94E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
120	-5.17	3.94E-03	6.70E-06	loderately solub	Low	No	Yes	No	No
121	-6.23	3.39E-04	5.94E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
122	-6.23	3.39E-04	5.94E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
123	-5.58	1.30E-03	2.60E-06	loderately solub	High	No	Yes	No	No
124	-6.55	1.79E-04	2.84E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
125	-6.55	1.79E-04	2.84E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
126	-3.65	1.12E-01	2.22E-04	Soluble	High	No	Yes	No	No
127	-3.65	1.12E-01	2.22E-04	Soluble	High	No	Yes	No	No
128	-3.56	1.34E-01	2.74E-04	Soluble	High	No	Yes	No	No
129	-3.56	1.34E-01	2.74E-04	Soluble	High	No	Yes	No	No
130	-4.48	1.63E-02	3.33E-05	loderately solub	High	No	Yes	No	No
131	-6.57	1.25E-04	2.67E-07	Poorly soluble	Low	No	No	No	No
132	-6.15	3.20E-04	7.01E-07	Poorly soluble	High	No	No	No	No
133	-6.27	2.48E-04	5.41E-07	Poorly soluble	High	No	No	No	No
134	-6.38	1.86E-04	4.21E-07	Poorly soluble	Low	No	No	No	No
135	-6.12	3.42E-04	7.50E-07	Poorly soluble	High	No	No	No	No
136	-5.42	1.72E-03	3.76E-06	loderately solub	High	No	No	No	No
137	-5.42	1.72E-03	3.76E-06	loderately solub	High	No	No	No	No
138	-5.59	1.03E-03	2.59E-06	loderately solub	High	No	No	No	No
139	-6.17	2.13E-04	6.81E-07	Poorly soluble	High	Yes	No	No	Yes
140	-6.07	3.92E-04	8.55E-07	Poorly soluble	High	No	No	No	No
141	-6.07	3.92E-04	8.55E-07	Poorly soluble	High	No	No	No	No

142	-0.71	3.51E+01	1.95E-01	Soluble	High	No	No	No	No
143	-6.17	2.99E-04	6.75E-07	Poorly soluble	Low	No	No	No	No
144	-5.7	9.09E-04	1.99E-06	loderately solub	Low	No	No	No	No
145	-6.06	4.13E-04	8.77E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
146	-1.25	1.51E+01	5.57E-02	Soluble	High	No	No	No	No
147	-6.41	2.57E-04	3.90E-07	Poorly soluble	Low	No	Yes	No	No
148	-6.75	4.59E-05	1.79E-07	Poorly soluble	High	Yes	No	Yes	Yes
149	-7.2	2.08E-05	6.32E-08	Poorly soluble	High	Yes	No	Yes	Yes
149	4.14								