



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS
NATURAIS SINTÉTICOS E BIOATIVOS**



PgPNSB

ÉLIDA BATISTA VIEIRA SOUSA CAVALCANTI

**ESTUDOS QUIMIOTAXONÔMICOS E TRIAGEM VIRTUAL DE FLAVONOIDES
ISOLADOS DA FAMÍLIA ASTERACEAE COM POTENCIAL ATIVIDADE
LEISHMANICIDA**

JOÃO PESSOA - PB

2018

**ESTUDOS QUIMIOTAXONÔMICOS E TRIAGEM VIRTUAL DE FLAVONOIDES
ISOLADOS DA FAMÍLIA ASTERACEAE COM POTENCIAL ATIVIDADE
LEISHMANICIDA**

ÉLIDA BATISTA VIEIRA SOUSA CAVALCANTI

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção do título de Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Área de Concentração: Farmacoquímica.

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCUS TULLIUS SCOTTI

JOÃO PESSOA - PB

2018

C376e Cavalcanti, Élide Batista Vieira Sousa.

Estudos quimiotaxonômicos e triagem virtual de flavonoides isolados da família asteraceae com potencial atividade leishmanicida / Élide Batista Vieira Sousa Cavalcanti. - João Pessoa, 2018.
298 f. : il.

Orientação: Marcus Tullius Scotti.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Produtos naturais. 2. Triagem virtual - Descritores moleculares. 3. Atividade leishmanicida - Flavonoides.
I. Scotti, Marcus Tullius. II. Título.

UFPB/BC

ÉLIDA BATISTA VIEIRA SOUSA CAVALCANTI

ESTUDOS QUIMIOTAXONÔMICOS E TRIAGEM VIRTUAL DE FLAVONOIDES
ISOLADOS DA FAMÍLIA ASTERACEAE COM POTENCIAL ATIVIDADE
LEISHMANICIDA

Tese defendida em 07 de fevereiro de 2018.

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Marcus Tullius Scotti
PhD em Química Orgânica
Universidade Federal da Paraíba
Orientador



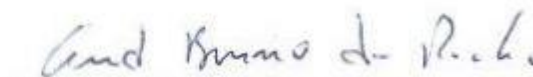
Profa. Dra. Maria de Fátima Vanderlei de Souza
PhD em Ciências (Química Orgânica)
Universidade Federal da Paraíba
Avaliadora interna



Profa. Dra. Karen Cacilda Weber
PhD em Química (Físico-Química)
Universidade Federal da Paraíba
Avaliadora externa



Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça
Junior
PhD em Ciências Biológicas
Universidade Estadual da Paraíba
Avaliador externo



Prof. Dr. Gerd Bruno Rocha
PhD em Química
Universidade Federal da Paraíba
Avaliador externo

*Aos meus pais Ernando e Célida, a minha irmã Gabriela e
ao meu esposo Giancarlo por todo amor, apoio e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu Pai do céu, por me dar a segurança do Seu amor e a certeza que está comigo sempre, me concedendo força e coragem para que eu conseguisse chegar até aqui.

A Nossa Senhora, minha Mãe, que sempre intercedeu por mim junto a Jesus e que sempre passa na frente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais Ernando e Célida, que me deram a vida e a transformaram numa vida muito feliz, cheia de amor, carinho, confiança, apoio e incentivo, que sempre se dedicaram a mim e fizeram de tudo para eu realizar meus sonhos, vocês são os melhores pais que alguém pode ter. Amo muito vocês!

A minha irmã Gabriela, minha melhor amiga, pelo amor, apoio e por sempre torcer pelo meu sucesso e felicidade. amO!

Ao meu esposo Giancarlo, pelo amor, companheirismo, incentivo e paciência durante todo o Doutorado, não me deixando desistir dos meus objetivos e sonhos. Muito obrigada por tudo que você me proporciona, você me faz muito feliz. Te amo!

A toda minha família e amigos pelas orações, incentivo e torcida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcus Tullius Scotti por aceitar me orientar e pela oportunidade de trabalhar numa área nova para mim. Obrigada pela paciência e ensinamentos nessa área fantástica e importante que é a Químioinformática.

Aos membros avaliadores: Profa. Dra. Fátima, Prof. Dr. Francisco, Profa. Dra. Karen e Prof. Dr. Gerd, por aceitarem compor a minha banca de defesa da Doutorado e colaborar com o meu trabalho.

A Profa. Dra. Luciana Scotti por ser um grande exemplo de pessoa, profissional e pesquisadora.

Ao Laboratório de Químioinformática: Mayara Barbalho, Chonny, Vanessa, Jéssika, Gabriela, Luana, Mayara Maia, Renatinha, Alixandre e Mateus.

As Meninas do Lab 2, pelos momentos de descontração, pelos lanches e festinhas que tornaram mais divertido, agradável e menos “sofrido” o dia a dia no laboratório. Obrigada meninas por toda ajuda! Foi muito bom conhecer vocês. Torço pelo sucesso de todas!

A Mayara Barbalho por ter se tornado uma grande amiga e confidente, que sempre me apoiou e ajudou com palavras de incentivo nos momentos difíceis.

A Chonny por sempre ter sido tão atencioso comigo e me ajudar em tudo o que eu precisei, até depois de ter voltado para Colômbia, continuou me auxiliando à distancia. Gracias amigo!

As LTF Girls: Galzinha, Jacq, Jéssica, Paula, Rafaela, Ana Silvia, Sara, Vivi, Anne, Carol, Camila e Clarice, sou grata principalmente pela amizade verdadeira que construímos, na qual cada uma torce pela felicidade e sucesso da outra.

A Jacq e Mari, amigas desde a graduação, e a Erica, amiga desde a Lourdinás, por serem minhas maiores incentivadoras. Obrigada minhas queridas.

A Milen, Sallett, Denise, Sany, Susyanne, Evandro e Flávio, amigos desde o mestrado, pelo convívio nesses 6 anos de pós-graduação e por toda ajuda prestada. Grata também aos demais colegas de outros laboratórios.

A todos os professores da Graduação e do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, pela ajuda na minha formação acadêmica.

A todos os funcionários e técnicos pela competência e ajuda fundamentais para o bom andamento de nossas pesquisas, principalmente a Nonato e Caroline Mangueira.

A minha querida Universidade Federal da Paraíba, na qual realizei toda minha formação acadêmica.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo apoio financeiro.

Enfim, agradeço a todos aqueles que de alguma forma contribuíram com a execução deste trabalho e que sempre acreditaram e torceram por mim. Muito obrigada a todos.

CAVALCANTI, Élida Batista Vieira Sousa. **Estudos Quimiotaxonômicos e Triagem Virtual de Flavonoides Isolados da Família Asteraceae com Potencial Atividade Leishmanicida**, 2018.
Tese de Doutorado (Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – Farmacoquímica).
Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018.

RESUMO

As doenças negligenciadas afetam milhões de pessoas ao redor do mundo, uma delas é a leishmaniose causada por protozoários do gênero *Leishmania*, cujo tratamento ainda constitui um desafio para a ciência. Diversos grupos de pesquisa comprovaram que os produtos naturais têm sido uma fonte rica de compostos com atividade leishmanicida, dentre estes se destacam os flavonoides, amplamente encontrados nas espécies da família Asteraceae que, portanto, podem ser utilizados como marcadores taxonômicos em níveis hierárquicos mais baixos, além disso, nos últimos anos há um aumento dos estudos de triagem virtual que demonstraram atividade antiprotozoária destes compostos. O objetivo deste trabalho é combinar metodologias de triagem virtual através de aprendizado de máquina utilizando descritores moleculares e o *docking* molecular, afim de prever a potencial atividade leishmanicida de flavonoides isolados de espécies da família Asteraceae. O capítulo 2 apresenta uma publicação no livro *Multi-Scale Approaches in Drug Discovery* (2017) que relata as propriedades e o potencial farmacológico dos flavonoides de Asteraceae. Através da revisão de literatura, foi possível concluir que esses compostos podem se tornar candidatos a novos medicamentos com atividade *multitarget* contra agentes causadores de doenças protozoárias. O capítulo 3 aborda o estudo realizado para classificação das tribos de Asteraceae com base no número de ocorrências de flavonoides do nosso banco de dados interno (disponível em sistemax.ufpb.br) usando descritores calculados pelo software DRAGON 7.0. As 2371 ocorrências botânicas com seus respectivos 74 descritores de fragmentos moleculares foram utilizadas como dados de entrada no SOM Toolbox 2.0 (Matlab) para gerar Mapas Auto-Organizáveis (SOMs), classificando cinco tribos: Anthemideae (A), Gnaphalieae (G), Tageteae (T), Senecioneae (S) e Carduoideae (CR). Foram verificados os descritores com contribuição positiva e a localização de algumas moléculas nos mapas relativos a cada descritor, logo, o SOM pode ser uma ferramenta útil na busca de flavonoides com suas respectivas informações taxonômicas e atividades biológicas. No capítulo 4 foi realizada a construção de modelos de predição através do programa Knime utilizando descritores calculados pelo software Volsurf englobando 889 flavonoides cadastrados no nosso banco de dados (*in-house databank*) associado a outros bancos de dados (ChEMBL) contendo compostos com atividade frente a cepas de espécies de *Leishmania*. Também foi realizada uma triagem virtual baseada na estrutura do receptor através do *docking* molecular do mesmo banco de flavonoides utilizando 11 enzimas alvos de espécies de *Leishmania* incluindo um modelo de homologia da enzima Arginase. Por fim, mediante uma análise de consenso das duas técnicas, buscou-se normalizar os valores de probabilidades, para verificar compostos potencialmente ativos contra a leishmaniose. Desta forma, foi possível prever o potencial dos flavonoides da família Asteraceae de serem ativos frente

algumas espécies de *Leishmania*, contribuindo, para os estudos *in silico* de produtos naturais frente a doenças negligenciadas causadas por protozoários.

Palavras-chave: *Leishmania*, Asteraceae, flavonoides, *multitarget*, Mapas Auto-Organizáveis, descritores moleculares, modelos de predição, *docking*.

CAVALCANTI, Élide Batista Vieira Sousa. **Chemotaxonomic Studies and Virtual Screening of Flavonoids Isolated from the Asteraceae Family with Potential Leishmanicidal Activity**, 2018.
Doctoral Thesis (Posgraduate in Natural and Synthetic Bioactive Products - Pharmacochemistry).
Center for Health Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa, 2018.

ABSTRACT

Neglected diseases affect millions of people around the world, one of them is leishmaniasis caused by protozoa of the genus *Leishmania*, whose treatment is still a challenge to science. Several research groups have confirmed that natural products have been a rich source of compounds with leishmanicidal activity, among them flavonoids, widely found in species of the Asteraceae family, which can therefore be used as taxonomic markers at lower hierarchical levels, in addition, in recent years there has been an increase in virtual screening studies that have demonstrated antiprotozoal activity of these compounds. The objective of this work is to combine virtual screening methodologies through machine learning using molecular descriptors and molecular docking in order to predict the potential leishmanicidal activity of flavonoids isolated from species of the Asteraceae family. Chapter 2 presents a publication in the book Multi-Scale Approaches in Drug Discovery (2017) that reports the properties and pharmacological potential of the flavonoids of Asteraceae. Through the literature review, it was possible to conclude that these compounds can become candidates for new drugs with multitarget activity against agents that cause protozoal diseases. Chapter 3 approaches the study conducted for the classification of Asteraceae tribes based on the number of occurrences of flavonoids in our internal database (available at www.sistemax.ufpb.br) using descriptors calculated by DRAGON 7.0 software. The 2371 botanical occurrences with respective 74 molecular fragment descriptors were used as input data in SOM Toolbox 2.0 (Matlab) to generate Self-Organizing Maps (SOMs), classifying five tribes: Anthemideae (A), Gnaphalieae (G), Tageteae (T), Senecioneae (S) and Carduoideae (CR). The positively contributed descriptors and the location of some molecules on the maps relative to each descriptor were verified, so SOM can be a useful tool in the search for flavonoids with their respective taxonomic information and biological activities. In chapter 4 the construction of prediction models was performed through the KNIME program using descriptors calculated by Volsurf software encompassing registered flavonoids in our database (in-house databank) associated with other databases (ChEMBL) containing compounds with activity against strains of *Leishmania* species. In Chapter 4, the construction of prediction models was performed through the KNIME program using descriptors calculated by the Volsurf software, including 889 flavonoids registered in our database (in-house databank) associated to other databases (ChEMBL) containing compounds with activity in front to strains of *Leishmania* species. Structure-based virtual screening was also performed through molecular docking of the same flavonoid database using 11 target enzymes from *Leishmania* species including a model of Arginase enzyme homology. Finally, through a consensus analysis of the two techniques, it was sought to normalize the probability values, to verify compounds potentially active against leishmaniasis. Thus, it was possible to predict the potential of the Asteraceae family of flavonoids are active against some species of

Leishmania, contributing to the *in silico* studies of natural products against neglected diseases caused by protozoa.

Keywords: *Leishmania*, Asteraceae, flavonoids, multitarget, Self-Organizing Maps, molecular descriptors, prediction models, docking.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS

2D - Two-dimensional (Bidimensional)

3D - Three- dimensional (Tridimensional)

Arg - Arginina

Asn - Asparagina

Asp - Ácido aspártico

AUC - Area Under Curve (Área sob curva)

ADME - absorção, distribuição, metabolismo e excreção

CADD - Computer-Aided Drug Design (Desenho de fármacos assistido por computador)

Cyp - Ciclofilina

CYP51 - sterol 14-alpha demetilase

DHODH - Dihidrooorotate desidrogenase

FPPS - Farnesil difosfato sintase

FP - Falso positivo

FN - Falso Negativo

Gly - Glicina

HTS - High-throughput screening (Triagem de Alto Desempenho)

IC₅₀ - Inhibition Concentration 50% (Concentração Inibitória 50%)

ID - Identifier (Identificador)

MCC - Coeficiente de Correlação de Matthews

LA - *Leishmania amazonensis*

LD - *Leishmania donovani*

LI - *Leishmania infantum*

LM - *Leishmania major*

Lys - Lisina

Met - Metionina

MetRS - Metionil-tRNA sintetase

MIF - Molecular Interaction Field (Campo de Interação Molecular)

MPK3 - Mitogen-activated protein kinase 3 (Proteína quinase 3 ativada por mitógeno)

NMT - N-miristoiltransferase

OASS - O-Acetil Serina Sulfidrilase

OMS - Organização Mundial da Saúde

PDB - Protein Data Bank (Banco de Dados de Proteínas)

PTR1 - Pteridina Reductase 1

QSAR - Quantitative-Structure Activity Relationship (Relação Quantitativa Estrutura-Atividade)

RF - Random Forest (Florestas Aleatórias)

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RNA - Rede Neural Artificial

RMSD - Root Mean Square Deviation (Raiz do Desvio Quadrático Médio)

ROC - Receiver Operating Characteristic (Característica de Operação do Receptor)

SAR - Structure-Activity Relationship (Relação Estrutura-Atividade)

Ser - Serina

SOM - Self-Organizing Map (Mapa auto-organizável)

SMILES - Simplified Molecular Input Line Entry System

TR - Tripanotona redutase

Thr - Treonina

Trp - Triptofano

Tyr - Tirosina

VN - Verdadeiro Negativo

VP - Verdadeiro Positivo

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1. Estrutura básica dos flavonoides.....	28
Figura 2. Via biossintética dos flavonoides e seus derivados.. ..	28
Figura 3. Esqueletos que dão origem aos flavonoides (2-fenilcromen-4-ona), isoflavonoides (3-fenilcromen-4-ona) e neoflavonoides (4-fenilcumarina).....	29
Figura 4. Geração de uma aurona, a partir de uma chalcona processadas por Aurone Sintase (AUS).....	29
Figura 5. Classes dos flavonoides.	30
Figura 6. Estruturas dos flavonoides com atividade contra <i>Leishmania</i> spp.	31
Figura 7. Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> spp.	32
Figura 8. Número de publicações (A) e citações (B) para o termo “virtual screening – molecular simulation” em título, nos últimos anos.	35
Figura 9. Cálculo dos MIF gerados pela sonda água (OH ₂) no método VolSurf. (A) obtenção do campo de interação molecular entre a sonda e a molécula alvo (quercetina); (B) derivação dos descritores VolSurf através do mapa 3D, campo favorável representado na região azul.....	40
Figura 10. Etapas no processo de aprendizagem de máquina	41
Figura 11. Neurônio humano.....	43
Figura 12. Neurônio de McCulloch e Pitts.....	44
Figura 13. Arquitetura bidimensional de um mapa auto-organizável.	45
Figura 14. Ilustração da lógica do algoritmo Random Forest	46
Figura 15. Matriz de confusão.....	52
Figura 16. Curva ROC.....	54

CAPÍTULO 2

Figure 1. Number of publications (A) and citations (B) to the term “virtual screening” in titles.	75
Figure 2. Basic flavonoid structure.....	97
Figure 3A. Structures of flavonoids with antileishmanial activity.	99
Figure 3B. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.....	100
Figure 3C. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.....	101
Figure 3D. Structures of flavonoids with trypanocidal activity.....	102
Figure 3E. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.....	102
Figure 3F. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.	103
Figure 3G. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.	105

CAPÍTULO 3

Fig 1. Diagram according to Cassini showing the interrelationships of nineteen tribes of the Asteraceae.....	130
Fig 2. Morphologically-based diagram showing tribes of Asteraceae according to Bremer (Bremer, 1996).	131
Fig 3. A summary tree based on the Asteraceae metatree.....	132
Fig 4. Basic flavonoid structure.	133
Fig 5. Self-Organizing maps obtained with the flavonoids of the tribes Anthemideae (red), Gnaphalieae (blue), Tageteae (green) and Senecioneae (yellow) using Dragon descriptors.....	138
Fig 6. Self-Organizing maps obtained with the flavonoids of the tribes Anthemideae (red) and Gnaphalieae (blue) using Dragon descriptors.....	139
Fig 7. Self-Organizing maps obtained with the flavonoids of the tribes Gnaphalieae and Anthemideae (purple), Tageteae (green) and Senecioneae (yellow) using Dragon descriptors.....	140
Fig 8. Self-Organizing maps obtained with the flavonoids of the tribes Cardueae (orange), Tageteae (green) and Senecioneae (yellow) using Dragon descriptors.	141
Fig 9. Map, matrix and descriptors generated: nCIC, NNRS and RFD.	141
Fig 10. Map, matrix and descriptors generated: nCIC, NNRS and RFD.	142
Fig 11. Map, matrix and descriptors generated: RFD, nR05 and nCbH.	142
Fig 12. Map, matrix and descriptors generated: nArOH, nHBonds and C-019.	143
Fig 13. Location molecules in the descriptors.....	144
Fig 14. The structures of flavonoids located on the map.	145

CAPÍTULO 4

Figura 1. A metodologia de triagem virtual utilizada neste estudo.....	158
Figura 2. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”	160
Figura 3. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra formas promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> (Cepa LA).	161
Figura 4. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”	163
Figura 5. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMET67L82).....	163

Figura 6. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.....	165
Figura 7. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontecial atividade contra as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMIN7880DD8).....	166
Figura 8. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.....	168
Figura 9. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontecial atividade contra as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d).	168
Figura 10. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.....	170
Figura 11. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontecial atividade contra as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa LD).	171
Figura 12. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.....	173
Figura 13. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontecial atividade contra as formas promastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa LD).	173
Figura 14. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.....	175
Figura 15. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontecial atividade contra as formas amastigotas de <i>Leishmania infantum</i> (Cepa LI). .	176
Figura 16. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.....	178
Figura 17. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontecial atividade contra as formas promastigotas de <i>Leishmania infantum</i> (Cepa LI).	178
Figura 18. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B)	

conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.....	180
Figura 19. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas promastigotas de <i>Leishmania major</i> (Cepa LM).	181
Figura 20. Alinhamento entre a sequência molde (arginase de <i>L. mexicana</i>) e a sequência alvo (arginase de <i>L. amazonensis</i>). As regiões destacadas em cinza correspondem aos aminoácidos idênticos nas duas sequências e em vermelho os resíduos não idênticos e não similares.....	183
Figura 21. Visualização gráfica da Arginase no Discovery Studio Visualizer.	183
Figura 22. Flavonoides (melhor classificados) identificados na triagem virtual baseada na estrutura de proteínas de espécies de <i>Leishmania</i>	185
Figura 23. Interações de ligação de hidrogênio (linhas de ponto azul). A) Inibidor complexado com a enzima NMT). B) Flavonoide 14976 no sítio ativo da enzima NMT de <i>L. donovani</i> . C) Inibidor complexado com a Cyp. D) Flavonoide 14982 no sítio ativo da enzima Cyp de <i>L. donovani</i>	186
Figura 24. A) Inibidor complexado com a OASS. B) Flavonoide 14985 no sítio ativo da enzima OASS de <i>L. donovani</i> . C) Inibidor complexado com a MPK3. D) Flavonoide 15396 no sítio ativo da enzima MPK3 de <i>L. donovani</i>	187
Figura 25. Interações de ligação de hidrogênio (linhas de ponto azul). A) Inibidor complexado com a enzima Cyp51). B) Flavonoide 14688 no sítio ativo da enzima Cyp51 de <i>L. infantum</i> . C) Ligante PDB complexado com a TR. D) Flavonoide 14995 no sítio ativo da enzima TR de <i>L. infantum</i>	188
Figura 26. Interações de ligação de hidrogênio (linhas de ponto azul). A) Inibidor complexado com a enzima PTR1). B) Flavonoide 15502 no sítio ativo da enzima PTR1 de <i>L. major</i> . C) Ligante PDB (mononucleótido de flavina) complexado com a DHODH. D) Flavonoide 14859 no sítio ativo da enzima DHODH de <i>L. major</i> . E) Inibidor complexado com a enzima NMT). F) Flavonoide 14982 no sítio ativo da enzima NMT de <i>L. major</i>	189
Figura 27. Interações de ligação de hidrogênio (linhas de ponto azul). A) Inibidor complexado com a enzima FPPS). B) Flavonoide 14930 no sítio ativo da enzima de <i>L. major</i> . C) Inibidor complexado com a enzima MetRS. D) Flavonoide 15268 no sítio ativo da enzima MetRS de <i>L. major</i>	190
Figura 28. Conformações do docking da auroa 14982 em A) com Cyp de <i>L. donovani</i> e NMT de <i>L. major</i> . As interações de ligação ao hidrogênio são ilustradas como linhas pontilhadas azuis. Os resíduos críticos Asn124, Arg78, Thr203 e Tyr326 são destacados em vermelho.	191
Figura 29. Flavonoides (melhor classificados) identificados usando uma abordagem combinando triagem virtual baseada no ligante e baseada na estrutura para as formas parasitárias de <i>Leishmania</i> spp.	193

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1. Lista dos 30 blocos de descritores moleculares do Dragon 7.0.	39
---	----

CAPÍTULO 3

Table 1. SOM hit rate of tribes A (Anthemideae), G (Gnaphalieae), T (Tageteae) and S (Senecioneae).....	137
Table 2. SOM hit rate of tribes A (Anthemideae) and G (Gnaphalieae).	138
Table 3. SOM hit rate of tribes GA (Gnaphalieae+Anthemideae), T (Tageteae) and S (Senecioneae).....	139
Table 4. SOM hit rate of tribes CR (Cardueae), T (Tageteae) and S (Senecioneae).	140
Table 5. Botanical occurrences of flavonoids located on the map.	146

CAPÍTULO 4

Tabela 1. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> (Cepa LA) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e Gain Ratio.	159
Tabela 2. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	160
Tabela 3. Compostos com maior probabilidade combinada (<i>p</i>) de serem potencialmente ativos contra as formas promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> (Cepa LA) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	161
Tabela 4. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMET67L82) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.....	162
Tabela 5. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	162
Tabela 6. Compostos com maior probabilidade combinada (<i>p</i>) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMET67L82) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	164
Tabela 7. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMIN7880DD8) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.	164
Tabela 8. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	165

Tabela 9. Compostos com maior probabilidade combinada (<i>p</i>) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMIN7880DD8) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	166
Tabela 10. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.....	167
Tabela 11. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	167
Tabela 12. Compostos com maior probabilidade combinada (<i>p</i>) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	169
Tabela 13. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa LD) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.....	170
Tabela 14. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	170
Tabela 15. Compostos com maior probabilidade combinada (<i>p</i>) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa LD) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	171
Tabela 16. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas promastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa LD) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.....	172
Tabela 17. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	172
Tabela 18. Compostos com maior probabilidade combinada (<i>p</i>) de serem potencialmente ativos contra as formas promastigotas de <i>Leishmania donovani</i> (Cepa LD) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	174
Tabela 19. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de <i>Leishmania infantum</i> (Cepa LI) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.....	174
Tabela 20. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	175
Tabela 21. Compostos com maior probabilidade combinada (<i>p</i>) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de <i>Leishmania infantum</i> (Cepa LI) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	176
Tabela 22. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas promastigotas de <i>Leishmania infantum</i> (Cepa LI) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.....	177
Tabela 23. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	177
Tabela 24. Compostos com maior probabilidade combinada (<i>p</i>) de serem potencialmente ativos contra as formas promastigotas de <i>Leishmania infantum</i> (Cepa LI) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	179

Tabela 25. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas promastigotas de <i>Leishmania major</i> (Cepa LM) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.....	180
Tabela 26. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.	180
Tabela 27. Compostos com maior probabilidade combinada (p) de serem potencialmente ativos contra as formas promastigotas de <i>Leishmania major</i> (Cepa LM) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.	181
Tabela 28. A energia de encaixe (kJ / mol) dos flavonoides de melhor classificação a partir da abordagem baseada em estrutura para cada uma das 12 enzimas de <i>Leishmania</i> estudadas. Ligante = energia (kJ / mol) para o ligante PDB, e os valores RMSD obtidos a partir do procedimento de <i>redocking</i>	184
Tabela 29. Resumo das estruturas melhor classificadas obtidas usando uma abordagem que combina triagem virtual baseada no ligante e triagem virtual baseada na estrutura; p = valor de probabilidade de ser ativo na triagem virtual baseada no ligante; p_s = valor de probabilidade de ser ativo na triagem virtual baseada na estrutura; p_c = valor de probabilidade combinada.....	192

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	22
1. INTRODUÇÃO	24
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	27
2.1 Família Asteraceae	27
2.2 Flavonoides.....	27
2.3 Leishmanioses	31
2.4 Banco de dados de compostos e estudos quimiotaxonômicos	32
2.5 Estudos <i>in silico</i> e triagem virtual	34
2.6. Descritores moleculares	38
2.6.1 Descritores Dragon.....	38
2.6.2 Descritores Volsurf.....	40
2.7 Aprendizado de máquina.....	40
2.7.1 Aprendizado não supervisionado	41
2.7.2 Aprendizado supervisionado	42
2.8 Redes Neurais Artificiais	43
2.8.1 Mapas Auto-Organizáveis	44
2.9 Random Forest.....	45
2.9.1 <i>Gain Ratio</i>	46
2.9.2 <i>Gini Index</i>	49
2.10 Predição de Dados	51
2.10.1 Matriz de confusão	51
2.10.2 Coeficiente de Correlação de Matthews	53
2.10.3 Probabilidade combinada entre modelos	54
2.10.4 Curva ROC	54
2.11 <i>Docking</i> molecular	55
3.2 Objetivos específicos.....	57
REFERÊNCIAS	58
CAPÍTULO 2	71
Flavonoids From Asteraceae as Multitarget Source of Compounds Against Protozoal Diseases	71
CAPÍTULO 3	125
Self-Organizing Maps of Molecular Descriptors for Flavonoids and Their Application to the Chemotaxonomy of the Asteraceae Family	125

CAPÍTULO 4.....	150
Triagem virtual baseada no ligante e baseada na estrutura do alvo molecular para seleção de compostos com atividade leishmanicida a partir do banco de dados de flavonoides de Asteraceae	150
ANEXOS	199
ANEXOS I.....	200
Resultados	200
ANEXOS II	297
Produção científica	297

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO

Há tempos a humanidade é assolada por doenças infecciosas fortemente associadas à pobreza, que se proliferam em ambientes marcados pela exclusão social (ANDRADE e ROCHA, 2015). Estas doenças são consideradas negligenciadas por sua irrelevância enquanto nicho econômico rentável, não atraindo o interesse de investimentos por instituições financeiras internacionais e da grande indústria farmacêutica (VASCONCELOS et al., 2016). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2015), afetam um bilhão e meio de pessoas pelo mundo e são endêmicas em 149 países, sendo causadas por uma variedade de patógenos como vírus, bactérias, protozoários e helmintos (VASCONCELOS et al., 2016). No Brasil, as doenças mais listadas são: leishmaniose, malária, dengue, doença de Chagas, hanseníase e tuberculose (REIS et al., 2016). Estas patologias matam ou deixam sequelas em milhões de pessoas, e, apesar das medidas preventivas serem conhecidas, não são disponíveis universalmente nas áreas mais pobres do mundo (REIS et al., 2016; FIOCRUZ, 2013).

A leishmaniose, causada por parasitas protozoários de mais de 20 espécies de *Leishmania* (SCOTTI et al., 2015), é considerada um grande problema de saúde pública, pois causa significativa mortalidade na África, Ásia e América Latina. No mundo, há 12 milhões de pessoas infectadas por essa doença. No Brasil foram relatados 12.886 casos de leishmaniose cutânea e 3.336 casos de leishmaniose visceral em 2016 (OMS, 2017a). A leishmaniose é transmitida pelo mosquito-palha fêmea, do gênero *Phlebotomus*, e os cães são um reservatório importante, podendo propagar amplamente e rapidamente a doença, o que torna ainda mais difícil sua prevenção (CFSPH, 2017).

Os métodos de tratamento e diagnóstico são antigos, inadequados e demandam investimento em pesquisa e desenvolvimento para se tornarem mais simples e efetivos (EQUIPE MÉDICA DO MSF, 2012). Os medicamentos atuais são caros e inacessíveis nos países mais pobres, que geralmente possuem a maior carga de casos (PHAM et al., 2014). Além disso, o aparecimento de formas resistentes aos fármacos convencionalmente utilizados, a baixa eficácia, os efeitos colaterais que eles causam, indicam a necessidade de novas e específicas alternativas quimioterápicas (LINDOSO e LINDOSO, 2009).

A pesquisa de novos medicamentos contra essas doenças é urgentemente necessária e as plantas podem desempenhar um papel importante, pois seu metabolismo secundário produz uma imensurável riqueza de produtos bioativos (SCHMIDT et al., 2012). Os medicamentos

registrados pela “Food and Drug Administration (FDA)”, no período entre 1981 e 2014, mostraram que mais de 50% foram baseados em pequenas moléculas tendo como origem produtos naturais ou moléculas derivadas de produtos naturais (NEWMAN e CRAGG, 2016).

Dentre os metabólitos secundários produzidos pelas plantas, os flavonoides destacam-se devido as suas numerosas atividades biológicas relatadas na literatura (WONG et al., 2014). Flavonoides são abundantes em frutas, vegetais e seivas de plantas e apresentam diversas atividades biológicas, entre elas, anticancerígena, antimicrobiana e antiparasitária (TORRES et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2012; CLAVIN et al., 2016). Na literatura, há varios relatos da atividade leishmanicida de flavonoides, como o estudo realizado por MARÍN, et al. (2009) que demonstrou que análogos de flavonoides exerceram um efeito significativo no crescimento *in vitro* de espécies de *Leishmania* spp. Logo, estes compostos são fortes candidatos para uso em terapia combinada contra essas infecções.

As etapas envolvidas no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos podem ser bastante complexas, longas e onerosas. Por isso, a indústria farmacêutica está ativamente envolvida no desenvolvimento de ferramentas computacionais para agilizar a descoberta, *design*, desenvolvimento e otimização de medicamentos. Com isso, é possível diminuir recursos e o uso de animais e aumentar a previsibilidade em termos de eficácia e toxicidade (VAN DE WATERBEEMD e GIFFORD, 2003).

O papel dos modelos computacionais é aumentar a previsão com base no conhecimento existente, e, através do desenvolvimento de fármacos assistido por computador (CADD, do inglês *Computer-Aided Drug Design*) é possível obter informações químicas e biológicas sobre ligantes e alvos para identificar e otimizar novos medicamentos, eliminar compostos com propriedades indesejáveis (baixa atividade e Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção) e selecionar os candidatos mais promissores. CADD está sendo utilizado para identificar *hits* (candidatos a fármacos ativos), selecionar *leads* (candidatos mais prováveis para avaliação posterior) e otimizar *leads* (KAPETANOVIC, 2008).

A triagem virtual é usada para descobrir novos candidatos a fármacos pesquisando em bancos de dados de estrutura química tridimensional pública, comercial ou privada (KAPETANOVIC, 2008). Fornece uma ferramenta importante para a obtenção de compostos com potencial atividade farmacológica, e associada a análises *in silico*, pode-se prever a

atividade de compostos, minimizando significativamente tempo, gastos com a síntese e testes biológicos (SIMON-HETTICH et al., 2006).

Uma outra estratégia de triagem virtual é baseada na estrutura do alvo terapêutico, que consiste na predição da conformação bioativa de um ligante no sítio de ligação de uma macromolécula (proteína-alvo) empregando métodos de *docking* molecular (GUIDO et al., 2008; ANDRICOPULO et al., 2009). O planejamento de fármacos antiparasitários baseia-se na investigação de vias bioquímicas do parasita e na comparação dessas com a do hospedeiro, com o objetivo de identificar possíveis alvos para modulação seletiva por pequenas moléculas (VERLINDE et al., 2001).

Com esse intuito, neste trabalho foram realizados estudos computacionais a partir do nosso banco de dados de flavonoides da família Asteraceae, a fim de verificar a atividade leishmanicida e identificar compostos promissores através da triagem virtual baseada na estrutura do ligante como também baseada na estrutura do receptor. Também foi empregada a análise de consenso das duas técnicas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Família Asteraceae

Asteraceae (Compositae) é a maior família de angiospermas, abrangendo entre 24000 e 30000 espécies alocadas entre cerca de 1600 a 1700 gêneros, 12 subfamílias e 44 tribos (FUNK et al. 2009; PANERO et al. 2014). Encontra-se distribuída por todos os continentes do globo, com exceção da Antártida, sendo menos expressiva em florestas tropicais úmidas e terras baixas (FUNK et al. 2005; JEFFREY 2006). Abrange ervas, lianas, arbustos e árvores com maior ocorrência de espécies em formações campestres (FUNK et al. 2009). Conhecida como a família de girassóis (*Sunflower*) é a maior e mais diversificada família de plantas com flores, sendo de grande importância econômica como legumes (alface, alcachofra, endívia), fontes de óleo (girassol, cártamo) e inseticidas (piretro) e plantas ornamentais de jardim (crisântemo, dália, calêndula e muitos outros) (JANSEN e PALMER 1987).

Além de fins alimentares, várias espécies da família Asteraceae foram usadas também para fins medicinais durante séculos (BARBOZA et al., 2009). Nas últimas décadas, diferentes espécies desta família foram estudadas devido à grande variedade e quantidade de compostos bioativos que sintetizam, entre eles, os flavonoides se destacam por suas atividades biológicas e potenciais benefícios para a saúde (SÜLSEN et al., 2017).

2.2 Flavonoides

Flavonoides são compostos fenólicos, que ocupam um lugar especial entre os metabolitos secundários presentes nas plantas (MAMADALIEVA et al., 2011). Possuem um núcleo básico com dois anéis aromáticos (os anéis A e B) interligados por um anel heterocíclico de três átomos de carbono (o anel C) (Figura 1, p. 28). São derivados da via mista, sua reação biossintética crucial é a condensação de três moléculas de malonil-CoA com uma molécula de *p*-coumaroyl-CoA (C₆C₃) que após a ciclização gera a narigenina chalcona (MARTENS e MITHOFER, 2005; DEWIK, 2009; MOTA et al., 2009) (Figura 2, p. 28). Os flavonoides mais difundidos contêm uma ligação dupla entre C-2 e C-3 e uma função cetona em C-4 do anel C, que está ligado ao anel B em C-2 (flavona), ligado em C-3 (isoflavona) ou ligado em C-4 (neoflavonoide) (TASDEMIR et al., 2006).

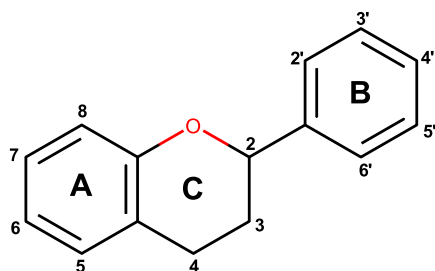


Figura 1. Estrutura básica dos flavonoides.

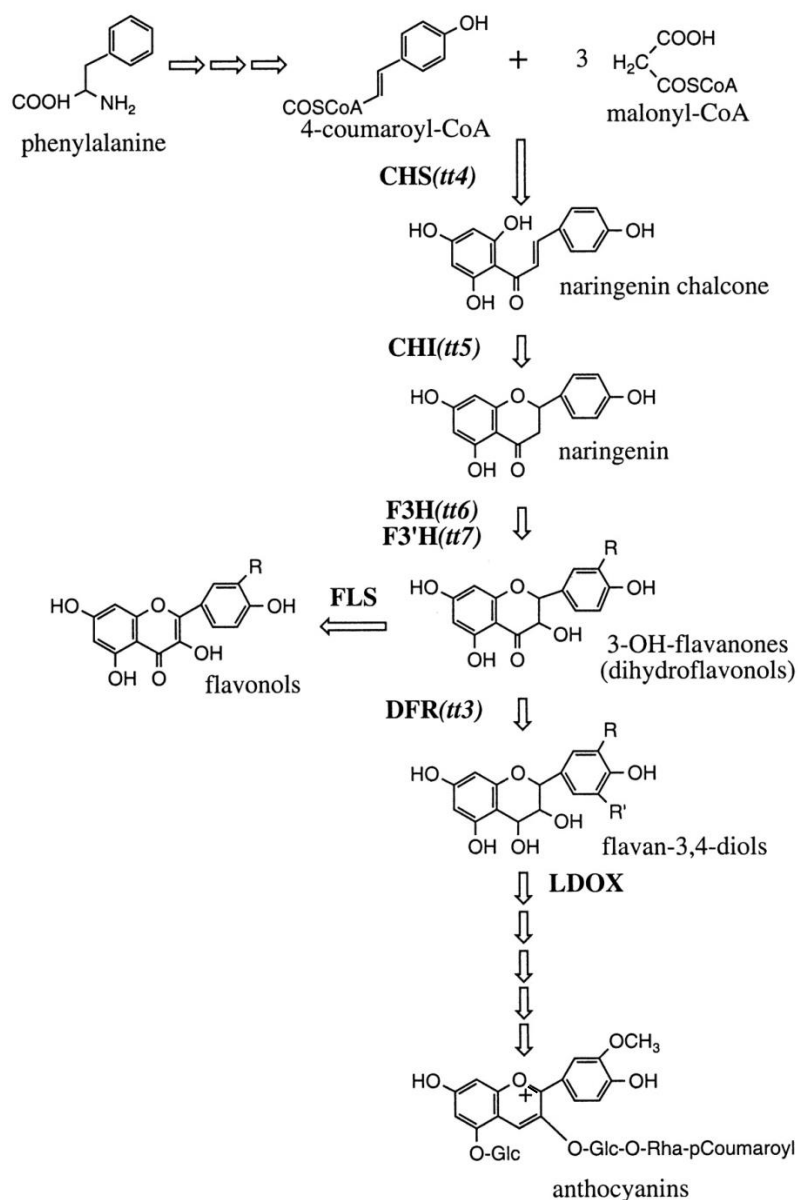


Figura 2. Via biossintética dos flavonoides e seus derivados. **CHS**, chalcona sintase; **CHI**, chalcona isomerase; **F3H**, flavanona 3-hidroxilase; **FLS**, flavonol sintase; **DFR**, dihidroflavonol 4-reductase; **LDOX**, leucoantocianidina dioxigenase. Fonte: BURBULIS e WINKEL-SHIRLEY (1999).

Segundo SIMÕES et al. (2017), podem ser classificados de acordo com seu esqueleto em (Figura 3, p. 29):

- Flavonoides: 2-fenilcromen-4-ona;
- Isoflavonoides: 3-fenilcromen-4-ona;
- Neoflavonoides: 4-fenilcumarina.

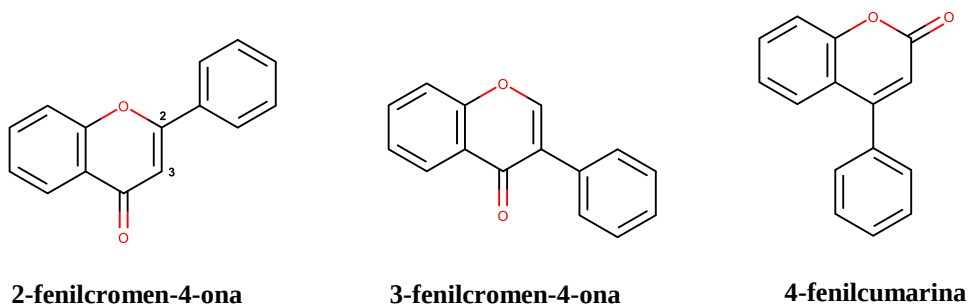


Figura 3. Esqueletos que dão origem aos flavonoides (2-fenilcromen-4-ona), isoflavonoides (3-fenilcromen-4-ona) e neoflavonoides (4-fenilcumarina). Fonte: Adaptado de SIMÕES et al. (2017).

As derivações incluem a redução da dupla ligação carbono-carbono (2-3), redução do grupo cetona (flavanol) e hidroxilação em várias posições. As modificações no anel central dessas substâncias levam à diferenciação em subclasses distintas, tais como: chalconas, flavanonas, flavanonóis, flavonas, flavonóis, isoflavonas, flavan-3-ols e antocianidinas (ATANASOV et al., 2015; BOHM e TOD, 2001; COUTINHO et al, 2009). As chalconas são compostos precursores da via biossintética dos flavonoides e podem ser convertidos em auronas, uma subclasse de flavonoides encontradas em certas espécies de plantas (Figura 4, p. 30). As estruturas das classes dos flavonoides são mostradas na Figura 5, p. 30).

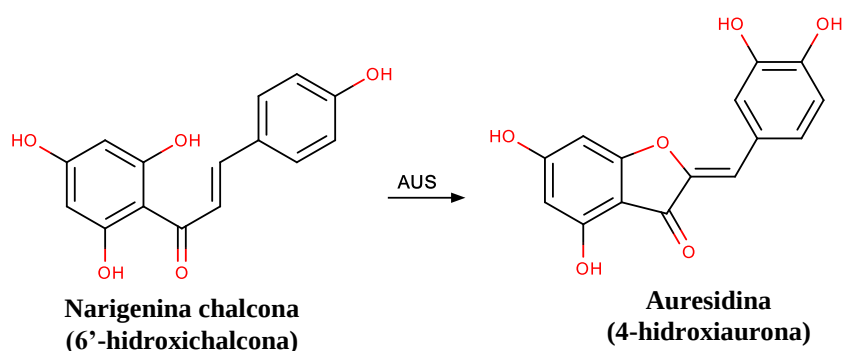


Figura 4. Geração de uma aurona, a partir de uma chalcona processadas por Aurone Sintase (**AUS**). Fonte: Adaptado de MIOSIC et al. (2013).

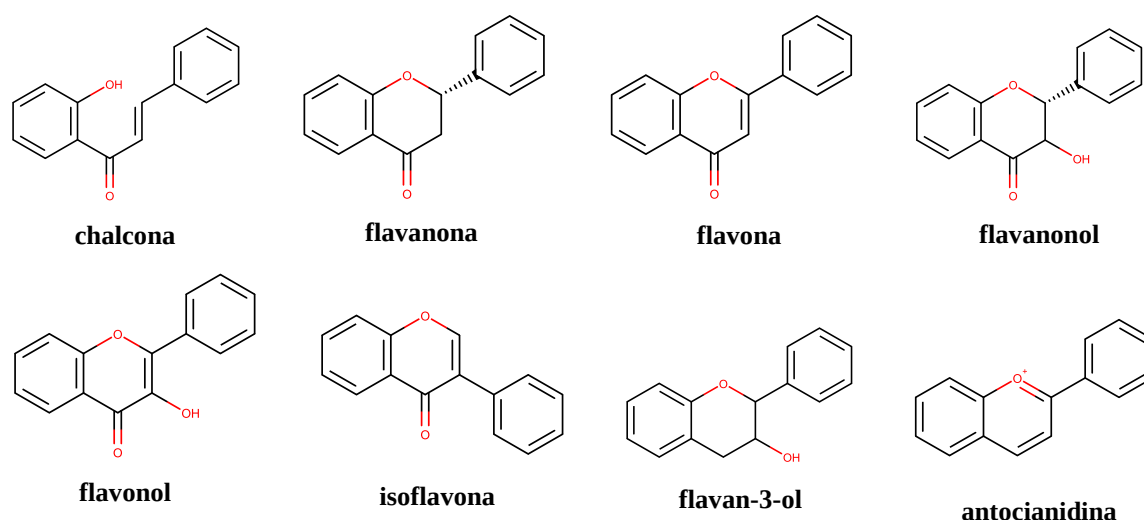


Figura 5. Classes dos flavonoides. Fonte: Adaptado de COUTINHO et al. (2009).

Os flavonoides demonstraram ter efeitos protetores contra muitas doenças infecciosas e degenerativas, entre outras atividades farmacológicas importantes, como atividades antioxidantes e anti-inflamatórias (COUTINHO et al., 2009; MAMADALIEVA et al., 2011; ATANASOV et al., 2015). Além disso, muitos estudos identificaram vários tipos de flavonoides em extratos vegetais com propriedades antiprotozoárias, entre elas, a atividade contra espécies de *Leishmania* comprovada em vários trabalhos (CAMACHO et al., 2002; JORDÃO et al., 2004; GRAEL et al., 2005; TASDEMIR et al., 2006;).

Flavonoides isolados de *Chromolaena hirsuta* (Asteraceae) apresentaram considerável efeito antiproliferativo no desenvolvimento de formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (TALEB-CONTINI et al., 2004). Estudo realizado por ADINEHBEIGI et al. (2017), mostrou atividade antileishmanial *in vitro* do flavonoide fisetina (**1**) (Figura 6, p. 31) em macrófagos infectados e formas promastigotas de *L. infantum*. O flavonoide **2** (Figura 6, p. 31) mostrou-se fortemente ativo frente as formas amastigotas de *L. donovani* (LEWIN et al., 2011). RAVIKUMAR et al. (2014) verificaram a predição da atividade inibidora da quercetina (**3**) e taxifolina (**4**) (Figura 6, p. 31) frente a e Triparedoxina Peroxidase I de *Leishmania major* (PDB ID: 3TUE) utilizando estudos *in silico* como o *docking*. Os resultados do encaixe mostraram os escores de energia de ligação -11.86 kJ/mol e -8.08 kJ/mol para quercetina e taxifolina, respectivamente, estes flavonoides contribuíram para uma melhor atividade inibitória de *L. braziliensis* TryP por causa de seus parâmetros estruturais. Flavonoides com atividade conhecida frente a espécies de *Leishmania* spp. foram submetidos ao *docking* molecular. O flavonoide ladaneina (**5**) (Figura 6, p. 31) apresentou valores de energia de ligação de -67.63 kJ/mol, -95.96 kJ/mol e -116.54 kJ/mol para as enzimas de

Leishmania spp: N-miristoiltransferase (PDB ID: 4A30), dihidroorotate desidrogenase (PDB ID: 4EF8) e tripanotiona redutase (PDB ID: 2JK6), respectivamente, mostrando muitas interações com resíduos de aminoácidos do receptor, semelhante ao ligante complexado (RIBEIRO et al., 2015).

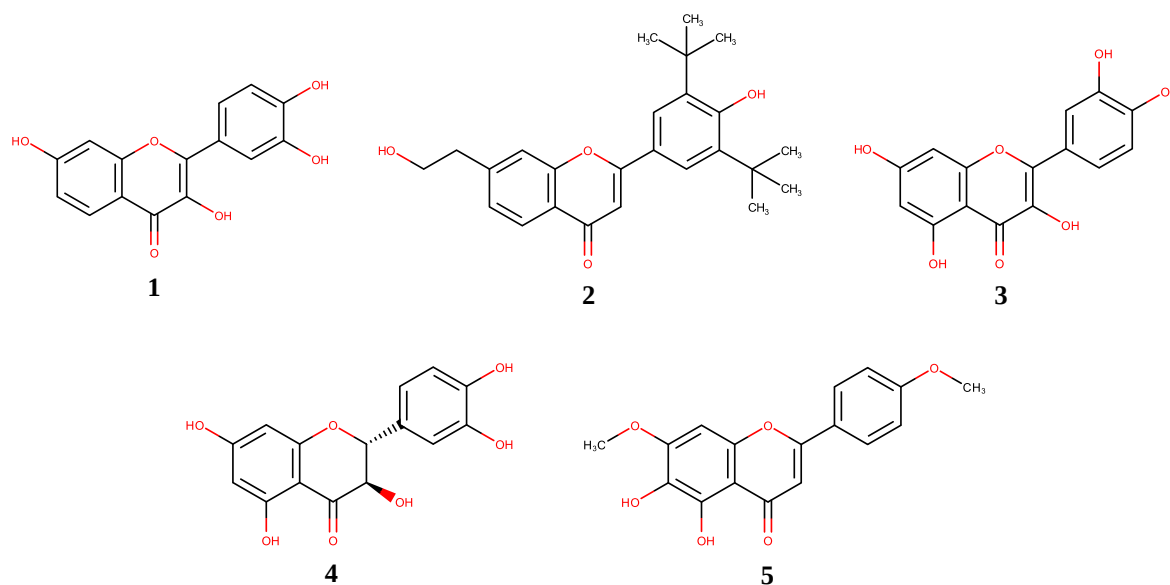


Figura 6. Estruturas dos flavonoides com atividade contra *Leishmania* spp.

2.3 Leishmanioses

A leishmaniose é uma das doenças negligenciadas mais prevalentes, que afeta cerca de 12 milhões de pessoas em todo o mundo, com 2 milhões de novos casos diagnosticados todos os anos. As condições precárias de vida, a desorganização social e a falta de uma ação política efetiva e programas educacionais contribuem para a persistência dessas doenças nas regiões mais pobres do mundo (GUNDAMPATI et al., 2014). A leishmaniose é vista com frequência no Sudeste Asiático, África, países do Mediterrâneo e América do Sul, incluindo principalmente Brasil (OMS, 2017b).

Existem três formas clínicas da doença em seres humanos, que são: leishmaniose cutânea, causada por *L. amazonensis*, *L. major*, *L. tropica* e *L. mexicana*; leishmaniose visceral, causada por *L. donovani* e *L. infantum* e leishmaniose mucocutânea, causada por *L. braziliensis*, das quais a leishmaniose cutânea é a mais comum, enquanto a leishmaniose visceral é a forma mais fatal (GUNDAMPATI et al., 2014; ANURAG et al., 2017).

Quando o mosquito-palha fêmea, do gênero *Phlebotomus*, pica um indivíduo infectado ou um hospedeiro reservatório aspira macrófagos parasitados ou formas amastigotas livres no

sangue ou mesmo em tecidos. As formas amastigotas ao atingirem o intestino médio do inseto, se transformam em promastigotas. Estas formas flagelas, após rápida multiplicação, se convertem nas promastigotas infectantes e migratórias. Do intestino anterior são regurgitadas ou introduzidas na pele do próximo hospedeiro quando o inseto toma uma nova refeição de sangue (FIOCRUZ, 1997) (Figura 7, p. 32).

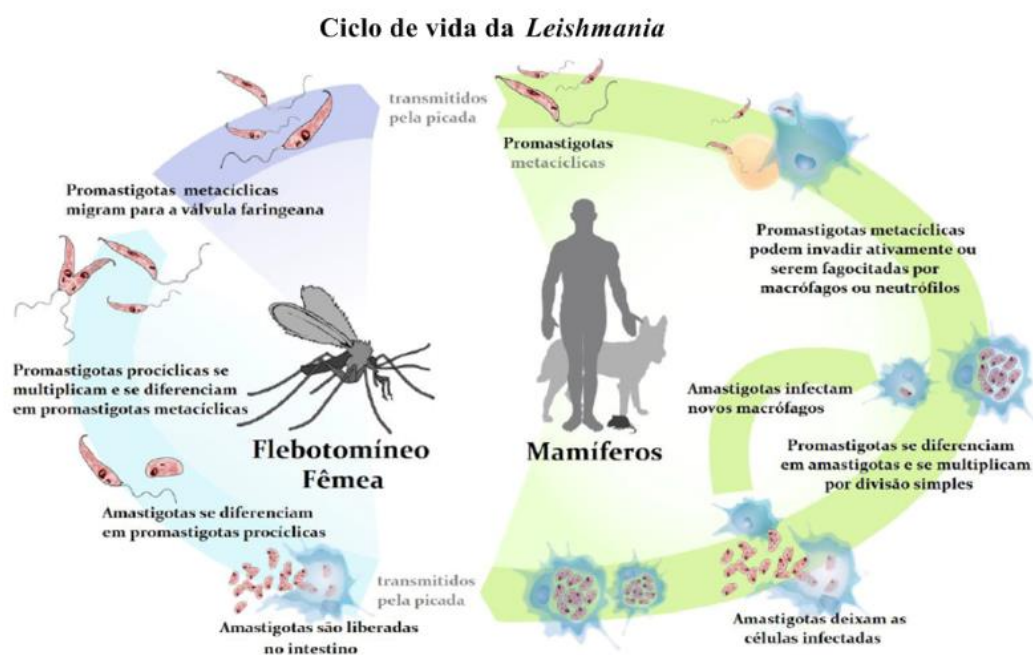


Figura 7. Ciclo de vida da *Leishmania* spp. Fonte: http://www.canalciencia.ibict.br/pesquisa/0295_A_caminho_da_cura_da_leishmaniose_visceral_c_anina.html. (Acesso em 30/10/17).

Os tratamentos atuais são insatisfatórios devido aos grandes efeitos colaterais, alto custo e baixa eficácia. Os antiamoniais pentavalentes têm sido o pilar da terapia para todas as formas de leishmaniose, no entanto, sua eficácia diminuiu nos últimos anos, com o resultado de que apenas cerca de um terço dos pacientes respondeu bem ao tratamento, portanto são necessários urgentemente novos e melhores medicamentos (THAKUR et al., 2008; SHUKLA et al., 2010, SCOTTI et al., 2015).

2.4 Banco de dados de compostos e estudos quimiotaxonômicos

Publicações de estudos sobre a química moderna datam desde o século XVIII e seu volume tem aumentado de forma vertiginosa desde a primeira guerra mundial. Sendo enorme o volume de dados atual e de natureza altamente complexa, esforços foram direcionados para contribuir com sucesso a organização e acessibilidade nos últimos 25 anos (GASTEIGER et al., 2008).

A internet auxiliou a promover um novo processo de transmissão de dados/informações que há duas décadas simplesmente não existiam. Se uma busca simples na internet não fornece uma resposta, novos fóruns de discussão frequentemente fornecem respostas que levariam dias ou mesmo semanas de pesquisa. Apesar disso algumas informações ainda são obtidas de forma indireta e relativamente demorada, consequentemente técnicas de arquitetura de bancos dados químicos, de consulta e de visualização têm sido desenvolvidas constantemente (GASTEIGER et al., 2008).

Os dados relacionados ao desenvolvimento de novos fármacos envolvem dados das estruturas dos compostos codificados em descritores, dados de enzimas, as interações intra e intermoleculares, dados de atividade biológica *in vitro*, dados de atividade biológica *in vivo* em diversos sistemas, dados de interação entre ligante e receptor, e ainda mais, dados clínicos, dados de patentes, comportamento humano, dados de interação proteína-proteína, ou de drogas aprovadas utilizadas em outros tratamentos. Estes conjuntos de dados tornaram-se objetos de estudo, pois contêm um conjunto de informações que são extremamente difíceis de extrair, portanto para esse fim foi necessário o desenvolvimento de algoritmos e metodologias simples, eficazes, eficientes e escalonáveis (CHAN, 2013).

Recentemente novos bancos de dados de produtos naturais estão disponíveis na literatura, entre eles, podemos destacar alguns como *Database of Taiwan indigenous plants* (TIPdb database) (LIN et al., 2013), *Traditional Chinese Medicine Database* (TCM database@Taiwan) (CHEN, 2011), *Three-Dimensional Structure Database of Plant Metabolites* (KNAPSAcK-3D) (NAKAMURA et al., 2013), *Three-dimensional structure database of natural metabolites* (3DMET) (MAEDA et al. 2013), e Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais (NuBBE database) (VALLI et al., 2013). Em comum nestes bancos de dados está disponível a estrutura em 3 dimensões para estudos teóricos. Para a química de produtos naturais, mesmo com novos bancos a disposição, ainda há uma carência de aplicações.

A cada ano há um aumento na quantidade de dados relacionados a várias estruturas de compostos orgânicos. Estes dados fornecem uma riqueza de informação disponível em banco de dados químicos que são de interesse inestimável por elevar o conhecimento da composição química das plantas (EMERENCIANO et al., 1998a; EMERENCIANO et al., 1998b). Técnicas como espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional (2D), aliadas a programas computacionais específicos, podem diminuir o tempo de identificação estrutural

de compostos quando as estruturas forem muito complexas. Os dados referentes as moléculas também são úteis na proposição de esqueletos das estruturas através de comparação com padrões de compostos já identificados. Estes bancos de dados podem, portanto, ser utilizados para propósitos quimiotaxonômicos (EMERENCIANO et al., 1998a; EMERENCIANO et al., 1998b).

Na química de produtos naturais, os metabólitos secundários são importantes marcadores quimiotaxonômicos (HARBONE, 1988), entre eles destacam-se os flavonoides que possuem ampla diversidade estrutural e foram isolados em grande escala nas espécies da família Asteraceae, logo, podem ser usados como marcadores taxonômicos em menores níveis hierárquicos (CRAWFORD, 1978).

Os resultados obtidos da ocorrência botânica dos flavonoides, organizado em banco de dados e das relações entre estrutura química e atividade antiprotozoária destes compostos são de valia para a minimização de tempo e custos financeiros para a bioprospecção, mais precisamente, para a obtenção de novos fármacos e para valorização da biodiversidade como fonte de propostas de estruturas para potenciais novos ligantes contra as doenças negligenciadas, neste caso, as leishmanioses.

2.5 Estudos *in silico* e triagem virtual

Uma abordagem cada vez mais utilizada e, portanto, com crescente número de publicações e citações (Figura 8, p. 35) que é utilizada também na indústria farmacêutica, consequência do aumento do número de banco de dados de estruturas de compostos e como do volume de dados contidos nestes é a triagem virtual. Os estudos de triagem virtual permitem ranquear ou filtrar uma série de compostos de bancos de dados utilizando um ou mais procedimentos computacionais, podendo ser utilizado para indicar quais compostos devam ser sintetizados ou comprados (GASTEIGER et al., 2008).

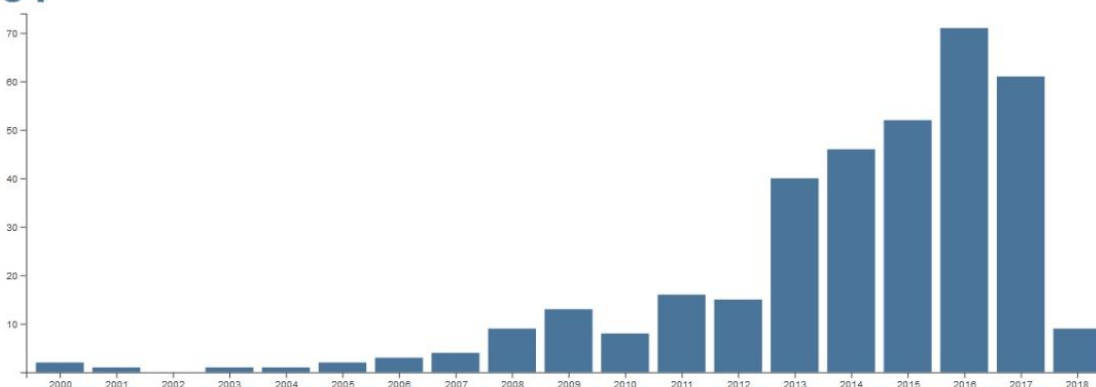
A triagem virtual de grandes bibliotecas de compostos químicos, utilizando metodologias computacionais como o *docking* e por modelos oriundos de diversos descritores moleculares obtidos a partir de séries de estruturas, é cada vez mais utilizada na procura de potenciais inibidores de proteínas-alvo envolvidas em diferentes patologias (SCOTTI et al., 2013).

Através da triagem virtual é possível direcionar a seleção de moléculas com as características químicas desejadas para modular a atividade biológica dos mais diversos e

atrativos alvos moleculares. Logo, o objetivo principal da triagem virtual é aprimorar o processo de busca de novos candidatos a fármacos e acelerar o processo contínuo do seu planejamento (RODRIGUES et al., 2012).

(A) Total de publicações

354



(B) Número de citações por ano

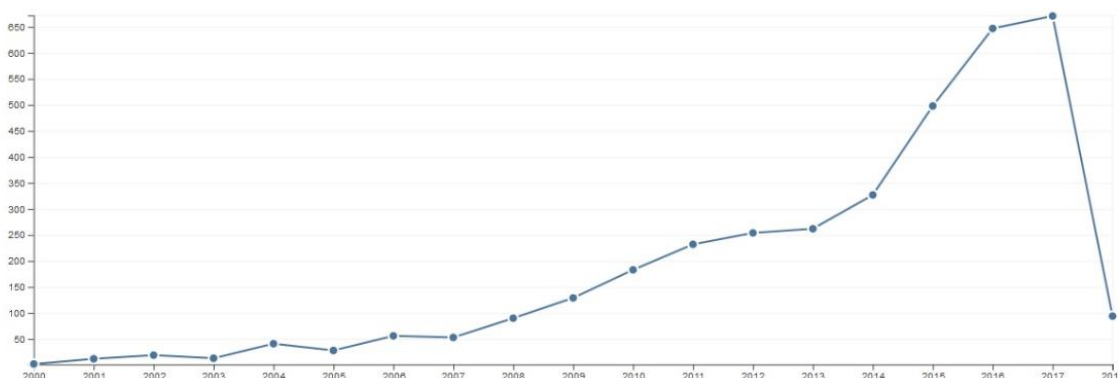


Figura 8. Número de publicações (A) e citações (B) para o termo “virtual screening – molecular simulation” em título, nos últimos anos. Fonte: Web of science. (Gráficos gerados em: 01/03/18).

As estratégias de triagem virtual compreendem duas principais abordagens: a triagem baseada na estrutura do alvo molecular e a triagem baseada em ligantes. As técnicas baseadas na estrutura do alvo molecular consideram a estrutura tridimensional (3D) do alvo terapêutico, utilizando os cálculos de docagem (*docking*) para seleção de ligantes potenciais, com características químicas, eletrônicas e estruturais que favorecem interações com o sítio ligante do alvo molecular (ANDERSON, 2003; CRIVORI e POGGESI, 2006). Já as estratégias baseadas em ligantes utilizam moléculas com atividade biológica conhecida, funcionando como moldes para a triagem em bases de dados de novas entidades químicas com algum nível de similaridade, compartilhando com estes moldes a mesma atividade biológica. Assim, compostos são selecionados de acordo com vários métodos de similaridade molecular e

farmacofórica, direcionados por relações entre propriedades estruturais e atividade biológica (ECKERT et al., 2006; MUEGGE, 2008; SHOICHET, 2004).

A relação quantitativa estrutura-atividade (do inglês *Quantitative Structure-Activity Relationship* - QSAR), formalizada por Hansch et al. (1985) no início da década de 1960, é a descoberta de relações empíricas entre a estrutura química dos compostos e sua atividade biológica (CLARE e SUPURAN, 2006). Segundo DEARDEN (2017), QSAR relaciona uma propriedade de interesse, como uma potência biológica com uma ou mais propriedades moleculares (denominadas descritores), para uma série de compostos relacionados. Os estudos computacionais usam valores de atividade conhecidos de compostos ou similaridade química para construir modelos QSAR preditivos (ABDOMALEKI et al., 2017).

A modelagem QSAR é amplamente praticada na academia, indústria e instituições governamentais em todo o mundo. Os modelos QSAR encontram aplicação na avaliação dos impactos potenciais de produtos químicos, materiais e nanomateriais na saúde humana e em sistemas ecológicos. Mais de 50 anos de melhorias contínuas e avanços interdisciplinares foram necessários para fazer da QSAR uma das abordagens comumente empregadas para modelar as propriedades físicas e biológicas dos produtos químicos em uso atualmente. QSAR permite que a química dos compostos seja transformada em números reprodutíveis e permitindo assim o uso de orientação quantitativa específica para projetar novos produtos químicos de interesse com maior potencial de desejabilidade (CHERKASOV et al., 2014).

Na linguagem QSAR, todas manifestações comportamentais das molécula são denominados como *endpoints* que podem ser diferentes tipos de atividade (antioxidante, anthelmíntica, antiviral, antiprotozoária, etc.), propriedades (solubilidade aquosa, ponto de ebulição, ponto de fusão, coeficiente de partição, constante de dissociação, etc.) ou toxicidade (carcinogenicidade, mutagenicidade, desenvolvimento de toxicidade, sensibilidade da pele, etc.) (ROY e DAS, 2014).

A abordagem QSAR tem grande importância nos campos em que o *design* de novas moléculas com maior potência terapêutica e minimização de efeitos colaterais ou toxicidade é procurado. Assim, a modelagem QSAR abrange um vasto campo de aplicabilidade cobrindo os produtos químicos de importância industrial, medicinal e doméstica, utilizando apenas recursos computacionais para modelagem molecular, bem como cálculos estatísticos, portanto, requer um custo mínimo para a pesquisa (ROY e DAS, 2014).

A descoberta e o desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo, complexo, dispendioso e altamente arriscado. É por isso que as abordagens do planejamento de fármaco auxiliado por computador (CADD) estão sendo amplamente utilizadas na indústria farmacêutica para acelerar este processo. O baixo custo das técnicas de CADD em comparação com a síntese química e a caracterização biológica tornam esses métodos atraentes para focar, reduzir e diversificar o espaço químico que é explorado (BASAK, 2012; ENYEDY e EGAN, 2008).

Metodologias *in silico* ou estudos de CADD são cada vez mais utilizados, tanto na indústria, como na academia e consistem na representação e manipulação de estruturas moleculares tridimensionais (3D), cálculo de descritores e de propriedades moleculares dependentes destas estruturas, construção de modelo e demais ferramentas que englobem o auxílio computacional na pesquisa de fármacos (COHEN, 1996). Portanto, envolve a compreensão da interação molecular dos pontos de vista qualitativo e quantitativo. A análise da estrutura molecular de determinado sistema permite que informações relevantes sejam extraídas, permitindo prever a potencialidade de moléculas candidatas se tornarem compostos bioativos (COHEN, 1996; LEACH, 2001; MONTANARI, 2000).

Estudos teóricos feitos empregando metodologias CADD têm auxiliado, de forma relevante, o processo de descoberta de novos fármacos. Avanços tecnológicos nas áreas de caracterização estrutural de biomacromoléculas, de ciência computacional e de biologia molecular têm contribuído para que o planejamento de novas moléculas se torne mais rápido e factível (OOMS, 2000).

O desenvolvimento de modelos quantitativos preditivos de relação estrutura-atividade desempenha um papel importante no *design* de produtos químicos, incluindo produtos farmacêuticos. Considerando a ampla aplicação de diferentes tipos de produtos químicos na vida humana, a modelagem QSAR é uma ferramenta útil para a predição de atividade biológica, propriedades físico-químicas e respostas toxicológicas de compostos químicos não testados (ROY et al., 2015).

Portanto, a utilização de métodos *in silico* tem se mostrado uma ótima estratégia para acelerar a descoberta de possíveis fármacos. O desenho de protótipos de fármacos *in silico* envolve desde o estudo da relação estrutura-atividade (SAR), até estudos que consideram a

farmacocinética dos compostos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção - ADME) (MARTINS et al., 2014).

2.6. Descritores moleculares

Os descritores moleculares desempenham um grande papel na química, nas ciências farmacêuticas, na política de proteção ambiental, pesquisa em saúde e controle de qualidade, sendo usados para prever as propriedades biológicas e físico-químicas das moléculas (QSAR/QSPR) e para rastreo virtual de bibliotecas de moléculas. Eles são obtidos quando as moléculas são transformadas em uma representação molecular que permite tratamentos matemáticos (MAURI et al., 2006). Segundo CONSONNI e TODESCHINI (2000), o descritor molecular é o resultado de um procedimento lógico e matemático que transforma a informação química em um valor numérico, viabilizando sua análise e correlação com características desejáveis. O conteúdo da informação de um descritor molecular depende do tipo de representação molecular e algoritmo utilizados para o seu cálculo.

Existem descritores moleculares simples derivados de átomos ou fragmentos estruturais na molécula, outros derivados de algoritmos aplicados a uma representação topológica (gráfico molecular) e geralmente chamados de descritores topológicos ou 2D, e existem descritores moleculares derivados de uma representação geométrica chamados de descritores geométricos ou 3D (MAURI et al., 2006).

2.6.1 Descritores Dragon

O software Dragon foi desenvolvido para fornecer ao usuário uma variedade de descritores moleculares derivados de diferentes representações moleculares, sendo possível escolher os descritores moleculares que são mais adequados para uma pesquisa específica. Sendo amplamente considerado como o principal software para o cálculo de descritores, o Dragon é usado nas maiores empresas farmacêuticas, em vários departamentos de pesquisa e numerosas universidades do mundo (MAURI et al., 2006).

Este software não realiza análise QSAR nem otimização de geometria. No entanto, é possível mesclar descritores moleculares calculados e propriedades definidas pelo usuário para um conjunto de moléculas, fornecendo um arquivo de saída completo que é facilmente carregado por qualquer aplicação de análise de correlação. Além disso, permite cálculo da

correlação de pares entre descritores moleculares e propriedades experimentais e a análise gráfica da distribuição de moléculas no descritor e espaço de resposta.

O Dragon 7.0 (KODE, 2016) calcula 5.270 descritores moleculares, cobrindo a maioria das várias abordagens teóricas. A lista de descritores inclui os tipos de átomos mais simples, contagens de grupos funcionais e fragmentos, descritores topológicos e geométricos, descritores tridimensionais, várias estimativas de propriedades (como logP) e *drug-like* e *lead-like alerts* (como *Lipinski's alert*).

Os descritores moleculares são organizados em diferentes blocos lógicos como nas versões anteriores. Os blocos são ainda divididos em sub-blocos para facilitar o gerenciamento, seleção e análise de descritores. A lista com os 30 blocos encontra-se na Tabela 1 (p. 39).

Tabela 1. Lista dos 30 blocos de descritores moleculares do Dragon 7.0.

Bloco	Nome do Bloco	Nº de Descritores
1	Constitucional	47
2	Descritores de anel	32
3	Índices topológicos	75
4	<i>Walk and path counts</i>	46
5	Índices de conectividade	37
6	Índices de informação	50
7	Descritores baseados em matriz 2D	607
8	Autocorrelações 2D	213
9	Autovalores de carga	96
10	Descritores tipo P-VSA	55
11	Índices de ETA	23
12	<i>Edge adjacency indices</i>	324
13	Descritores geométricos	38
14	Descritores 3D baseados em matriz	99
15	Autocorrelações 3D	80
16	Descritores RDF	210
17	Descritores 3D-MoRSE	224
18	Descritores WHIM	114
19	Descritores GETAWAY	273
20	Perfis moleculares randômicos	41
21	Contagem de grupos funcionais	154
22	Fragmentos de átomo centrado	115
23	<i>Atom-type E-state indices</i>	172
24	CATS 2D	150
25	<i>2D Atom Pairs</i>	1596
26	<i>3D Atom Pairs</i>	36
27	Descritores de carga	15
28	Propriedades moleculares	20
29	<i>Drug-like indices</i>	28
30	CATS 3D	300

2.6.2 Descritores Volsurf

A interação de moléculas com membranas biológicas é mediada por propriedades superficiais tais como forma, forças eletrostáticas, ligações de hidrogênio e hidrofobicidade. O método VolSurf (VOLume and SURFace) é capaz de gerar descritores 2D baseados nos campos de interação 3D providos do campo de força GRID. Os campos moleculares de interação (MIF – *Molecular Interactions Fields*) exploram o espaço das propriedades físico-químicas das moléculas a partir das energias de interação entre estas e uma sonda química virtual. Portanto, o campo de força GRID é selecionado para caracterizar os potenciais locais de interação polares e hidrofóbicas em torno de moléculas alvo pela sonda água (OH₂) e a sonda hidrofóbica (DRY), respectivamente, e para transformar essa informação em escala quantitativa calculando o volume ou a superfície dos contornos de interação. O procedimento é o seguinte: (1) No primeiro passo, o campo molecular 3D é gerado a partir das interações das sondas em torno de uma molécula alvo. (2) O segundo passo consiste no cálculo de descritores dos mapas 3D obtidos, denominados descritores VolSurf, que referem-se ao tamanho e forma molecular, às regiões hidrofílicas e hidrofóbicas e ao equilíbrio entre eles (CRUCIANI et al., 2000) (Figura 9, p. 40).

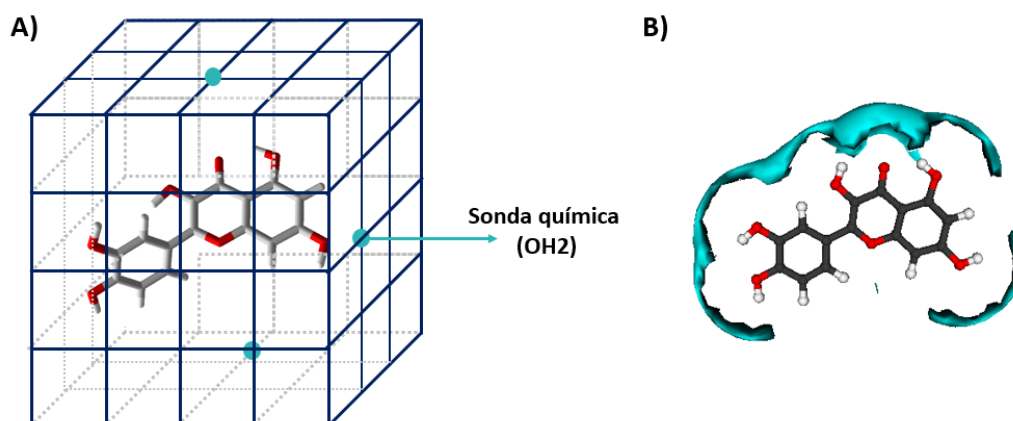


Figura 9. Cálculo dos MIF gerados pela sonda água (OH₂) no método VolSurf. (A) obtenção do campo de interação molecular entre a sonda e a molécula alvo (quercetina); (B) derivação dos descritores VolSurf através do mapa 3D, campo favorável representado na região azul.

2.7 Aprendizado de máquina

O aprendizado de máquina, em inglês *machine learning*, é uma área da Inteligência Artificial, subcampo da ciência da computação, relacionada com a implementação de software

de computador que pode aprender de forma autônoma, sem serem explicitamente programados (SCHNEIDER e DOWNS, 2003). O aprendizado automático explora o estudo e construção de algoritmos que podem aprender a partir de seus erros e fazer previsões sobre dados. Estes algoritmos operam construindo um modelo a partir de entradas (*inputs*) amostrais a fim de fazer previsões ou decisões guiadas pelos dados (Figura 10, p. 41) (KOHAVI e PROVOST, 1998).

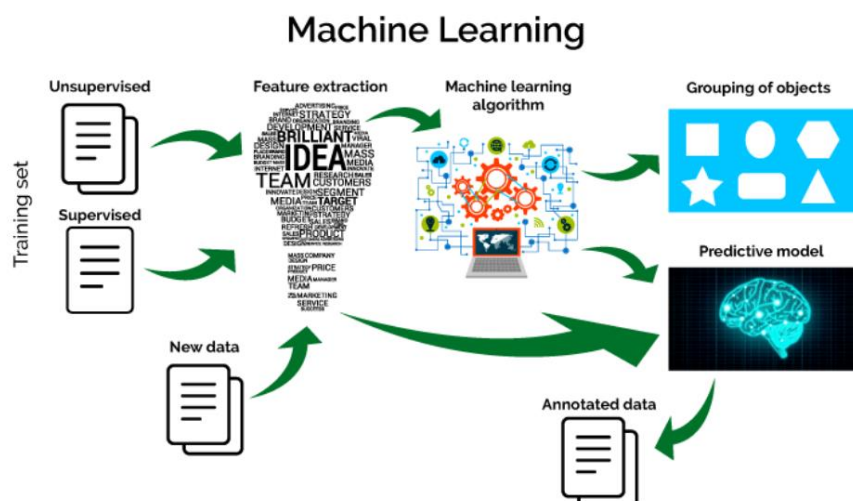


Figura 10. Etapas no processo de aprendizagem de máquina. Fonte: <https://www.upwork.com/hiring/for-clients/log-analytics-deep-learning-machine-learning/>. (Acesso em 01/11/2017).

O aprendizado supervisionado e o aprendizado não supervisionado são duas possibilidades de análise utilizando *machine learning*.

2.7.1 Aprendizado não supervisionado

Nenhum tipo de informação é dada ao algoritmo de aprendizado, apenas os dados de entrada são apresentados e o algoritmo tem que descobrir sozinho as relações, padrões, regularidades ou categorias nos dados que lhe vão sendo apresentados e codificá-las nas saídas. O objetivo é explorar os dados e encontrar alguma estrutura neles. O principal interesse do aprendizado não supervisionado é desvendar a organização dos padrões existentes nos dados através de *clusters* (agrupamentos) consistentes. Com isso, é possível descobrir similaridades e diferenças entre os padrões existentes, assim como derivar conclusões úteis a respeito deles (RUSSELL e NORVIG, 2003).

2.7.2 Aprendizado supervisionado

São apresentados ao computador exemplos rotulados de entradas e saídas desejadas. O algoritmo de aprendizagem recebe um conjunto de entradas junto com as saídas corretas correspondentes, e o algoritmo aprende comparando a saída real com as saídas corretas para encontrar erros. Por meio de métodos como a classificação, regressão e previsão, este tipo de aprendizagem utiliza padrões para prever os valores do rótulo em dados adicionais não rotulados. É comumente usado em aplicações nas quais os dados históricos preveem prováveis acontecimentos futuros (RUSSELL e NORVIG, 2003).

Neste tipo de aprendizado o modelo é treinado a partir de uma base de dados com as classes conhecidas previamente (conjunto de treinamento). No processo de criação do modelo, além desse conjunto, normalmente é utilizada uma segunda base de dados conhecido como conjunto de teste. O conjunto de treinamento é utilizado na criação do modelo, durante a fase de obtenção das regras de classificação, já o conjunto de teste é utilizado como um parâmetro para a avaliação do rumo do treinamento. Esta avaliação é realizada através da classificação de novas observações que não foram apresentadas ao modelo durante a fase de definição das regras (SALZBERG, 1994).

É importante manter a mesma proporção entre as classes para os conjuntos de treinamento e de teste, ou seja, neste estudo, a proporção entre compostos ativos e inativos devem ser semelhantes nos conjuntos. O conjunto de treinamento, com uma quantidade muito maior de exemplos de uma classe em relação às demais, faz com que o aprendizado favoreça os exemplos da maior classe, atribuindo menor importância para a classe com menos exemplos. O conjunto de teste com uma distribuição de classes balanceada favorece uma análise estatística mais confiável dos resultados obtidos (LIVINGSTONE, 1995).

Outra questão importante é a utilização validação cruzada (*cross-validation*), que realiza a divisão do conjunto total de dados classificados em n bases menores; cada base resultante desta divisão conterá a mesma quantidade de dados de mesma classe. Por n vezes haverá um rodízio no papel desempenhado por cada um dos conjuntos, ou seja, ora um dos conjuntos será o conjunto de dados de treino e ora será o conjunto de dados de teste (LIVINGSTONE, 1995). Ao final, a correção total é calculada pela média dos resultados obtidos em cada etapa, obtendo-se assim uma estimativa da qualidade do modelo de conhecimento gerado e permitindo análises estatísticas

Os principais algoritmos utilizados no aprendizado de máquina e que foram usados neste trabalho são as Redes Neurais Artificiais, mais especificamente os Mapas Auto-Organizáveis e o Random Forest.

2.8 Redes Neurais Artificiais

Redes Neurais Artificiais (RNAs) são técnicas computacionais que apresentam um modelo matemático inspirado na estrutura neural de organismos inteligentes e que adquirem conhecimento através da experiência (ALVAREZ e LUQUE, 2003). A capacidade de aprender através de um conjunto reduzido de exemplos e de generalizar a informação aprendida são os atrativos principais da solução de problemas através das RNAs. As RNAs são capazes de extrair informações não apresentadas de forma explícita através de exemplos e tem a capacidade de auto-organização e processamento temporal (BRAGA et al., 2007).

A célula elementar do sistema nervoso cerebral é o neurônio, dividido em três partes principais: dendritos, corpo celular e axônio (Figura 11, p. 43). Os dendritos têm por função receber os estímulos transmitidos pelos outros neurônios. O corpo de neurônio é responsável por coletar e combinar informações vindas de outros neurônios. O axônio é constituído de uma fibra tubular que pode alcançar até alguns metros, e é responsável por transmitir os estímulos para outras células.

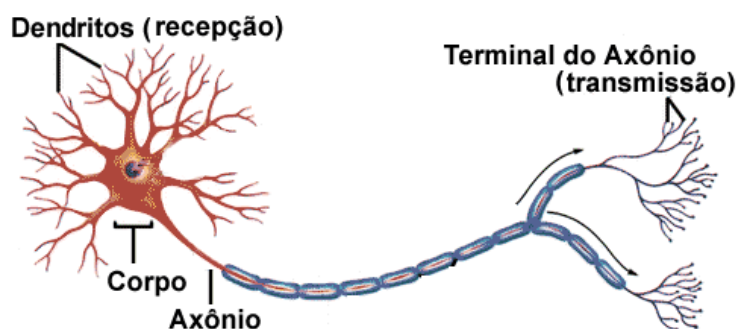


Figura 11. Neurônio humano. Fonte: <http://www.anatomiadocorpo.com/sistema-nervoso/>. (Acesso em 28/02/18).

O modelo de neurônio artificial mais simples foi proposto em 1943 por McCulloch & Pitts (DA SILVA et al., 2010). Nessa representação, cada neurônio da rede pode ser implementado conforme mostra a Figura 12 (p. 44).

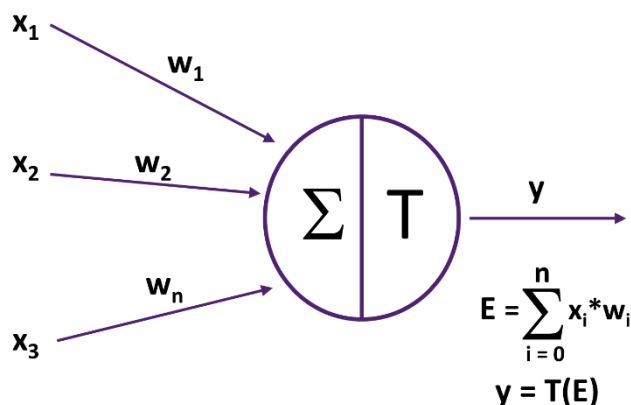


Figura 12. Neurônio de McCulloch e Pitts. Fonte: Adaptado de BRAGA et al. (2007).

Esse modelo de neurônio é uma simplificação do que se sabia à respeito do neurônio biológico naquela época. A sua descrição matemática resultou em um modelo com n terminais de entrada $x_1, x_2, \dots, x_n$ (que representam os dendritos), e apenas um terminal de saída y (que representa o axônio). Para emular o comportamento das sinapses, os terminais de entrada do neurônio têm pesos acoplados $w_1, w_2, \dots, w_n$ cujos valores podem ser positivos ou negativos, dependendo das sinapses correspondentes serem inibitórias ou excitatórias. O efeito de uma sinapse particular i no neurônio pós-sináptico é dado por: $x_i w_i$. A entrada (E) é igual ao somatório de todas as entradas*pesos. O valor da saída de um neurônio (Y) é uma função (função de ativação) que depende de E (BRAGA et al., 2007).

2.8.1 Mapas Auto-Organizáveis

Mapa auto-organizável (“*Self-Organizing Map*” - SOM), também conhecido por Rede Neural Artificial de Kohonen, é um modelo de rede neural desenvolvido por Teuvo Kohonen (KOHONEN, 1989). Faz parte de um grupo de redes neurais competitivas que combinam competição com uma forma de aprendizado para fazer os ajustes de seus pesos. A rede utiliza treinamento não supervisionado, buscando encontrar similaridades baseando-se apenas nos padrões de entrada. O principal objetivo do SOM é agrupar os dados de entrada semelhantes entre si formando classes ou agrupamentos denominados *clusters*, transformando os padrões de entrada de dimensão arbitrária em um mapa discreto de uma ou duas dimensões. (FAUSETT, 1994). A arquitetura de um SOM é ilustrada na Figura 13 (p. 45). Cada coluna na grade representa um neurônio, cada caixa dessa coluna representa um peso (um valor numérico) e os objetos a serem mapeados na rede representam, por exemplo, os flavonoides da família Asteraceae. Antes do treinamento os pesos tomam valores aleatórios, depois ocorre

um ajuste desses valores. Quando um objeto é apresentado à rede, todos os neurônios competem para serem estimulados, porém só um neurônio é considerado o neurônio vencedor: aquele com os pesos mais parecidos com os descritores de entrada. A rede então corrige os pesos do neurônio vencedor para que eles se tornem ainda mais parecidos com os descritores de entrada e os pesos dos neurônios da vizinhança também são corrigidos. Uma vez que a rede foi treinada, cada neurônio é classificado de acordo com a classe dos objetos que foram mapeados, neste caso, as classes são as tribos da família Asteraceae. Através do algoritmo de treinamento, ocorre o agrupamento de objetos representados por descritores similares. Esse processo, então, é repetido iterativamente com todos os objetos (VARNEK, 2017).

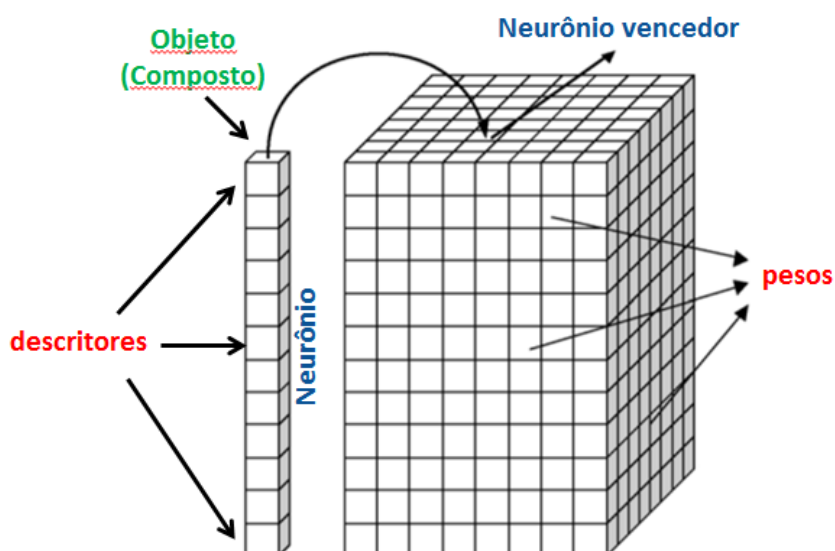


Figura 13. Arquitetura de um mapa auto-organizável. Fonte: Adaptado de VARNEK (2017).

2.9 Random Forest

O algoritmo Random Forest trata-se de um classificador que faz uso do método de árvores de decisão criada por BREIMAN (2001) possibilitando a mineração dos dados passados a mesma. Com a quebra dos dados e construção de vários subconjuntos, uma árvore de decisão é construída. Com este procedimento, a construção das árvores ocorre pela seleção de atributos aleatoriamente a partir dos subconjuntos, nos quais os mesmos são aplicados nos nós de cada uma das árvores criadas (LORENZETT e TELÖCKEN, 2016).

Após a criação dos conjuntos de árvores é possível efetuar a classificação de qual possui melhor ganho de conhecimento para a solução de determinado problema, para isto é

necessário escolher um subconjunto de árvores de decisão que possui melhor lógica e vantagens para a tomada de decisão. Para cada subconjunto é dado um voto sobre qual classe o atributo deve pertencer, este voto possui um “peso” onde o mesmo é afetado pela igualdade entre as árvores, “sendo que quanto menor a similaridade entre duas árvores melhor, e quanto mais precisa uma árvore for, melhor será sua nota” (NETO, 2014), ou seja, a classificação final (resultado Y) é dada pela classe que recebeu o maior número de votos entre todas as árvores da floresta (Figura 14, p. 46) (DINIZ et.al, 2013).

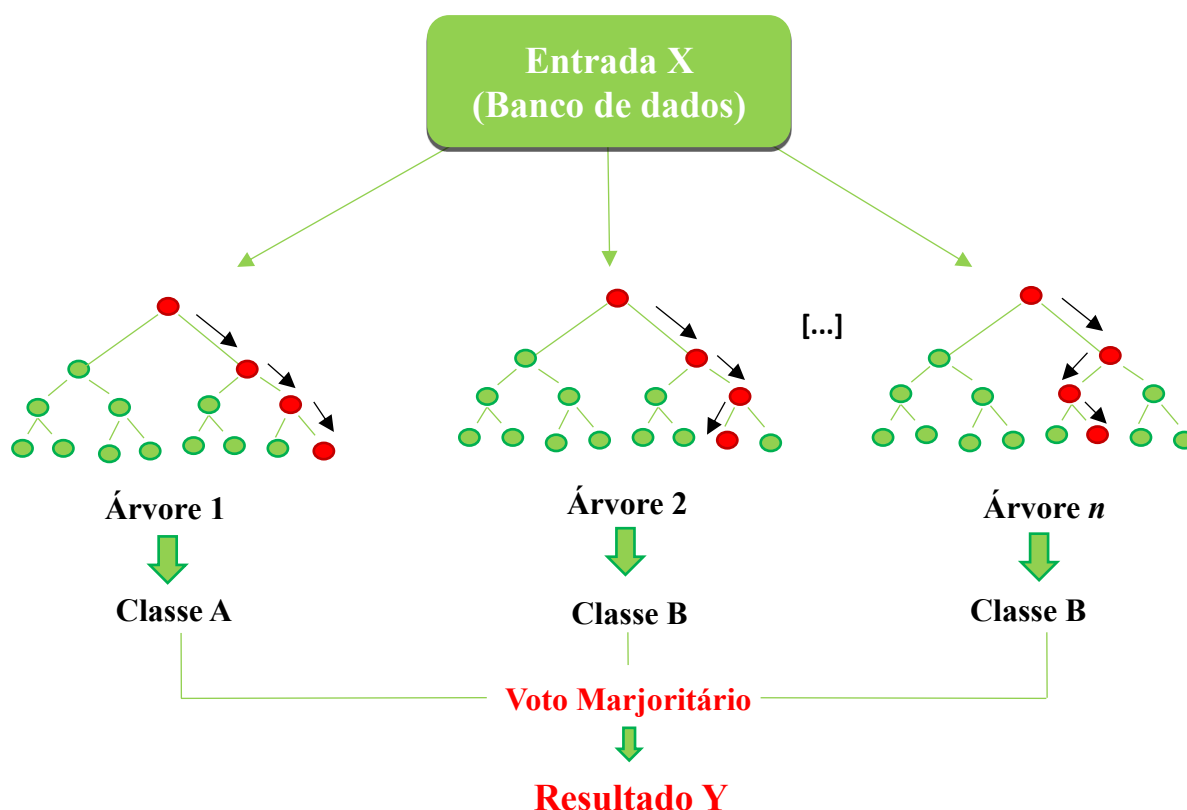


Figura 14. Ilustração da lógica do algoritmo Random Forest. Fonte: Adaptado de: https://d2wh20haedxe3f.cloudfront.net/sites/default/files/random_forest_diagram_complete.png/. (Acesso em: 02/11/17).

Ao utilizar o algoritmo Random Forest no programa Knime, pode-se modificar o “Split criterion para “Information Gain Ratio” e para “Gini Index” com o objetivo de selecionar o modelo com o melhor desempenho.

2.9.1 *Gain Ratio*

O critério *Gain Ratio* (“taxa de ganho”) tende a selecionar atributos com maiores possibilidades de valores, mesmo que estes não sejam os mais relevantes. Modifica o ganho

de informação que reduz sua polarização para atributos de vários valores; leva o número e o tamanho dos ramos em conta ao escolher um atributo; corrige o ganho de informações, levando em consideração a informação intrínseca de uma divisão (NETTO, 2013).

O valor de informação dividida representa a informação potencial gerada pela divisão do conjunto de dados de treinamento D em v partições, correspondentes a v resultados no atributo A (Equação 1):

Equação 1

$$SplitInfo_A(D) = - \sum_{j=1}^v \frac{|D_j|}{|D|} \times \log_2 \left(\frac{|D_j|}{|D|} \right)$$

- *High SplitInfo*: as partições têm mais ou menos o mesmo tamanho (uniforme)
- *Low SplitInfo*: poucas partições possuem a maior parte das tuplas (picos)

Informação esperada (entropia) necessária para classificar uma tupla em D (Equação 2):

Equação 2

$$Info(D) = - \sum_{i=1} p_i \log_2(p_i)$$

Informações necessárias (depois de usar atributo A para dividir D em v partições) para classificar D (Equação 3):

Equação 3

$$Info_A(D) = \sum_{j=1}^v \frac{|D_j|}{|D|} \times Info(D_j)$$

As informações obtidas por ramificação no atributo A (Equação 4):

Equação 4

$$Gain(A) = Info(D) - Info_A(D)$$

Gain Ratio é definido como (Equação 5):

Equação 5

$$GainRatio(A) = \frac{Gain(A)}{SplitInfo(A)}$$

O atributo com a relação de ganho máximo é selecionado como o atributo de divisão.

Exemplo:

ID	IDADE	RENTA	ESTUDANTE	CRÉDITO	CLASSE: COMPRAR COMPUTADOR
1	Jovem	Alta	Não	Justo	Não
2	Jovem	Alta	Não	Excelente	Não
3	Meia idade	Alta	Não	Justo	Sim
4	Mais velho	Média	Não	Justo	Sim
5	Mais velho	Baixa	Sim	Justo	Sim
6	Mais velho	Baixa	Sim	Excelente	Não
7	Meia idade	Baixa	Sim	Excelente	Sim
8	Jovem	Média	Não	Justo	Não
9	Jovem	Baixa	Sim	Justo	Sim
10	Mais velho	Média	Sim	Justo	Sim
11	Jovem	Média	Sim	Excelente	Sim
12	Meia idade	Média	Não	Excelente	Sim
13	Meia idade	Alta	Sim	Justo	Sim
14	Mais velho	Média	Não	Excelente	Não

Usando o atributo **Renda**:

1ª partição (**Baixa**) **D1** tem **4 tuplas**

2ª partição (**Média**) **D2** tem **6 tuplas**

3ª partição (**Alta**) **D3** tem **4 tuplas**

$$SplitInfo_{renda}(D) = -\frac{4}{14} \log_2\left(\frac{4}{14}\right) - \frac{6}{14} \log_2\left(\frac{6}{14}\right) - \frac{4}{14} \log_2\left(\frac{4}{14}\right) = 0.926$$

Usando o atributo **Classe**:

1ª partição (**Sim**) **D1** tem **9 tuplas**

2ª partição (**Não**) **D2** tem **5 tuplas**

$$Info(D) = I(9,5) = -\frac{9}{14} \log_2\left(\frac{9}{14}\right) - \frac{5}{14} \log_2\left(\frac{5}{14}\right) = 0.940$$

Usando o atributo **Idade**:

1ª partição (**Jovem**) **D1** tem **5 tuplas**

2ª partição (**Meia idade**) **D2** tem **4 tuplas**

3ª partição (**Mais velho**) **D3** tem **5 tuplas**

$$Info_{idade}(D) = \frac{5}{14} I(2,3) + \frac{4}{14} I(4,0) + \frac{5}{14} I(3,2) = 0.694$$

$$Gain_{idade}(D) = Info(D) - Info_{idade}(D) = 0.246$$

Realiza-se o cálculo igualmente para todos atributos:

$$Gain(renda) = 0.029$$

$$Gain(estudante) = 0.151$$

$$Gain(crédito) = 0.048$$

Logo,

$$GainRatio(renda) = \frac{Gain(renda)}{SplitInfo(renda)} = \frac{0.029}{0.926} = 0.031$$

2.9.2 Gini Index

Gini Inex é uma medida de desigualdade desenvolvida pelo estatístico italiano Corrado Gini, que pode ser usado para qualquer distribuição de dados. Consiste em um número entre 0 e 1, onde 0 corresponde à completa igualdade e 1 corresponde à completa desigualdade. Índice de Gini: é o coeficiente de Gini expresso em percentual (coeficiente de Gini multiplicado por 100) (THOMAS et al., 2001).

Gini Index mede a impureza de uma partição de dados D, na qual m : número de classes, p_i : a probabilidade de uma tupla em D pertencer a uma classe. O Gini Index considera uma divisão binária para cada atributo A, digamos D1 e D2 (Equação 6).

Equação 6

$$Gini(D) = 1 - \sum_{i=1}^m p_i^2$$

Gini Index de D , dado que o particionamento é uma soma ponderada da impureza de cada partição (Equação 7):

Equação 7

$$Gini_A(D) = \frac{D_1}{D} Gini(D_1) + \frac{D_2}{D} Gini(D_2)$$

A redução da impureza é dada por (Equação 8):

Equação 8

$$\Delta Gini(A) = Gini(D) - Gini_A(D)$$

Para cada ponto de divisão, calcula a soma ponderada da impureza de cada uma das duas partições resultantes (D_1 : $A \leq$ ponto de divisão, D_2 : $A >$ ponto de divisão) (Equação 9):

Equação 9

$$Gini_A(D) = \frac{D_1}{D} Gini(D_1) + \frac{D_2}{D} Gini(D_2)$$

Exemplo:

ID	IDADE	REND	ESTUDANTE	CRÉDITO	CLASSE: COMPRAR COMPUTADOR
1	Jovem	Alta	Não	Justo	Não
2	Jovem	Alta	Não	Excelente	Não
3	Meia idade	Alta	Não	Justo	Sim
4	Mais velho	Média	Não	Justo	Sim
5	Mais velho	Baixa	Sim	Justo	Sim
6	Mais velho	Baixa	Sim	Excelente	Não
7	Meia idade	Baixa	Sim	Excelente	Sim
8	Jovem	Média	Não	Justo	Não
9	Jovem	Baixa	Sim	Justo	Sim
10	Mais velho	Média	Sim	Justo	Sim
11	Jovem	Média	Sim	Excelente	Sim
12	Meia idade	Média	Não	Excelente	Sim
13	Meia idade	Alta	Sim	Justo	Sim
14	Mais velho	Média	Não	Excelente	Não

Usando o atributo **Classe**:

1ª partição (**Sim**) **D1** tem **9 tuplas**

2ª partição (**Não**) **D2** tem **5 tuplas**

$$Gini (classe) = 1 - \left(\left(\frac{9}{14} \right)^2 + \left(\frac{5}{14} \right)^2 \right) = 0.459$$

Usando o atributo **Renda**:

1ª partição (**Baixa**, **Média**) **D1** tem **10 tuplas**

2ª partição (**Alta**) **D3** tem **4 tuplas**

$$\begin{aligned} Gini (renda: baixa e média)(D) &= \frac{10}{14} Gini (D_1) + \frac{4}{14} Gini (D_2) \\ &= \frac{10}{14} \left(1 - \left(\frac{6}{10} \right)^2 - \left(\frac{4}{10} \right)^2 \right) + \frac{4}{14} \left(1 - \left(\frac{1}{4} \right)^2 - \left(\frac{3}{4} \right)^2 \right) = 0.450 \end{aligned}$$

As medidas do Gini Index das partições restantes são:

$$Gini_{(baixa, alta) e (média)}(D) = 0.315$$

$$Gini_{(média, alta) e (baixa)}(D) = 0.300$$

2.10 Predição de Dados

A predição é utilizada para definir um provável valor para uma ou mais variáveis, os classificadores preditivos geram a probabilidade de uma instância pertencer a uma dada classe, para os quais diferentes limiares podem ser aplicados para gerar diferentes conjuntos de saída (SILVA, 2006).

Para avaliar a qualidade dos modelos, normalmente se utiliza como unidade de medida a porcentagem de registros classificados incorretamente na base de treinamento e na base de teste, através dos seguintes métodos:

2.10.1 Matriz de confusão

Classifica todos os casos do modelo em categorias, determinando se o valor previsto correspondeu ao valor real. Apresenta a quantidade de dados dos conjuntos de treinamento e

teste que foi classificada correta e incorreta pelo modelo. As linhas na matriz representam os valores previstos para o modelo, sendo que as colunas representam os valores reais (HAND e TILL, 2001).

Considerando um modelo classificador de duas classes: Positivos (**P**) e Negativos (**N**), por exemplo, compostos ativos (**P**) e compostos inativos (**N**), as categorias usadas na análise são **Verdadeiros Positivos**, **Falsos Positivos**, **Verdadeiros Negativos** e **Falsos Negativos**. É considerado **Verdadeiro Positivo**, quando a instância é positiva e é classificada como positiva; se é classificada como negativo, conta-se como **Falso Negativo**. Se a instância é negativa e é classificada como negativa, conta-se como **Verdadeiro Negativo**; se é classificada como positiva, é considerada como **Falso Positivo** (HAND e TILL, 2001) (Figura 15, p. 52).

		Valor verdadeiro	
		Positivos	Negativos
Valor predito	Positivos	VP VERDADEIRO POSITIVO	FP FALSO POSITIVO
	Negativos	FN FALSO NEGATIVO	VN VERDADEIRO NEGATIVO

Figura 15. Matriz de confusão.

A partir dos resultados da matriz de confusão podem ser calculadas as seguintes métricas para determinar as características de cada um dos modelos de predição (KOHAVI e PROVOST, 1998; PROVOST e FAWCETT, 2001):

- a) **ACURÁCIA:** proporção de predições corretas, sem levar em consideração o que é positivo e o que é negativo.

$$A = \frac{VP + VN}{P + N}$$

- b) **SENSIBILIDADE:** proporção de verdadeiros positivos: a capacidade do modelo em prever corretamente que um dado é positivo.

$$S = \frac{VP}{(VP + FN)}$$

- c) **ESPECIFICIDADE:** proporção de verdadeiros negativos: a capacidade do modelo em prever corretamente que um dado é negativo.

$$E = \frac{VN}{(VN + FP)}$$

- d) **VERDADEIRO PREDITIVO POSITIVO:** proporção de verdadeiros positivos em relação a todas as previsões positivas.

$$VPP = \frac{VP}{(VP + FP)}$$

- e) **VERDADEIRO PREDITIVO NEGATIVO:** proporção de verdadeiros negativos em relação a todas as previsões negativas.

$$VPN = \frac{VN}{(VN + FN)}$$

2.10.2 Coeficiente de Correlação de Matthews

O coeficiente de correlação de Matthews (MCC, do inglês *Matthews correlation coefficient*) é uma medida de qualidade de duas classificações binárias que pode ser usada para avaliar de modo global o modelo a partir dos resultados obtidos da matriz de confusão. Apresenta um valor entre (-1) e (+1), em que um coeficiente de (+1) representa uma previsão perfeita, (0) representa uma previsão aleatória média, e (-1) indica desacordo total entre previsão e observação (Equação 10):

Equação 10

$$MCC = \frac{VP \times VN - FP \times FN}{\sqrt{(VP + FP)(VP + FN)(VN + FP)(VN + FN)}}$$

Na qual VP = taxa verdadeiro positivo, VN = taxa verdadeiro negativo, FP = taxa de falso positivo e FN = Taxa falso negativo.

2.10.3 Probabilidade combinada entre modelos

O cálculo da probabilidade combinada entre dois modelos tem como objetivo diminuir a quantidade de Falsos Positivos (Equação 11).

Equação 11

$$p = \frac{(VNa \times Pa) + (VNb \times Pb)}{VNa + VNb}$$

Na qual VNa = taxa verdadeiro negativo no modelo a, Pa = probabilidade de compostos positivos no modelo a, VNb = taxa verdadeiro negativo no modelo b, Pb = probabilidade de compostos positivos no modelo b.

2.10.4 Curva ROC

A curva ROC, do inglês *Receiver Operating Characteristic*, é a forma mais eficiente de demonstrar a relação normalmente antagônica entre a sensibilidade e a especificidade. É um gráfico de sensibilidade (ou taxa de verdadeiros positivos) versus taxa de falsos positivos ($1 - \text{especificidade}$), assim é possível verificar a performance de um modelo (VUK e CURK, 2006) (Figura 16, p. 54).

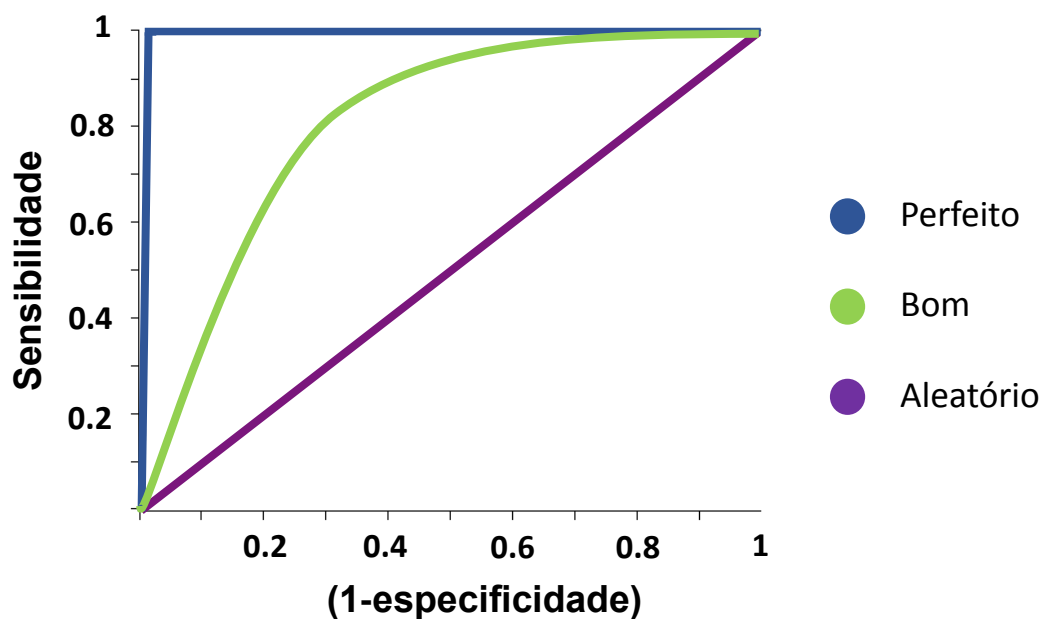


Figura 16. Curva ROC.

A área sob a curva, do inglês *Area Under The Curve* (AUC), é um resumo estatístico útil para a determinação da acurácia do teste. Quando uma variável que está a ser investigada não consegue distinguir entre dois grupos, a área sob a curva é igual a 0,5 e a curva ROC coincide com a diagonal. Quando há uma separação perfeita dos valores entre dois grupos, a área sob a curva é igual a 1, então a curva ROC atingirá o canto superior esquerdo do gráfico (VUK e CURK, 2006).

2.11 *Docking* molecular

Devido seu papel essencial em vias bioquímicas associadas a doenças e disfunções em humanos, as enzimas são alvos biológicos extremamente importantes para o planejamento de novos fármacos (MESTRES, 2005). O conhecimento das estruturas de alvos macromoleculares ou de complexos do tipo ligante-receptor permite a aplicação de estratégias de planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (GUIDO et al., 2008).

O objetivo central da triagem virtual baseada na estrutura do receptor é prever compostos em uma base de dados capazes de interagir com o sítio ligante do alvo-molecular e ordenar estas moléculas de acordo com a sua afinidade pelo sítio receptor, com o intuito de identificar ligantes promissores com potencial atividade farmacológica (CAVASOTTO et al., 2007; HONORIO et al., 2008). A abordagem do *docking* molecular pode ser usada para modelar essa interação através de dois componentes essenciais: o algoritmo de busca e a função de pontuação. O primeiro é responsável por pesquisar diferentes conformações e orientações de ligantes (poses) dentro do sítio ativo da proteína alvo; o último é capaz de estimar as afinidades de ligação das poses geradas, classificando-as e identificando o modo de ligação mais favorável do ligante ao alvo (MCCKONKEY et al., 2002; DU et al., 2016).

Vários fatores podem influenciar os mecanismos de ligação proteína-ligante, incluindo a flexibilidade do sítio de ligação ao ligante ou das regiões ao redor do sítio, a estrutura molecular do ligante e as mudanças nas forças intermoleculares durante o processo de ligação (CHODERA et al., 2013). Os algoritmos randômicos operam realizando mudanças aleatórias, geralmente alterando graus de liberdade (ligações rotacionáveis) de uma molécula, explorando diversas conformações possíveis. Nesta categoria destacam-se os algoritmos genéticos, que podem ser representados pelos programas AutoDock e GOLD (MORRIS et al., 2008; VERDONK et al., 2003).

O software Molegro Virtual Docker é utilizado na predição da interação de ligantes com macromoléculas, utilizando dois algoritmos para realizar a pontuação do complexo: MolDock Scoring Function (MolDock Score) e PLANTS Scoring Function (PLANTS Score) (THOMSEN e CHRISTENSEN, 2006). A função de pontuação usada pela MolDock melhora ainda mais essas funções de pontuação com um novo termo de ligação de hidrogênio e novos esquemas de carga. A energia de pontuação do docking (E_{score}), Escore, é definida pelo somatório dos termos energéticos de interação ligante-proteína (E_{inter}) com energia interna do ligante (E_{intra}).

$$E_{\text{score}} = E_{\text{inter}} + E_{\text{intra}}$$

Para melhorar ainda mais a precisão do encaixe, o Molegro apresenta uma função de pontuação *Rerank score*, que geralmente é melhor do que a função de pontuação na determinação da melhor pose entre várias poses do mesmo ligante, através da combinação ponderada dos termos aplicados pela pontuação MolDock com alguns termos de adição (THOMSEN e CHRISTENSEN, 2006; LASKOWSKI, 2007).

Cada programa de *docking* utiliza um ou mais algoritmos de busca específicos para prever as possíveis conformações de um complexo binário (DIAS e de AZEVEDO Jr, 2008). Na relação ligante-proteína, o algoritmo de busca pesquisa os possíveis modos de ligação permitindo explorar os graus de liberdade translacional, rotacional e conformacional do ligante no sítio receptor da proteína (VERDONK et al., 2003). O software Molegro Virtual Docker utiliza o algoritmo de busca MolDock Optimizer, baseado em algoritmos evolucionários. A nova população obtida após a implementação do algoritmo é comparada à população inicial, sendo descartada a solução que mais se desvia dos parâmetros desejados (THOMSEN e CHRISTENSEN, 2006).

Uma pose é considerada bem sucedida se o desvio médio quadrático (do inglês *Root Mean Square Deviation* - RMSD) entre a pose e o ligante conhecido experimentalmente for inferior a 2,0 Å. Se o protocolo de ancoragem é capaz de produzir uma pose semelhante de um ligante em relação à configuração biológica do mesmo ligante na estrutura cristalina da proteína complexa, então significa que seu encaixe é validado (TAYLOR et al., 2002).

3. OJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Neste trabalho se propõe utilizar, criar e combinar diversas metodologias de triagem virtual: baseada na estrutura do receptor através da ancoragem molecular (*docking*), utilizando descritores moleculares e aprendizado de máquina baseado em banco de dados de produtos naturais e desenvolver um modelo englobando flavonoides cadastrados no nosso banco de dados (*homemade databank*) associado a outros bancos de dados (ChEMBL) contendo compostos com atividade leishmanicida, a fim de prever a atividade dos flavonoides frente a algumas espécies de *Leishmania*.

3.2 Objetivos específicos

- Aumentar a base do banco de dados de flavonoides da família Asteraceae e extrair informações quimiotaxonômicas utilizando aprendizado de máquina (*machine learning*);
- Realizar estudos quimiotaxonômicos com os flavonoides de Asteraceae utilizando descritores moleculares gerados pelo software Dragon 7.0 (KODE, 2016);
- Realizar uma triagem virtual nos bancos de dados de produtos naturais, como flavonoides, em busca de compostos com promissora atividade antiprotozoária, utilizando modelos baseados nos ligantes como também modelos utilizando informações da estrutura alvo (enzimas);
- Construir modelos de predição de moléculas potencialmente ativas contra *Leishmania amazonensis*, *L. donovani*, *L. infantum* e *L. major*, utilizando descritores gerados pelo software VolSurf+ 1.0.7.1 (CRUCIANI et al., 2000);
- Realizar a predição de atividade leishmanicida dos flavonoides do *in-house databank* através dos modelos gerados pelo Knime (BERTHOLD et al., 2007);
- Realizar ancoragem molecular (*docking*) para avaliar as interações entre ligante-proteína utilizando o software Molegro Virtual Docker v. 6.0.1 (MVD) (THOMSEN e CHRISTENSEN, 2006).

REFERÊNCIAS

- ABDOLMALEKI, A.; GHASEMI, J.B.; GHASEMI, F. Computer Aided Drug Design for Multi-Target Drug Design: SAR /QSAR, Molecular Docking and Pharmacophore Methods. **Current Cancer Drug Targets**, v. 18, n. 5, p. 556-575, 2017.
- ADINEHBEIGI, K.; RAZI JALALI, MH.; SHAHRIARI, A.; BAHRAMI, S. *In vitro* antileishmanial activity of fisetin flavonoid via inhibition of glutathione biosynthesis and arginase activity in *Leishmania infantum*. **Pathogens and Global Health**, v. 111, n.4, p. 176-185, 2017.
- ALVAREZ, A.B.; LUQUE, B. Rede Neural de Kohonen e Outras Técnicas para Treinamento Não-Supervisionado, Universidade Estadual de Campinas, 2003.
- ANDERSON, A. C. The process of structure-based drug design. **Chemistry & Biology**, v. 10, p. 787–797, 2003.
- ANDRADE, B. L. A.; ROCHA, D. G. Doenças negligenciadas e bioética: diálogo de um velho problema com uma nova área do conhecimento. **Revista bioética**, v. 23, n. 1, p. 105-113, 2015.
- ANDRICOPULO, A. D. et al. Structure-based drug design strategies in medicinal chemistry. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.9, n.9, p.771-90, 2009.
- ANURAG, K.; BHASKAR, S.; SHAILZA, S. Dataset generated for Dissection of mechanisms of Trypanothione Reductase and Tryparedoxin Peroxidase through dynamic network analysis and simulations in leishmaniasis. **Data in Brief**, v. 15, p. 757–769, 2017.
- ATANASOV, A. G.; WALTENBERGER, B.; PFERSCHY-WENZIG E. M. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. **Biotechnology Advances**, v. 33, p. 582–1614, 2015.
- BARBOZA, G. E.; CANTERO J. J.; NÚÑEZ C.; PACCIARONI A.; ARIZA ESPINAR L. Medicinal plants: A general review and a phytochemical and ethnopharmacological screening of the native Argentine Flora. **Kurtziana**, v. 34, p. 365, 2009.
- BASAK, S.C. Chemobioinformatics: the advancing frontier of computer-aided drug design in the post-genomic ERA. **Current Computer - Aided Drug Design**, v. 8, p. 1-2, 2012.

BERTHOLD, M. R.; CEBRON, N.; DILL, F.; GABRIEL, T. R.; KÖTTER, T.; MEINL, T.; OHL, P.; SIEB, C.; THIELD, K.; WISWEDEL, B. Data analysis, machine learning and applications. PREISACH, C.; BURKHRDT, H.; SCHIMIDT-THIEME, L.; DECKER, R.; Eds. **Springer**: Berlin, p. 319-326, 2007.

BOHM, B.A.; TOD F. STUESSY. Flavonoids of the Sunflower Family (Asteraceae). Wien: **Springer**, 2001.

BRAGA, A.P.; BRAGA, CARVALHO, A.P.L.F; LUDEMIR, T.B. Redes Neurais Artificiais - Teoria e Aplicações. Ed. **LTC**, 2007.

BREIMAN, L. Random forests. **Journal of Machine Learning Research**, v. 45, n. 1, 5-32, 2001.

BURBULIS, I.E.; WINKEL-SHIRLEY, B. Interactions among enzymes of the Arabidopsis flavonoid biosynthetic pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 22, p. 12929-12934, 1999.

CAMACHO, M. D. R.; PHILLIPSON, J. D.; CROFT, S. L.; MARLEY, D.; KIRBY, G. C.; WARHURST, D. C. Assessment of the antiprotozoal activity of *Galphimia glauca* and the isolation of new nor-secofriedelanes and nor-friedelanes. **Journal of Natural Products**, v. 65, p. 1457-1461, 2002.

CAVASOTTO, C. N.; ORRY, A. J. W. Ligand Docking and Structure-based Virtual Screening in Drug Discovery. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 1006-1014, 2007.

CFSPH. Center for Food Security and Public Health. Leishmaniasis (Cutaneous and Visceral). Iowa State of University, College of Veterinary Medicine, **Iowa**, p. 1-18, 2017.

CHAN, K.C.C. Big Data Analytics for Drug Discovery. **Ieee International Conference on Bioinformatics and Biomedicine**, 2013.

CHERKASOV, A.; MURATOV, E.N.; FOURCHES, D.; VARNEK, A.; BASKIN, I.I.; CRONIN, M. et al. QSAR modeling: Where have you been? Where are you going to? **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 12, p. 4977-5010, 2014.

CHODERA, J.D.; MOBLEY, D.L. Entropy-enthalpy compensation: Role and ramifications in biomolecular ligand recognition and design. **Annual Review of Biophysics**, v. 42, p. 121–142, 2013.

CLARE, B.W.; SUPURAN, C.T. A perspective on quantitative structure-activity relationships and carbonic anhydrase inhibitors. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 2, n. 1, p. 113-137, 2006.

CLAVIN, M.; CAZORLA, S.; SPINA, R. et al. Antiprotozoal activity of flavonoids from *Eupatorium arnottianum*. **Journal of Parasitic Disease: Diagnosis and Therapy**, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2016.

COHEN, N.C. Guidebook on molecular modeling in drug design. San Diego: **Academic Press**, 361p, 1996.

CONSONNI, V.; TODESCHINI, R. Methods and Principles of Medicinal Chemistry. In: MANNHOLD, R.; KUBIBYI, H. e TIMMERMAN, H. Handbook of molecular descriptors, **Wiley VCH publishers**, 2000.

COUTINHO, M.A.S.; MUZITANO, M.F.; COSTA, S.S. Flavonóides: potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 241-256, 2009.

CRAWFORD, D.J. Flavonoid chemistry and angiosperm evolution. **The Botanical Review**, v. 44, p. 431–456, 1978.

CRIVORI, P.; POGGESI, I. Computational approaches for predicting CYP-related metabolism properties in the screening of new drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 7, p. 795–808, 2006.

CRUCIANI, G., CRIVORI, P., CARRUPT, P. A., TESTA, B. Molecular fields in quantitative structure-permeation relationships: the Volsurf approach. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 503, p. 17-30, 2000.

DA SILVA, I.N., SPATTI D., E FLAUZINO, R. Redes neurais artificiais para engenharia e ciências aplicadas: curso prático, **Artliber Editora Ltda**, São Paulo, SP, Brasil, 2010.

DEARDEN, J.C. Whither QSAR? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 2, p. 82-83, 2017.

DEWIK, P.M. Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. 2 ed., Chichester, **John Wiley & Sons**, 2009.

DIAS, R.; DE AZEVEDO, Jr; WALTER, F. Molecular docking algorithms. **Current Drug Targets**, v. 9, n. 12, p. 1040-1047, 2008.

DINIZ, F.A.; NETO, F.M.M.; JÚNIOR, F.C.L.F; LAYSA, M.O.F. RedFace: um sistema de reconhecimento facial baseado em técnicas de análise de componentes principais e autofaces: comparação com diferentes classificadores. **Revista Brasileira de Computação Aplicada**, v. 5, n. 1, p. 42-54, 2013.

DU, X.; LI, Y.; XIA, Y.L., et al. Insights into protein-ligand interactions: mechanisms, models, and methods. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, p. 144, 2016.

DU, X.; LI, Y.; XIA, Y.L., et al. Insights into protein-ligand interactions: mechanisms, models, and methods. **International Journal of Molecular Sciences**, 17, 144, 2016.

ECKERT, H.; VOGT, I.; BAJORATH, J. Mapping algorithms for molecular similarity analysis and ligand-based virtual screening: design of DynaMAD and comparison with MAD and DMC. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 46, p. 1623–1634, 2006.

EMERENCIANO V.P.; FERREIRA, M.J.P.; BRANCO, M.D.; DUBOIS, J.E. The applications of Bayes theorem in natural products as a guide for skeletons identifications. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 4, p. 83-92, 1998a.

EMERENCIANO V.P.; RODRIGUES, G.V.; ALVARENGA, S.A.V.; MACARI, P.A.T.; KAPLAN M.A.C. Um método para união de vários marcadores quimiotaxonômicos. **Química Nova**, v. 21, p. 125-129, 1998b.

ENYEDY, I.J. & EGAN, W.J. Can we use docking and scoring for hit-to-lead optimization? **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 22, p. 161-168, 2008.

EQUIPE MÉDICA DO MSF. O assunto é doenças negligenciadas. 2012. Disponível em: <<http://www.msf.org.br/noticias/o-assunto-e-doencas-negligenciadas>>. Acesso em: 20 de Out de 2017.

FAUSETT, L. Fundamentals of Neural Networks – Architectures, Algorithms, and Applications. New Jersey: **Prentice Hall**, 1994.

FIOCRUZ. Doenças Negligenciadas. 2013. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>>. Acesso em: 21 de Out de 2017.

FIOCRUZ. As Leishmanioses. 1997. Disponível em: <http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html/ciclo_biol_gico.htm>. Acesso em: 30 de Out de 2017.

FUNK, V. A.; BAYER, R. J.; KEELEY, S.; CHAN, R.; WATSON, L.; GEMEINHOLZER, B.; SCHILLING, E.; PANERO, J. L.; BALDWIN, B. G.; GARCIA-JACAS, N. T.; SUSANNA, A., & JANSEN, R. K. Everywhere but Antarctica: Using a supertree to understand the diversity and distribution of the Compositae. **Biologiske Skrifter**, v. 55, p. 343-374, 2005.

FUNK, V. A.; SUSANNA, A.; STUESSY, T. F. & ROBINSON, H. Classification of Compositae. 171-189. In: FUNK, V.A.; SUSANNA A.; STUESSY, T.F. & BAYER, R.J. (Eds.). Systematics, Evolution, and Biogeography of Compositae. Vienna, Austria: **International Association for Plant Taxonomy**, 2009.

GASTEIGER, J. Handbook of Chemoinformatics: From Data to Knowledge in 4 Volumes, 2008.

GRAEL, C. F.; ALBUQUERQUE, S.; LOPES, J. L. Chemical constituents of *Lychnophora pohl* and trypanocidal activity of crude plant extracts and of isolated compounds. **Fitoterapia** v. 76, p. 73-82, 2005.

GUIDO, R. V. C. et al. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, n.1, p. 37-46, 2008.

GUNDAMPATI, R.K.; SAHU, S.; SHUKLA, A. et al. Tryparedoxin peroxidase of *Leishmania braziliensis*: homology modeling and inhibitory effects of flavonoids for anti-leishmanial activity. **Bioinformation**, v. 10, n. 6, p. 353-357, 2014.

HAND, D. J. & TILL, R. J. A simple generalization of the area under the roc curve to multiple class classification problem. **Machine Learning**, v. 45, n. 2, p. 171-186, 2001.

HANSCH, C.; MCLARIN, J.; KLEIN, T.; LANGRIDGE, R. A quantitative structure-activity relationship and molecular graphics study of carbonic anhydrase inhibitors. **Molecular Pharmacology**, v. 27, p. 493-498, 1985.

HARBONE, J.B. Ecological Biochemistry. 3re. London: **Academic Press**, 1988.

HONORIO, K. M.; MONTANARI, C. A.; ANDRICOPULO, A. D. Advances and applications of structure-based approaches in drug Discovery; TAFT, C. A.; SILVA, C. H. T. P. Research Signpost: **Kerala**, 2008.

JANSEN, R. K., AND J. D. PALMER. A chloroplast DNA inversion marks an ancient evolutionary split in the sunflower family (Asteraceae). **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 84, p. 5818–5822, 1987.

JEFFREY, C. Compositae: Introduction with keys to tribes. In: KADEREIT, J.W. & JEFFREY, C. (Eds.). The families and genera of vascular plants, Vol. VIII. Flowering plants: Eudicots: Asterales. Berlin: **Springer**, p. 61-77, 2006.

JORDÃO, C. O.; VICHNEWSKI, W.; DE SOUZA, G. E. P.; ALBUQUERQUE, S.; LOPES, J. L. C. Trypanocidal activity of chemical constituents of *Lychnophora salicifolia* Mart. **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 332-334, 2004.

KAPETANOVIC, I. M. Computer-aided drug discovery and development (CADDD): in silico chemico-biological approach. **Chemico-Biological Interactions**, v. 171, n. 2, p. 165-176, 2008.

KOHAVI, R.; PROVOST, F. Glossary of terms. **Machine Learning**, v. 30, p. 271–274, 1998.

KOHONEN, T. Self-Organization and Associative Memory. 3a. ed. Nova York, USA: **Spring-Verlag**, 1989.

KODE, S.R.L. Dragon (Software for Molecular Descriptor Calculation) version 7.0, 2016, Disponível em: <<http://chm.kode-solutions.net>>. Acesso em 24 de Jan de 2018.

LASKOWSKI, R. A. et al. Molegro virtual docker MVD, user manual. Molegro Aps, **Denmark**, v. 10, 2007.

LEACH, A.R. In *Molecular Modeling: Principles and Applications*, 2 ed. England: **Prentice Hall**, 26-558, 2001.

LEWIN, G.; COJEAN, S.; GUPTAC, S.; VERMA, A.; PURI, S.K.; LOISEAU, P.M. *In vitro* antileishmanial properties of new flavonoids against *Leishmania donovani*. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v. 1, p. 168–171, 2011.

LIN, Y.C.; WANG, C.C.; CHEN, I.S.; JHENG, J.L.; LI, J.H.; TUNG, C.W. TIPdb: a database of anticancer, antiplatelet, and antituberculosis phytochemicals from indigenous plants in Taiwan. **Scientific World Journal**, p. 1-4, 2013.

LINDOSO, J. A.; LINDOSO, A. A. Neglected tropical diseases in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.51, p. 247-253, 2009.

LIVINGSTONE D. *Data Analysis for Chemists*. New York: **Oxford Science Publications**, 1995.

LORENZETT, C. D. C. & TELÖCKEN, A. V. Estudo Comparativo entre os algoritmos de Mineração de Dados Random Forest e J48 na tomada de Decisão. **Simpósio de Pesquisa e Desenvolvimento em Computação**, v. 2, n. 1, 2016.

MAEDA, M.H.; KONDO K. Three-dimensional structure database of natural metabolites (3DMET): a novel database of curated 3D structures. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, p. 527–533, 2013.

MAMADALIEVA, N. Z.; HERRMANN, F.; EL-READI, M. Z. et al. Flavonoids in *Scutellaria immaculata* and *S. ramosissima* (Lamiaceae) and their biological activity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 63, n. 10, p. 1346–1357, 2011.

MARÍN, C.; BOUTALEB-CHARKI, S.; DÍAZ, J.G. et al. Antileishmaniasis activity of flavonoids from *Consolida oliveriana*. **Journal of Natural Products**, v. 72, n. 6, p. 1069–1074, 2009.

MARTENS, S.; MITHOFER, A. Flavones and flavone synthases. **Phytochemistry**, v. 66, p. 2399-2407, 2005.

MARTINS, A. C. V.; LIMA NETO, P.; SILVA, M. G. DE V.; FREIRE, V. N. Estudo *in silico* de potenciais compostos anticâncer derivados de biflorina. 37a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Natal, 2014.

KODE, A; CONSONNI, V.; PAVAN, M., TODESCHINI, R. Dragon Software: An Easy Approach to Molecular Descriptor Calculations. **MATCH Communications in Mathematical and in Computer Chemistry**, v. 56, p. 237-248, 2006.

MCCONKEY, B.J.; SOBOLEV, V.; EDELMAN, M. The performance of current methods in ligand-protein docking. **Current Science**, v. 83, p. 845–855, 2002.

MESTRES, J. Representativity of target families in the Protein Data Bank: impact for family-directed structure-based drug discovery. **Drug Discovery**, v.10, n. 23-4, p. 1629-37, 2005.

MIOSIC, S.; KNOP, K.; HÖLSCHER, D. et al. 4-Deoxyaurone formation in *Bidens ferulifolia* (Jacq.) DC. **PLoS One**, v. 8, e61766, 2013.

MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 134-138, 2000.

MORRIS, G. M.; HUEY, R.; OLSON, A. Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. **Current Protocols in Bioinformatics**, v. 24, n.1, 2008.

MOTA, K.S.; DIAS, G.E.; PINTO, M.E.; LUIZ-FERREIRA, A.; SOUZA-BRITO, A.R.; HIRUMA-LIMA, C.A. et al. Flavonoids with Gastroprotective Activity. **Molecules**, v. 14, p. 979–1012, 2009.

MUEGGE, I. Synergies of virtual screening approaches. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 8, p. 927–933, 2008.

NAKAMURA, K.; SHIMURA, N.; OTABE, Y.; HIRAI-MORITA, A.; NAKAMURA, Y.; ONO, N.; UL-AMIN, M. A.; KANAYA, S. KNApSACk-3D: a three-dimensional structure database of plant metabolites. **Plant Cell Physiology**, v. 54, n. 2, e. 4, 2013.

NETO, C.D.G. Potencial de técnicas de mineração de dados para o mapeamento de áreas cafeeiras. INPE, São José dos Campos, 2014.

NETTO, O.P. Um Filtro Interativo Utilizando Árvores de Decisão. Universidade de São Paulo, 2013.

NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.

OLIVEIRA, K.A.M. et al. Atividade antimicrobiana e quantificação de flavonoides e fenóis totais em diferentes extratos de Própolis. **Sêmia**, v. 33, n. 2, p. 211-222, 2012.

OMS. Organização Mundial da Saúde. OMS pede investimentos no combate a doenças tropicais negligenciadas. Agência Brasil. 2015. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/internacional/noticia/2015-02/oms-pede-investimentos-no-combate-doencas-tropicais-negligenciadas>>. Acesso em: 02 de Nov de 2017).

OMS. Organização Mundial da Saúde. Programme for the surveillance and control of leishmaniasis. 2017a. Disponível em: <<http://www.who.int/emc/diseases/leish/index.html>>. Acesso em: 12 de Dez de 2017.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Leishmaniasis, Epidemiological situation. 2017b. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>>. Acesso em: 12 de Dez de 2017.

OOMS, F. Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry. **Current Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 141-158, 2000.

PANERO, J. L.; FREIRE, S. E.; ESPINAR, L. A.; CROZIER, B. S.; BARBOZA, G. E. & CANTERO, J. J. Resolution of deep nodes yields an improved backbone phylogeny and a new basal lineage to study early evolution of Asteraceae. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 80, p. 43-53, 2014.

PHAM, J. S.; DAWSON, K. L.; JACKSON, K. E.; LIM, E. E.; PASAJE, C. F. A.; TURNER, K. E. C.; RALPH, S. A. Aminoacyl-tRNA synthetases as drug targets in eukaryotic parasites. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 4, n. 1, p. 1–13, 2014.

RAVIKUMAR, G.; SHRADDHAH, S.; ANKITA, S.; RAJESH, K.P.; MONIKA, P. Tryparedoxin peroxidase of *Leishmania braziliensis*: homology modelling and inhibitory

effects of flavonoids for anti-leishmanial activity, **Bioinformation**, v. 10, n. 6, p. 353–357, 2014.

REIS, A. C. S. M.; BORGES, D. P. L.; D'Ávila, V. G. F. C.; BARBOSA, M.S., TERNES, Y. M. F.; SANTIAGO, S. B.; SANTOS, R. S. O cenário de políticas públicas do brasil diante do quadro das doenças negligenciadas. saúde & ciência em ação. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 3, n. 1, p. 99-107, 2016.

RIBEIRO, F.F.; JUNIOR, F.J.B.M.; DA SILVA, M.S.; SCOTTI, M.T.; SCOTTI, L. Computational and investigative study of flavonoids against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. **Natural Product Communications**, v. 10, p. 917–920, 2015.

RODRIGUES, R. P.; MANTOANI, S. P.; DE ALMEIDA, J. R.; PINSETTA, F. R.; SEMIGHINI, E. P.; DA SILVA, V. B.; DA SILVA, C. H. P. Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 739-776, 2012.

ROY K.; KAR S.; DAS R.N. QSAR/QSPR Modeling: Introduction. In: A Primer on QSAR/QSPR Modeling. Springer Briefs in Molecular Science. **Springer**, 2015.

ROY K.; DAS R.N. A Review on Principles, Theory and Practices of 2D-QSAR. **Current Drug Metabolism**, v. 15, p. 346-379, 2014.

RUSSELL, S.; NORVIG, P. Artificial Intelligence: A Modern Approach, 2 ed. **Prentice Hall**, 2003.

SALZBERG, S.L. Book Review: C4.5: Programs for Machine Learning Morgan Kaufmann Publishers by J. Ross Quinlan. Inc., 1993. Machine Learning, 1994 Kluwer Academic Publishers, Boston. **Manufactured in The Netherlands**, v. 16, p. 235-240, 1994.

SCHMIDT, T.J.; KHALID, A.S.; ROMANHA, J.A.; ALVES, T.M.A.; BIAVATTI, M.W.; BRUN, R.; DA COSTA, B.F.; DE CASTRO, S.L.; FERREIRA, V.F.; DE LACERDA, V.G.M.; LAGO, J.H.G.; LEON, L.L.; LOPES, N. P.; DAS NEVES, A.C.R.; NIEHUES, M.; OGUNGBE, I.V.; POHLIT, A.M.; SCOTTI, M.T.; SETZER, W.N.; SOEIRO, M.N.C.; STEINDEL, M.; TEMPONE, A.G. The Potential of Secondary Metabolites from Plants as Drugs or Leads Against Protozoan Neglected Diseases - Part II. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 2176-2228, 2012.

SCHNEIDER, G.; DOWNS, G. Machine learning methods in QSAR modelling. **QSAR & Combinatorial Science**, v. 22, n. 5, p. 485-486, 2003.

SCOTTI, L.; ISHIKI, H.; MENDONÇA JÚNIOR, F.J.; DA SILVA, M.S.; SCOTTI, M.T. In-silico analyses of natural products on *Leishmania* enzyme targets. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v.15, p. 253–269, 2015.

SCOTTI, L.; LIMA, E.D.O.; SILVA, M.S.; ISHIKI, H.; LIMA, I.O.; PEREIRA, F.O.; JÚNIOR, F.J.B.M.; SCOTTI, M.T. Docking and PLS Studies on a Set of Thiophenes RNA Polymerase Inhibitors Against *Staphylococcus aureus*. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 64-80, 2013.

SHUKLA, A.K.; SINGH, B.K.; PATRA, S.; DUBEY, V.K. Rational approaches for drug designing against leishmaniasis. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 160, p. 2208, 2010.

SILVA, F. C. Análise ROC, São José dos Campos, 2006.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; de MELLO, J.C.P; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento. Porto Algre, **Editora Artmed**, 2017.

SIMON-HETTICH, B.; ROTHFUSS, A.; STEGER-HARTMANN, T. Use of computer-assisted prediction of toxic effects of chemical substances. **Toxicology**, v. 224, n. 1–2, p. 156–162, 2006.

SÜLSEN, V.P.; LIZARRAGA, E.; MAMADALIEVA, N.Z.; LAGO, J.H.G. Potential of Terpenoids and Flavonoids from Asteraceae as Anti-Inflammatory, Antitumor, and Antiparasitic Agents. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, v. 2017, p. 1-2, 2017.

TALEB-CONTINI, S. H.; SALVADOR, M. J.; BALANCO, J. M.; ALBUQUERQUE, S.; DE OLIVEIRA, D. C. R. Antiprotozoal effect of crude extracts and flavonoids isolated from *Chromolaena hirsuta* (Asteraceae). **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 250-254, 2004.

TASDEMIR, D.; KAISER, M.; BRUN, R.; YARDLEY, V.; SCHMIDT, T.J.; TOSUN, F.; RÜ, P. Antitrypanosomal and antileishmanial activities of Flavonoids and their analogues: *In*

Vitro, *In Vivo*, structure-activity relationship, and quantitative structure-activity relationship studies. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 4, p. 1352–1364, 2006.

TAYLOR, R.; JEWSBURY, P. & ESSEX, J. J. A review of protein-small molecule docking methods. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 16, p. 151, 2002.

THAKUR, C.P.; THAKUR, S.; NARAYAN, S.; SINHA, A. Comparison of treatment regimens of kala-azar based on culture & sensitivity of amastigotes to sodium antimony gluconate. **Indian Journal of Medical Research**, v. 127, n. 6, p. 582-588, 2008.

THOMAS, V.; WANG, Y.; FAN, X. Measuring education inequality – Gini coefficients of education. **The World Bank**, 2001.

THOMSEN, R.; CHRISTENSEN, M. H. Moldock: a new technique for high-accuracy molecular docking. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3315-3321, 2006.

TORRES, F.; QUINTANA, J.; DÍAZ, J.G.; CARMONA, A. J.; ESTÉVEZ, F. Trifolin acetate-induced cell death in human leukemia cells is dependent on caspase-6 and activates the MAPK pathway. **Apoptosis**, v. 13, n. 5, p. 716–728, 2008.

VALLI, M.; DOS SANTOS, R.N.; FIGUEIRA, L.D.; NAKAJIMA, C.H.; CASTRO-GAMBOA, I.; ANDRICOPULO, A.D.; BOLZANI, V.S. Development of a natural products database from the biodiversity of Brazil. **Journal of Natural Products**, v. 76, p. 439–444, 2013.

VAN DE WATERBEEMD, H.; GIFFORD, E. ADMET *in silico* modelling: towards prediction paradise? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 3, p. 192-204, 2003.

VASCONCELOS, R.S.; KOVALESKI, D.F.; TESSER JUNIOR, Z. C. Doenças Negligenciadas: Revisão da Literatura sobre as Intervenções Propostas. **Saúde & Transformação Social**, v. 6, n. 2, p.114-131, 2016.

VARNEK, A. Tutorials in Chemoinformatics. **Editora Hoboken, NJ John Wiley & Sons**, p. 120, 2017.

VERDONK, M. L.; COLE, J. C.; HARTSHORN, M. J.; MULRRAY, C. W.; TAYLOR, R. D. Improved protein–ligand docking using GOLD. **Proteins**, v. 52, p. 609, 2003.

VERLINDE, C. L. et al. Glycolysis as a target for the design of new anti-trypanosome drugs. **Drug Resistance Updates**, v. 4, n.1, p.50-65, 2001.

VUK, M.; CURK, T. ROC curve, lift chart and calibration plot. **Metodoloski zvezki**, v. 3, p. 89–108, 2006.

WONG, I.L.K.; CHAN, K-F.; CHEN, Y-F.; LUN, Z-R.; CHAN, T.H.; CHOW, L.M.C. *In Vitro* and *In Vivo* Efficacy of Novel Flavonoid Dimers against Cutaneous Leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 6, p. 3379-3388, 2014.

Capítulo 2

**Capítulo de livro: Flavonoids From Asteraceae as Multitarget Source of Compounds
Against Protozoal Diseases.**

Capítulo publicado no livro “Multi-Scale Approaches in Drug Discovery” da
editora Elsevier (2017)

Doenças negligenciadas ocorrem por agentes infecciosos ou parasitas e são consideradas endêmicas em populações de países em desenvolvimento, afetando o mundo de forma incisiva. A leishmaniose, a tripanosomíase, a esquistossomose e a malária estão entre as mais negligenciadas. Além disso, o tratamento destas doenças ainda necessita de investimentos em pesquisa e desenvolvimento para serem mais viáveis e efetivos, portanto, a busca de novos medicamentos contra essas doenças é urgentemente necessária. Fontes naturais como plantas, com seus vários metabólitos secundários, podem desempenhar um papel importante.

Vários grupos de pesquisa mostraram que os produtos naturais têm sido uma rica fonte de compostos com atividade antiprotozoária; entre eles destacam-se os flavonoides, amplamente encontrados em espécies da família Asteraceae. Este capítulo apresenta uma publicação no livro *Multi-Scale Approaches in Drug Discovery* (2017) que relata as propriedades farmacológicas e o potencial dos flavonoides de se tornarem candidatos a novos medicamentos com atividade *multitarget* contra agentes causadores de doenças protozoárias.

Flavonoids From Asteraceae as Multitarget Source of Compounds Against Protozoal Diseases

É.B.V.S. Cavalcanti¹, V. de Paulo Emerenciano², L. Scotti¹, M.T. Scotti¹

¹Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil; ²University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

1. INTRODUCTION

Brazil has great social problems due to parasitic infections such as leishmaniasis, trypanosomiasis, schistosomiasis, and malaria, which are among the most neglected despite the social issues arising and also resulting from these diseases. Furthermore, the emergence of drug-resistant strains, in addition to the side effects associated with the use of the current antiparasitic drugs, indicate the urgent need for new and alternative chemotherapies (Lindoso and Lindoso, 2009).

The search for new drugs against these diseases is urgently needed, and natural sources such as plants with its various secondary metabolites may play an important role (Schmidt et al., 2012). Several scientific studies have demonstrated the pharmacological efficiency of flavonoids and other natural products in the treatment of various diseases. In this context, chemical families that can be found in the literature are sesquiterpene lactones with promising antiprotozoal activity, in particular trypanocidal activity (Karioti et al., 2009).

Plants are a valuable source of inspiration for the development of therapeutic agents (Mishra and Tiwari, 2011). It is estimated that the current market of plant-derived drugs handles more than \$20 billion and continues to grow. However, only 10 e 15% of plant species have been exploited for the development of clinically important drugs. Therefore, natural products have been shown to be a promising alternative in treating various diseases (Filho and Yunes, 1998; Montanari and Bolzani, 2001). Studies of rational planning based on these compounds generate results that can feature a pharmacophore providing a prototype of this drug.

The search for new ligands derived from natural products as a base for new antiprotozoal agents is a viable strategy for these products that account for more than 50% of novel ligands, either directly or indirectly (synthetic origin compounds inspired by the natural

product structure) of the medicines approved in the period 1981 e 2014 (Newman and Cragg, 2016).

The data organization, i.e., the structure and the species from which it was extracted, assists in obtaining information more rapidly and with lower cost at all levels in terms of time, materials, equipment and labor. From these databases, one can perform queries, reports, or even use the structures for various theoretical studies, and combine the data with other databases available in the literature (Gasteiger, 2008; Gasteiger and Engel, 2003).

Virtual screening is an increasingly utilized approach with the increasing number of publications and citations (Fig. 1). It is also being used in the pharmaceutical industry, as a consequence of the increased number of databases containing high volumes of structural and biological information of many chemicals/drugs. The virtual screening studies allow to rank or filter a number of databases of compounds using one or more computational procedures, which may be used to prioritize the compounds that should be synthesized or purchased (Gasteiger, 2003; Gasteiger and Engel, 2003).

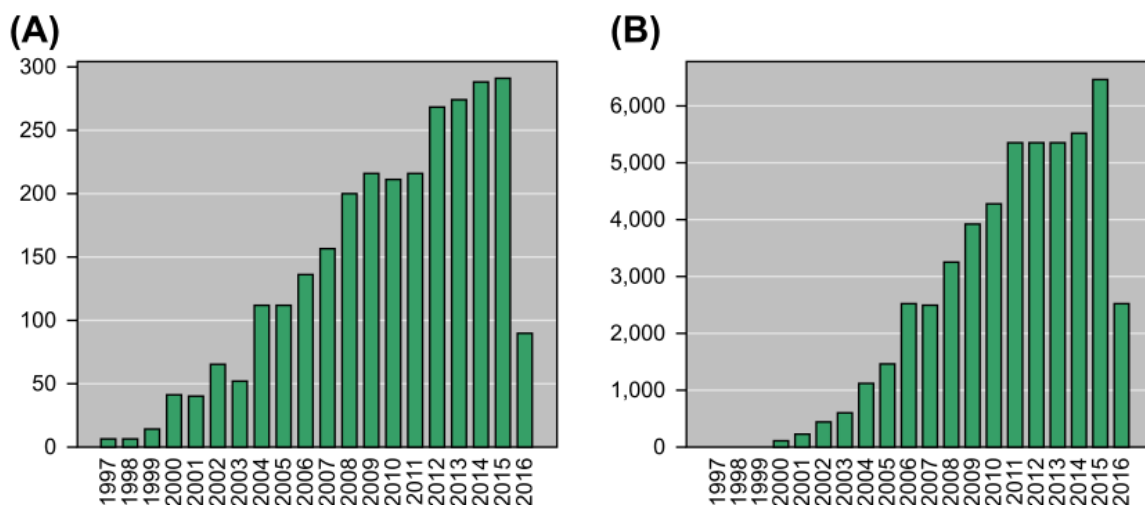


FIGURE 1. Number of publications (A) and citations (B) to the term “virtual screening” in titles. *Web of science*.

The use of complex networks as statistical tools to study the link between drugs and targets is an innovative approach in the field of public health (Sousa and Ruiz, 2015). The results of the botanical occurrence of secondary metabolites organized in a database, and the relationships between chemical structure and antiprotozoan activity of these compounds are of great value to minimize time and financial costs for bioprospecting, particularly, obtaining new drugs and valuating the biodiversity as a source of structural proposals for potential new

ligands against neglected diseases such as leishmaniasis, trypanosomiasis, schistosomiasis, and malaria.

2. NEGLECTED DISEASES CAUSED BY PROTOZOA

There are times when humanity is beset by poverty-related diseases, which proliferate, especially in environments marked by social exclusion (Andrade and Rocha, 2015). More than 1 billion people live with less than US \$2 a day, either in Brazil or other countries in Latin America and the Caribbean, Africa, Asia, and also in the United States and some European countries. They are mainly in the countryside, in urban areas of extreme poverty, and in conflict regions. They suffer all kinds of lack of drinking water, education, sanitation, housing, and access to health treatments and are the main victims of the neglected diseases (Assad, 2010).

Neglected diseases are medical conditions that prevail not only in situations of poverty but also contribute to the maintenance of unequal framework, as they represent a strong barrier to the development of countries (Ministério da Saúde, 2010b). These are treatable and curable diseases that mainly affect people with few financial resources, and rightfully so, do not arouse the interest of the pharmaceutical industry (Equipe Médica do MSF, 2012). The methods of treatment and diagnosis of these diseases are old and inadequate and require investment in research and development to become simpler and more effective (Equipe Médica do MSF, 2012).

Examples of neglected diseases include dengue, American trypanosomiasis (Chagas disease), schistosomiasis, leprosy, leishmaniasis, malaria, and tuberculosis (Ministério da Saúde, 2010b). According to the World Health Organization (WHO), these include other diseases such as trachoma, Buruli ulcer, African trypanosomiasis (sleeping sickness), dracunculiasis, cysticercosis, lymphatic filariasis, onchocerciasis; yaws, geohelminths, hydrophobia (rabies), echinococcosis, and fascioliasis (Andrade and Rocha, 2015).

With 1.5 billion people affected by neglected diseases in a universe of 149 countries, the WHO requested the countries to invest more in combating a number of neglected tropical diseases (Agência Brasil, 2015) that kill about 534,000 people in the world each year (Center for Disease Control and Prevention, 2016).

2.1. Leishmaniasis

Leishmaniasis is an infectious disease prevalent in Europe, Africa, Asia, and the Americas. It is endemic in 88 countries and kills thousands and debilitates millions of people every year (Mello et al., 2014).

Leishmaniasis is caused by more than 20 species of *Leishmania* protozoan and are transmitted to humans by about 30 species of phlebotomus vectors. They are classified into three main manifestations. (1) Visceral leishmaniasis or kala-azar is the most severe form; is systemic; can reach the liver, spleen, and bone marrow; is caused by *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, and *Leishmania chagasi*; and has a high mortality rate if untreated. (2) Cutaneous leishmaniasis is characterized by chronic skin ulcers, develops at the site of the bite of the insect vector, and is caused by *Leishmania mexicana*, *Leishmania major*, and *Leishmania tropica*. Mucocutaneous leishmaniasis is generally caused by *Leishmania braziliensis* and destroys the nasal and oral mucosa (Soares-Bezerra et al., 2004).

Leishmania is a genus of protozoan trypanosome belonging to the family of obligate intracellular parasites of the mononuclear phagocyte system cells, with two main forms: the flagellated promastigote, found in the insect vector of the digestive tract, and the non-flagellated form or amastigotes, observed in the tissues of vertebrate hosts (Ministério da Saúde, 2010b).

The vectors of leishmaniasis are insects called phlebotomine sand flies, belonging to the order Diptera, family Psychodidae, subfamily Phlebotominae, and gender Lutzomyia, popularly known, depending on geographic location, as mosquito palha, tatuquira, birigui, among others. In Brazil, the main species involved in the transmission of the disease are *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lutzomyia whitmani*, *Lutzomyia umbratilis*, *Lutzomyia intermedia*, *Lutzomyia wellcomei*, and *Lutzomyia migonei*. Phlebotomine sand flies measure 2 e 3 mm long and because of their small size are able to pass through the meshes of the nets and screens. They are yellowish or grayish and their wings are open when they are at rest (Ministério da Saúde, 2010a,b). The infected insect releases the promastigote form of the parasite that is inoculated into the vertebrate, engulfed by macrophages, and then, in the raw state amastigote form (Ministério da Saúde, 2016).

The sources of infection of leishmaniasis are mainly wild animals and insect phlebotomine sand flies; however, the host can also be the domestic dog. In cutaneous leishmaniasis, animals that act as reservoirs are wild rodents, anteaters, and sloths. In visceral leishmaniasis, the main source of infection is the hoary fox (Ministério da Saúde, 2010b).

It is estimated that more than 12,000,000 million people are infected worldwide, and Brazil, alongside Bangladesh, India, Ethiopia, Kenya, and Sudan are the most affected, with 2,000,000 new cases, 1,500,000 cases of cutaneous leishmaniasis and 500,000 of visceral leishmaniasis. In Brazil, leishmaniasis is present in 19 states, and more than 90% of human cases of the disease are concentrated in the Northeast; however, there are still important centers in the Midwest, North, and South (Gil et al., 2008).

The treatment of leishmaniasis has been ineffective; it is administered in injectable form, which is painful and leads to many patients abandoning treatment. The drugs used in the treatment have one or more limitations such as high cost, toxicity issues, or resistance of parasites to drugs (Mishra et al., 2009).

The first-line drugs for the treatment of leishmaniasis are: complex ion pentavalent antimony, meglumine antimoniate (Glucantime) and sodium stibogluconate (Pentostam). These compounds were introduced in 1945 and are still effective for some forms of leishmaniasis. However, high doses are required, the drugs have high toxicity, and the patient must be hospitalized for 3 e 4 weeks for parenteral administration (Bastos et al., 2012).

The therapeutic dose and time vary with the forms of the disease and the severity of symptoms. Moreover, these drugs have side effects. Glucantime induces cardiac arrhythmias and is contraindicated in patients taking β -blockers and antiarrhythmic drugs with renal or hepatic failure and in pregnant women in the first two trimesters of pregnancy, which advocates the importance of the correct assessment of the conditions, generally before starting the treatment (Martins and Lima, 2013). The intralesional injection of sodium stibogluconate is very painful and can lead to the formation of hyperpigmented scars (Bastos et al., 2012).

According to Medda et al. (1999), the second possible treatment is the use of pentamidine, paromomycin, miltefosine, and amphotericin B administered parenterally. Amphotericin B formulations show greater efficacy in treating visceral leishmaniasis when associated with lipids; however, the cost becomes unfavorably high when compared with other treatments. Another important strategy is the use of cryotherapy, which has the advantages of good tolerability and low cost. Studies have shown that its effectiveness is greatly enhanced when combined with antimony therapy (Asilian et al., 2004; Salmanpour et al., 2006).

Recent studies have also investigated the efficacy of photodynamic therapy as an alternative therapy that involves intravenous administration of a photosensitizer, which binds to low-density lipoproteins in the bloodstream (Bastos et al., 2012). Since malignant cells have a higher quantity of low-density lipoproteins, the photosensitizer is concentrated in these

tissues and then activated by light at a certain wavelength, selectively, destroying the infected cells (Bastos et al., 2012). Some photosensitizers are derived from porphyrins, and their antiparasite effects are probably due to the killing of infected host cells, not by killing the parasite.

The investigation of a small series of cationic photosensitizers suggests that it may be possible to photodynamically inactivate macrophages infected with *Leishmania* promastigotes. Thus, further studies are being developed to identify the structure of these substances by high activity and selectivity against *Leishmania* (Bastos et al., 2012).

One of the features in the process of drug development is target identification in a biological pathway. In theory, during the identification of a target in a pathogen, it is important that the putative target be either absent in the host or substantially different from the homologous host, so that it can be exploited as a drug target. Second, the target selected should be absolutely necessary for the survival of the pathogen. It is also important to consider the stage of the life cycle of the pathogen in which the target gene is expressed. It is crucial to look at the biochemical properties of the protein; it should have a small molecule binding pocket, so that specific inhibitors can be designed, and if the target protein is an enzyme, its inhibition should lead to loss in cell viability (Chawla and Madhubala, 2010).

Some metabolic pathways are essential for the life of the parasite, and these reactions usually involve extremely complex chemical mechanisms. A very large number of reactions are efficiently catalyzed by specific enzymes. Research toward the discovery of new anti-*Leishmania* drugs involves the search for new biochemical targets related to the mechanism of defense; metabolism of RNA, DNA, glucose, sterols, fatty acids, purine pathway, and nucleotides; or any biochemical route of the parasite that can be attacked by the drug and is safe for the host (Scotti et al., 2015). Natural products have been a rich source of compounds with antileishmanial activity (Williams et al., 2003). Some of the main enzymatic targets studied in the development of new drugs for the treatment of leishmaniasis, using natural products as inhibitors are as follows.

2.1.1. Adenine Phosphoribosyltransferase (ID PDB 1QB7)

This enzyme is found exclusively in *Leishmania* parasites (6-aminopurine metabolism), playing a paramount role in purine metabolism in this genus by transforming 6-aminopurines into 6-oxypurines (Barros-Alvarez et al., 2014; Boitz et al., 2012; Boitz and Ullman, 2013).

2.1.2. *N-myristoyltransferase (ID PDB 2WUU)*

N-myristoyltransferase (NMT) is a ubiquitous eukaryotic enzyme responsible for co- and posttranslational attachment of myristate (14:0) to an N-terminal glycine of substrate proteins, via an amide bond, and essential for viability in protozoan parasites with functions in multiple cellular processes. Protein N-myristoylation is important for targeting proteins to membrane sites; the enzyme catalyzes the attachment of the myristate to the amino-terminal glycine residue (Brannigan et al., 2010; Goldston et al., 2014). NMTs have been well characterized in a range of eukaryotes, being a suitable, potential, and a valid target for antifungal, anti-*Leishmania*, and antimalaria drug development (Tate et al., 2014; Rackham et al., 2014; Wright et al., 2014; Goncalves et al., 2012).

2.1.3. *Dihydroorotate Dehydrogenase (ID PDB 3C61)*

Pyrimidine nucleotides are essential for all forms of life; they serve as RNA and DNA precursors, in signaling, in cell membrane assembly, and in phospholipid, complex lipid, and glycoconjugate biosynthesis. Their biosynthetic pathway involves six enzymatic steps leading to the synthesis of uridine 5-monophosphate (French et al., 2011). In the same study, various polyphenol ligands, the chalcone crotaorixin, the flavonoid sophoraflavanone G, the lignin aristolignin, the coumarins mammea A/AA and mammea B/BA, and the cannabinoid 4-acetoxy-2-geranyl-5-hydroxy-3-npentylphenol showed promising docking with *L. major* dihydroorotate dehydrogenase (Ogungbe et al., 2014).

2.1.4. *Peptidylprolyl Cis-trans Isomerase (Cyclophilin) (ID PDB 3EOV)*

Three classes of structurally unrelated peptidylprolyl cis/trans isomerases catalyze the otherwise slow interconversion of cis and trans conformations of the peptidyl e prolyl bond: FK506-binding proteins, cyclophilins, and parvulins and catalyze the *cis-trans* isomerization of proline imidic peptide bonds in oligopeptides (Moore and Potter, 2013; Venugopal et al., 2009). Kitamura et al. (2013) studied antioxidant activities of various flavonoids (flavanones, chalcone, and isoflavone) by using recombinant *Escherichia coli* cells.

2.1.5. *Arginase (ID PDB 4ITY)*

Polyamines (PAs) are essential for cell proliferation and trypanothione production, which is involved in the detoxification of reactive oxygen species (Colotti and Ilari, 2011). In *Leishmania*, arginase produces L -ornithine, which is then decarboxylated by ornithine decarboxylase (ODC) to generate putrescine, which continues down the PA synthesis

pathway (Da Silva et al., 2012). Studies of mutant *L. mexicana* and *L. major* parasites (lacking arginase) confirmed that the pathway is essential for parasite viability and infectivity (Da Silva et al., 2012; Iniesta et al., 2001).

2.1.6. Phosphodiesterase B1

It catalyzes cAMP hydrolysis to AMP, allowing AMP recycling for use in its several biochemical pathways. A study by Ogungbe et al. (2014) also found *L. major* phosphodiesterase B (LmajPDEB1) inhibitors. The best compounds were four stilbenoids (which also demonstrated anti-*Plasmodium* activity), and the antiplasmodial flavonoid artonin F (Namdaung et al., 2006).

2.1.7. Pteridine Reductase 1

Enzymes involved in the provision and use of reduced folate such as dihydrofolate reductase (DHFR), and thymidylate synthase (TS) are valued drug targets for the treating cancer, bacterial infections, and parasites such as malaria (Ogungbe et al., 2014). DHFR catalyzes a two-step reduction of folate to tetrahydrofolate, which is transformed to N5,N10-methylene tetrahydrofolate, and is used by TS in the conversion of 2'-deoxyuridine-5'-mono-phosphate to 2'-deoxythymidine-5'-monophosphate. Inhibition of DHFR or TS impairs DNA replication, and generally results in cell death. In the docking study conducted by Ogungbe et al. (2014), numerous coumarins, flavonoids, isoflavonoids, and lignans docked selectively to *L. major* DHFR1 (Cavazzuti et al., 2008).

2.2. American Trypanosomiasis

Known as Chagas disease, American trypanosomiasis is a parasitic infection caused by *Trypanosoma cruzi*, a protozoan whose life cycle includes the obligatory passage through various mammalian hosts, which are infected by an insect vector: the barber. This disease can also be considered a result of anthroponosis changes produced by human beings in environmental and economic inequalities (Fundação Osvaldo Cruz, 2008).

In Brazil, Chagas disease is a highly prevalent endemic disease in Mexico, Central America and South America. It is estimated that the number of infected people is 16 e 18 million, with over 100 million considered at risk of infection (Tasdemir et al., 2006). Although Brazil has drastically reduced the numbers of infections due to Chagas disease in recent decades, between 150 and 200 new cases are still reported annually. According to the

Surveillance Secretariat of Health of the Ministry of Health, the disease is controlled in the South, Southeast, and Midwest, and there are rare cases in the Northeast (Fiocruz, 2012).

T. cruzi is a flagellated protozoan of the order Kinetoplastida, family trypanosomes, characterized by the existence of a single flagellum and kinetoplast, an organelle containing DNA and located in mitochondria. This protozoa can be transmitted to humans in the following ways: vector (classical), transfusion (reduced due to the sanitary control of hemoderivatives and hemocomponents), congenital (transplacental), accidental (accidents in laboratories), oral (contaminated food), and transplants. In the barber vector transmission, the insect bites, ingests blood, its infected feces are deposited near the bite wound. Scratching the site causes the *T. cruzi* trypomastigotes in the feces to enter the host through the wound. Historically, this type of transmission has been the main cause of Chagas disease in Brazil (Anvisa, 2008).

There are two phases of the disease: the acute stage that appears soon after infection and the chronic stage that appears after a silent and asymptomatic period that can last 10 e 20 years (Correa et al., 2010). The incubation period of Chagas disease varies according to the path of transmission, with 5 e 15 days in the vector, 30 e 40 days in blood transfusion, from the fourth to the ninth month of pregnancy in the placenta, and about 7 e 22 days oral route. The clinical condition is characterized by prolonged fever, headache, swelling of the face or limbs, spots on the skin, enlarged liver or spleen, and acute heart disease, among others (Anvisa, 2008).

The chronic phase is characterized by progressive inflammation of the heart muscle (myocarditis chagastica), which produces destruction of cardiac fibers and fibrosis in multiple areas of the myocardium (Correa et al., 2010). Confirmation of the disease is made by parasitological examination and serological tests as per medical advice (Anvisa, 2008). For the treatment of Chagas disease two drugs are used in clinical practice: nifurtimox nitrofurantoin (Lampit/Bayer 2502), 1,1-dioxide tetrahydro-3-methyl-4 [(5-nitrofurfurilideno) amino]-2H-1,4-triazine, and benznidazole (N-benzyl-2- nitro-1-imidazolacetamide, a nitroimidazole derivative). The first is no longer used in Brazil due to its significant toxic effects, and benznidazole has been used to date, but several authors also point out significant toxicity (Castro, 2000; Castro et al., 2006).

Because of the low tolerability and limited accessibility of current chemotherapeutic regimens for all the neglected parasitic diseases mentioned above, it is necessary to continue the search for adequate therapeutics (Setzer, 2013).

For diseases caused by trypanosomatids, such as Chagas disease, African sleeping sickness, and leishmaniasis, exploration of the PA enzyme pathway has been important in drug development (Colotti and Ilari, 2011). PAs are valuable targets for antiparasitic chemotherapy because they play an essential role in the proliferation, differentiation, synthesis of macromolecules and the antioxidant mechanism (Birkholtz et al., 2011; Colotti and Ilari, 2011).

The process of interaction of *T. cruzi* with the host cell involves some important molecules such as Tc85, *trans*-sialidase (TS), and cruzipain (Ouaissi et al., 1986; Alves et al., 1986), which can bind to different components of the host cell, such as cytokeratin 18 (Magdesian et al., 2001), and extracellular matrix components such as fibronectin (Ouaissi et al., 1986) and laminin (Giordano et al., 1994).

2.2.1. Tc85

It is an 85-kDa surface glycoprotein belonging to the superfamily gene gp85/TS specific to trypomastigote stage *T. cruzi* (Abuin et al., 1996).

2.2.2. Trans-sialidase

T. cruzi possesses a membrane-anchored TS enzyme that transfers sialic acids from the host cell surface to the parasitic cell surface, allowing *T. cruzi* to effectively evade the host's immune system. This enzyme has no analogous human counterpart and thus has become an interesting drug target to combat the parasite (Miller and Roitberg, 2013).

2.2.3. Cruzipain

Another important *T. cruzi* molecule for the invasion process is cruzipain, an important cysteine proteinase that is able to activate the release of calcium from intracellular stores (de Souza et al., 2010).

The different developmental stages and changing biochemical interactions between the parasite and the vertebrate host during the life cycle of *T. cruzi* render the development of new drugs more difficult (de Souza, 2002). The availability of genomics (El-Sayed et al., 2005) and proteomics data (Atwood et al., 2005) from the parasite has set high hopes for the identification of new drug targets. Lipid and energy metabolism of the parasite have received considerable attention as potential drug targets in *T. cruzi*.

2.2.4. Lipid Metabolism

Lipids have essential roles in biological membranes and are sources of stored energy. They also perform several other functions, such as being cofactors for enzymes, acting as hormones, being intra- and extracellular signal messengers, and being involved in protein anchorage to membranes and transporters. Two enzymes from this pathway are *isopentenyl diphosphate isomerase* and *phophomevalonate kinase*, both of which are analogous to the corresponding human proteins (Alves-Ferreira, unpublished observations).

The steroid metabolism in trypanosomatids was initially studied through the localization of intermediate metabolites using isotopic localize and inhibitors for several yeast enzymes (Roberts et al., 2003). The presence of variants with substitutions on carbon-24 and the therapeutic effects of azasterols on the parasites clearly show the importance of the sterol-24-methyltransferase enzyme in the biosynthesis, besides the overall importance of the ergosteroids in the biology of the parasites. The enzyme sterol-24-methyltransferase has been described in several species of *Leishmania*, in *T. cruzi*, and in *Trypanosoma brucei* (Magaraci et al., 2003; Pourshafie et al., 2004; Jimenez-Jimenez et al., 2006). The exact intracellular localization of the enzyme in *T. cruzi* is still unclear and was proposed to be associated with the glycosome as well as the cytoplasm. In analyses using AnEnPi, three homologous gene copies were identified that encoded this enzyme in *T. cruzi*, corroborating the previous description of this enzyme and its indication as a possible new therapeutic target.

2.2.5. The Energy Metabolism

Energy metabolism begins with nutrient uptake. In *T. cruzi*, a single isoform of the hexose transporter THT1 was described and several copies are present in the genome (Bringaud and Baltz, 1993; Tetaud et al., 1994). The transporter in *T. cruzi* has a high affinity for glucose, but can also transport other mono- saccharides, such as D-fructose, which differs from the human transporter GLUT1 (Tetaud et al., 1994; Barrett et al., 1998).

2.2.5.1. Glycolysis

The enzymes of the glycolytic pathway in trypanosomatids are organized in two cellular compartments, while in higher eukaryotes, these enzymes are present in the cytoplasm. In *T. cruzi*, the first enzyme of the pathway, a hexokinase (HK), was described as having different kinetic characteristics than the human enzyme. It did not suffer inhibition by D -glucose-6-phosphate or by other vertebrate HK regulators, such as fructose-1,6-diphosphate, phosphoenolpyruvate, lactate, or citrate, although there is a weak competitive inhibition of ADP with

respect to ATP (Racagni and Machado de Domenech, 1983; Urbina and Crespo, 1984). Additional experiments showed that the enzyme is inhibited in a noncompetitive way by inorganic pyrophosphate (PPi) and does not phosphorylate other sugars, such as fructose, mannose, and galactose (Caceres et al., 2003). This suggests that biphosphonates are possible inhibitors of this *T. cruzi* enzyme. Other reports in this direction showed the potent and selective inhibition of HK and inhibition of the proliferation of the clinically relevant intracellular amastigote form of the parasite, using aromatic arinomethylene biphosphonates, which act as noncompetitive or mixed inhibitors of HK (Hudock et al., 2006; Sanz-Rodriguez et al., 2007).

Cordeiro et al. (2007) showed that the parasite also has a glucokinase with 10 times higher affinity for glucose preferentially in a β -D-glucose isomeric form, while the preferential HK substrate is the α -isomer. Using the AnEnPi tool, in silico annotation of *T. cruzi* predicted proteins indicated the presence of both HK and glucokinase (Alves-Ferreira et al., 2009).

Another point of regulation in the glycolytic pathway of eukaryotes resides in the catalytic step of the phosphofructokinase. This enzyme displays different characteristics in *T. cruzi*, including the fact that the enzyme is not sensitive to typical modulators, such as the activator fructose-6-P and the inhibitors ATP, citrate, and phosphoenolpyruvate (Urbina and Crespo, 1984; Adroher et al., 1990).

The *triose phosphate isomerase* (TIM) is also a central enzyme of the glycolytic pathway that has been studied in *T. cruzi* and in a number of pathogenic protozoa (Pérez-Montfort et al., 1999; Reyes-Vivas et al., 2001; Rodríguez-Romero et al., 2002; Olivares-Illana et al., 2006). Two studies showed the possibility of developing new therapeutic agents against trypanosomes using TIM as a molecular target. The compound 6,6'-bisben-zothiazole-2,2' diamine in the low micromolar range was able to specifically inhibit the TIM of trypanosomatids (Olivares-Illana et al., 2006), while the compound dithiodianiline in nanomolar concentrations was able to completely inhibit the recombinant TIM of *T. cruzi* and was trypanocidal for the epimastigote form of the parasite (Olivares-Illana et al., 2007).

The *phosphoglycerate kinase* (PGK) was described by Concepción et al. (2001) as having two isoforms: one of 56 kDa, which is exclusively glycosomal, and a second of 48 kDa, which is expressed both in the cytoplasm and in glycosomes. In the same study, the authors demonstrated that 20% of total PGK activity is found in glycosomes and 80% in the cytoplasm. The pyruvate kinase in *T. cruzi* was first reported by Juan et al. (1976), and the following studies demonstrated the kinetic details, regulation, and localization of this enzyme

(Cazzulo et al., 1989; Adroher et al., 1990). The enzyme alcohol dehydrogenase (EC 1.1.1.2), which is important in the oxidoreduction of alcohol, can be considered a possible target for therapeutic studies against *T. cruzi* because AnEnPi analysis indicates it as being an analog to the enzyme found in humans (Alves-Ferreira et al., 2009). It was demonstrated that the corresponding enzyme from *Entamoeba histolytica* can be inhibited by cyclopropyl and cyclobutyl carbinols and is considered as a possible new drug target for this parasite as well as for *Giardia lamblia* (Espinosa et al., 2004).

2.2.5.2. The Pentose Phosphate Shunt

The pentose phosphate shunt is the most studied pathway in *T. cruzi*, and the participating enzymes have been well characterized both molecularly and biochemically (Igoillo-Esteve et al., 2007). The enzymes of this pathway were identified as cytoplasmic, but with secondary localization in the glycosome. They play an important role in the generation of NADPH, which is essential in responding to oxidative processes of the host defense system. Maugeri and Cazzulo (2004) showed that under normal conditions 10% of the glucose captured by *T. cruzi* is metabolized in the pentose pathway. All seven enzymes of the pathway are expressed in the four life stages of *T. cruzi* (Maugeri and Cazzulo, 2004), and this pathway can be divided into oxidative and nonoxidative branches.

The oxidative branch is responsible for the production of NADPH and ribose-5-phosphate and is regulated by the ratio of NADP/NADPH through the first enzyme in the process, glucose-6-phosphate dehydrogenase. This enzyme has several copies in the *T. cruzi* genome, while the 6-phosphogluconolactonase, the 6-phosphogluconate dehydrogenase, and the ribose 5-phosphate isomerase are present as only one copy. The latter enzyme is analogous to the human enzyme, which makes it an interesting therapeutic target (Igoillo-Esteve et al., 2007).

The nonoxidative branch complements the pathway, and the enzymes involved are ribulose-5-phosphate epimerase, with two gene copies in *T. cruzi*, and the transaldolase and transketolase, each with one copy per haploid genome (Igoillo-Esteve et al., 2007). One of the copies of ribulose-5-phosphate isomerase presents a C-terminal (PTS1) signal for glycosome targeting, but the cytosol also showed activity (Maugeri and Cazzulo, 2004). A transaldolase is responsible for the transfer of the dihydroxyacetone group from fructose-6-phosphate to erythrose-4-phosphate, leading to the synthesis of sedoheptulose-7-phosphate and glyceraldehyde-3-P. The biochemical characterization of the recombinant enzyme was reported (Igoillo-Esteve et al., 2007). The transketolase of *T. cruzi* contains the PTS1 signal peptide,

which possibly permits its distribution both in the glycosome and in the cytoplasm. The recombinant enzyme is apparently a dimer of 146 kDa (Igoillo-Esteve et al., 2007).

Using the AnEnPi approach, sedoheptulose biphosphatase was identified (EC 3.1.3.37), which performs the addition of H₂O to sedoheptulose 1,7- biphosphate, resulting in sedoheptulose 7-phosphate and phosphate. This enzyme is a possible target for the development of drugs because it is specific to the parasite and is absent in the human host (Alves-Ferreira et al., 2009).

2.2.5.3. *The Krebs Cycle and Oxidative Phosphorylation*

The intermediate energy metabolism that occurs in the mitochondria of *T. cruzi* was studied by several groups, as Cannata and Cazzulo (1984) reviewed the metabolism of carbohydrates and described, in detail, current knowledge of the Krebs cycle, as well as the process of aerobic fermentation in this parasite. Within this context, the main products of this peculiar metabolic pathway would be succinate from the reduction of fumarate coupled with the reduction of oxaloacetate and the generation of L-malate. The intermediary energy metabolism was reviewed by Urbina et al. (1993), including a discussion on the possibility of regulating the activity of the Krebs cycle, according to the action of two glutamate dehydrogenases, one NAD⁺-dependent and the other NADP⁺ dependent, which indicates the use of amino acids as the main energy source for the parasite.

The constitutive expression of the *ATP-dependent phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK, EC 4.1.1.49) was described in all evolutionary forms of *T. cruzi*. The enzyme catalyzes the reaction from phosphoenolpyruvate to oxaloacetate yielding ATP. In vertebrates, this enzyme is involved in glycogenesis, while in *T. cruzi* it appears to be involved in catabolism. Additionally, the inhibition of this enzyme by 3-mercaptopycolinic acid has been described in studies with the purified enzyme and *in vivo* (Urbina et al., 1990). This enzyme was also shown to have a specific requirement for transition metal ions that modulate the reactivity of a single essential thiol group, which differs from the hyperreactive cysteines present in vertebrates or yeast (Jurado et al., 1996). Trapani et al. (2001) elucidated the 3D and dimeric structures of the PEPCK of *T. cruzi*, permitting progress in the study of this enzyme for the development of new therapeutic agents.

Data from *in silico* analysis indicate the presence of all the enzymes involved in the Krebs cycle, corroborating the analyses by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (<http://www.genome.jp/kegg/>), but also indicated a phosphoenolpyruvate carboxykinase (EC 4.1.1.49) specific for *T. cruzi* and absent in humans. Furthermore, the enzyme fumarate

reductase (EC 1.3.99.1) is also specific for *T. cruzi* and fumarate hydratase (EC 4.2.1.2) in the parasite is analogous to the human protein (Alves-Ferreira et al., 2009).

2.2.5.4. *b*-Oxidation

The oxidation of fatty acids is an important source of ATP in many organisms, but this is apparently not the case for most parasites (van Hellemond and Tielens, 2006). Initial analysis of the *T. brucei* genome (Berriman et al., 2005) and also of *T. cruzi* and *Leishmania* identified homologous genes for the four enzymes responsible for β -oxidation of fatty acids, and this pathway probably occurs both in glycosomes and mitochondria (van Hellemond and Tielens, 2006). The oxidation rates, however, seem minimal and oxidation can be for very specific fatty acids only or occurs only under special conditions (Wiemer et al., 1996).

The enzyme pyruvate phosphate dikinase was described in *T. cruzi* epimastigotes with a glycosomal localization. The complete function of this enzyme is not completely understood, but its reaction probably leads to pyruvate production from phosphoenolpyruvate and PPi (Acosta et al., 2004). The authors showed that *palmitoyl-CoA* β -oxidation occurs in glycosomes and suggest that this enzyme could be a link between glycolysis, fatty acid oxidation, and the biosynthetic PPi-producing pathways in this organelle, as well as replacing pyrophosphatase in its classical thermodynamic role and eliminating the toxic PPi (Alves-Ferreira et al., 2009).

2.2.5.5. Use of Amino Acids for Energy Production

T. cruzi epimastigotes metabolize alanine, aspartate, glutamine, glutamate, leucine, isoleucine, and proline (Sylvester and Krassner, 1976). Alanine, aspartate, and glutamate provide the Krebs cycle with intermediates (Silber et al., 2005), while the latter is an important intermediate in proline metabolism, which is an important carbon and energy source for the parasite. The amino group of glutamate can be transferred to pyruvate by both alanine aminotransferase and tyrosine aminotransferase, yielding α -ketoglutarate and alanine (Cazzulo, 1994) or can be deaminated by glutamate dehydrogenase, which is localized in the cytoplasm and mitochondria (Duschak and Cazzulo, 1991).

A detailed computational analysis of the *T. cruzi* metabolic pathways involving amino acid metabolism were described previously, and many instances of analogous enzymes in the parasite, compared to human, were pointed out (Guimarães et al., 2008). Many questions still remain open regarding energy metabolism in *T. cruzi* and our understanding of the

physiological mechanisms involved in the generation of energy in this parasite. Furthermore, the identification of new therapeutic targets needs further work (Alves-Ferreira et al., 2009).

2.2.5.6. The Polyamine Metabolism

Due to the importance of PAs for trypanosomatids, which are highly dependent on spermidine for growth and survival, PA metabolism has been well studied, and several enzymes, such as *arginase*, *ODC*, *S-adenosylmethionine decarboxylase* (AdoMetDC), *spermidine synthase*, *trypanothione synthetase*, and *trypanothione reductase* have been targeted for the development of new drugs (Heby et al., 2007). *T. cruzi* does not contain ODC, an effective target of alpha-difluoromethylornithine for the treatment of sleeping sickness. Instead, the parasite salvages putrescine or spermidine from the host.

Two candidate aminopropyltransferases have been proposed. Although *T. cruzi* maintains an apparently functional copy of the AdoMetDC, known inhibitors of this enzyme do not have much effect on the parasite (Beswick et al., 2006). The traditional cellular redox couple formed by the otherwise ubiquitous glutathione/glutathione reductase couple is replaced in trypanosomatids by the dithiol bis(glutathionyl)spermidine called trypanothione and the flavoenzyme trypanothione reductase. Trypanothione is the reducing agent of thioredoxin and tryparedoxin, which are small dithiol proteins that are reducing agents for the synthesis of deoxyribonucleotides, as well as for the detoxification of hydroperoxides by different peroxidases. The trypanothione reductase is an essential enzyme for the parasite, and its absence in the mammalian host makes it an interesting target for drug development (KrauthSiegel and Inhoff, 2003; Martyn et al., 2007). More detailed analysis of biochemical pathways and increased high-throughput screening activities, using both synthetic compounds and natural products, set high hopes for the development of new drugs against Chagas disease, leishmaniasis, and sleepingsickness. The many ongoing initiatives and the identification of the numerous potential targets bring hope that a breakthrough in the treatment of these parasitic diseases will be shortcoming (Alves-Ferreira et al., 2009).

2.3. Human African Trypanosomiasis

One of the most neglected disease is the sleeping sickness or human African trypanosomiasis (HAT), which is mostly restricted to poor regions in Africa. The disease is caused by *T. brucei* after a host has been bitten by the tsetse fly (Scotti et al., 2016). The main drugs used to treat HAT are pentamidine, melarsoprol, suramin, and eflornithine (Steverding, 2010); these are highly toxic and can cause the emergence of resistant forms of the parasite. Also,

these drugs are not readily available. Therefore, new drugs are needed urgently (Scotti et al., 2016).

Many researchers are investigating new enzyme targets for the parasite, searching for more efficient and selective inhibitors that are capable of causing parasite death with less toxicity to the host, such as trypanothione reductase, farnesyl diphosphate synthase (FPPS), 6-phosphogluconate dehydrogenase, and UDP 4'-galactose epimerase (Scotti et al., 2016).

2.3.1. Trypanothione Reductase

Trypanothione reductase (TR) is essential for parasite survival and is not greatly differentiated between subspecies (Jones et al., 2010; Lu et al., 2013; Zimmermann et al., 2013). The parasite and mammal's glutathione reductase is very similar and protects the parasite from oxidative stress (Patterson et al., 2011; Holloway et al., 2007; Pratt et al., 2014). The parasite's intracellular reduction is maintained by a single thiol antioxidant system. The mammalian reduction of glutathione by glutathione reductase is analogous to trypanothione reduction by TR (Krieger et al., 2000).

2.3.2. Farnesyl Diphosphate Synthase

FPPS is a target enzyme studied in infectious, immunological, and bone diseases, among others (Lai et al., 2014). It catalyzes the condensation of the isoprenoid dimethylallyl diphosphate with isopentyl diphosphate (IPP), generating geranyl diphosphate (GPP). This GPP then condenses another IPP molecule into farnesyl diphosphate (FPP) (Scott et al., 2016). Fosamax, Actonel, Zometa, and Aredia are examples of bisphosphonate compounds that are inhibitors of FPPS. Inhibition of other enzymes responsible for the biosynthesis of isoprenes occurs, such as isopentyl diphosphate isomerase, geranyl diphosphate synthase, geranylgeranyl diphosphate synthase, 1-deoxixilulose-5-phosphate isomerase, and *T. cruzi* HK (Jones et al., 2010). Using quantum chemistry, spectroscopy, and docking studies; Mao et al. (2006) have investigated a series of bisphosphonates, providing structural information about the FPPS e inhibitor complex against *T. brucei*.

2.3.3. N-myristoyltransferase

The enzyme NMT is another interesting enzymatic target because it is related to parasite survival. NMT catalyzes the transfer of the myristate group of myristyl-Co-A to the N-terminal glycine, being a constituent of proteins, and influencing the functioning of cell membranes (Scotti et al., 2016).

2.3.4. Kinases

The kinases represent a set of enzymes, whose dysfunctions are related to various diseases and represent potential targets. Oduor et al. (2011) performed a virtual screening, selecting inhibitors of glycogen synthase kinase, (anti-glycogen synthase kinase-3 TbruGSK-3). Subsequently, they performed docking in human GSK-3 beta enzyme, analyzing and comparing the interactions for greater selectivity. Of the 40 compounds investigated, two showed greater selectivity by ThuGSK-3.

2.3.5. 6-Phosphogluconate Dehydrogenase

Phillips et al. (1998) observed that the enzyme 6-phosphogluconate dehydrogenase from *T. brucei* is only 35% similar to that of other organisms. This makes it extremely favorable as an enzymatic target for structurally selective drug candidates.

2.3.6. Uridine Diphosphate Galactose 4'-Epimerase

The enzyme uridine diphosphate galactose 4'-epimerase (UDP-GalE) is oxidoreductase NAD⁺-dependent, and catalyzes the interconversion of UDP-glucose and UDPgalactose (Shaw et al., 2003; Alphey et al., 2006). Many studies have been performed to elucidate the 3D structure of this enzyme, which is critical to parasite survival and has only 33% similarity with the host. The main difference was noted at the active site of the enzyme; in humans, there is a Gly237 residue, and in *T. brucei*, a Cys266 residue (Shaw et al., 2003; Alphey et al., 2006).

2.4. Schistosomiasis

Schistosoma mansoni is one of the most widespread human parasites in the world, and the occurrence of schistosomiasis is related to the absence or insufficiency of sanitation. It is endemic in the vast expanse of Brazil and is still considered a serious public health problem because it affects millions of people. The WHO estimated that schistosomiasis affects 200 million people and represents a threat to more than 600 million people living in risk areas belonging to 54 countries, where the parasite is endemic (Ministério da Saúde, 2014).

Schistosomiasis is a parasitic infectious disease caused by flatworms of the genus *Schistosoma*, for which humans have as main etiological agents the species *S. mansoni*, *Schistosoma haematobium*, and *Schistosoma japonicum*, all of them belonging to the class of trematodes of the family Schistosomatidae; they are characterized by the existence of separate sexes, with clear sexual dimorphism. They have as intermediate hosts freshwater snails of the

genus *Biomphalaria*, for example, *Biomphalaria glabrata*, which is native to Brazil and has spiral shell and flat shape characteristic of planorbids. The snail measures 3-4 cm in diameter and features a central depression on each side of the shell which is brown (Ministério da Saúde, 2014).

The evolution cycle of this parasite goes through two different stages: the first is the development of the larvae after they penetrate the snail; the second occurs upon leaving the host, and can penetrate humans freely through their skin in the form of cercariae. This penetration occurs in damp places such as streams and ponds. When the parasite takes up residence inside the definitive host, it can be adhered to the liver, gallbladder, or the intestine of humans, causing severe damage, which can evolve from asymptomatic to extremely severe clinical forms and deaths (Ministério da Saúde, 2014).

Schistosomiasis in its various clinical forms is similar to many other diseases. The diagnosis is guided by the patient's history in an endemic area. Confirmation is made by laboratory tests, and additional tests such as stool tests, serologic tests (very useful in areas where disease transmission is low), rectal biopsy, liver biopsy, circulating antigen test for capture ELISA, intradermoreaction, ultrasonography of the abdomen, chest radiography and endoscopy. Treatment consists of a single oral dose of oxamniquine or praziquantel. These drugs are well-tolerated. They exhibit low toxicity, and their efficacy in treatment reaches 80% in adults and 70% in children younger than 15 years. Currently, praziquantel is preferred due to its lower cost (Pordeus et al., 2008).

Only praziquantel is currently available for the treatment and control of schistosomiasis, and the increasing risk of certain strains of schistosomes that are resistant to praziquantel means that the development of new drugs is urgent. With this objective, we have chosen to target the enzymes modifying histones and in particular the histone acetyltransferases and histone deacetylases (HDACs) (Pierce et al., 2011).

2.4.1. Histone-Modifying Enzymes as Drug Targets

Histone-modifying enzymes (HME) include HDAC that have been intensively studied as drug targets, but other classes of enzymes, including histone acetyltransferases, histone methyltransferases, and histone demethylases are increasingly investigated. HME are central actors in the regulation of the epigenetic modification of chromatin, and aberrant epigenetic states often associated with cancer led to interest in HME as targets for therapy. HDACs deacetylate acetylated lysine residues in a variety of proteins, including histones, and also transcription factors and cofactors, and nonnuclear proteins such as tubulin. There has been a

considerable effort to develop HDAC inhibitors (HDACi). Dubois et al. (2009) shown that HDACi such as trichostatin A and valproic acid cause the death of *S. mansoni* larvae and adult worms *in vitro* and that this is probably via the induction of apoptosis in the parasites. Schistosome HDACs, as well as other HME, are therefore promising targets for the development of new drugs (Pierce et al., 2011).

2.4.2. Antioxidant Enzymes

Killing of intramolluscan schistosomes by host hemocytes is mediated by reactive oxygen metabolites. Hence, the defense against oxidative damage is essential for the parasite to survive. In the study by Zelcky and Von Janowsky (2004), expression of three key antioxidant enzymes, superoxide dismutase (EC 1.15.1.1), glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9), and glutathione-S-transferase (EC 2.5.1.18) was determined in *S. mansoni* miracidia, sporocysts, and cercariae. Stage-dependent expression of these enzymes was shown to be regulated at the transcriptional level. Schistosomes express elevated levels of antioxidant enzymes in interaction with hemocytes from susceptible snail hosts in which they survive. On the other hand, hemocytes of resistant snails may interfere with the reactive oxygen detoxification via down-regulation of schistosome antioxidant enzymes, thus shifting the balance toward parasite killing.

2.4.3. Gluconeogenic Enzymes

In the study by Tielens et al. (1991), the activities of glucose-6-phosphatase, fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), PEPCK, and pyruvate carboxylase were determined in homogenates of adult *S. mansoni* worms and compared with the activities in homogenates of rat liver and rat skeletal muscle, tissues with a high and low gluconeogenic capacity, respectively. All four gluconeogenic enzymes were present in *S. mansoni*. Experiments with inhibitors of PEPCK gave no indications that this enzyme was involved in the degradation of glucose. This was confirmed by ¹³C-nuclear magnetic resonance experiments, which indicated that lactate was formed from phosphoenolpyruvate via the actions of pyruvate kinase and lactate dehydrogenase, and that PEPCK did not participate in the formation of lactate. Substrate cycling between fructose-6-dehydrogenase and fructose-1,6-bisphosphate was demonstrated to occur in adult *S. mansoni*. This shows that FBPase participates in the glucose metabolism of this parasite.

2.5. Malaria

Malaria is a disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium*, and it is the most prevalent protozoan disease in the world, putting at risk about 40% of world population (about 2.4 billion people) in more than 100 countries (Gomes et al., 2011). The species associated with human malaria are: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, and *Plasmodium ovale*. In Brazil, autochthonous transmission of *P. ovale* was never recorded, which is restricted to certain regions of Africa (Ministério da Saúde, 2010a). Malaria is widespread in extensive tropical and subtropical regions, afflicting a great part of the population, especially in developing and underdeveloped nations (Gomes et al., 2011).

The epidemiological situation of malaria in Brazil is worrying today. Although declining, the absolute number of cases in 2008 was still more than 300,000 patients across the country. Of these, 99.9% were transmitted in the legal Amazon, and *P. vivax* is the species that causes almost 90% of cases. However, the transmission of *P. falciparum*, known to be responsible for serious and deadly form of the disease, have shown significant reduction in recent years. In addition, the frequency of hospital admissions for malaria in Brazil has also been declining (Ministério da Saúde, 2010a).

Natural malaria transmission occurs through the bite of infected female Anopheles, and the most important species is *Anopheles darlingi* whose preferred breeding grounds are collections of clean, warm, and shaded water, and with low flow, very common in the Brazilian Amazon (Ministério da Saúde, 2010a). Infection begins when the parasites (sporozoites) are inoculated into the skin by the bite of the vector, which will invade liver cells (hepatocytes). In these cells, the sporozoites multiply and give rise to thousands of new parasites (merozoites), breaching the hepatocytes and falling into the bloodstream, which invade the red blood cells, beginning the second phase of the cycle, called blood schizogony. It is in this stage that symptoms of malaria appear in the blood (Ministério da Saúde, 2010a).

The clinical manifestations and laboratory findings are quite variable in severe malaria, showing disorders in different organs and organ systems, affecting the central nervous system, and causing severe anemia, renal failure, pulmonary dysfunction, shock, disseminated intravascular coagulation, hypoglycemia, metabolic acidosis, and hepatic dysfunction (Gomes et al., 2011).

Treatment is based on artemisinin derivatives (artesunate and artemether), which are commonly used substances; the first of these two derivatives is available for intravenous, intramuscular, and rectal use, and the second is available only for intramuscular use. These drugs are extracted from *Artemisia annua* (family Asteraceae), which is native to China, and

they have fast schizontocidal activity, also acting against the gametocytes of *P. vivax* (Gomes et al., 2011).

However, *Plasmodium* has developed resistance to most of the existing drugs, e.g., mefloquine and chloroquine, as well as drug combinations. This is been attributed to the decreased susceptibility of resistance transporters such as PfCRT (chloroquine resistant strains) and PfMDR1 (multidrug resistant strains) (Sen et al., 2007). Therefore, there is a growing need to develop newer drugs and drug combinations to inhibit the growth of protozoa. This requires work on new molecular targets in *Plasmodium* spp., and the design of inhibitors with good parasitocidal activity. In addition, the new drug should be cost-effective to the underprivileged population of the developing world, imposing less financial burden on their governments (Singh and Misra, 2009).

Some studies show that other enzymes may be used as target for treatment of malaria.

2.5.3. Histone Deacetylase Inhibitors as Drugs Against Parasite

The use of HDACi against malaria parasites started with the demonstration of the activity of apicidin (a cyclic tetrapeptide HDACi) in inhibiting growth of *P. falciparum* *in vitro*; it was possible to develop HDACi that are significantly more toxic to the parasite than toward human cells (Andrews et al., 2008; Wheatley et al., 2010).

2.5.4. N-myristoyltransferase (ID PDB 2WUU)

NMTs have been well characterized in a range of eukaryotes, including *P. falciparum*, and human cells. They have been shown to be essential for viability in a number of human pathogens, including and *Plasmodium* spp. (Brannigan et al., 2014), being a suitable, potential, and a valid target for antimalaria drug development (Tate et al., 2014; Rackham et al., 2014; Wright et al., 2014; Goncalves et al., 2012).

2.5.5. Phosphodiesterase B1

A study by Ogungbe et al. (2014) also found phosphodiesterase B inhibitors. The best compounds were four stilbenoids, which also demonstrated anti-*Plasmodium* activity, and the antiplasmodial flavonoid artonin F (Namdaung et al., 2006).

3. FAMILY ASTERACEAE

Asteraceae (Compositae) is one of the largest families of flowering plants in the world (Hattori and Nakajima, 2008). Some 1600 genera and 24,000 species of this family have been

described botanically (Funk et al., 2009), and several revisions regarding its chemistry and biology were published. The two most used are the ratings Bremer and Funk (Bremer, 1996; Funk et al., 2005).

Considered as the family of greatest importance among the phanerogams, representing 10% of the total angiosperm flora (Roque and Bautista, 2008), Asteraceae has a cosmopolitan distribution, being spread across all continents, except Antarctica, but with very wide representation in temperate and semiarid regions of the tropics and subtropics (Roque and Bautista, 2008). The latest classification recognizes 12 subfamilies, and 43 tribes are usually represented by herbaceous plants and small shrubs, rarely by trees (Campos et al., 2016).

The family is very diverse and presents morphology and very complex taxonomy. In 1816, Henry Cassini in his classification system organized the family into 19 tribes, many of which are recognized today. In 1976, the Asteraceae family was divided by Carlquist into two subfamilies: Asteroideae and Cichorioideae, based on morphological studies (Carlquist, 1976). With advances in molecular biology, in the 1980s, molecular studies were carried out in this family, one of the first being reported by Jansen and Palmer (1987), which noted the similarity between the organization of the structure of DNA. In 2005, Funk produced a “supertree” showing the phylogeny of the family Asteraceae, using the most cited studies and unpublished data that were provided by the employees’ authors.

Currently, Asteraceae is divided into 12 subfamilies and 43 tribes, and some of the basal clades supported by molecular data are still poorly characterized from a morphological point of view (Funk et al., 2009).

4. FLAVONOIDS

In *Chemistry of Natural Products*, secondary metabolites are important chemotaxonomic markers, since they have a restricted distribution and specific botanical sources (Geissman and Crout, 1969; Harborne, 1988). Among them, we highlight the flavonoids, which have the necessary requirements to be successfully used in chemotaxonomy because this class presents great structural diversity. Flavonoids can be found in abundance in the family Asteraceae. They are stable, and their chemical structures are relative easy to identify (Stuessy and Bohm, 2001).

Flavonoids are considered one of the largest groups of secondary metabolites of plants and can be found widely in fruits, leaves, teas, and wines. They are important natural pigments in plants, and their main function is to protect these organisms against oxidizing agents (Lopes et al., 2010). Basically, all flavonoids are constituted by three rings, where their

carbons may undergo chemical changes such as hydroxylation, hydrogenation, methylation, and sulfonation, leading to the formation of over 4000 flavonoid compounds, which are grouped into classes (Georgiev et al., 2014). They are recommended in daily human diet and are considered by experts of health as important natural protectors of the body against various adverse effects (Ribeiro et al., 2006).

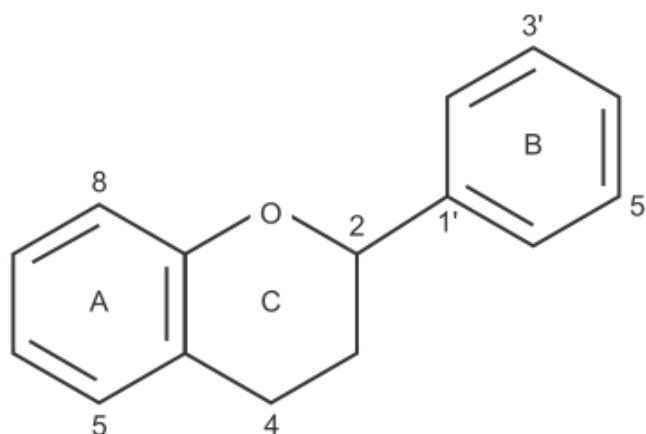


FIGURE 2. Basic flavonoid structure.

Flavonoids contain a basic structure that consists of 15 carbon atoms arranged into three rings (C₆ e C₃ e C₆) and are derived from the shikimate pathway and also via acetate (acetyl coenzyme A). The shikimate pathway affords cinnamic acid and its derivatives (caffeic acid, ferulic, sinapic, etc.) with nine carbon atoms (or C₆C₃) in the form of coenzyme A, and the route involving acetate gives a tricetideo to six carbon atoms. Condensation of these derivatives of cinnamic acid with tricetideo generates a chalcone with 15 carbon atoms, which is the initial precursor of the whole class of flavonoids. From the chalcone, all other flavonoid derivatives are formed (Dewik, 2002).

The chroman system (rings A and C) maintains the second aromatic ring (ring B) on position 2, 3, or 4 (Fig. 2). The various types (or skeletons) of flavonoids differ in the degree of oxidation and substitution pattern of the ring C, while the individual substances within a class differ in the substitution pattern of rings A and B. Among the many types of flavonoids, those of particular interest are flavanones, flavones, flavonol, flavan-3-ols, anthocyanidins, isoflavones, chalcones, dihydrochalcones, and aurones due to the variety of substances and diversification of the substitution pattern such as C and O-methyl, O-C- and glycosyl, and O-C- and prenyl (Emerenciano et al., 2007).

This polyphenol class, since the 1980s, stands out for its pharmacological properties (Rodrigues Da Silva et al., 2015). Flavonoids have potential for the treatment of many serious diseases such as neglected tropical diseases, making up drug candidates with antiprotozoal activity.

Several studies have demonstrated the activity of flavonoids on several species of protozoa. According to the literature, 5,6,7-trihydroxy-4'-methoxy-flavanone (**1**), an isolated derivative from the MeOH extract of *Baccharis retusa* (Asteraceae), showed activity against cutaneous species of *Leishmania* (Grecco et al., 2010). Fisetin (**2**), quercetin (**3**), luteolin (**4**), and 7,8-dihydroxyflavone (**5**) show high activity in *Leishmania* cultures and present low toxicity to mammalian cells (Manjolin et al., 2013). A set of flavonoids kaempferol (**6**), quercetin (**3**), trifolin (**7**), and acetyl hyperoside (quercetin-3-O- β -galactoside acetate, **8**) (Fig. 3A) showed leishmanicidal activity against promastigote as well as amastigote forms of *Leishmania* spp (Marín et al., 2009).

Quercitrin (**9**) was demonstrated to kill intracellular amastigotes of *Leishmania amazonensis* *in vitro* with IC₅₀ values of 1 μ g/mL (Muzitano et al., 2006a) and 8 μ g/mL (18 μ M) (Muzitano et al., 2006b). Therefore, the aglycone quercetin (**3**) as well as quercitrin (**9**) and the quercetin-3-O-arabinorhamnoside (**10**) (Fig. 3B) were tested *in vivo* against *L. amazonensis* in infected BALB/c mice. Intragastric gavage treatment for 30 days with 16 mg flavonoid/kg/day yielded similar efficacy as pentostam (intraperitoneal, 8 mg/kg, twice per week) used as reference drug. Reduction of parasitemia on day 68 ranged from 57% (**9**) up to 76% (**3**) when compared with 62% for pentostam (Muzitano et al., 2009).

Eupafolin (**11**), a 6-methoxyflavone from *Eupatorium perfoliatum* (Asteraceae) was recently shown to possess some antileishmanial (*L. donovani* axenic amastigotes) activity (Maas et al., 2011). Two 6-methoxylated flavonoids, hispidulin (**12**) from *Ambrosia tenuifolia* and santin (**13**) from *Eupatorium buniifolium* (both Asteraceae members growing in Argentina), were found to show *in vitro* activity against *T. cruzi* epimastigotes (IC₅₀ = 47 μ M) and trypomastigotes (IC₅₀ = 62 and 42 μ M, respectively) as well as *L. mexicana* promastigotes (IC₅₀ = 6 and 32 μ M, respectively). The IC₅₀ for cytotoxicity against murine T cells were > 50 μ M in both cases (Sülsen et al., 2007). A flavanone (**14**) (Fig. 3B) isolated from *B. retusa* (Asteraceae) was assayed *in vitro* against promastigotes of various *Leishmania* species (*L. chagasi*, *L. amazonensis*, *L. major*, *L. braziliensis*) and showed IC₅₀ values between 40 and 54 μ g/mL (Grecco et al., 2010).

Besides leishmanicide activity, flavonoids have activity against other types of protozoa as reported in the following studies:

Luteolin (**4**) (Fig. 3A) was active against *T. brucei*, *T. cruzi*, *L. donovani*, and *P. falciparum* with IC_{50} s of 3.8, 17.0, 3.0, and 4.2 $\mu\text{g/mL}$, respectively (Kirmizibekmez et al., 2011). Luteolin (**4**) (Fig. 3A) and apigenin (**15**) along with their 7-O-glucosides (**16** and **17**, respectively), apigenin-4'-O-glucoside (**18**) and rutin (**19**), after isolation from *Achillea millefolium* (Asteraceae), were tested against chloroquine-sensitive (D10) and chloroquine-resistant (W2) *P. falciparum* (Fig. 3C). Luteolin (**4**) was the most active derivative against both strains (IC_{50} = 6.1 and 5.0 $\mu\text{g/mL}$, respectively), apigenin (**15**) being much less active (IC_{50} = 25.4 and 20.2 $\mu\text{g/mL}$). However, apigenin-7-O-glucoside (**17**) was more active than the corresponding luteolin derivative **16** (IC_{50} = 10.1 and 6.1 $\mu\text{g/mL}$ vs. 26.2 and 26.8 $\mu\text{g/mL}$). The compound **19** and the 4'-glucoside of apigenin (**18**) were distinctly less active. Several mono- and dicaffeoylquinic acid esters from the same plant did not show any significant activity (Vitalini et al., 2011).

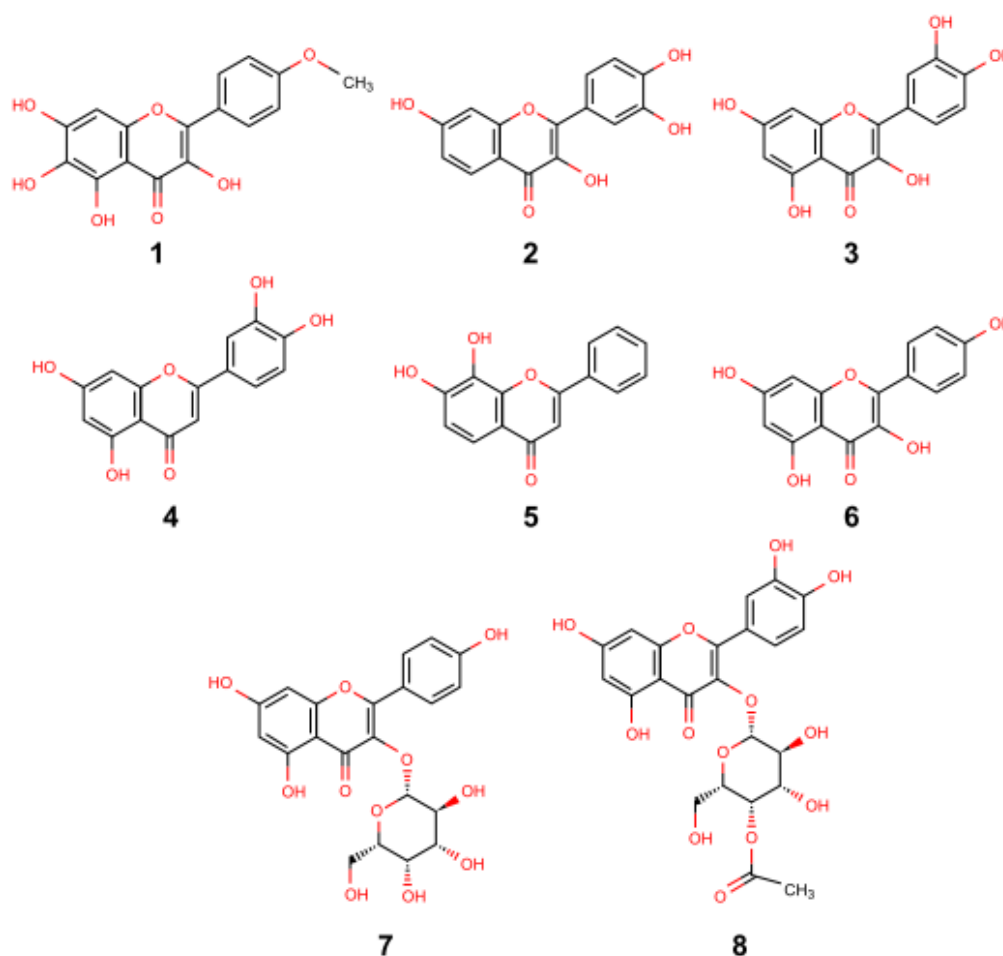


FIGURE 3A. Structures of flavonoids with antileishmanial activity.

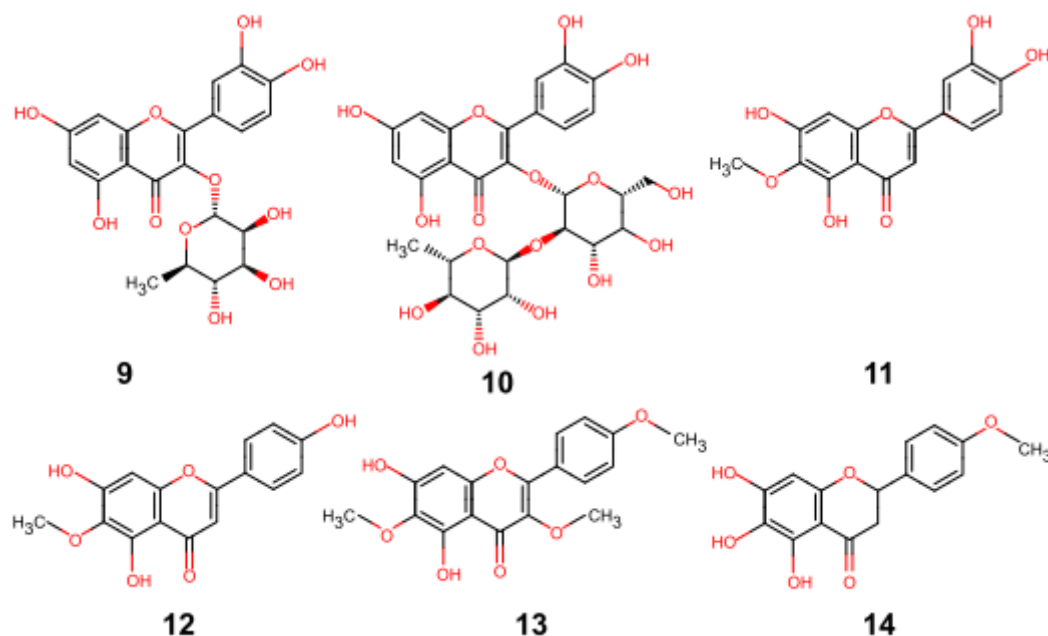


FIGURE 3B. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.

A series of 11 common dietary flavonoids was tested for *in vitro* anti-plasmodial activity against *P. falciparum* strains 3D6 (chloroquine sensitive) and 7G8 (chloroquine resistant). The flavone luteolin (**4**) was the most active compound against both strains with IC_{50} values of 11 and 12 μ M, respectively, followed by its flavonol congener quercetin (**3**; 15 and 14 μ M, respectively). Apigenin (**15**) and acacetin (**20**) (Fig. 3C) were also active against the latter strain with IC_{50} = 14 μ M. It is remarkable that 20 was selectively active against 7G8 and completely inactive (IC_{50} > 100 μ M) against the 3D7 strain while most other compounds affected the two cell lines at similar concentrations (Lehane and Saliba, 2008).

Flavonoids 7-metoxiflavone (**21**) and 3',4',5',5,7-pentametoxiflavone (**22**) (Fig. 3C) have shown inhibitory activity against glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase of *T. cruzi* (Leite et al., 2010), additionally, kaempferol (**6**) promoted the death of adult schistosomes *in vitro* test at a concentration of 100 μ M (Braguine et al., 2012).

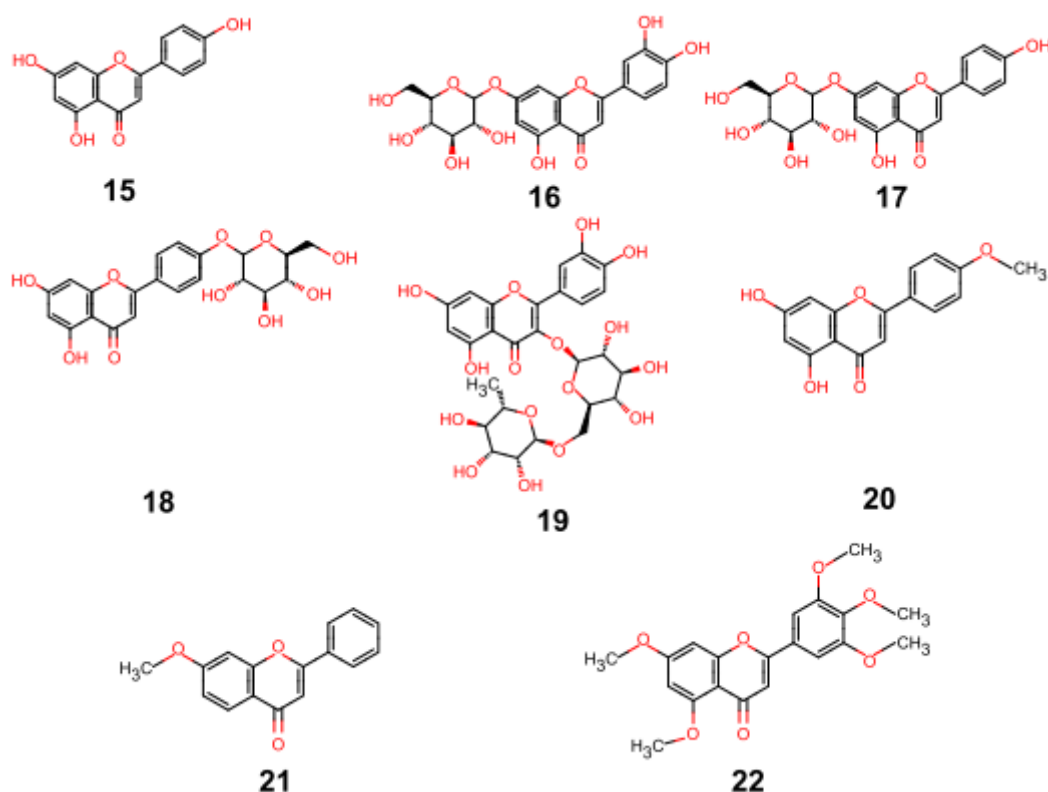


FIGURE 3C. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.

Luteolin (**4**), along with some further flavonoids such as the C-glucosylflavone vicianin-2 (**23**), was also tested for activity against *T. cruzi* trypomastigotes after isolation from *Lychnophora pohlii* (Asteraceae). Compounds **4** and **23** (Fig. 3D) were the only flavonoids from this study for which IC_{50} values could be determined (1325 and 571 μ M, respectively). All other flavonoids did not kill 50% of the parasites at the highest concentration tested (500 μ M) (Graef et al., 2005). Three flavanones (eriodictyol **24** and its 3'-mono- as well as 3',4'-dimethylether, **25** and **26**, respectively), two flavones (luteolin-3'-mono and -7,3'-dimethylether, **27** and **28**), a flavonol (quercetin-7,3'-dimethylether, **29**), and a flavanonol (taxifolin-3'-methylether **30**) (Fig. 3D), isolated from *Lychnophora granmongolense* (Asteraceae) along with some sesquiterpene lactones were tested *in vitro* against *T. cruzi* trypomastigotes. Their activity was very low with IC_{50} ranging from 833 to 2930 μ M (Graef et al., 2000).

Six flavones and flavonols (including **3** and several methyl ethers, **31 a 35**) (Fig. 3E) from *Chromolaena hirsuta* (Asteraceae) were reported to possess *in vitro* antitrypanosomal activity against *T. cruzi* trypomastigotes. However, the reported IC_{50} values ranging between 102 (**32**) and 352 μ g/mL (**33**) were not impressively high. Three of the compounds (**3**, **34**, **35**)

were also reported active against *L. amazonensis* promastigotes, compound **35** being the most active with $IC_{50} = 87.9 \mu\text{g/mL}$ (Taleb-Contini et al., 2004).

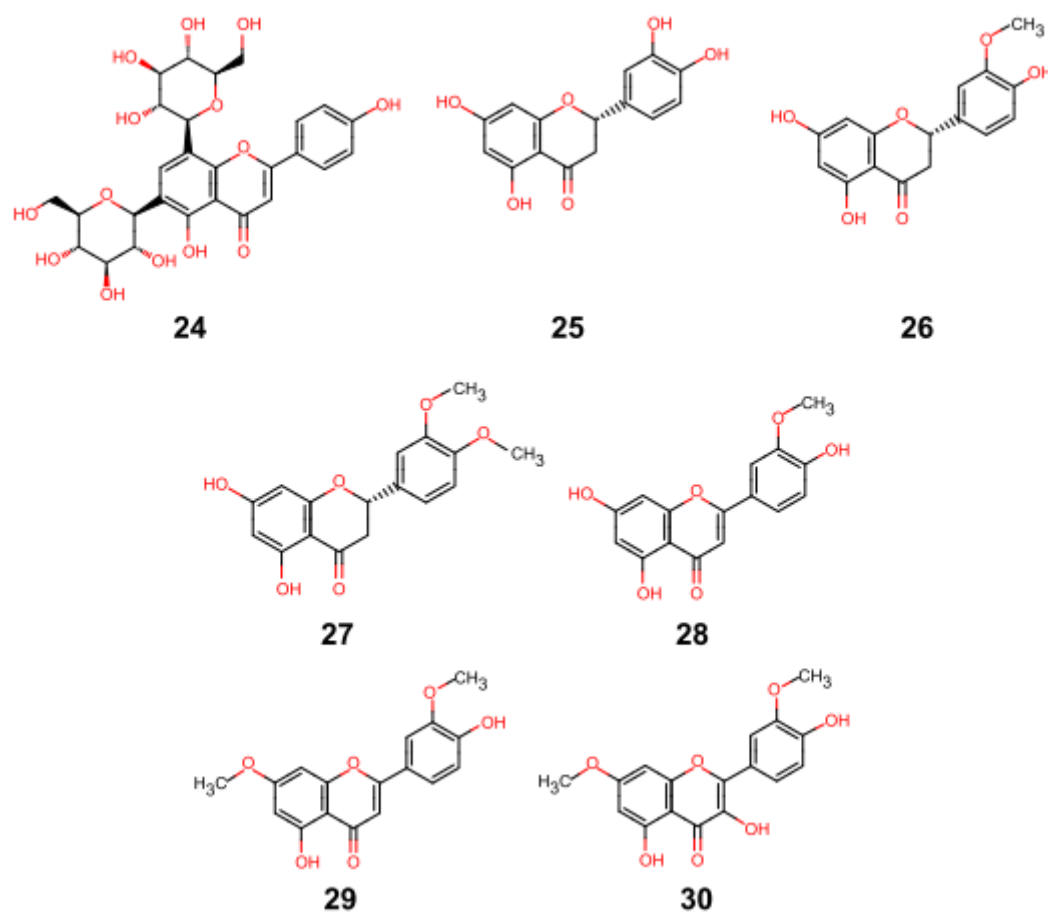


FIGURE 3D. Structures of flavonoids with trypanocidal activity.

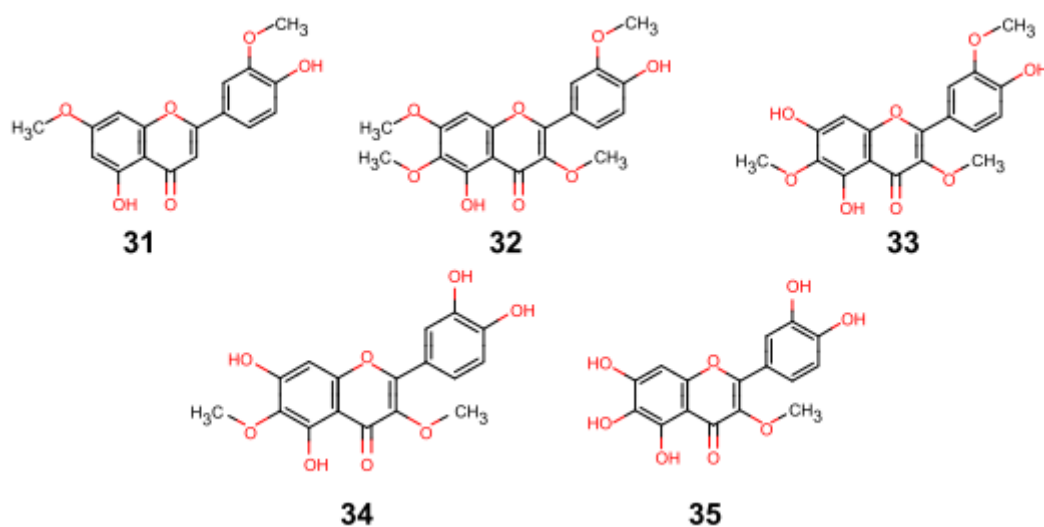


FIGURE 3E. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.

Methylated flavones from *Lychnophora salicifolia*, namely, quercetin-3,7,3',4'-tetramethylether (**36**), luteolin-7,3',4'-trimethylether (**37**), and quercetin-7,3',4'-trimethyl ether (**38**), displayed very low *in vitro* activity against *T. cruzi* trypomastigotes (IC_{50} = 697, 847 and 217 μ M, respectively) (Jordão et al., 2003). Two of four flavonoids isolated from *Trixis vauthieri* (Asteraceae), namely, the flavone penduletin (**39**) and the flavanone sakuranetin (**40**) (Fig. 3F), displayed some *in vitro* activity against *T. cruzi* trypomastigotes. Both compounds were tested at a concentration of 500 μ g/mL and showed 100% and 86% trypanocidal activity at this relatively high concentration (Ribeiro et al., 1997).

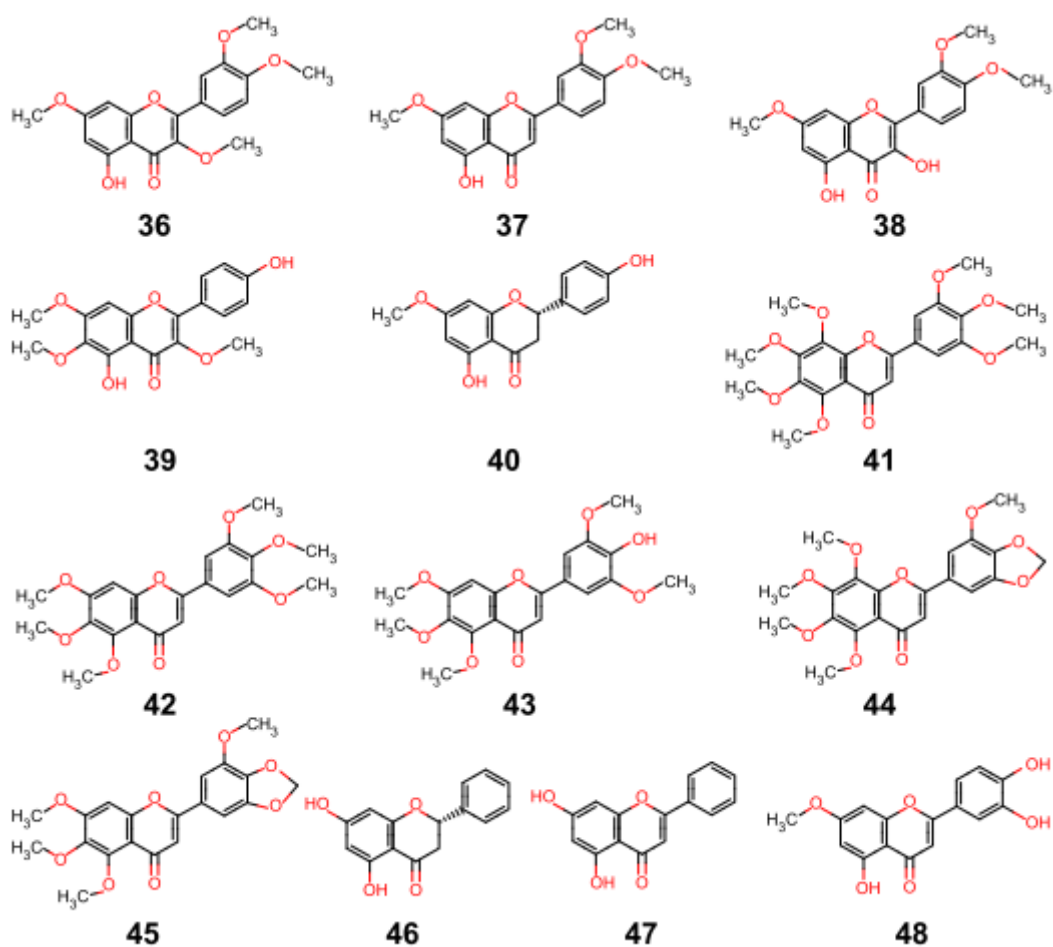


FIGURE 3F. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.

Five highly methoxylated/methylenedioxy genated flavones (**41 e 43, 44, 45**) (Fig. 3F) were isolated from Sudanese *Ageratum conyzoides* (Asteraceae). While the crude dichloromethane extract of this plant had shown promisingly high *in vitro* activity especially against *T. brucei* (IC_{50} = 0.78 μ g/mL; SI (selective index) = 47 with L6 cells), none of the constituents isolated in this study (flavonoids and a chromene) showed activity in this range.

The most active compound against *T. cruzi* was 4'-hydroxy-5,6,7,3',5'-pentamethoxyflavone (**43**) with an IC_{50} of 3.0 $\mu\text{g/mL}$ (7.8 μM). This flavone also showed activity in the same concentration range with IC_{50} values of 3.6 $\mu\text{g/mL}$ against *L. donovani* and *P. falciparum* but was inactive against *T. cruzi* ($IC_{50} > 30 \mu\text{g/mL}$) and not cytotoxic against L6 cells ($IC_{50} > 90 \mu\text{g/mL}$). The compound 5,6,7,3',4',5'-hexamethoxyflavone (**42**) was slightly more active against *P. falciparum* (3.0 $\mu\text{g/mL}$) and also more cytotoxic (SI = 2). Compounds **41** and **45** showed weak activity against *T. cruzi* intracellular amastigotes ($IC_{50} = 26.4$ and 19.5 $\mu\text{g/mL}$) (Nour et al., 2010).

Compounds **46**, **47**, and **48** (Fig. 3F) showed moderate activity against Tbr trypomastigotes ($IC_{50} = 10.5$, 13.5 and 13.3 μM , respectively) and *P. falciparum* (K1 strain; $IC_{50} = 155$, 195 and 46 μM) (Camacho et al., 2004)

Probably, the largest set of flavonoids with representatives of all major subtypes (flavones, flavonols, flavanones, flavan-3-ols, isoflavonoids) was investigated by Tasdemir et al. (2006) for *in vitro* activity against *L. donovani* (axenic amastigotes), *T. brucei* (trypomastigotes), and *T. cruzi* (intracellular amastigotes). Cytotoxicity was assessed with L6 cells (SI values); some compounds of other related classes of phenolics were also included. The most active compounds within the respective subgroups were: flavones (32 compounds, including five glycosides and one biflavone): luteolin (**1**) (*L. donovani*: $IC_{50} = 0.8 \mu\text{g/mL}$; SI = 12), 7,8-dihydroxyflavone (**49**) (*T. brucei*: $IC_{50} = 0.068 \mu\text{g/mL}$; SI = 116), and chrysin dimethylether (**50**) (*T. cruzi*: $IC_{50} = 3.9 \mu\text{g/mL}$; SI = 6); flavonols (25 compounds including five glycosides): fisetin (**2**) (*L. donovani*: $IC_{50} = 0.7 \mu\text{g/mL}$; SI = 64), 3-hydroxyflavone and rhamnetin (**51**, **52**) (*T. brucei*: both $IC_{50} = 0.5 \mu\text{g/mL}$; SI = 21, > 180, respectively), and tamarixetin (**53**) (*T. cruzi*: $IC_{50} = 6.4 \mu\text{g/mL}$; SI = 7); flavanones (7 compounds, including two glycosides): 5,7-dimethoxy-8-methylflavanone (**54**) (*L. donovani*: $IC_{50} = 2.4 \mu\text{g/mL}$ and *T. cruzi*: $IC_{50} = 13.6 \mu\text{g/mL}$; SI = 16 and 3, respectively) and neohesperidin (**55**) (*T. brucei*: $IC_{50} = 11.5 \mu\text{g/mL}$; SI > 7.8); flavan-3-ols (catechins; 10 compounds): (-)-gallocatechin gallate (**56**) (*L. donovani*: $IC_{50} = 8.9 \mu\text{g/mL}$; *T. brucei*: $IC_{50} = 3.7 \mu\text{g/mL}$; SI = 1.7 and 4, respectively) and (-)-epigallocatechin (**57**) (*T. cruzi*: $IC_{50} = 80.7 \mu\text{g/mL}$; SI = 0.2); isoflavones: biochanin A (**58**) (*L. donovani*: $IC_{50} = 2.5 \mu\text{g/mL}$; SI = 26), genistein (**59**) (*T. brucei*: $IC_{50} = 1.3 \text{ mg/mL}$; SI = 16), and 3'-hydroxydaidzein (**60**) (Fig. 3G) (*T. cruzi*: $IC_{50} = 4.7 \mu\text{g/mL}$; SI = 4.5).

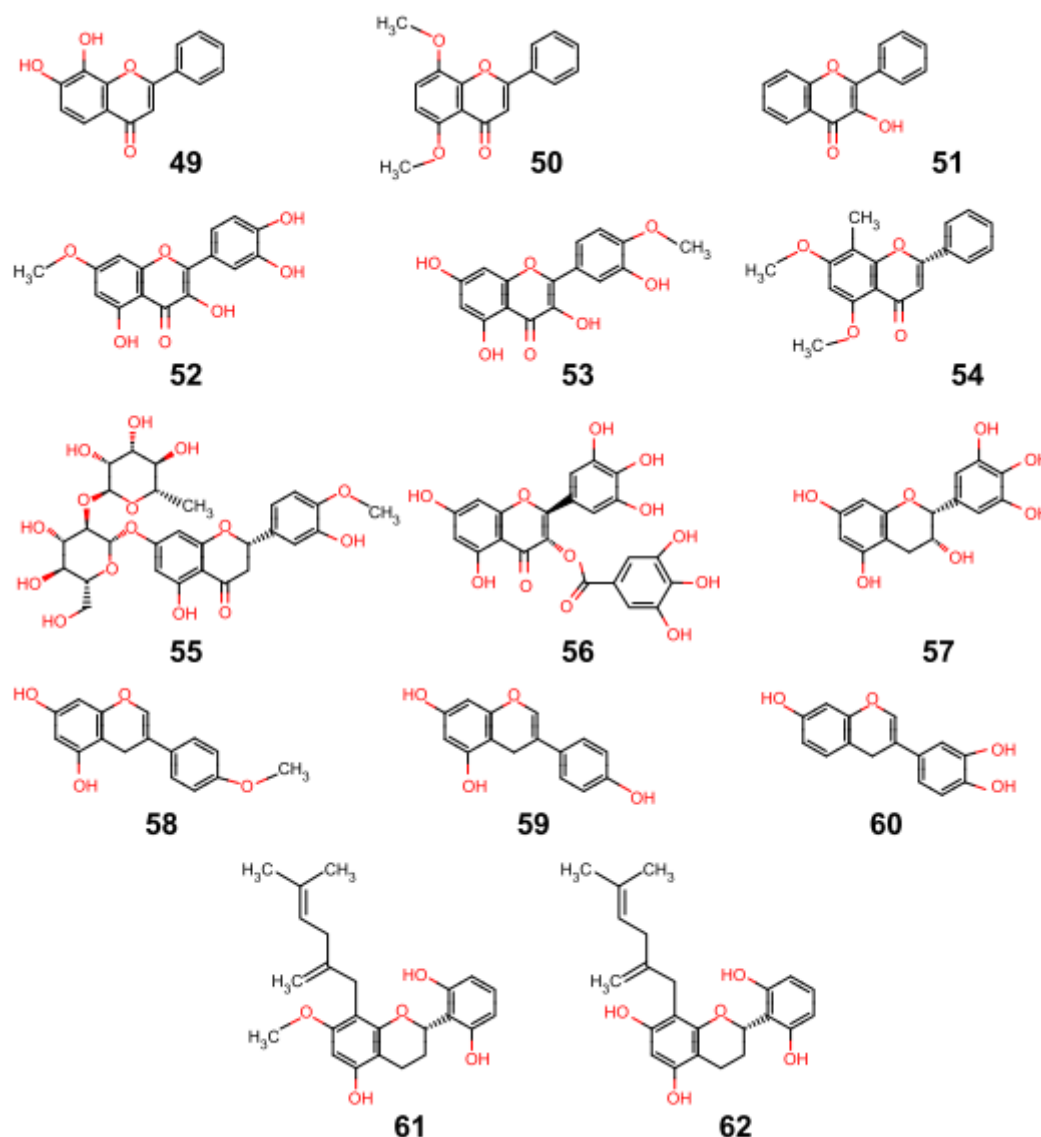


FIGURE 3G. Structures of flavonoids with antiprotozoal activity.

Two lavandulyl flavanones, exiguaflavanones A and B (**61**, **62**) (Fig. 3G), structurally related to those from *Sophora flavescens*, were obtained from *Artemisia indica* (Asteraceae). The *in vitro* activity against *P. falciparum* (K1 strain) had been somewhat lower than the ones just mentioned, with IC_{50} of 4.6 and 7.1 $\mu\text{g/mL}$, respectively (Chanphen et al., 1998).

In studies involving flavonoid compounds such as enzymatic inhibitors in *Leishmania*, arginase is the most investigated enzyme. An interesting study was conducted by Da Silva et al. (2012) with quercetin (**3**) and quercitrin (**9**) as arginase inhibitors. Similarly, Manjolin et al. (2013) studied flavonoids (as arginase inhibitors) and subsequently, these same compounds were subjected to docking. The authors observed that fisetin (**2**) was four times more potent

than quercetin (**3**), indicating that the hydroxyl at position 5 may not be necessary to inhibit arginase. Yet, quercetin (**3**), which has a hydroxyl at position 3, is twice as potent as luteolin.

In these studies, with flavonoids as arginase inhibitors, their leishmanicidal activities confirm these compounds as new lead candidates in the search for leishmanicidal drugs.

Pleiotropic drugs against cancer as well as cardiovascular and parasitic diseases have been considered by several researchers (Cavalli et al., 2010; Frantz, 2005; Hampton, 2004). Considered as multitarget compounds against *Leishmania* and *Trypanosoma* (Cavalli et al., 2010), the flavonoids can comprise multifunctional drugs or can be used as lead compounds in multi-functional drug design schemes. The biodiversity of flavonoids can contribute to research based on the mechanism of action of isolated or mixed flavonoids on multiple targets related to leishmaniasis (Cruz et al., 2013) and also other most threatening protozoan diseases.

5. CONCLUSION

Billions of people are affected by neglected tropical diseases. The drugs currently in use are lacking efficacy, are toxic, and show other liabilities such as parenteral application or high cost. Drug discovery for neglected diseases is not widely met with the necessary attention and determination that the many patients and people at risk deserve.

Clearly, there is an urgent need to discover new chemical structures and novel mechanisms of action to overcome these problems. The search for potentially new leads against the major pathogens responsible for some of the most threatening protozoan diseases, namely, species of *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Plasmodium*, and *Schistosoma*, showed the antiprotozoal activity of flavonoids from the family Asteraceae. This confirms that these compounds may be new drug candidates against protozoal diseases due to their multitarget activity.

REFERENCES

- Abuin, G., Couto A.S., de Lederkremer, R.M., Casal, O.L., Gall, i C., Colli, W., Alves, M.J. (1996). *Trypanosoma cruzi*: the Tc-85 surface glycoprotein shed by trypomastigotes bears a modified glycosylphosphatidylinositol anchor. *Experimental Parasitology*, 82(3), pp. 290-297.
- Acosta, H., Dubourdieu, M., Quinõnes, W., Cáceres, A., Bringaud, F., Concepción, J.L. (2004). Pyruvate phosphate dikinase and pyrophosphate metabolism in the glycosome of *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. *Comparative Biochemistry and Physiology B*, 138, pp. 347-356.
- Adroher, F.J., Osuna, A., Lupiáñez, J.Á. (1990). Differential energetic metabolism during *Trypanosoma cruzi* differentiation. II. Hexokinase, phosphofructokinase and pyruvate kinase. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 94, pp. 71-82.
- Agência Brasil. (2015). OMS pede investimentos no combate a doenças tropicais negligenciadas. Available at: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/internacional/noticia/2015-02/oms-pede-investimentos-no-combate-doencas-tropicais-negligenciadas>.
- Alves, M. J., Abuin, G., Kuwajima, V. Y., Colli, W. (1986). Partial inhibition of trypomastigote entry into cultured mammalian cells by monoclonal antibodies against a surface glycoprotein of *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 21, pp. 75-82.
- Alves-Ferreira, M., Guimarães A.C., Capriles, P.V., Dardenne, L.E., Degrave, W.M. (2009). A new approach for potential drug target discovery through in silico metabolic pathway analysis using *Trypanosoma cruzi* genome information. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(8), pp.1100-1110.
- Alphey, M.S., Burton, A., Urbaniak, M.D., Boons, G.J., Ferguson, M.A.J., Hunter, W.N. (2006). *Trypanosoma brucei* UDP-galactose-4'-epimerase in ternary complex with NAD⁽⁺⁾ and the substrate analogue UDP-4-deoxy-4-fluoro- α -D-galactose. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*, 62, pp. 829-834.
- Andrade, B. L. A., Rocha, D. G. (2015). Doenças negligenciadas e bioética: diálogo de um velho problema com uma nova área do conhecimento. *Revista bioética*, 23(1), pp. 105-113.

Andrews, K.T., Tran, T.N., Lucke, A.J., Kahnberg, P., Le, G.T., Boyle, G.M., Gardiner, D.L., Skinner-Adams, T.S., Fairlie, D.P. (2008). Potent antimalarial activity of histone deacetylase inhibitor analogues. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 52, pp. 1454-1461.

Anvisa (2008) Gerenciamento do Risco Sanitário na Transmissão de Doença de Chagas Aguda por Alimentos, pp. 1-9.

Asilian, A., Sadeghinia, A., Faghihi, G., Momeni, A. (2004). *International Journal of Dermatology*, 43, p. 281.

Assad, L. (2010). Doenças negligenciadas estão nos países pobres e em desenvolvimento. *Ciência e Cultura*, 62(1), pp. 6-8.

Atwood, J.A. 3rd, Weatherly, D.B., Minning, T.A., Bundy, B., Cavola, C., Oppendoes, F.R., Orlando, R., Tarleton, R.L. (2005). The *Trypanosoma cruzi* proteome. *Science* 309, pp. 473-476.

Barros-Alvarez, X., Gualdrón-López, M., Acosta, H., Cáceres, A.J., Graminha, M.A.S., Michels, P.A.M., Concepción, J.L., Quiñones, W. (2014). Glycosomal Targets for Anti-Trypanosomatid Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 21(15), pp.1679-1706.

Bastos, M.M., Boechat, N., Gomes, A.T.P.C., Neves, M.G.P.M.S., Cavaleiro, J.A.S. (2012). O Uso de Porfirinas em Terapia Fotodinâmica no Tratamento da Leishmaniose Cutânea. *Revista Virtual de Química*, 4, pp. 108-119.

Beswick, T.C., Willert, E.K., Phillips, M.A. (2006). Mechanisms of allosteric regulation of *Trypanosoma cruzi* S-adenosylmethionine decarboxylase. *Biochemistry*, 45, pp. 7797-7807.

Birkholtz, L. M., Williams, M., Niemand, J., Louw, A. I., Persson, L., & Heby, O. (2011). Polyamine homeostasis as a drug target in pathogenic protozoa: peculiarities and possibilities. *Biochemical Journal*, 438(2), pp. 229–244.

Boitz, J.M., Ullman, B. (2013). Adenine and adenosine salvage in *Leishmania donovani*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 190(2), pp. 51–55.

Boitz, J.M., Strasser, R., Hartman, C.H., Jardim, A., Ullman, B. (2012). Adenine Amino hydrolase from *Leishmania donovani*. *The Journal of Biological Chemistry*, 287(10), pp. 7626-7639.

Braguine, C.G., Bertanha, C.S., Gonçalves, U.O., Magalhães, L.G., Rodrigues, V., Melleiro Gimenez, V.M., Groppo, M., Silva, M.L., Cunha, W.R., Januário, A.H., Pauletti, P.M. (2012). Schistosomicidal evaluation of flavonoids from two species of *Styrax* against *Schistosoma mansoni* adult worms. *Pharmaceutical Biology*, 50(7), pp. 925-929.

Brannigan, J.A., Smith, B.A., Yu, Z., Brzozowski, A.M., Hodgkinson, M.R., Maroof, A., Price, H.P., Meier, F., Leatherbarrow, R.J., Tate, E.W., Smith, D.F., Wilkinson, A.J. (2010) NMyristoyltransferase from *Leishmania donovani*: Structural and Functional Characterisation of a Potential Drug Target for Visceral Leishmaniasis. *Journal Molecular of Biology*, 396(4), pp. 985–999.

Cáceres, A.J., Portillo, R., Acosta, H., Rosales, D., Quinõnes, W., Avilan, L., Salazar, L., Dubourdieu, M., Michels, P.A.M., Concepción, J.L. (2003). Molecular and biochemical characterization of hexokinase from *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 126, pp. 251-262.

Cannata, J.J., Cazzulo, J.J. (1984). The aerobic fermentation of glucose by *Trypanosoma cruzi*. *Comparative Biochemistry and Physiology B*, 79, pp. 297-308.

Camacho, M.R., Phillipson, J.D., Croft, S.L., Yardley, V., Solis, P.N. (2004) *In vitro* antiprotozoal and cytotoxic activities of some alkaloids, quinones, flavonoids, and coumarins. *Planta Médica*, 70, pp. 70-72.

Castro, J. A. (2000) Contribution of toxicology to the problem of Chagas disease (American trypanosomiasis). *Biomedical and Environmental Sciences* 13, 271-279.

Castro, J. A., Meca, M. M., Bartel, L.C. (2006). Toxic side effects of drugs used to treat Chaga's disease (American trypanosomiasis). *Human & Experimental Toxicology*, 25, pp. 471-479.

Cavalli, A., Lizzi, F., Bongarzone, S., Belluti, F., Piazzzi, L., Bolognesi, M.L. (2010). Complementary medicinal chemistry-driven strategies toward new antitrypanosomal and antileishmanial lead drug candidates. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 58, pp. 51-60.

Cavazzuti, A., Paglietti, G., Hunter, W.N., Gamarro, F., Piras, S., Loriga, M., Alleca, S., Corona, P., McLuskey, K., Tulloch, L., Gibellini, F., Ferrari, S., Costi, M.P. (2008). Discovery

of potent pteridine reductase inhibitors to guide antiparasite drug development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(5), pp. 1448-1453.

Cazzulo, J.J. (1994). Intermediate metabolism in *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 26, pp. 157-165.

Cazzulo, J.J., Cazzulo Franke, M.C., Franke de Cazzulo, B.M. (1989). On the regulatory properties of the pyruvate kinase from *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. *FEMS Microbiology Letters*, 50, pp. 259-263.

Center for disease control and prevention. (2016). Neglected Tropical Diseases. Available at: <http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/fastfacts.html> [Accessed 17 Jun. 2016].

Chanphen, R., Thebtaranonth, Y., Wanauppathamku, S., Yuthavong, Y. (1998). Antimalarial Principles from *Artemisia indica*. *Journal of Natural Products*, 61, pp. 1146-1147.

Chawla, B., Madhubala, R. (2010). Drug targets in *Leishmania*. *Journal of Parasitic Diseases*, 34(1), pp. 1-13.

Colotti, G., Ilari, A. (2011) Polyamine metabolism in *Leishmania*: from arginine to trypanothione. *Amino Acids*, 40(2), pp. 269–285.

Concepción, J.L., Adjé, C.A., Quiñones, W., Chevalier, N., Dubourdieu, M., Michels, P.A. (2001). The expression and intracellular distribution of phosphoglycerate kinase isoenzymes in *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 118, pp. 111-121.

Cordeiro, A.T., Cáceres A.J., Vertommen, D., Concepción, J.L., Michels, P.A., Versées, W. (2007). The crystal structure of *Trypanosoma cruzi* glucokinase reveals features determining oligomerization and anomer specificity of hexose-phosphorylating enzymes. *Journal of Molecular Biology*, 372, pp. 1215-1226.

Cruz, E. de M., da Silva, E.R., Maquiaveli, C. do C., Alves, E.S., Lucon, J.F. Jr., dos Reis, M.B., de Toledo, C.E., Cruz, F.G., Vannier-Santos, M.A. (2013). Leishmanicidal activity of *Cecropia pachystachya* flavonoids: arginase inhibition and altered mitochondrial DNA arrangement. *Phytochemistry*, 89, pp. 71-77.

Correa, R., Laciari, E., Arini, P., Jane, R. (2010). Analysis of QRS loop in the Vectorcardiogram of patients with Chagas' disease. *Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1, pp. 2561-2564.

Da Silva, M.F.L.; Zampieri, R.A.; Muxel, S.M.; Beverley, S.M.; Floeter-Winter, L.M. (2012) *Leishmania amazonensis* Arginase Compartmentalization in the Glycosome Is Important for Parasite Infectivity. *PLoS ONE* 7(3), e34022.

de Souza, W. (2002). From the cell biology to the development of new chemotherapeutic approaches against trypanosomatids: dreams and reality. *Kinetoplastid Biology and Disease* 1: 3.

Dubois, F., Caby, S., Oger, F., Cosseau, C., Capron, M., Grunau, C., Dissous, C., Pierce, R.J. (2009). Histone deacetylase inhibitors induce apoptosis, histone hyperacetylation and up-regulation of gene transcription in *Schistosoma mansoni*. *Molecular Biochemical of Parasitology* 168, pp. 7-15.

Duschak, V.G., Cazzulo, J.J. (1991). Subcellular localization of glutamate dehydrogenases and alanine aminotransferase in epimastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *FEMS Microbiology Letters*, 67, pp. 131-135.

Eckstein-Ludwig U. et al. (2003). *Nature*, 424, p. 957.

El-Sayed, N.M., Myler, P.J., Bartholomeu, D.C., Nilsson, D., Aggarwal, G., Tran, A.N., Ghedin, E., Worthey, E.A., Delcher, A.L., Blandin, G., Westenberger, S.J., Caler, E., Cerqueira, G.C., Branche, C., Haas, B., Anupama, A., Arner, E., Aslund, L., Attipoe, P., Bontempi, E., Bringaud, F., Burton, P., Cadag, E., Campbell, D.A., Carrington, M., Crabtree, J., Darban, H., da Silveira, J.F., de Jong, P., Edwards, K., Englund, P.T., Fazelina, G., Feldblyum, T., Ferella, M., Frasch, A.C., Gull, K., Horn, D., Hou, L., Huang, Y., Kindlund, E., Klingbeil, M., Kluge, S., Koo, H., Lacerda, D., Levin, M.J., Lorenzi, H., Louie, T., Machado, C.R., McCulloch, R., McKenna, A., Mizuno, Y., Mottram, J.C., Nelson, S., Ochaya, S., Osoegawa, K., Pai, G., Parsons, M., Pentony, M., Pettersson, U., Pop, M., Ramirez, J.L., Rinta, J., Robertson, L., Salzberg, S.L., Sanchez, D.O., Seyler, A., Sharma, R., Shetty, J., Simpson, A.J., Sisk, E., Tammi, M.T., Tarleton, R., Teixeira, S., Van Aken, S., Vogt, C., Ward, P.N., Wickstead, B., Wortman, J., White, O., Fraser, C.M., Stuart, K.D.,

Andersson, B. (2005). The genome sequence of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas disease. *Science*, 309, pp. 409-415.

Espinosa, A., Clark, D., Stanley, S.L. Jr. (2004). *Entamoeba histolytica* alcohol dehydrogenase 2 (EhADH2) as a target for anti-amoebic agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54, pp. 56-59.

Equipe Médica do MSF. (2012). O assunto é doenças negligenciadas. Available at: <http://www.msf.org.br/noticias/o-assunto-e-doencas-negligenciadas>.

Evans W. C. et al. (2007). Ibid. *Journal of Medical Microbiology*, 56, p. 1213.

Filho, V.C., Yunes, R.A. (1998). Estratégias para a Obtenção de Compostos Farmacologicamente Ativos a partir de Plantas Medicinais. Conceitos sobre Modificação Estrutural para Otimização da Atividade. *Química Nova*, 21, pp. 99-105.

Fiocruz. Novos casos de Doença de Chagas no Brasil se concentram no Pará e Amapá. Available at: <http://www.fiocruz.br/pidc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=144&sid=20> [Accessed 31 Mai. 2016].

Frantz, S. (2005). Drug discovery: playing dirty. *Nature* 437, 942–943

French, J.B., Yates, P.A., Soysa, D.R., Boitz, J.M., Carter, N.S., Chang, B., Ullman, B., Ealick, S.E. (2011). The *Leishmania donovani* UMP Synthase Is Essential for Promastigote Viability and Has an Unusual Tetrameric Structure That Exhibits Substrate-controlled Oligomerization. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(23), pp. 20930–20941.

Fundação Oswaldo Cruz. (2008). Doença de Chagas e seus Principais Vetores no Brasil, Rio de Janeiro.

Gasteiger, J. (2008). Handbook of Chemoinformatics: From Data to Knowledge in 4 Volumes.

Georgiev, V., Ananga, A., Tsoleva, V. (2014). Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients*, 6(1), pp. 391-415.

Giordano, R., Chammas, R., Veiga, S. S., Colli, W., Alves, M. J. M. (1994). An acidic component of the heterogeneous Tc-85 protein family from the surface of *Trypanosoma cruzi* is a laminin binding glycoprotein. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 65, pp. 85–94.

Goldston, A.M., Sharma, A.I., Paul, K.S., Engman, D.M. (2014). Acylation in trypanosomatids: an essential process and potential drug target. *Trends in Parasitology*, 30(7), pp. 350-360.

Gomes, A.P., Vitorino, R.R., Costa, A.P., Mendonça, E.G., Oliveira, M.G.A., Batista, R.S. (2011). Malária grave por *Plasmodium falciparum*. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(3), pp. 358-369.

Goncalves, V., Brannigan, J. A., Whalley, D., Ansell, K. H., Saxty, B., Holder, A.A., Wilkinson, A.J., Tate E.W., Leatherbarrow, R.J. (2012). Discovery of *Plasmodium vivax* N-myristoyltransferase inhibitors: screening, synthesis, and structural characterization of their binding mode. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(7), pp. 3578–3582.

Grael, C.F.F., Albuquerque, S., Lopes, J.L.C. (2005). Chemical constituents of *Lychnophora pohlii* and trypanocidal activity of crude plant extracts and of isolated compounds. *Fitoterapia*, 76, pp. 73- 82.

Grael, C.F.F., Vichnewski, W., Petto de Souza, G.E., Callegari Lopes, J.L., Albuquerque, S., Cunha, W.R. (2000). A Study of the Trypanocidal and Analgesic Properties from *Lychnophora granmongolense* (Duarte) Semir & Leitaó Filho. *Phytotherapy Research*, 14, pp. 203-206.

Grecco, S.S., Reimão, J.Q., Tempone, A.G., Sartorelli, P., Romoff, P., Ferreira, M.J.P., Fávero, O.A., Lago, J.H.G. (2010). Isolation of an antileishmanial and antitrypanosomal flavanone from the leaves of *Baccharis retusa* DC. (Asteraceae). *Parasitology Research*, 106, pp.1245-1248.

Guimarães, A.C., Otto, T.D., Alves-Ferreira, M., Miranda, A.B., Degraive, W.M. (2008). In silico reconstruction of the amino acid metabolic pathways of *Trypanosoma cruzi*. *Genetics and Molecular Research*, 7, pp. 872-882.

Hampton, T. (2004). “Promiscuous” anticancer drugs that hit multiple targets may thwart resistance. *JAMA*, 292, pp. 419-422.

Heby, O., Persson, L., Rentala, M. (2007). Targeting the polyamine biosynthetic enzymes: a promising approach to therapy of African sleeping sickness, Chagas' disease and leishmaniasis. *Amino Acids*, 33, pp. 359-366.

Holloway, G.A., Baell, J.B., Fairlamb, A.H., Novello, P.M., Parisot, J.P., Richardson, J., Watson, K.G., Street, I.P. (2007) Discovery of 2- iminobenzimidazoles as a new class of trypanothione reductase inhibitor by high-throughput screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(5), pp. 1422-1427.

Hudock, M.P., Sanz-Rodriguez, C.E., Song, Y., Chan, J.M., Zhang, Y., Odeh, S., Kosztowski, T., Leon-Rossell, A., Concepcion, J.L., Yardley, V., Croft, S.L., Urbina, J.A., Oldfield, E. (2006). Inhibition of *Trypanosoma cruzi* hexokinase by bisphosphonates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, pp. 215-223.

Igoillo-Esteve, M., Maugeri, D., Stern, A.L., Beluardi, P., Cazzulo, J.J. (2007). The pentose phosphate pathway in *Trypanosoma cruzi*: a potential target for the chemotherapy of Chagas disease. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 79, pp. 649-663.

Iniesta, V., Gomez-Nieto, L.C., Corraliza, I. (2001). The Inhibition of Arginase by N-Omega-Hydroxy-l-Arginine Controls the Growth of *Leishmania* Inside Macrophages. *The Journal of Experimental Medicine*, 193(6), pp. 777-783.

Jiménez-Jiménez J, Ledesma A, Zaragoza P, González-Barroso MM, Rial E 2006. Fatty acid activation of the uncoupling proteins requires the presence of the central matrix loop from UCP1. *Biochim Biophys Acta* 1757: 1292-1296.

Jones, D.C., Ariza, A., Chow, W.H.A., Oza, S.L., Fairlamb, A.H. (2010). Comparative structural, kinetic and inhibitor studies of *Trypanosoma brucei* trypanothione reductase with *T-cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 169(1), pp. 12-19.

Jordão, C.O., Vichnewski, W., Petto de Souza, G.E., Albuquerque, S., Callegari Lopes, J. L. (2003). Trypanocidal Activity of Chemical Constituents from *Lychnophora salicifolia* Mart. *Phytotherapy Research*, 18, pp. 332-334.

Júnior, C.V., Bolzani, V.S., Barreiro, E.J. (2006). Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Química Nova*, 29(2), pp. 326-337.

- Jurado, L.A., Machín, I., Urbina, J.A. (1996). *Trypanosoma cruzi* phosphoenolpyruvate carboxykinase (ATP-dependent): transition metal ion requirement for activity and sulfhydryl group reactivity. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1292, pp. 188-196.
- Karioti A, Skaltsaa H, Kaiserb M, Tasdemirc D (2009). Trypanocidal, leishmanicidal and cytotoxic effects of anthecotulide-type linear sesquiterpene lactones from *Anthemis auriculata*. *Phytomedicine* 16, pp. 783-787.
- Kirmizibekmez, H., Atay, I., Kaiser, M., Brun, R., Cartagena, M.M., Carballeira, N.M., Yesilada, E., Tasdemir, D. (2011). Antiprotozoal Activity of *Melampyrum arvense* and its Metabolites. *Phytotherapy Research*, 25, pp. 142-146.
- Kitamura, E., Otomatsu, T., Maeda, C., Aoki, Y., Ota, C., Misawa, N., Shindo, K. (2013). Production of Hydroxylated Flavonoids with Cytochrome P450 BM3 Variant F87V and Their Antioxidative Activities. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry Journal*, 77(6), pp. 1340-1343.
- Krauth-Siegel, R.L., Inhoff, O. (2003). Parasite-specific trypanothione reductase as a drug target molecule. *Parasitology Research*, 90, S77-S85.
- Krieger, S., Schwarz, W., Ariyanayagam, M.R., Fairlamb, A.H., Krauth-Siegel, R.L., Clayton, C. Trypanosomes lacking trypanothione reductase are avirulent and show increased sensitivity to oxidative stress. *Molecular Microbiology*, 35(3), pp. 542-552.
- Lai, D.H, Poropat, E., Pravia, C., Landoni, M., Couto, A.S., Rojo, F.G.P., Fuchs, A.G., Dubin, M., Elingold, I., Rodriguez, J.B., Ferella, M., Esteva, M.I., Bontempi, E.J., Lukes, J. (2014). Solanesyl Diphosphate Synthase, an Enzyme of the Ubiquinone Synthetic Pathway, Is Required throughout the Life Cycle of *Trypanosoma brucei*. *Eukaryotic Cell*, 13(2), pp. 320-328.
- Lehane, A.M. and Saliba, K.J. (2008). Common dietary flavonoids inhibit the growth of the intraerythrocytic malaria parasite. *BMC Research Notes*, 1, p. 26.
- Leite, A.C., Neto, A.P., Ambrozini, A.R.P., Fernandes, J.B., Vieira, P.C., Silva, M.F.G.F., Albuquerque, S. (2010) Trypanocidal activity of flavonoids and limonoids isolated from Myrsinaceae and Meliaceae active plant extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(1), pp. 1-6.

- Lindoso, J.A.L. & Lindoso, A.A.B.P. (2009). Neglected tropical diseases in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 51, pp. 247-253.
- Lopes, R.M., Oliveira, T.D., Nagem, T.J., Pinto, A.D.S. (2010.) Flavonóides. *Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento*, 3(14), pp. 18-22.
- Lu, J., Vodnala, S.K., Gustavsson, A.L., Gustafsson, T.N., Sjöberg, B., Johansson, H.A., Kumar, S., Tjernberg, A., Engman, L., Rottenberg, M.E., Holmgren, A. (2013). Ebsulfur Is a Benzisothiazolone Cytocidal Inhibitor Targeting the Trypanothione Reductase of *Trypanosoma brucei*. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(38), pp. 27456-27468.
- Magdesian, M. H., Giordano, R., Ulrich, H., Juliano, M. A., Juliano, L., Schumacher, R. I., Colli, W., Alves, M. J. (2001). Infection by *Trypanosoma cruzi*. Identification of a parasite ligand and its host cell receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 276(22), pp. 19382–19389.
- Magaraci, F., Jimenez, C.J., Rodrigues, C., Rodrigues, J.C., Braga MV, Yardley V, de Luca-Fradley K, Croft SL, de Souza W, Ruiz-Perez LM, Urbina J, Gonzalez Pacanowska D, Gilbert IH 2003. Azasterols as inhibitors of sterol 24-methyltransferase in *Leishmania* species and *Trypanosoma cruzi*. *J Med Chem* 46: 4714-4727.
- Manjolin, L.C., Reis, M.B.G., Maquiaveli, C.C., Filho, O.A.S., Silva, E.R. (2013). Dietary flavonoids fisetin, luteolin and their derived compounds inhibit arginase, a central enzyme in *Leishmania (Leishmania) amazonensis* infection. *Food Chemistry*, 141(3), pp. 2253–2262.
- Manjolin, L.C., Reis, M.B.G., Maquiaveli, C.C., Filho, O.A.S., Silva, E.R. (2011) Antileishmaniasis Activity of Flavonoids from *Consolida oliveriana*. *Journal of Natural Products*, 72, pp. 1069–1074.
- Mao, J.H., Mukherjee, S., Zhang, Y., Cao, R., Sanders, J.M., Song, Y.C., Zhang, Y.H., Meints, G.A., Gao, Y.G., Mukkamala, D., Hudock, M.P., Oldfield, E. (2006). Solid-state NMR, crystallographic, and computational investigation of Bisphosphonates and farnesyl diphosphate synthase-bisphosphonate complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 128(45), pp. 14485-14497.
- Maas, M., Hensel, A., Da Costa, F.B., Brun, R., Kaiser, M., Schmidt, T.J. (2011). An unusual dimeric guaianolide with antiprotozoal activity and further sesquiterpene lactones from *Eupatorium perfoliatum*. *Phytochemistry*, 72, pp. 635-644.

- Martins, G. A. S; Lima, M. D. (2013) Leishmaniose: Do Diagnostico Ao Tratamento. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, N.16, p. 2566.
- Martyn, D.C., Jones, D.C., Fairlamb, A.H., Clardy, J. (2007). High-throughput screening affords novel and selective trypanothione reductase inhibitors with anti-trypanosomal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, pp. 1280-1283.
- Maugeri, D.A., Cazzulo, J.J. (2004). The pentose phosphate pathway in *Trypanosoma cruzi*. *FEMS Microbiology Letters*, 234, pp. 117-123.
- Medda, S., Mukhopadhyay, S., Basu, M. K. (1999). Evaluation of the in-vivo activity and toxicity of amarogentin, an antileishmanial agent, in both liposomal and niosomal forms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 44, p. 791.
- Mello, T.T.F.P., Bitencourt, H.R., Pedroso, R.B., Arisstides, S.M.A., Lonardoni, M.V.C., Silveira, T.G.V. (2014). Leishmanicidal activity of synthetic chalcones in *Leishmania* (Viannia) *braziliensis*. *Experimental Parasitology*, 136, pp. 27–34.
- Miller III, B.R., Roitberg, A.E. (2013) *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase as a drug target against Chagas' disease (American trypanosomiasis) *Future Medicinal Chemistry* 5(15), pp. 1889–1900.
- Ministério da Saúde. (2010a) Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica 1 ed, Brasília / DF.
- Ministério da Saúde. (2010b). Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Revista Saúde Pública* 44(1), pp. 200-202.
- Ministério da Saúde. (2014). Vigilância Da Esquistossomose Mansoni. 4 ed, Brasília / DF.
- Ministério da Saúde. (2016). Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica 1 ed, Brasília / DF.
- Mishra, B.B., Kale, R.R., Singh, R.K., Tiwari, V.K. (2009). Alkaloids: Future prospective to combat leishmaniasis. *Fitoterapia*, 80, pp. 81-90.

Muzitano, M.F., Falcão, C.A.B., Cruz, E.A., Bergonzi, M.C., Bilia, A.R., Vincieri, F.F., Rossi-Bergmann, B., Costa, S.S. (2009). Oral Metabolism and Efficacy of *Kalanchoe pinnata* Flavonoids in a Murine Model of Cutaneous Leishmaniasis. *Planta Médica*, 75, pp. 307-311.

Muzitano, M.F., Cruz, E.A., de Almeida, A.P., Da Silva, S.A.G., Kaiser, C.R., Guette, C., Rossi-Bergmann, B., Costa, S.S. (2006a). Quercitrin: Na antileishmanial flavonoid glycoside from *Kalanchoe pinnata*. *Planta Médica*, 72, pp. 81-83.

Muzitano, M.F., Tinoco, L.W., Guette, C., Kaiser, C.R., Rossi-Bergmann, B., Costa, S.S. (2006b) The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from *Kalanchoe pinnata*. *Phytochemistry* 67, 2071-2077.

Montanari, C.A., Bolzani, V.S. (2001). Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. *Química Nova* 24(1), pp. 105-111.

Moore, J.D., Potter, A. (2013) Pin1 inhibitors: Pitfalls, progress and cellular pharmacology. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(15), pp. 4283–4291.

Namdaung, U., Aroonrerk, N., Suksamrarn, S., Danwisetkanjana, K, Saenboonrueng, J., Arjchomphu, W., Suksamrarn, A. (2006). Bioactive constituents of the root bark of *Artocarpus rigidus* subsp. *Rigidus*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54(10), pp. 1433–1436.

Newman, D.J., Cragg, G.M. (2016). Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, 79(3), pp. 629-661.

Nour, A.M.M., Khalid, S.A., Kaiser, M., Brun, R., Abdalla, W.E., Schmidt, T.J. (2010). The antiprotozoal activity of methylated flavonoids from *Ageratum conyzoides* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 129, pp. 127-130.

Oduor, R.O., Ojo, K.K., Williams, G.P., Bertelli, F., Mills, J., Maes, L., Pryde, D.C., Parkinson, T., Van Voorhis, W.C., Holler, T.P. (2011). *Trypanosoma brucei* Glycogen Synthase Kinase-3, A Target for Anti-Trypanosomal Drug Development: A Public-Private Partnership to Identify Novel Leads. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(4), p. 8.

Ogungbe, I.V., Erwin, W.R., Setzer, W.N. (2014). Antileishmanial phytochemical phenolics: Molecular docking to potential protein targets. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, pp. 48, 105–117.

Olivares-Illana, V., Pérez-Montfort, R., López-Calahorra, F., Costas, M., Rodríguez-Romero, A., Tuena de Gómez-Puyou, M., Gómez Puyou, A. (2006). Structural differences in triosephosphate isomerase from different species and discovery of a multitrypanosomatid inhibitor. *Biochemistry*, 45, pp. 2556-2560.

Olivares-Illana, V., Rodríguez-Romero, A., Becker, I., Berzunza, M., García, J., Pérez-Montfort, R., Cabrera, N., López-Calahorra, F., Gómez-Puyou, M.T., Gómez-Puyou, A. (2007). Perturbation of the dimer interface of triosephosphate isomerase and its effect on *Trypanosoma cruzi*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 1, e1.

Ouaissi, M. A., Cornette, J., Capron, A. (1986). Identification and isolation of *Trypanosoma cruzi* trypomastigote cell surface protein with properties expected of a fibronectin receptor. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 19, pp. 201-221.

Patterson, S., Alphey, M.S., Jones, D.C., Shanks, E.J., Street, I.P., Frearson, J.A., Wyatt, P.G., Gilbert, I.H., Fairlamb, A.H. (2011). Dihydroquinazolines as a Novel Class of *Trypanosoma brucei* Trypanothione Reductase Inhibitors: Discovery, Synthesis, and Characterization of their Binding Mode by Protein Crystallography. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (19), pp. 6514-6530.

Pratt, C., Nguyen, S., Phillips, M.A. (2014). Genetic Validation of *Trypanosoma brucei* Glutathione Synthetase as an Essential Enzyme. *Eukaryotic Cell*, 13(5), pp. 614-624.

Pérez-Montfort, R., Garza-Ramos, G., Alcántara, G.H., Reyes-Vivas, H., Gao, X.G., Maldonado, E., de Gómez-Puyou, M.T., Gómez-Puyou, A. (1999). Derivatization of the interface cysteine of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma cruzi* as probe of the interrelationship between the catalytic sites and the dimer interface. *Biochemistry*, 38, pp. 4114-4120.

Phillips, C., Dohnalek, J., Gover, S., Barrett, M.P., Adams, M.J. (1998). A 2.8 angstrom resolution structure of 6-phosphogluconate dehydrogenase from the protozoan parasite *Trypanosoma brucei*: Comparison with the sheep enzyme accounts for differences in activity with coenzyme and substrate analogues. *Journal of Molecular Biology*, 282(3), pp. 667-681.

Pierce, R.J., Dubois-Abdeselem, F., Caby, S., Trolet, J., Lancelot, J., Oger, F., Bertheaume, N., Roger, E. (2011). Chromatin regulation in schistosomes and histone modifying enzymes as drug targets. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(7), pp. 794-801.

Pordeus, L.C., Aguiar, L.R., Quinino, L.R.M., Barbosa, C.S. (2008). The Occurrence of Acute and Chronic Forms of the Schistosomiasis Mansonii in Brazil from 1997 to 2006: A Revision of Literature. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 17(3), pp. 163-175.

Pourshafie M, Morand S, Virion A, Rakotomanga M, Dupuy C, Loiseau PM 2004. Cloning of S-adenosyl-L-methionine: C-24-Delta-sterolmethyltransferase (ERG6) from *Leishmania donovani* and characterization of mRNAs in wild-type and amphotericin B-Resistant promastigotes. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 2409-2414

Racagni, G.E., Machado de Domenech, E.E. (1983). Characterization of *Trypanosoma cruzi* hexokinase. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 9, pp.181-188.

Rackham, M.D., Brannigan, J.A., Rangachari, K., Meister, S., Wilkinson, A.J., Holder, A.A., Leatherbarrow, R.J., Tate, E.W. (2014). Design and synthesis of high affinity inhibitors of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* N-myristoyltransferases directed by ligand efficiency dependent lipophilicity (LELP). *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(6), pp. 2773–2788.

Reyes-Vivas, H., Hernández-Alcantara, G., López-Velazquez, G., Cabrera, N., Pérez-Montfort, R., de Gómez-Puyou, M.T., Gómez-Puyou, A. (2001). Factors that control the reactivity of the interface cysteine of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma cruzi*. *Biochemistry*, 40, pp. 3134-3140.

Ribeiro, J.N., Oliveira, T.T.D., Nagem, T.J., Ferreira Júnior, D.B., Pinto, A.D.S. (2006). Avaliação dos parâmetros sanguíneos de hepatotoxicidade em coelhos normais submetidos a tratamentos com antocianina e antocianina + naringenina. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 38(1), pp. 23-27.

Ribeiro, A., Piló-Veloso, D., Romanha, A. J., Zani, C. L. (1997). Trypanocidal Flavonoids from *Trixis vauthieri*. *Journal of Natural Products*, 60, pp. 836-838.

Roberts, C.W., McLeod, R., Rice, D.W., Ginger, M., Chance, M.L., Goad, L.J. (2003). Fatty acid and sterol metabolism: potential antimicrobial targets in apicomplexan and

trypanosomatid parasitic protozoa. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 126, pp. 129-142.

Rodríguez-Romero, A., Hernández-Santoyo, A., del Pozo Yauner, L., Kornhauser, A., Fernández-Velasco, D.A. (2002). Structure and inactivation of triosephosphate isomerase from *Entamoeba histolytica*. *Journal of Molecular Biology*, 322, pp. 669-675.

Sanz-Rodriguez, C.E., Concepcion, J.L., Pekerar, S., Oldfield, E., Urbina, J.A. (2007). Bisphosphonates as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* hexokinase: kinetic and metabolic studies. *The Journal of Biological Chemistry*, 282, pp. 12377-12387.

Schmidt, T.J., Khalid, A.S., Romanha, J.A., Alves, T.M.A., Biavatti, M.W., Brun, R., Da Costa, B.F., De Castro, S.L., Ferreira, V.F., De Lacerda, V.G.M., Lago, J.H.G., Leon, L.L., Lopes, N. P., Das Neves, A.C.R., Niehues, M., Ogungbe, I.V., Pohlit, A.M., Scotti, M.T., Setzer, W.N., Soeiro, M.N.C., Steindel, M., Tempone, A.G. (2012). The Potential of Secondary Metabolites from Plants as Drugs or Leads Against Protozoan Neglected Diseases - Part II. *Current Medicinal Chemistry*, 19, pp. 2176-2228.

Scotti, L., Ishiki, H., Mendonca, F.J.B., Da Silva, M.S., Scotti, M.T., 2015. In-silico analyses of natural products on *Leishmania* enzyme targets. *Mini Rev. Med. Chem.* 15 (3), 253e269.

Scotti, L., Mendonca, F.J., da Silva, M.S., Scotti, M.T., 2016. Enzymatic targets in *Trypanosoma brucei*. *Curr. Protein Pept. Sci.* 17 (3), 243e259.

Sen, R., Bandyopadhyay, S., Dutta, A., Mandal, G., Ganguly, S., Saha, P., Chatterjee, M., 2007. Artemisinin triggers induction of cell-cycle arrest and apoptosis in *Leishmania donovani* promastigotes. *J. Med. Microbiol.* 56, 1213.

Setzer, W.N. (2013). Trypanosomatid disease drug discovery and target identification. *Future Medicinal Chemistry*, 5(15), pp. 1703-1704.

Shaw, M.P., Bond, C.S., Roper, J.R., Gourley, D.G., Ferguson, M.A.J., Hunter, W.N. (2003). High-resolution crystal structure of *Trypanosoma brucei* UDP-galactose 4'-epimerase: a potential target for structure-based development of novel trypanocides. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 126(2), pp. 173-180.

Silber, A.M., Colli, W., Ulrich, H., Alves, M.J., Pereira, C.A. (2005). Amino acid metabolic routes in *Trypanosoma cruzi*: possible therapeutic targets against Chagas' disease. *Current Drug Targets - Infectious Disorders*, 5, pp. 53-64.

Singh, N. and Misra, K. (2009). Computational screening of molecular targets in Plasmodium for novel nonresistant anti-malarial drugs. *Bioinformation*, 3(6), pp. 255-262.

Silva, L.R., Martins, L.V., Calou, I.B.F., Deus, M.S.M., Ferreira, P.M.P., Peron, A.P. (2015). Flavonoides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. *Acta Toxicológica Argentina*, 23(1), pp. 36-43.

Soares-Bezerra, R.J., Leon, L., Genstra, M. (2004). Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 40, pp. 139-149.

Steverding, D. (2010). The development of drugs for treatment of sleeping sickness: a historical review. *Parasites Vectors*, 3, p. 9.

Sülßen, V.P., Cazorla, S.I., Frank, F.M., Redko, F.C., Anesini, C.A., Coussio, J.D., Malchiodi, E.L., Martino, V.S., Muschietti, L. V. (2007) Trypanocidal and Leishmanicidal Activities of Flavonoids from Argentine Medicinal Plants. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77, pp. 654-659.

Sylvester, D., Krassner, S.M. (1976). Proline metabolism in *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. *Comparative Biochemistry and Physiology B*, 55, pp. 443-447.

Tang, W. and Eisenbrand, G.. (1992). Springer-Verlag, Berlin, 160.

Taleb-Contini, S.H., Salvador, M.J., Balanco, J. M. F., Albuquerque, S., de Oliveira, D.C.R. (2004). Antiprotozoal Effect of Crude Extracts and Flavonoids Isolated from *Chromolaena hirsuta* (Asteraceae). *Phytotherapy Research*, 18, pp. 250–254.

Tasdemir, D., Kaiser, M., Brun, R., Yardley, R., Schmidt, T.J., Tosun, F., Rüedi, P. (2006). Antitrypanosomal and Antileishmanial Activities of Flavonoids and Their Analogues: *In Vitro*, *In Vivo*, Structure-Activity Relationship, and Quantitative Structure-Activity Relationship Studies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, pp. 1352-1364.

- Tate, E.W., Bell, A.S., Rackham, M.D., Wright, M.H. (2014) NMyristoyltransferase as a potential drug target in malaria and leishmaniasis. *Parasitology*, 141(1), pp. 37-49.
- Tielens, A.G., Van der Meer, P., van den Heuvel, J.M., van den Bergh, S.G. (1991) The enigmatic presence of all gluconeogenic enzymes in *Schistosoma mansoni* adults. *Parasitology*, 102(2), pp. 267-276.
- Trapani, S., Linss, J., Goldenberg, S., Fischer, H., Craievich, A.F., Oliva, G. (2001). Crystal structure of the dimeric phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) from *Trypanosoma cruzi* at 2 Å resolution. *Journal of Molecular Biology*, 313, pp. 1059-1072.
- Urbina, J.A., Machin, I., Jurado, L. (1993). The limitations of paradigms: studies on the intermediary metabolism of *Trypanosoma cruzi*. *Biological Research*, 26, pp. 81-88.
- Urbina, J.A., Osorno, C.E., Rojas, A. (1990). Inhibition of phosphoenolpyruvate carboxykinase from *Trypanosoma* (Schizotrypanum) *cruzi* epimastigotes by 3-mercaptopicolinic acid: *in vitro* and *in vivo* studies. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 282, pp. 91-99.
- Urbina, J.A., Crespo, A. (1984). Regulation of energy metabolism in *Trypanosoma* (Schizotrypanum) *cruzi* epimastigotes. I. Hexokinase and phosphofructokinase. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 11, pp. 225-239.
- van Hellemond, J.J., Tielens, A.G. (2006). Adaptations in the lipid metabolism of the protozoan parasite *Trypanosoma brucei*. *FEBS Letters*, 580, pp. 5552-5558.
- Venugopal, V., Datta, A.K., Bhattacharyya, D., Dasgupta, D., Banerjee, R. (2009). Structure of cyclophilin from *Leishmania donovani* bound to cyclosporin at 2.6 Å resolution: correlation between structure and thermodynamic data. *Acta Crystallographica*, D65, pp. 1187–1195.
- Vitalini, S., Beretta, G., Iriti, M., Orsenigo, S., Basilico, N., Dall'Acqua, S., Iorizzi, M.; Fico, G. (2011). Phenolic compounds from *Achillea millefolium* L. and their bioactivity. *Acta Biochimica Polonica*, 58, pp. 203-209.
- Wheatley, N.C., Andrews, K.T., Tran, T.L., Lucke, A.J., Reid, R.C., Fairlie, D.P. (2010). Antimalarial histone deacetylase inhibitors containing cinnamate or NSAID components. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, pp. 7080-7084.

Williams, C., Espinosa, O.A., Montenegro, H., Cubilla, L., Capson, T.L., Ortega-Barn, E., Romero, L.I. (2003). Hydrosoluble formazan XTT: its application to natural products drug discovery for *Leishmania*. *Journal of Microbiological Methods*, 55(3), pp. 813-816.

Wiemer, E.A., IJlst, L., van Roy, J., Wanders, R.J., Opperdoes, F.R. (1996). Identification of 2-enoyl coenzyme A hydratase and NADP(+)- dependent 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase activity in glycosomes of procyclic *Trypanosoma brucei*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 82, pp. 107-111.

Wright, M.H., Clough, B.; Rackham, M.D., Rangachari, K., Brannigan, J.A., Grainger, M., Moss, D.K., Bottrill, A.R., Heal, W.P., Broncel, M., Serwa, R.A., Brady, D., Mann, D.J., Leatherbarrow, R.J., Tewari, R., Wilkinson, A.J., Holder, A.A., Tate, E.W. (2014). Validation of N-myristoyltransferase as an antimalarial drug target using an integrated chemical biology approach. *Nature Chemistry*, 6(2), pp. 112–121.

Zelck, U.E., Von Janowsky, B. (2004). Antioxidant enzymes in intramolluscan *Schistosoma mansoni* and ROS-induced changes in expression. *Parasitology*, 128(Pt5), pp. 493-501.

Zimmermann, S., Oufir, M., Leroux, A., Krauth-Siegel, R.L., Becker, K., Kaiser, M., Brun, R., Hamburger, M., Adams, M. (2013). Cynaropicrin targets the trypanothione redox system in *Trypanosoma brucei*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(22), pp. 7202-7209.

Capítulo 3

Neste capítulo foi realizada a classificação das tribos de Asteraceae com base no número de ocorrências de flavonoides do *homemade databank* (disponível em sistemax.ufpb.br) usando descritores calculados pelo software Dragon 7.0 (KODE, 2016).

A partir das estruturas moleculares dos flavonoides de Asteraceae em 2D, foram gerados os seguintes blocos de descritores: (1) Descritores de Grupos funcionais que são grupos de átomos com uma reatividade característica e específica. (2) Descritores de Átomo Centrado que são definidos como o número de átomos específicos em uma molécula. (3) Descritores de Anéis que codificam informações sobre a presença de anéis em uma molécula (TODESCHINI, 2009). Foram gerados 74 descritores moleculares a partir de 2371 ocorrências botânicas que foram utilizadas como dados de entrada no SOM Toolbox 2.0 (Matlab) (VESANTO et al., 1999), para gerar Mapas Auto-Organizáveis (SOMs).

Os SOMs agruparam compostos semelhantes em relação a fragmentos moleculares que foram rotulados de acordo com a ocorrência botânica nessas cinco tribos. O descritor com contribuição positiva para a região onde se localizam os flavonoides isolados das tribos Anthemideae e Senecioneae é: RFD que representa a densidade de fusão do anel. Na região de Tageteae estão agrupados os compostos que possuem mais hidroxilas aromáticas ($nArOH$). A tribo Gnaphalieae apresentou valores elevados para os descritores $nCIC$ que representam o número de anéis em uma molécula, $NNRS$ que representa o número normalizado de sistemas de anel, $nR05$ que representa número de anéis de 5 membros e $nCbH$ que representa o número de benzeno C não substituído (sp^2). A tribo Cardueae apresentou altos valores para os descritores $nHBonds$ que representa o número de ligações H intramoleculares (com O) e $C-019$ representa = CRX (= representa uma ligação dupla, R representa H e CH_3 , X representa átomo de oxigênio).

Os SOMs foram gerados com base em propriedades físico-químicas codificadas por descritores de fragmentos que separaram cinco tribos de Asteraceae: Anthemideae (A), Gnaphalieae (G), Tageteae (T), Senecioneae (S) e Carduoideae (CR), por isso é possível usar esta ferramenta para encontrar flavonoides com potencial atividade biológica e onde é possível isolá-las.

REFERÊNCIAS

KODE, S.R.L. Dragon (Software for Molecular Descriptor Calculation) version 7.0, 2016, Disponível em: <<http://chm.kode-solutions.net>>. Acesso em 24 de Jan de 2018.

TODESCHINI, R.; CONSONNI, V. Handbook of Molecular Descriptors, Wiley-VCH, Weinheim (GER), 667, 2000.

VESANTO, J.; HIMBERG, J.; ALHONIEMI, E.; PARHANKANGAS, J. Self-organizing map in Matlab: the SOM Toolbox. Proceedings of the Matlab DSP Conference, Espoo, Finland, p. 35-40, 1999.

**Self-Organizing Maps of Molecular Descriptors for Flavonoids and Their Application to
the Chemotaxonomy of the Asteraceae Family**

Artigo submetido na revista “Biochemical Systematics and Ecology” (2018)

Self-Organizing Maps of Molecular Descriptors for Flavonoids and Their Application to the Chemotaxonomy of the Asteraceae Family

É.B.V.S. Cavalcanti¹, V. de Paulo Emerenciano², L. Scotti¹, M.T. Scotti¹

¹Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil; ²University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Abstract

The Asteraceae family (Compositae) belongs to the Asterales order, it consists of approximately 1,600 genera and 24,000 species, is one of the largest families of angiosperms in the world, except Antarctica. Asteraceae is divided into 12 subfamilies and 44 tribes, and is remarkable the presence of flavonoids (secondary metabolites), these have the necessary requirements to be used successfully in chemotaxonomy because this class presents structural diversity, are found in abundance in the Asteraceae family, are stable structures and relatively easy to identify, therefore can be used as taxonomic markers at lower hierarchical levels. The aim of this study is to classify Asteraceae tribes based on the number of occurrences of flavonoids from our in-house databank (available at sistemax.ufpb.br) using descriptors calculated by DRAGON 7.0 software. The 2371 botanical occurrences with respective 74 molecular fragment descriptors were used as input data in SOM Toolbox 2.0 (Matlab) to generate Self-Organizing Maps (SOMs), classifying five tribes: tribes Anthemideae (A), Gnaphalieae (G), Tageteae (T), Senecioneae (S) and Carduoideae (CR).

Keywords: Asteraceae, flavonoids, chemotaxonomy, databank, descriptors, Self-Organizing Maps

1. Introduction

The Asteraceae family (Compositae) is one of the largest families of angiosperms in the world (Hattori and Nakajima, 2008). Some 1,600 genera and 24,000 species of this family have been described botanically (Funk et al., 2009), and several revisions regarding its chemistry and biology were published. A new higher classification system was proposed for the family (Funk et al., 2009).

Regarded as the most important family among the phanerogams, representing ten percent of the total angiosperms flora (Roque, 2008), the Asteraceae have cosmopolitan distribution, meeting disseminated every continent except Antarctica, but with wider representation in temperate and semi-arid regions of the tropics and subtropics (Roque, 2008).

The latest classification recognizes 12 subfamilies and 44 tribes are usually represented by herbaceous plants and small shrubs, rarely by trees (Funk et al., 2009; Panero et al., 2014).

The family is very diverse and presents morphology and very complex taxonomy. Cassini (1816) is recognized as the first author to propose a classification system for the family. During the period 1812-1821, Henry Casini published dozens of articles describing various genres, reviewing other and establishing tribes. In its classification system, the family was organized into 19 tribes, many of which are recognized today (**Fig. 1**).

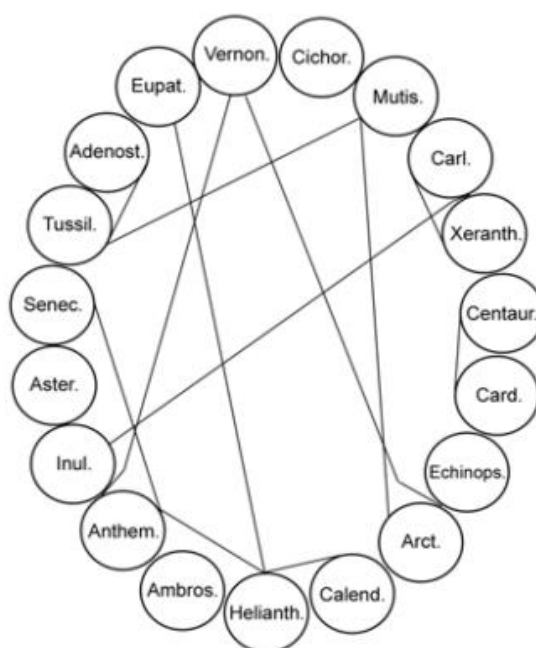


Fig 1. Diagram according to Cassini showing the interrelationships of nineteen tribes of the Asteraceae (Cassini, 1816).

With advances in molecular biology, in the 80's began the molecular studies in the family, first that was published by Jansen & Palmer (1987), which noted the similarity between the organization of the structure of DNA. In subsequent studies (Bremer, 2004; Jeffrey, 1995), the subfamily Barnadesioideae and Asteroideae were considered monophyletic, while cichorioideae appears as paraphyletic. Later, Bremer (1996) recognizes four subfamilies Asteraceae: Barnadesioideae, Carduoideae, Cichorioideae and Asteroideae mainly classified by morphology. The Mutisieae tribe was placed on a branch (clade) that has not been well positioned between Barnadesioideae and Carduoideae (**Fig. 2**).

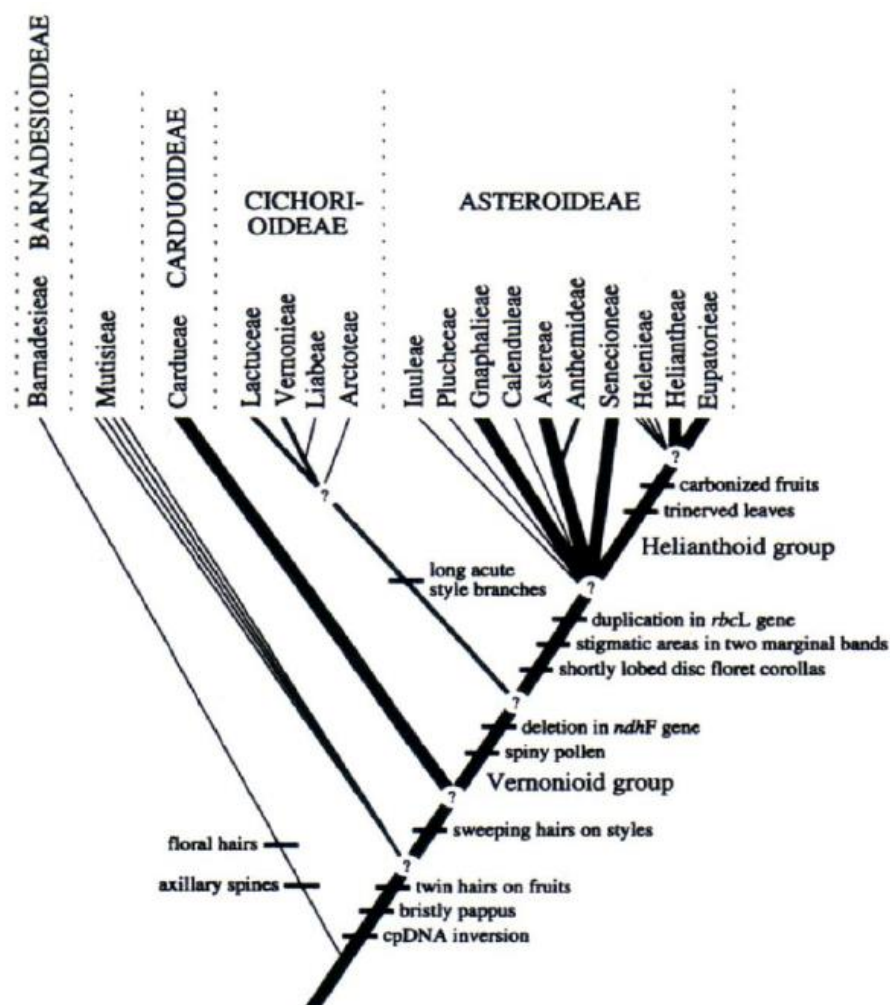


Fig 2. Morphologically-based diagram showing tribes of Asteraceae according to Bremer (Bremer, 1996).

In 2009, Funk et al. produced a metatree for the family, a tree of trees it illustrates the current thinking about the relationships among the major tribes and subfamilies in Compositae. A summary tree shows the position of the major branches (**Fig. 3**).

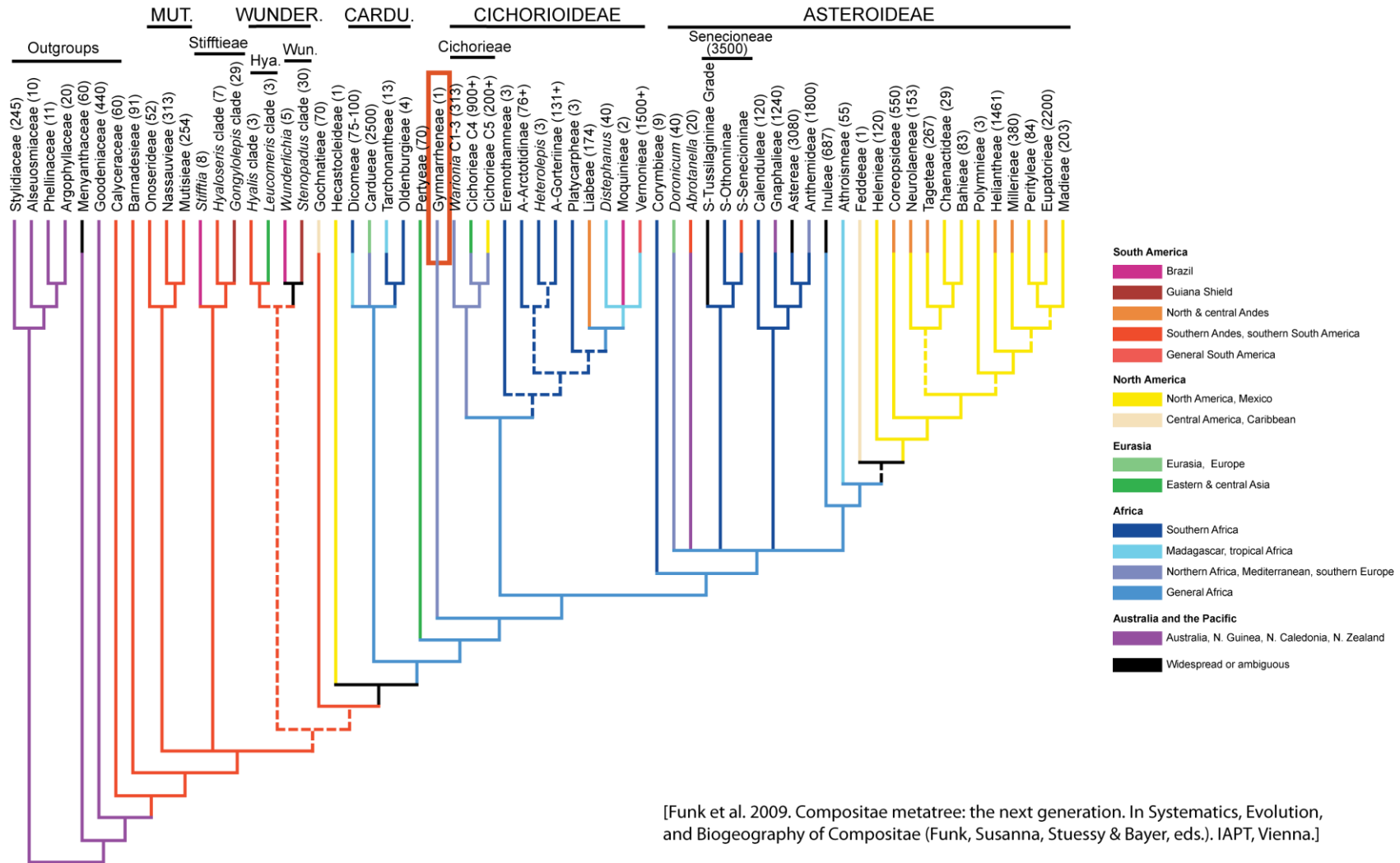


Fig 3. A summary tree based on the Asteraceae metatree. The tribes or clades have been represented by one to four branches. The branches and internodes were colored according to the distribution of the taxon or the optimization of those distributions. Subfamilies that have more than one tribe are indicated in capital letters (see classification in this chapter). A = Arctotideae; CARDU. = Carduoideae; Hya. = Hyalideae; MUT. = Mutisioideae; S = Senecioideae; Wun. = Wunderlichioideae; WUNDER. = Wunderlichioideae.

Currently, Asteraceae is divided into 12 subfamilies and 44 tribes, and some of the basal clades supported by molecular data, are still poorly characterized morphologically, such as Stifftieae, Hyalideae, Gochnatieae tribes and Wunderlichioideae subfamily (Panero & Funk 2008; Funk et al., 2009).

In Chemistry of Natural Products, secondary metabolites are important chemical markers, have a restricted distribution and specific botanical sources (Geissman, 1969; Harborne, 1988). Among them stand out the flavonoids, which have the necessary requirements to be used successfully in chemotaxonomy because this class presents structural diversity, are found in abundance in the Asteraceae family, are stable structures and relatively easy to identify (Stuessy, 2001), they can be used as taxonomic markers at lower hierarchical levels (Emerenciano et al., 2001).

Flavonoids contain a basic structure consists of 15 carbon atoms arranged into three rings ($C_6-C_3-C_6$) (**Fig. 4**) and they are derivatives of the mixed pathway, their crucial biosynthetic reaction is the condensation of three molecules of malonyl-CoA with a molecule of p-coumaroyl-CoA (C_6C_3) that after the cyclization generates the narigenin chalcone (Dewick, 2009).

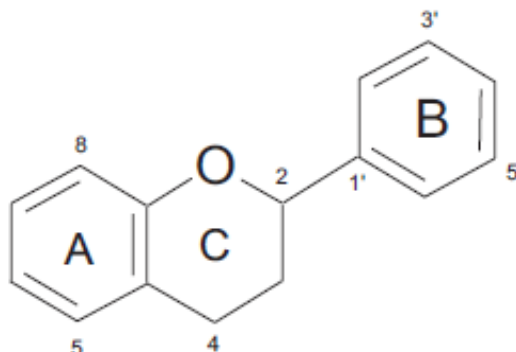


Fig 4. Basic flavonoid structure.

The cromane system (rings A and C) maintaining the second aromatic ring (ring B) on position 2, 3 or 4 (**Fig. 4**). The various types (or skeletons) of flavonoids differ in the degree of oxidation and substitution pattern of the C ring, while the individual substances within a class differ in the substitution pattern of the rings A and B. Among the many types of flavonoids, those of particular interest are flavanones, flavones, flavonol, flavan-3-ols, anthocyanidins, isoflavones, chalcones, dihydrochalcones, hydro flavonols and aurones due to the variety of substances and diversification of the substitution pattern such as C and O-methyl, O-C- and glycosyl, O-C- and prenyl (Emerenciano, 2007).

1.1. Chemical evolution of the flavonoid family Asteraceae

Oxygen is essential for life of plants and animals and for practically all combustion processes. In any plant metabolic cycle, redox (reduction–oxidation) reactions usually occur and may involve extremely complex chemical mechanisms. A very large number of reactions are catalyzed efficiently by enzymes, but few of these reactions utilize light to drive oxidation/reduction or other chemical reactions (Emerenciano et al., 2006).

The seminal contribution of Gottlieb and co-workers to chemotaxonomy resulted in several postulates about the evolution of secondary metabolites in plants (Gottlieb, 1989). One of them suggests that “The evolution of micromolecules proceeds by oxidation. The relatively highly oxidized compounds characterize new chemical lines”.

In studies on evolution and classification of flowering plants, Cronquist (1994) hinted that, in the Asteraceae, the great production and variability of secondary metabolites is the major cause of their evolutionary success. More recently, it was suggested that the oxidative pathways in plants occur parallel to protective mechanisms against oxidative degradation (Gottlieb, 1993).

In the Asteraceae, the process of micromolecular evolution is related to the production and diversity of secondary metabolites reaching the maximum in the most evolved groups inside the taxon. In groups that produce several classes of metabolite, evolution not only occurs through oxidation processes, but also by oxidative equilibrium, keeping always one or two classes not oxidized. In general, the variation involved in the production of two important classes (numerically most representative in terms of occurrence and variety of skeletons) seems to be another interesting and important phenomenon in the understanding of the metabolism of the family (Emerenciano et al., 2006).

According to Harborne in studies about flavonoids, there is a difference between the phenolic hydroxyl protection groups in angiosperms. According to Emerenciano that determined the advanced evolutionary trends in the tribes of Asteraceae, there is a high degree of O-methyl protection for flavonoids from the subfamily Asteroideae (tribes Eupatorieae, Anthemideae, Inuleae, Plucheeae and Astereae); in contrast with a moderate degree for tribes Helenieae, Heliantheae, Gnaphaliae, Cardueae, Liabeae and Senecioneae (Emerenciano et al., 2007).

The objective of this study is to classify Asteraceae tribes based on the number of occurrences of flavonoids from our in-house databank (available at www.sistemax.ufpb.br) using descriptors calculated by DRAGON 7.0 software (Kode, 2016). With the software Matlab (Vesanto et al., 1999), chemical patterns were recognized and analyzed from

unsupervised neural networks, along with the SOM (Self Organizing Map) to create the maps.

There are many different types of molecular descriptors, which are often distinguished by their physico-chemical meanings or by the specific mathematical tools that are used for their calculation, such as the DRAGON 7.0 program (Kode, 2016). The use of robust methodology to attempt to detect groupings and patterns that may be unclear even for trained human experts generally employs artificial neural networks (ANNs). ANNs are defined as computational models with structures that are derived from a simplified concept of the brain, in which a number of nodes, called neurons, are interconnected in a network-like structure. Because ANNs are not restricted to linear correlations and are capable of considering non-linear data correlations, they can be used efficiently for modelling, prediction and classification. The most commonly used ANN architecture for pattern recognition and classification is the self-organizing map (SOM). This method can map multivariate data onto a two-dimensional grid, grouping similar patterns near to each other (Zupan and Gasteiger, 1999; Kohonen, 2001).

2. Methods

2.1. Self Organizing Map

In the present study 714 flavonoids, which were extracted from 567 species, 47 genera and 5 tribes (described in the clade) of the Asteraceae family, were registered in two dimensions using ChemAxon, which allowed a chemotaxonomic analysis among the tribes of Asteraceae family, employing molecular descriptors (including average degree of oxidation), multiple linear regression and unsupervised neural networks. The results are compared with the systematic classifications proposed by Funk (2009). Therefore, this work has the following objective, to compare the classification using flavonoids as chemical markers with the morphological and molecular classification used in the Funk metatree. Such models based on physico-chemical properties can project new design flavonoids, similar structures from literature or even unreported structures in two-dimensional chemical space. Therefore, the generated SOMs can predict the most probable tribe where a biologically active molecule can be found according Funk classification.

The botanical occurrences are obtained by counting the number of times that a compound of a given chemical class is identified i.e., reported in each species of the

different tribes (Alvarenga et al., 2011). In this article, the 2371 occurrences with respective molecular descriptors were used as input data in Matlab, using the SOM Toolbox 2.0 for formation of Self Organizing Maps (SOMs), separating the tribes Anthemideae (A), Gnaphalieae (G), Tageteae (T), Senecioneae (S) and Carduoideae (CR). Generated the maps, calculated by Matlab (Vesanto et al., 1999), it was performed to separate the relevant descriptors and their respective maps, there was thus obtained the location of molecules to larger and smaller values for each descriptor.

2.2. Molecular Descriptors in the Chemotaxonomy of the Asteraceae

To obtain the 74 molecular descriptors it was used the DRAGON 7.0 program. The input files, which are the coordinates of the atoms of each molecule, were selected on the "*Calculate Descriptors*", the intention of which were generated by DRAGON, the functional groups descriptors, atom centered and ring descriptors. The obtaining of the parameters is relatively rapid, about ten minutes are obtained descriptors to a thousand small molecules, using an equal or higher PC with the following configuration: Pentium I3 (2.1 GHz) processor with 4Gb of RAM with Windows 7 operating system.

After generation of Self-Organizing matrix, the sites were identified which were located molecules in the self-organizing map for each descriptor, order to relate the similarities between different types of flavonoids.

The 3 following blocks of descriptors were generated from molecular structures: Ring descriptors are numerical quantities encoding information about the presence of rings in a molecule. Functional groups that are groups of atoms having a characteristic and specific reactivity. Atom-centred descriptors defined as the number of specific atom types in a molecule (Todeschini, 2009).

The calculated positive contribution descriptors were: the descriptor **nCIC** represents the number of rings in a molecule; **NNRS** represents the normalized number of ring systems; the descriptor **RFD** represents the ring fusion density. **nR05** represents number of 5-membered rings; the descriptor **nCbH** represents number of unsubstituted benzene C (sp^2); the descriptor **nArOH** represents number of aromatic hydroxyls; the descriptor **nHBonds** represents number of interaction between hydrogen atoms of a molecule with highly electronegative atoms elements (oxygen, fluorine and nitrogen); **C-019** is descriptor of Atom-centred fragments which represents =CRX (= represents a double bond; R represents any group linked through carbon; X represents any electronegative atom (O, N, S, P, Se, halogens)).

3.1 Results and Discussion

3.1. Self-Organizing Map

The **table 1** shows the success rates of occurrences of flavonoids of the tribes Anthemideae (A), Gnaphalieae (G), Tageteae (T) and Senecioneae (S) that belong to the Asteroideae subfamily (Funk et al. 2009, Fig. 3), in the SOM. Analysis Results: 1837 occurrences and 1597 hits.

Table 1.

SOM hit rate of tribes A (Anthemideae), G (Gnaphalieae), T (Tageteae) and S (Senecioneae).

Tribes	N° of hits	N° of occurrences	% of hits
A	1047	1141	91
G	348	431	80
S	86	108	79
T	116	157	73
Total	1597	1837	86

From the botanical occurrence data collected, were generated 74 molecular descriptors for each molecule, through DRAGON 7.0 software, then one can calculate the self-organizing matrix for each molecule, dividing the data into groups according to similarity. **Figure 5** shows the Self-Organizing Maps obtained with the flavonoids of the tribes A (Anthemideae), G (Gnaphalieae), T (Tageteae) and S (Senecioneae) using Dragon molecular descriptors.

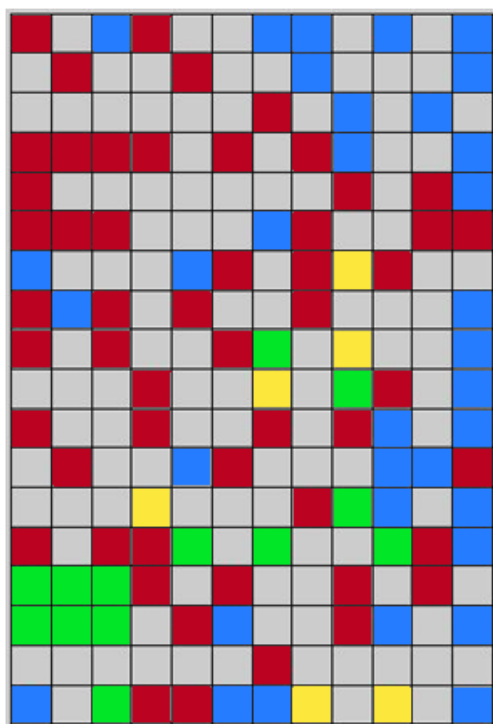


Fig 5. Self-Organizing maps obtained with the flavonoids of the tribes Anthemideae (red), Gnaphalieae (blue), Tageteae (green) and Senecioneae (yellow) using Dragon descriptors.

The tribes Anthemideae and Gnaphalieae are very close in metatree of the Astereceae (Funk et al. 2009, Figure 3), verified that the SOM has standard separation of molecules within these tribes. **Table 2** shows the success rates of occurrences of flavonoids of the tribes Anthemideae (A) and Gnaphalieae (G). Analysis Results: 1572 occurrences and 1333 hits. **Figure 6** shows the Self-Organizing Maps obtained with the flavonoids fragments descriptors of the tribes A (Anthemideae) and G (Gnaphalieae).

Table 2.
SOM hit rate of tribes A (Anthemideae) and G (Gnaphalieae).

Tribes	N° of hits	N° of Occurrences	% of hits
A	1017	1141	89
G	316	431	73
Total	1333	1572	84

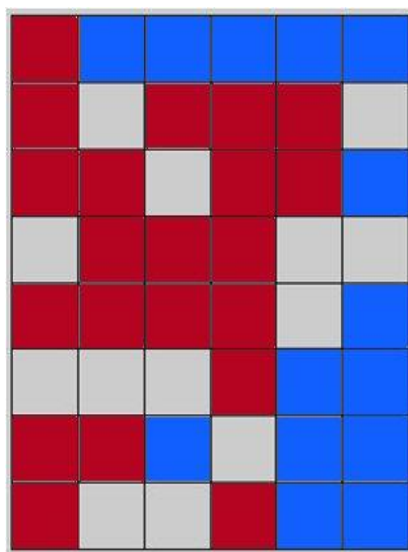


Fig 6. Self-Organizing maps obtained with the flavonoids of the tribes Anthemideae (red) and Gnaphalieae (blue) using Dragon descriptors.

Another analysis was conducted in order to unite the tribes Anthemideae and Gnaphalieae because they are very close in metatree of the Asteraceae (Funk et al. 2009, Figure 3), verified that the SOM has been capable of grouping the molecules of the tribes Anthemideae and Gnaphalieae with a hit rate of 97%, while shows a pattern of separation of molecules within the tribes Tageteae (T) and Senecioneae (S). **Table 3** shows the success rates of occurrences of flavonoids of the tribes GA (Gnaphalieae+Anthemideae), T (Tageteae) and S (Senecioneae). Analysis Results: 1837 occurrences and 1597 hits. **Figure 7** show the Self-Organizing Maps obtained with the flavonoids fragments descriptors of the tribes GA (Anthemideae+Gnaphalieae), T (Tageteae) and S (Senecioneae).

Table 3.

SOM hit rate of tribes GA (Gnaphalieae+Anthemideae), T (Tageteae) and S (Senecioneae).

Tribes	N° of hits	N° of Occurrences	% of hits
GA	1536	1572	97
S	86	108	79
T	114	157	72
Total	1736	1837	94

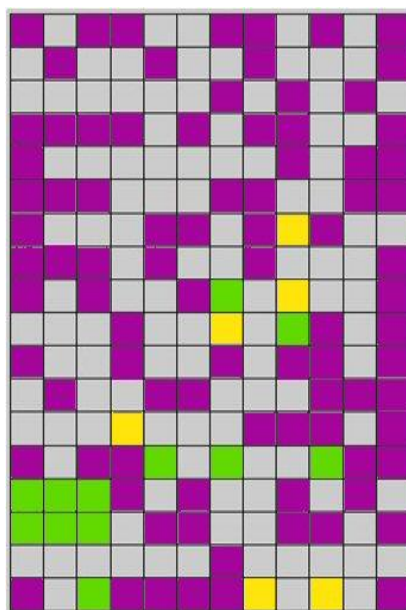


Fig 7. Self-Organizing maps obtained with the flavonoids of the tribes Gnaphalieae and Anthemideae (purple), Tageteae (green) and Senecioneae (yellow) using Dragon descriptors.

Regarding the tribe Cardueae belonging to subfamily Carduoideae in metatree of the Astereceae (Funk et al. 2009, Figure 3), it was possible to obtain standard separation of molecules of this tribe (with hit rate of 91%) and tribes Tageteae (T) and Senecioneae (S) for being distant in metatree, but could not obtain a good standard when added the tribes Gnaphalieae and Anthemideae (GA), so these tribes were not added in this analysis. **Table 4** shows the success rates of occurrences of flavonoids of the tribes CR (Cardueae), T (Tageteae) and S (Senecioneae). Analysis Results: 799 occurrences and 693 hits. **Figure 8** shows the Self-Organizing Maps obtained with the flavonoids fragments descriptors of the tribes CR (Cardueae), T (Tageteae) and S (Senecioneae).

Table 4.

SOM hit rate of tribes CR (Cardueae), T (Tageteae) and S (Senecioneae).

Tribes	N° of hits	N° of Occurrences	% of hits
CR	488	534	91
S	90	108	83
T	115	157	73
Total	693	799	86

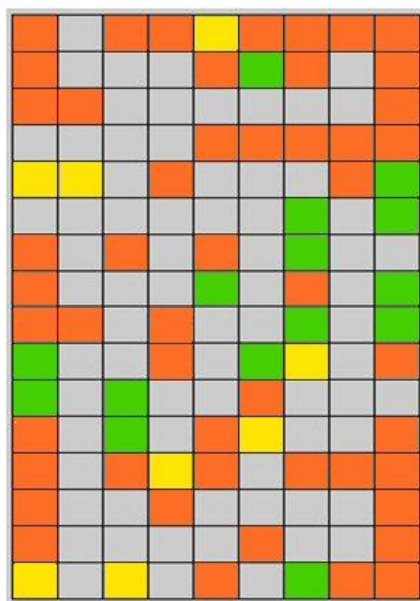


Fig 8. Self-Organizing maps obtained with the flavonoids of the tribes Cardueae (orange), Tageteae (green) and Senecioneae (yellow) using Dragon descriptors.

3.2. Molecular Descriptors in the Chemotaxonomy of the Asteraceae

Descriptors generated from flavonoids of the tribes G / A / T / S are shown in **Figure 9.**

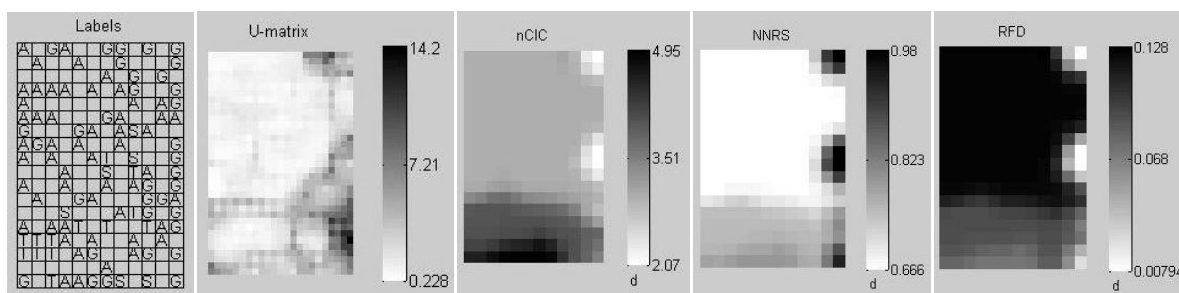


Fig 9. Map, matrix and descriptors generated: nCIC, NNRS and RFD.

The SOM cluster similar compounds regarding molecular fragments that were labeled according to the botanical occurrence in these four tribes. In the matrix we could observe the separation between the tribes G / A / T / S. The tribe A is represented by the lighter areas of the map, that is, show low values for the descriptors in general. The tribe G is represented by darker areas of the map presenting high values generated descriptors. The tribe T is represented by darker area the left and the tribe S, to present few molecules, it is more difficult to be seen in the matrix.

The number of rings (or independent cycles) in a graph is commonly known as the cyclomatic number. The tribe G present lower values for the descriptor **nCIC**, while the tribes A, T and S presents high values. The tribe G present high values for the descriptor **NNRS**, while the tribes A, T and S present lower values. The tribe G present lower values for the descriptor **RFD**, while the tribes T and S, mainly A, present high values.

Descriptors generated from flavonoids of the tribes G A / T / S are shown in **Figure 10**.

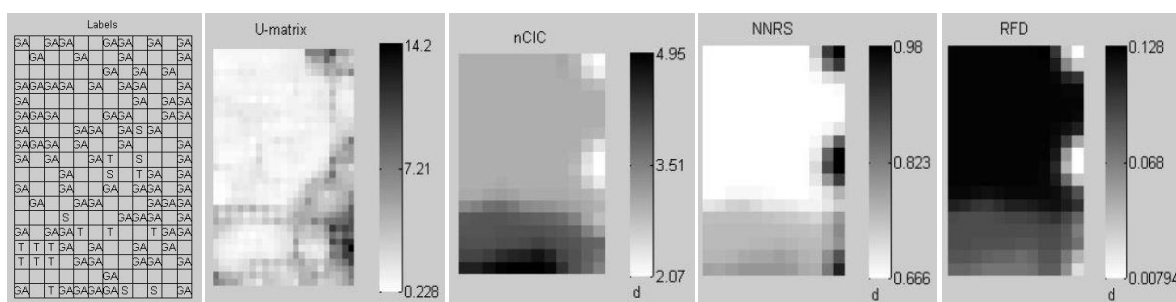


Fig 10. Map, matrix and descriptors generated: nCIC, NNRS and RFD.

It can be observed that when we grouped the flavonoids of the tribes A and G present the same values for the descriptors in the same way when these tribes are separated (**Fig. 8**).

Descriptors generated from flavonoids of the tribes G and A are shown in **Figure 11**.

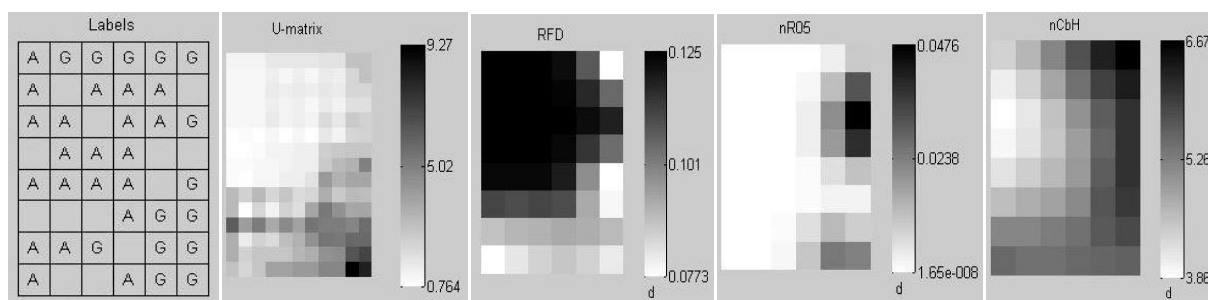


Fig 11. Map, matrix and descriptors generated: RFD, nR05 and nCbH.

In the matrix we could observe the separation between the tribes A and G. The tribe A is represented by the lighter areas of the map, that is, show low values for the descriptors in general. The tribe G is represented by darker areas of the map presenting high values generated descriptors.

The tribe G present lower values for the descriptor **RFD**, while the tribe A present high values. The tribe G present high values for the descriptor **nR05**, while the tribes A

present lower values. The tribe G present high values for this the descriptor **nCbH**, while the tribes A present lower values.

Descriptors generated from flavonoids of the tribes CR / S / T are shown in **Figure 12**.

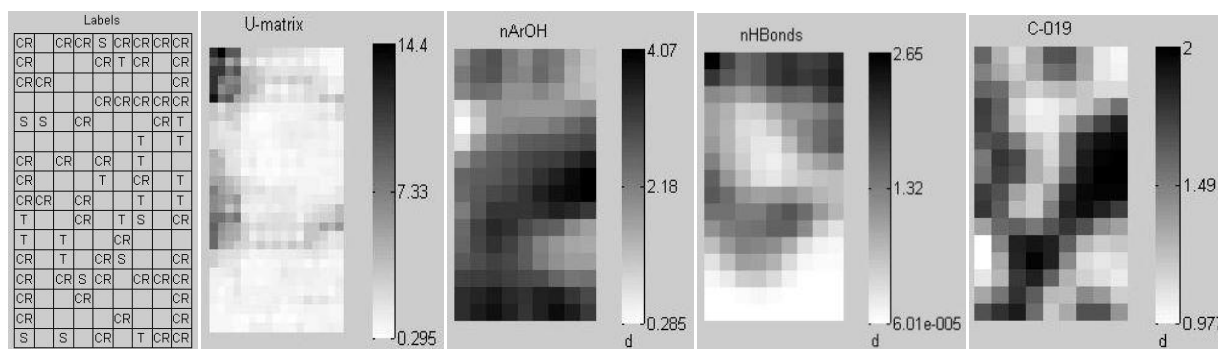


Fig 12. Map, matrix and descriptors generated: nArOH, nHBonds and C-019.

In the matrix we could observe the separation between the tribes CR / T / S. The tribe CR is represented by the lighter areas of the map, that is, show low values for the descriptors in general. The tribe T is represented by darker areas of the map presenting high values generated descriptors. The tribe S, to present few molecules, it is more difficult to be seen in the matrix.

The tribe S present lower values for the descriptor **nArOH**, while the tribes T and CR presents high values. The tribe T present lower values for the descriptor **nHBonds**, while the tribe CR present high values. The tribe T present lower values for the descriptor **C-019**, while the tribe CR present high values.

The location of some molecules in the maps relating to each descriptor is shown in **Figure 13**.

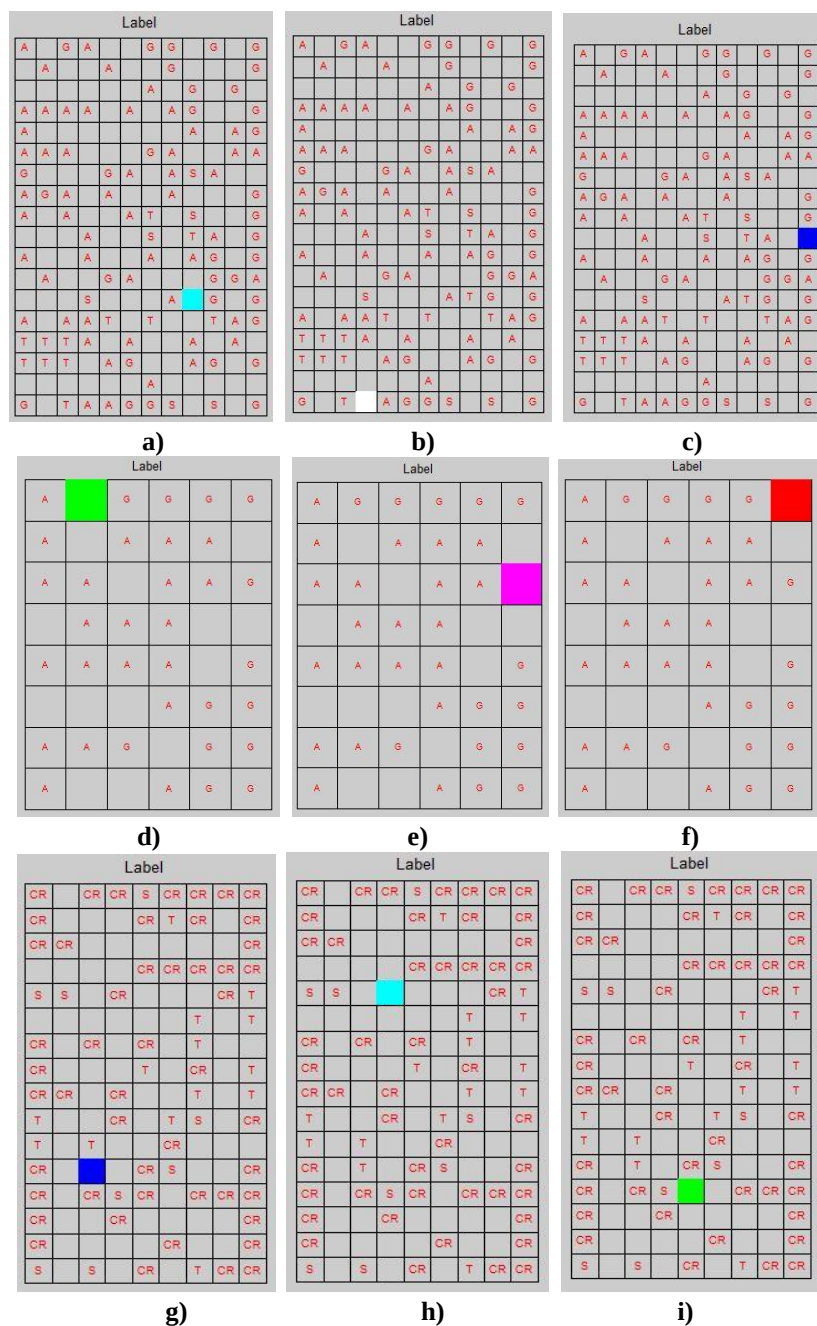


Fig 13. Location molecules in the descriptors. a) Number 1 molecule in the descriptor RFD; b) Number 2 molecule in the descriptor nCIC; c) Number 3 molecule in the descriptor NNRS; d) Number 4 molecule in the descriptor RFD; e) Number 5 molecule in the descriptor nR05; f) Number 6 molecule in the descriptor nCbH; g) Number 7 molecule in the descriptor nArOH; h) Number 8 molecule in the descriptor nHBonds; i) Number 9 molecule in the descriptor C-019.

The **molecule 1** and **molecule 4** (Figure 13) shows a high amount of ring fusion density, with high value for the descriptor RFD. The **molecule 2** present five rings in the structure, with high value for the descriptor nCIC. The **molecule 3** present a system of two benzene rings (A and B) each with six carbons, with high value for the descriptor NNRS. The **molecule 5** presents one 5-membered ring (1,3-dioxolane), with high value for the

descriptor nR05. The **molecule 6** presents ten unsubstituted benzene carbon sp^2 , present high values for the descriptor nCbH. The **molecule 7** has six aromatic hydroxyls, present high value for the descriptor nArOH. The **molecule 8** has a high value for the descriptor nHBonds, because has nine intramolecular bonds between hydrogen atoms and oxygen atoms. The **molecule 9** has a high value for the descriptor C-019, because has four ($=C-O-H$) and two ($=C-O-CH_3$).

The structures of the molecules are shown in **Figure 14**. Their botanical occurrences are in **Table 5**.

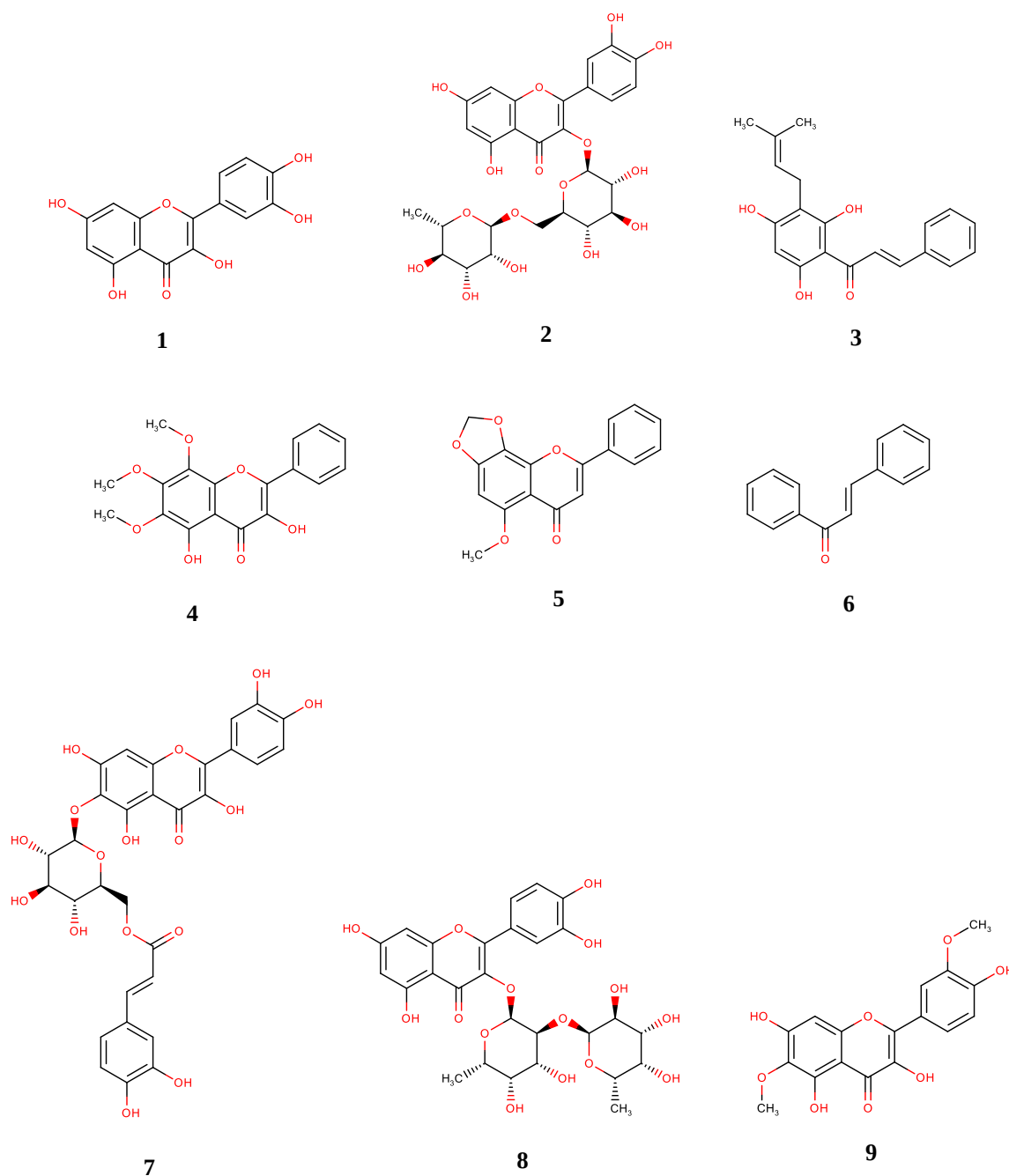


Fig 14. The structures of flavonoids located on the map.

Table 5.

Botanical occurrences of flavonoids located on the map.

Molecules	Botanical Occurrences	Tribes
1	<i>Flaveria bidentis</i>	T
2	<i>Chrysanthemum kinokuniense</i>	A
	<i>Chrysanthemum pacificum</i>	A
	<i>Chrysanthemum shiwogiku</i>	A
3	<i>Anaphalis margaritacea</i>	A
	<i>Helichrysum achyroclinoide</i>	G
	<i>Helichrysum argyrolepis</i>	G
	<i>Helichrysum athrixifolium</i>	G
	<i>Helichrysum cymosum</i>	G
	<i>Helichrysum cymosum ssp. calvum</i>	G
	<i>Helichrysum retrorsum</i>	G
	<i>Helichrysum rugulosum</i>	G
4	<i>Achillea nobilis</i>	A
	<i>Achillea nobilis s.l.</i>	A
	<i>Artemisia klotzchiana</i>	A
	<i>Achyrocline alata</i>	G
	<i>Anaphalis margaritacea</i>	G
	<i>Anaphalis velutina</i>	G
	<i>Gnaphalium chilense</i>	G
	<i>Gnaphalium microcephalum</i>	G
	<i>Helichrysum arenarium</i>	G
	<i>Helichrysum decumbens</i>	G
	<i>Helichrysum graveolens</i>	G
	<i>Helichrysum kraussii</i>	G
	<i>Helichrysum noeanum</i>	G
	<i>Helichrysum orientale</i>	G
	<i>Helichrysum pagophilum</i>	G
	<i>Helichrysum pallasii</i>	G
	<i>Pseudognaphalium microcephalum</i>	G
	<i>Pseudognaphalium robustum</i>	G
	<i>Pseudognaphalium stamineum</i>	G
5	<i>Helichrysum mundtii</i>	G
6	<i>Helichrysum cymosum</i>	G
	<i>Helichrysum forskahlii</i>	G
	<i>Helichrysum polycladum</i>	G
7	<i>Tagetes minuta</i>	T
8	<i>Centaurea horrida</i>	CR
9	<i>Centaurea glomerata</i>	CR
	<i>Centaurea kotschyi</i> var. <i>kotschyi</i>	CR
	<i>Centaurea solstitialis</i>	CR
	<i>Tagetes erecta</i>	T

4. Conclusion

The Self-Organising Map obtained separated the 5 tribes of the Asteraceae when using molecular descriptors. SOMs clusters similar compounds relative to molecular fragments that were labeled according to the botanical occurrence in these five tribes. The descriptor with positive contribution to the region where the flavonoids isolated from the Anthemideae and Senecioneae tribes are located is: RFD that represents the ring fusion density. In the region of Tageteae are grouped the compounds that have more aromatic hydroxyls (nArOH). The Gnaphalieae tribe showed high values for the nCIC descriptors which represent the number of rings in one molecule, NNRS representing the standard number of ring systems, nR05 which represents the number of 5-membered rings and nCbH representing the number of non-benzene C substituted (sp^2). The Cardueae tribe showed high values for the nHBonds descriptors which represents the number of intramolecular (O) H bonds and C-019 represents = CRX (= represents a double bond, R represents H and CH₃, X represents oxygen atom).

In addition, it was possible to verify the location of some molecules in the maps relating to each descriptor. Since these SOM are built based on physicochemical properties, so it is possible to use this tool in the search for flavonoids with potential biological activities with the respective taxonomic information.

References

- Alvarenga, S.A.V., Ferreira, M.J.P., Emerenciano, V.P., Cabrol-Bass, D., 2011. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 56, 27-37.
- Bremer, K. 1994. Asteraceae- Cladistic & Classification. Portland: Timber press. 792p.
- Bremer, K., 1996. Compositae: Systematics. Proceedings of the International Compositae Conference. Kew: Royal Botanic Garden; 1, 1-7.
- Bremer, K., 1996. Major clades and grades of the Asteraceae.1-7. *In*: Hind, D.J.N., Beentje, H.J.
- Campos, F.R., Bressan J., Jasinski V.C.G., Zuccolotto T., Silva L. E. and Cerqueira L. B., 2016. Baccharis (Asteraceae): Chemical Constituents and Biological Activities. Chem. Biodivers. 13, 1-17.
- Carlquist, S., 1976. Tribal interrelationships and phylogeny of the Asteraceae. Aliso 8, 465–492.
- Cassini, H., 1816. Tableau exprimant les affinités des tribus naturelles de famille des Synanthérées. In Dictionnaire des Sciences Naturelles III; Cuvier, G. Ed.; Le Normant: Paris, France.
- Cronquist. A., 1994. The evolution and classification of flowering plants, 2nd, Portland, Oregon, 1-555.
- Dewik, P.M., 2009. Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. 2 ed., Chichester, John Wiley & Sons.

Emerenciano, V.P., Militão, J.S.L.T., Campos, C.C., Romoff, P., Kaplan, M.A.C., 2001. Flavonoids as chemotaxonomic markers for Asteraceae. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29, 947-957.

Emerenciano, V.P., Cabrol-Bass, M.D., Ferreira, J.P., Alvarenga, S.A.V., Brant, A.J.C., Scotti, M.T. and Barbosa, K.O., 2006. Chemical evolution in the Asteraceae. The oxidation–reduction mechanism and production of secondary metabolites. *Natural Product Communications*, 1, 495-507.

Emerenciano, V.P., Barbosa, K.O., Scotti, M.T. and Ferreira, M.J.P., 2007. Self-organizing Maps in Chemotaxonomic Studies of Asteraceae: a Classification of Tribes using Flavonoid Data. *J. Braz. Chem. Soc.* (18) 5:891-899.

Funk, V.A., Susanna, A., Stuessy, T.F. & Robinson, H., 2009. Classification of Compositae. 171-189. *In*: Funk, V.A.; Susanna A.; Stuessy, T.F. & Bayer, R.J. (Eds.). *Systematics, Evolution, and Biogeography of Compositae*. Vienna, Austria: International Association for Plant Taxonomy.

Geissman, T.A., Crout, D.H.G., 1969. *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*; Freeman Cooper & Company: San Francisco, CA, USA.

Gottlieb, O.R., 1989. The role of oxygen in phytochemical evolution towards diversity. *Phytochemistry*, 28, 2545-2558.

Gottlieb, O.R., Kaplan, M.A.C., 1993. Micromolecular evolution: The Redox Theory Natural Products Letters., 2, 171-177.

Harborne, J.B., 1988. *Ecological Biochemistry*; Academic Press: London, UK.

Hattori, E.K.O. & Nakajima J.N., 2008. A família Asteraceae na estação de pesquisa e desenvolvimento ambiental galheiro, perdizes, Minas Gerais, Brasil. *Rodriguésia* 59 (4): 687-749.

Jansen, R.K. & Palmer, J.D., 1987. A DNA chloroplast inversion marks an ancient evolutionary split in the sunflower family (Asteraceae). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84: 5818-5822.

Jeffrey, C.J., 1995. Compositae systematics 1975-1993. Developments and desiderata. *In*: *Advances in Compositae Systematics*. Hind, D.N.J.; Jeffrey, C & Pope, G.V. (Eds.). Kew: Richmond. Royal Botanical Gardens. 3-21.

Kohonen, T. *Self-Organizing Maps*, 1st ed.; Springer: Berlin, Germany, 2001.

Panero, J.L. & Funk, V., 2002. Toward a phylogenetic subfamilial classification for the Compositae (Asteraceae). *Proceedings of the Biological Society of Washington* 115(4): 909-922

Panero, J.L. & Funk, A., 2008. The value of sampling anomalous taxa in phylogenetic studies: Major clades of Asteraceae are revealed. *Mol. Phylogenet. Evol.* 47 (2): 757-782.

Panero, J. L., Freire, S. E., Espinar, L. A., Crozier, B. S., Barboza, G. E. & Cantero, J. J., 2014. Resolution of deep nodes yields an improved backbone phylogeny and a new basal

lineage to study early evolution of Asteraceae. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 80: 43-53.

Roque, N. & Bautista, H., 2008. *Asteraceae - Caracterização e Morfologia Floral*. Universidade Federal da Bahia. Salvador.

Stuessy, T.F., Bohm, B.A., 2001. *Flavonoids of the Sunflower Family (Asteraceae)*: Springer Vienna.

Kode, S.R.L. Dragon (Software for Molecular Descriptor Calculation) version 7.0, 2016, Disponível em: <<http://chm.kode-solutions.net>>. Acesso em 24 de Jan de 2018. Todeschini, R., Consonni, V., 2009. *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany.

Vesanto, J., Himberg, J., Alhoniemi, E., Parhankangas, J., 1999. Self-organizing map in Matlab: the SOM Toolbox. *Proceedings of the Matlab DSP Conference*, Espoo, Finland, 35-40.

Wagenitz, G., 1976. Systematics and phylogeny of the Compositae (Asteraceae). *Plant. Syst. Evol.* 125, 29–46.

Zupan, J., Gasteiger, J., 1999. *Neural Networks in Chemistry and Drug Design*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany.

Capítulo 4

Triagem virtual baseada no ligante e baseada na estrutura do alvo molecular para seleção de compostos com atividade leishmanicida a partir do banco de dados de flavonoides de Asteraceae

1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo, foi realizada a construção de modelos de predição através do programa Knime utilizando compostos retirados de bancos de dados (ChEMBL) com atividade conhecida frente a cepas de *Leishmania*. O ChEMBL é um importante banco de dados mantido pelo European Bioinformatics Institute (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>). Contém dados de moléculas bioativas, como atividade (IC_{50}), alvos enzimáticos e informações sobre ADMET para uma grande quantidade de compostos bioativos semelhantes a fármacos (GAULTON, 2011).

Através do software Volsurf, foram calculados os descritores moleculares dos bancos do ChEMBL, como também dos flavonoides cadastrados no nosso banco de dados. Em seguida, foram utilizados como dados de entrada no programa Knime para geração dos modelos preditivos.

Foram realizados dois modelos de predição para cada cepa. As cepas utilizadas neste trabalho foram: Cepa LA de formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, Cepa MHOMET67L82 de formas amastigotas *Leishmania donovani*, Cepa MHOMIN7880DD8 de formas amastigotas de *Leishmania donovani*, Cepa MHOMSD19621S-CI2d de formas amastigotas de *Leishmania donovani*, Cepa LD de formas amastigotas de *Leishmania donovani*, Cepa LD de formas promastigotas de *Leishmania donovani*, Cepa LI de formas amastigotas de *Leishmania infantum*, Cepa LI de formas promastigotas de *Leishmania infantum* e Cepa LM de formas promastigotas de *Leishmania major*.

Também foi realizado *docking molecular* utilizando estruturas de enzimas de espécies de *Leishmania*, em complexo com seus inibidores, baixadas do Protein Data Bank-PDB (<https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

2. EXPERIMENTAL

2.1 Cadastro dos Flavonoides

A partir da revisão bibliográfica, foram adicionados ao Sistemats X Web (<http://sistematsx.ufpb.br>) os dados da estrutura dos flavonoides da família Asteraceae com sua respectiva ocorrência botânica. Para desenhar uma molécula, associamos a uma classe, um esqueleto, ambos previamente cadastrados, e por fim um nome. Pode-se também visualizar classe, esqueleto, nomes das substâncias, o conjunto dos dados físicos químicos e de ocorrências botânicas, diversas atividades e o número de oxidação que é calculado instantaneamente. Até o momento, foram cadastradas 4665 ocorrências botânicas de 889 flavonoides diferentes no Sistemats X Web. O ID, código SMILE e ocorrências botânicas dos 889 flavonoides do banco encontra-se disponível no Anexo 1.

2.1 Banco de dados

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto diversificado de compostos (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) que foi rastreado (*in vitro*) para inibir as formas amastigotas e promastigotas de algumas cepas de *Leishmania*. Foram selecionados 159 compostos com atividade conhecida frente a Cepa LA de formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*; 364 compostos com atividade conhecida frente a Cepa MHOMET67L82 de formas amastigotas *Leishmania donovani*; 225 compostos com atividade conhecida frente a Cepa MHOMIN7880DD8 de formas amastigotas de *Leishmania donovani*; 241 compostos com atividade conhecida frente a Cepa MHOMSD19621S-CI2d de formas amastigotas de *Leishmania donovani*; 491 compostos com atividade conhecida frente a Cepa LD de formas amastigotas de *Leishmania donovani*; 516 compostos com atividade conhecida frente a Cepa LD de formas promastigotas de *Leishmania donovani*; 197 compostos com atividade conhecida frente a Cepa LI de formas amastigotas de *Leishmania infantum*; 123 compostos com atividade conhecida frente a Cepa LI de formas promastigotas de *Leishmania infantum* e 338 compostos com atividade conhecida frente a Cepa LM de formas promastigotas de *Leishmania major*. Estes compostos foram classificados com valores de $-\log IC_{50} \text{ (mol / L)} = pIC_{50}$, neste caso, IC_{50} representou a concentração necessária para 50% de inibição das formas amastigotas e promastigotas das espécies de *Leishmania*. Para a predição da atividade leishmanicida, o conjunto de dados contendo 889 flavonoides foi retirado do nosso banco de dados.

Para todas as estruturas, os códigos SMILES foram utilizados como dados de entrada para Marvin 4.9.1.0, 2014, ChemAxon. Utilizou-se o software Standardizer [JChem 14.9.1.0, 2014; ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>)] para converter as estruturas químicas em representações canônicas, adicionar hidrogênios, realizar conversões de formas aromáticas, gerar o gráfico molecular em três dimensões (3D) e salvar os compostos no formato SDF (IMRE et al., 2003).

2.2 Descritores Volsurf

Estruturas tridimensionais (3D) dos compostos foram utilizadas como dados de entrada no programa Volsurf+ v.1.0.7 e submetidas a campos de interação molecular (“Molecular Interaction Fields” - MIF) para gerar descritores usando as seguintes sondas: N1 (nitrogênio de amida, sonda doadora de ligação de hidrogênio), O (oxigênio de carbonila-sonda aceptora de ligações de hidrogênio), OH2 (sonda de água) e “dry” (sonda hidrofóbica) (CRUCIANI et al., 2000). Descritores não-MIF-derivados adicionais foram gerados para criar um total de 128 descritores (SCOTTI et al., 2011).

2.3 Modelos de Predição

O software KNIME 3.4.0 (KNIME 3.4.0 da Informação Konstanz Miner Direitos Autorais, 2003-2014, (www.knime.org) (BERTHOLD et al., 2007) foi usado para realizar todas as análises seguintes. Os bancos de moléculas com os descritores calculados foram importados do programa Volsurf e os dados foram divididos usando o nó "Partitioning" com a opção "stratified sample" para criar um conjunto de treinamento e um conjunto de teste, representando 80% e 20% de todos os compostos, respectivamente. Os compostos foram selecionados aleatoriamente, mantendo a mesma proporção de ativos e inativos em ambos os conjuntos.

Para a validação interna foi empregada a validação cruzada, na qual foram separados 10 grupos estratificados, selecionados aleatoriamente, mas distribuídos de acordo com a variável da atividade em todos os grupos de validação. Os descritores foram selecionados e um modelo foi gerado usando o conjunto de treinamento e o algoritmo “Random Forest” (RF) (BREIMAN, 2001), usando o nó WEKA (HALL et al., 2009). Os parâmetros selecionados para RF incluíram as seguintes configurações: número de árvores para construir = 100, semente (seed) para geração de números aleatórios = 1, para os conjuntos de treino e de validação cruzada interna. Foram gerados dois modelos para cada cepa de

Leishmania, modificando “Split criterion” para “Information Gain Ratio” e para “Gini Index” com o objetivo de selecionar o modelo com o melhor desempenho.

Os desempenhos internos e externos dos modelos selecionados foram analisados quanto à sensibilidade (taxa de verdadeiro positivo, ou seja, a taxa de ativos), especificidade (taxa de verdadeiro negativo, ou seja, a taxa de inativos), e precisão (previsibilidade geral). Além disso, a sensibilidade e especificidade da Característica de Operação do Receptor (do inglês *Receiver Operating Characteristics* - ROC) foram utilizadas para descrever o real desempenho com mais clareza e precisão.

2.4 Modelo de homologia da Arginase

Identificação das sequências alvo e seleção de proteínas moldes

A sequência da proteína alvo (Arginase de *Leishmania amazonensis*) foi obtida pelo banco de dados National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e a identificação das estruturas resolvidas em 3D candidatas a modelos foi realizada através de uma busca no Basic Local Alignment Search Tool – BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) (ALTSCHUL et al, 1990) e para a obtenção da estrutura foi usado o RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) (BERNSTEIN et al, 1977). A proteína molde selecionada foi a Arginase de *Leishmania mexicana* (PDB ID: 5HJ9).

Alinhamento das sequências alvo e molde

O alinhamento de sequências múltiplas foi realizado usando o FASTA (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/sss/fasta/>) e obtido os seguintes valores para a Arginase de *Leishmania amazonensis*: 99,4% de identidade e 99,4% de similaridade com a Arginase de *Leishmania mexicana*.

Construção e validação do modelo

O modelo da Arginase de *Leishmania amazonensis* foi construído utilizando-se o método de modelagem molecular por homologia através do software MODELLER 9.18 (SALI e BLUNDELL, 1993), que se baseia na modelagem por satisfação de restrições espaciais. Cinco modelos foram gerados e foi escolhido o modelo de menor energia. A qualidade estereoquímica do modelo foi avaliada no servidor web RAMPAGE (LOVELL et

al, 2002) que gera o gráfico de Ramachandran (LOVELL et al, 2002), no qual se verificam as regiões permitidas e não permitidas da cadeia principal de aminoácidos. A qualidade estrutural foi avaliada no software VERIFY 3D (<http://services.mbi.ucla.edu/SAVES/>) que analisa a compatibilidade da sequência da proteína com sua estrutura 3D de acordo com seus ambientes químicos e o WHAT IF (<http://swift.cmbi.ru.nl/servers/html/index.html>) que analisa diversos parâmetros estruturais, como os contatos atômicos entre os resíduos. O software Discovery Studio Visualizer (BIOVIA, 2016) foi utilizado para a visualização gráfica da proteína modelada.

2.5 Docking molecular

Além do modelo de homologia de Arginase, as estruturas de enzimas de espécies de *Leishmania* em complexo com seus inibidores foram baixadas do Protein Data Bank-PDB. Foram utilizadas quatro enzimas de *Leishmania donovani*: N-miristoiltransferase (PDB: 2WUU) (BRANNIGAN et al., 2010), Ciclofilina (PDB: 3EOV) (VENUGOPAL et al., 2009), O-Acetil Serina Sulfidrilase (PDB: 3SPX) (RAJ et al., 2012) e Proteína quinase 3 ativada por mitogênio (PDB: 4O2Z) (WERNIMONT et al.) com seus respectivos inibidores: 2-oxopentadecil-CoA (PDB ID: NHW), Ciclosporina A (PDB ID: PRD_000142), Dihidroxietil éter (PDB ID: PEG) e 5-{{6-(acetilamino) pirimidin-4-il} oxi}-N-{{4-{{(4-metilpiperazin-1-il) metil}-3-(trifluorometil) fenil}-2,3-di-hidro-1H-indole-1-carboxamida (PDB ID: 046). Foram utilizadas duas enzimas de *Leishmania infantum*: 14-alpha demetilase (CYP51) (PDB: 3L4D) (HARGROVE et al., 2011) e Tripanotiona redutase (PDB: 4APN) (BAIOCCO et al., 2013) com seus respectivos inibidores: 2- (2,4-difluorofenil) -1,3-di (1h-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol (PDB ID: TPF) e 4- [[1- (4-etilfenil) -2-metil-5- (4-metilsulfanilfenil) pirrol-3-il] metil] tiomorfolina (PDB ID: JV0). Cinco enzimas de *Leishmania major* foram utilizadas: Pteridina redutase 1 (PDB: 3H4V) (CAVAZZUTI et al., 2008), Metionil-tRNA sintetase (PDB: 3KFL) (LARSON et al., 2011), Dihidroorotate desidrogenase (PDB: 3MHU) (CHELESKI et al., 2010), N-miristoiltransferase (PDB: 4CGL) (BRANNIGAN et al., 2014), Farnesil difosfato sintase (PDB: 4JZX) (ARIPIRALA et al., 2014) com seus respectivos inibidores: metil} 1- (4 - {{(2,4-diaminopteridina-6-il) metil] amino} benzoil) piperidina-4-carboxilato (PDB ID: DVP), [[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-aminopurin-9-il)-3,4- dihidroxi-oxolan-2-il] methoxi-hidroxi-fosforil] (2S)- 2-azanil-4-metilsulfanil-butanoato (PDB ID: ME8), ácido 5-nitro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina- 4-carboxílico (PDB ID: EJZ), (3R)-3-azanil-4-(4-clorofenil)-1-

[(3S,4R)-3- (4-clorofenil)- 4 (hidroximetil) pirrolidin - 1-il]butan-1-one (PDB ID: A6K), 3-butil-1-(2,2-difosfonoetil)piridinium (PDB ID: 476).

As estruturas dos flavonoides foram submetidas a acoplamento molecular usando o Molegro Virtual Docker, v. 6.0.1 (MVD). Todas as moléculas de água foram excluídas da estrutura enzimática. As estruturas dos compostos e das enzimas foram preparadas usando as mesmas configurações de parâmetros padrão no mesmo pacote de software (função de escore: MolDock score, avaliação do ligante: ES interna, ligação de H interna, torções Sp^2 - Sp^2 , todas verificadas; número de corridas: 10 corridas; algoritmo: MolDock SE; interações máximas: 1500; tamanho máximo da população: 50; etapas máximas: 300; fator distância vizinha: 1,00; max. Número de conformações retornadas: 5). O procedimento de ancoragem foi realizado utilizando um GRID com um raio de 15 Å e uma resolução de 0,30 Å para cobrir o local de ligação do ligante nas estruturas das enzimas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seguindo as boas práticas de QSAR e acoplamento molecular, um estudo combinatório de triagem virtual baseada no ligante e baseada na estrutura foi realizado usando o banco de dados de 889 flavonoides armazenados em Sistemax. A triagem virtual baseada no ligante foi realizada a partir de um banco de dados ChEMBL de estruturas com atividade *in vitro* contra *L. donovani*. Após o processo de restauração de dados, os descritores de Volsurf + foram calculados a partir das estruturas 3D que foram geradas em ChemAxon JChem. Usando o software KNIME, foram gerados dois modelos de RF e após validação para determinar a probabilidade ativa de todo o conjunto de dados de flavonoides (Figura 1).

Em paralelo, utilizando a proteína homóloga de Arginase, que foi obtida a partir da estrutura cristalina de Arginase de *Leishmania mexicana* e de estruturas cristalinas de enzimas alvo para espécies de *Leishmania*, o acoplamento molecular para o conjunto de dados dos flavonoides foi realizado no Molegro virtual docker 6.0.1. Finalmente, usando os valores de probabilidade ativos obtidos pelas duas metodologias, foi realizada uma análise de consenso para selecionar aquelas moléculas com os melhores valores de pontuação combinada (Figura 1, p. 158).

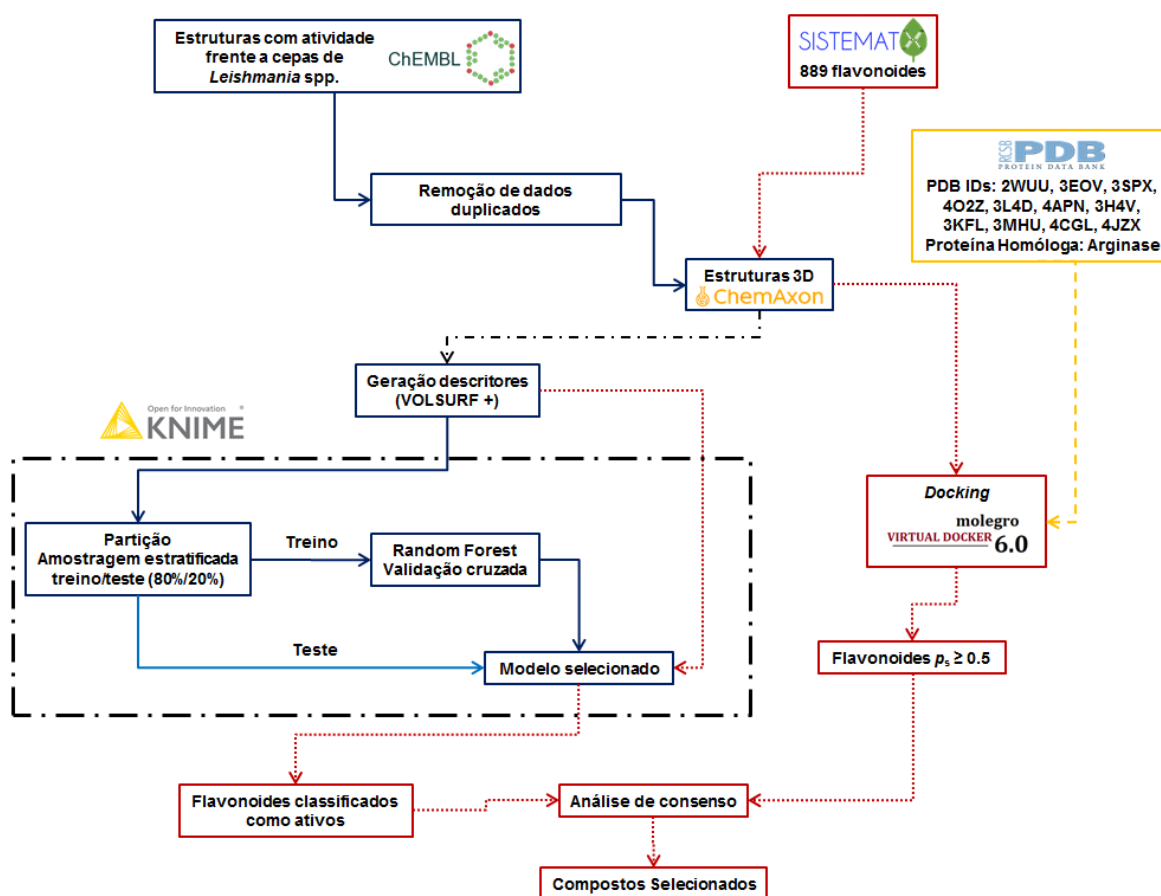


Figura 1. A metodologia de triagem virtual utilizada neste estudo. As linhas azuis sólidas representam os dois conjuntos de compostos utilizados para gerar o modelo de RF para amastigotas e promastigotas de cepas de *Leishmania* e para validá-los (linha azul clara - conjunto de teste externo). As linhas pontilhadas vermelhas representam os flavonoides de Asteraceae cadastrados no SistematiX (in-house database). A linha do pontilhada preta representa ambos os conjuntos de dados (ChEMBL e SistematiX). A linha de traço amarelo representa as estruturas de proteínas extraídas do banco de dados PDB como também a proteína homóloga Arginase.

3.1 Triagem virtual baseada no ligante

Os 128 descritores moleculares gerados pelo Volsurf juntamente com os dados qualitativos de atividade biológica, que descrevem se os compostos são ativos (A) ou inativos (I), foram usados como dados de entrada no programa Knime para a geração do modelo com o algoritmo de aprendizado de máquina “Random Forest” (RF).

3.1.1 *Leishmania amazonensis* (Cepa LA - promastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 159 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} > 5$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 89 moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} \leq 5$ foram definidas como Inativas, totalizando 70 moléculas.

O modelo RF com o melhor desempenho foi o que utilizou o critério “Gini Index” apresentando melhores resultados, como podemos verificar na Tabela 1 (p. 159), que resume os índices estatísticos para a validação cruzada e conjunto de teste. Para o conjunto de treino de ambos os modelos, o percentual de acerto de compostos ativos e inativos foi de 100%. No entanto, para a validação cruzada e conjunto de teste, valores acima de 50% foram obtidos.

O modelo com critério “Gini Index” foi melhor para prever os compostos ativos; portanto, a sensibilidade (taxa de verdadeiro positivo) foi maior para a validação cruzada e conjunto de teste (82% e 76%, respectivamente) do que a especificidade (taxa de verdadeiro negativo) que foi medida em 71% e 57%, respectivamente. Além disso, a taxa de verdadeiro positivo na validação cruzada (82%) foi maior do que a do segundo modelo (75%). O conjunto de teste do modelo com critério “Gain Ratio” foi melhor para prever os compostos ativos; portanto, a sensibilidade foi maior (82%) do que a especificidade (50%).

Tabela 1. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (Cepa LA) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e Gain Ratio.

Validação Cruzada					Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gini Index	Ativo	72	59	82	17	13	76
	Inativo	56	40	71	14	8	57
	Total	128	99	77	31	21	68
Gain Ratio	Ativo	72	54	75	17	14	82
	Inativo	56	42	75	14	7	50
	Total	128	96	75	31	21	68

O Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) de 1 representa uma previsão perfeita, um valor de 0 representa uma predição aleatória e um valor de -1 indica desacordo total entre predição e observação. Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) para validação cruzada e teste dos modelos encontram-se na Tabela 2 (p. 160), mostrando que foram significativos para a validação cruzada de ambos modelos.

Para análise da performance dos modelos, o gráfico de característica de operação do receptor (ROC), que traçou a taxa de verdadeiro positivo (sensibilidade) em relação às taxas de falsos positivos (1-especificidade), foi gerado para a validação cruzada e conjunto de teste (Figura 2, p. 160). Os valores da área sob a curva (AUC) encontram-se na Tabela 2 (p. 160).

Tabela 2. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

Modelo	MCC		AUC	
	Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gini Index	0,54	0,34	0.87	0.72
Gain Ratio	0,50	0,34	0.85	0.71

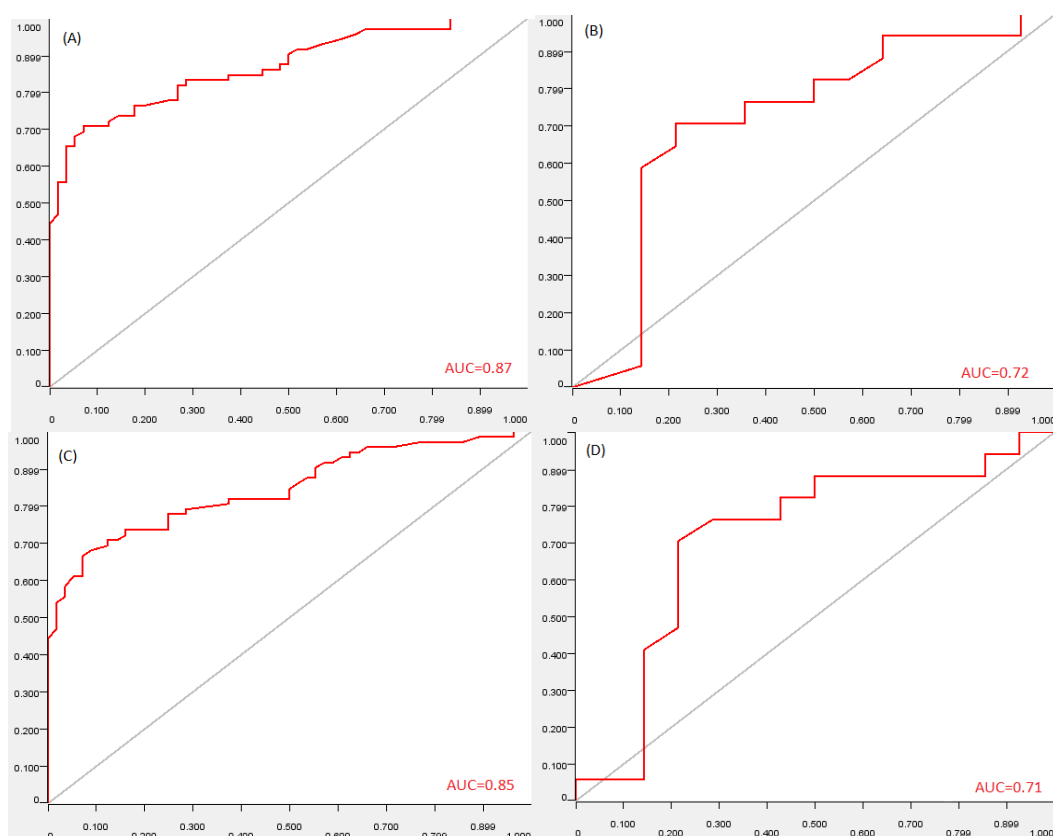


Figura 2. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Estes modelos foram utilizados para triar o banco de flavonoides de Asteraceae, com o objetivo de investigar possíveis moléculas bioativas contra as formas promastigotas de

Leishmania amazonensis (Cepa LA). Através da probabilidade combinada (p) entre os modelos, foi possível observar que 278 flavonoides analisados têm probabilidade acima de 0,5 de serem ativos contra esta cepa. Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,73 a 0,76, estão disponíveis na Figura 3 (p. 161) e Tabela 3 (p. 161). O ID de todos flavonoides do *homemade databank* com suas respectivas probabilidades combinadas encontra-se disponível no Anexo 1.

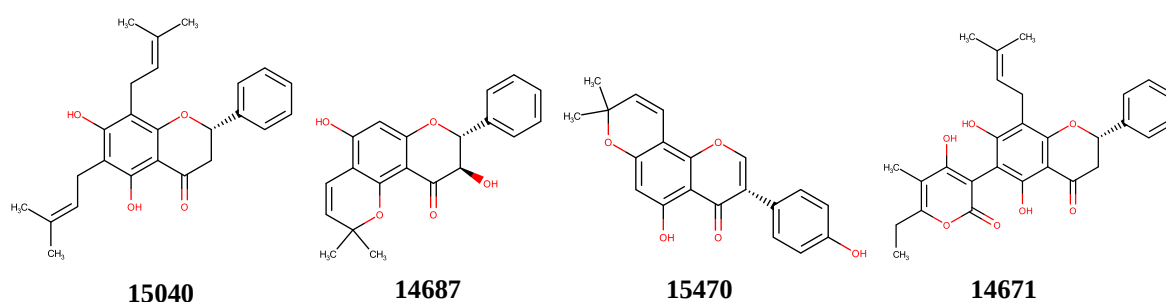


Figura 3. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (Cepa LA).

Tabela 3. Compostos com maior probabilidade combinada (p) de serem potencialmente ativos contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (Cepa LA) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	p
15040	5,7-di-hidroxi-6,8-bis (3-metilbut-2-en-1-il) -2-fenil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano-4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum rugulosum</i>	0,76
14687	(8R) -5,9-di-hidroxi-2,2-dimetil-8-fenil-2H, 8H, 9H, 10H-pirano [2,3-h] cromen-10-ona	Dihidroflavonol	<i>Helichrysum thapsus</i>	0,75
15470	5-hidroxi-3- (4-hidroxifenil) -8,8-dimetil-4H, 8H-pirano[2,3-f]cromen-4-ona	Isoflavona	<i>Blainvillea rhomboidea</i>	0,74
14671	(2S) -6- (6-etil-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-2H-piran-3-il) -5,7-di-hidroxi-8- (3-metilbut-2-en-1 -il) -2-fenil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano-4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum lepidissimum</i>	0,73

3.1.2 *Leishmania donovani* (Cepa MHOMET67L82- amastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 364 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} \geq 4,7$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 185 moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} < 4,70$ foram definidas como Inativas, totalizando 179 moléculas.

O modelo RF com o melhor desempenho foi o que utilizou o critério “Gain Ratio” apresentando melhores resultados, como podemos verificar na Tabela 4 (p. 162), que resume os índices estatísticos para a validação cruzada e conjunto de teste. Para o conjunto de treino de ambos os modelos, o percentual de acerto de compostos ativos e inativos foi de 100%. No entanto, para a validação cruzada e conjunto de teste, valores acima de 72% foram obtidos. O modelo com critério “Gain Ratio” foi melhor para prever os compostos inativos; portanto, a especificidade foi maior para a validação cruzada e conjunto de teste (77% e 88%, respectivamente) do que a sensibilidade que foi medida em 76% em ambos. Além disso, a taxa de verdadeiro positivo na validação cruzada (82%) foi maior do que a do segundo modelo (75%). A taxa de verdadeiro positivo na validação cruzada (76%) foi maior do que a do outro modelo (72%). O modelo com o critério “Gini Index”, foi melhor para prever os compostos inativos (77%) e no conjunto de teste foi melhor para prever os compostos ativos (81%).

Tabela 4. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMET67L82) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.

		Validação Cruzada			Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gain Ratio	Ativo	148	112	76	37	28	76
	Inativo	144	111	77	35	28	80
	Total	292	223	76	72	56	78
Gini Index	Ativo	148	107	72	37	30	81
	Inativo	144	113	78	35	26	74
	Total	292	220	75	72	56	78

Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC), mais significativos para o conjunto de teste de ambos modelos, e da área sob a curva (AUC) encontram-se na Tabela 5 (p. 162). A curva ROC de todos os conjuntos está representada na Figura 4 (p. 163).

Tabela 5. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

		MCC		AUC	
Modelo		Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gain Ratio		0,53	0,63	0.83	0.84
Gini Index		0,51	0,56	0.85	0.84

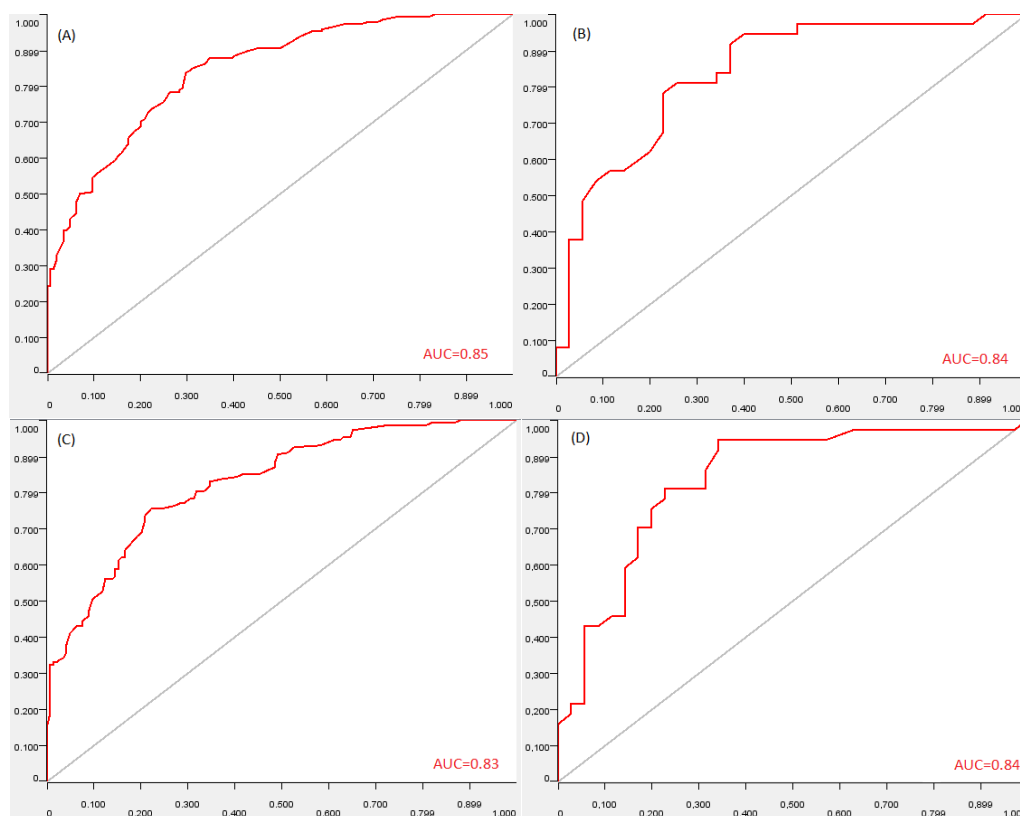


Figura 4. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Através da probabilidade combinada entre os modelos, foi possível observar que 213 flavonoides têm probabilidade acima de 0,5 de serem ativos contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMET67L82). Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,84 a 0,88, estão disponíveis na Figura 5 (p. 163) e Tabela 6 (p. 164).

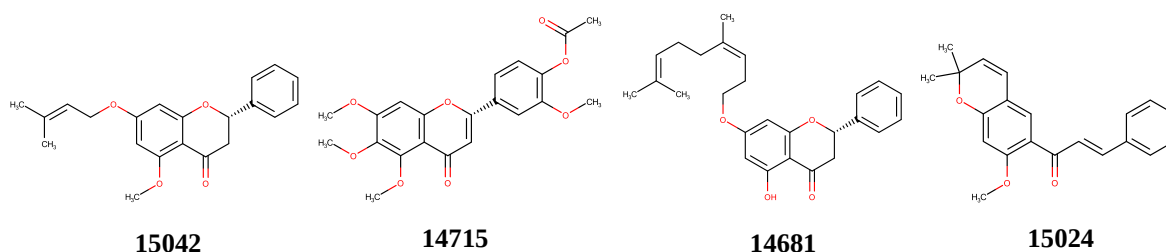


Figura 5. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMET67L82).

Tabela 6. Compostos com maior probabilidade combinada (*p*) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMET67L82) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	<i>p</i>
15042	5-metoxi-7 - [(3-metilbut-2-en-1-il) oxi] -2-fenil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirán-4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum rugulosum</i>	0,88
14715	Acetato de 2-metoxi-4- (5,6,7-trimetoxi-4-oxo-4H-cromen-2-il) fenilo	Flavona	<i>Chromolaena heteroclina</i>	0,87
14681	(2S) -7 - {[(3Z) -4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il] oxi} -5-hidroxi-2-fenil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirán -4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum retrorsum</i>	0,87
15024	(2E) -1- (7-metoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-il) -3-fenilprop-2-en-1-ona	Chalcona	<i>Helichrysum aphelexioides</i>	0,84

3.1.3 *Leishmania donovani* (Cepa MHOMIN7880DD8 - amastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 225 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} > 5,00$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 115 moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} \leq 5,00$ foram definidas como Inativas, totalizando 110 moléculas.

Comparando os modelos, ambos apresentaram resultados negativos para o teste, provavelmente porque o espaço químico é pouco representativo, devido a pequena quantidade de compostos presentes nesse conjunto, como podemos verificar na Tabela 7 (p. 164) que resume os índices estatísticos do modelo de RF para o conjunto de treino, validação cruzada e conjunto de teste. Para o conjunto de treino, ambos os modelos apresentaram as mesmas taxas de acerto para os compostos inativos e compostos ativos, que foram de 100%. Para ambos modelos, a validação cruzada e conjunto de teste foram melhores para prever os compostos ativos, portanto, a sensibilidade, foi maior para os conjuntos de validação cruzada e teste do que a especificidade.

Tabela 7. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMIN7880DD8) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.

Validação Cruzada					Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gain Ratio	Ativo	92	72	78	23	17	74
	Inativo	88	62	70	22	8	36
	Total	180	134	74	45	45	56
Gini Index	Ativo	92	72	78	23	18	78
	Inativo	88	62	70	22	10	45
	Total	180	134	74	45	28	62

Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC), mais significativos para a validação cruzada de ambos modelos, e da área sob a curva (AUC) encontram-se na Tabela 8 (p. 165). A curva ROC de todos os conjuntos está representada na Figura 6 (p. 165).

Tabela 8. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

Modelo	MCC		AUC	
	Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gain Ratio	0,49	0,11	0.82	0.71
Gini Index	0,49	0,25	0.82	0.66

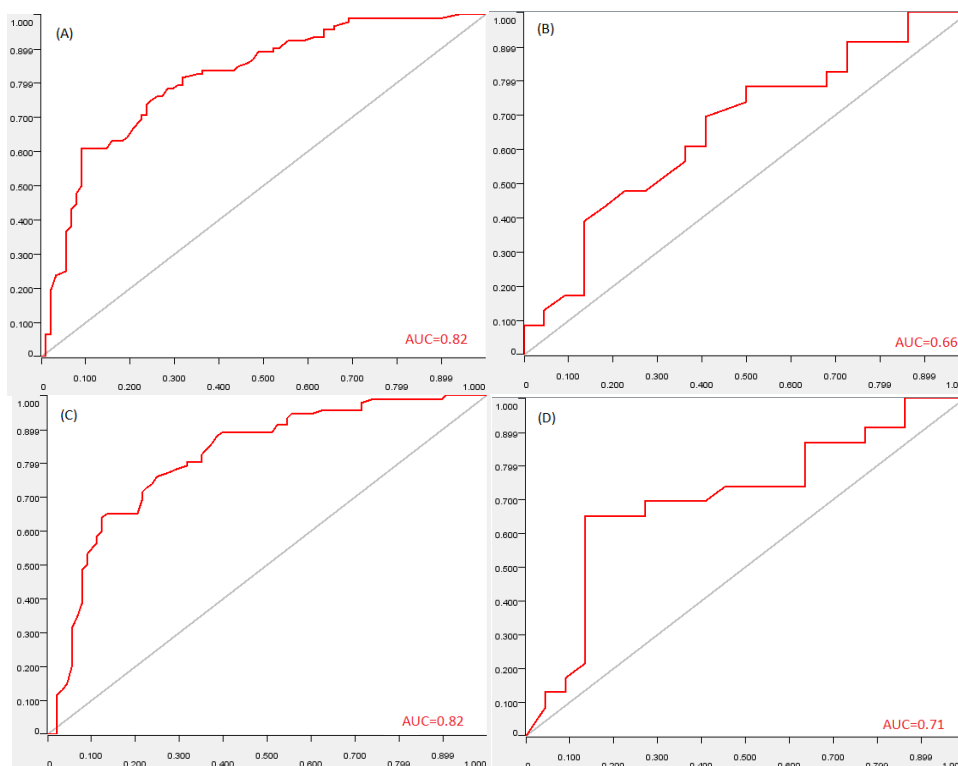


Figura 6. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Através da probabilidade combinada entre os modelos, foi possível observar que 25 flavonoides têm probabilidade acima de 0,5 de serem ativos contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMIN7880DD8). Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,61 a 0,80, estão disponíveis na Figura 7 (p. 166) e Tabela 9 (p. 166).

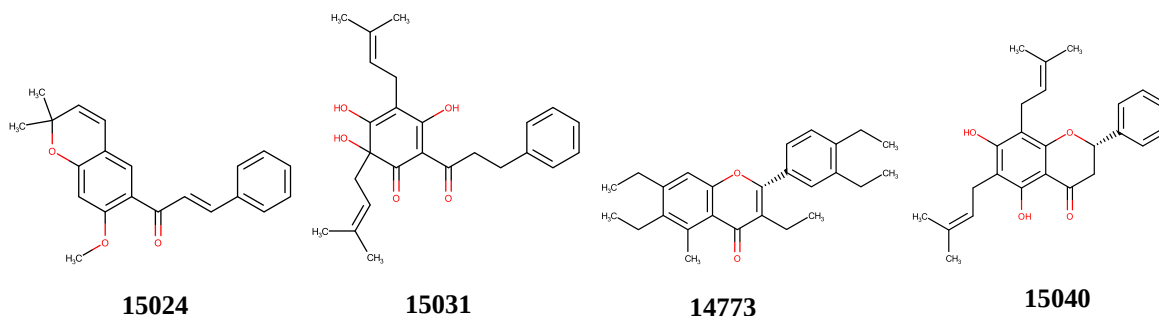


Figura 7. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMIN7880DD8).

Tabela 9. Compostos com maior probabilidade combinada (*p*) de serem potencialmente ativos contra as formas formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMIN7880DD8) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	<i>p</i>
15024	(2E) -1- (7-metoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-il) -3-fenilprop-2-en-1-ona	Chalcona	<i>Helichrysum aphelexioides</i>	0,80
15031	3,5,6-tri-hidroxi-4,6-bis (3-metilbut-2-en-1-il) -2- (3-fenilpropanoil) ciclo-hexa-2,4-dien-1-ona	Dihidrochalcona	<i>Helichrysum aphelexioides</i>	0,77
14773	2- (3,4-dietilfenil) -3,6,7-trietil-5-metil-4H-cromen-4-ona	Flavona	<i>Achillea schischkinii</i>	0,64
15040	5-metoxi-7 - [(3-metilbut-2-en-1-il) oxi] -2-fenil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirran-4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum rugulosum</i>	0,61

3.1.4 *Leishmania donovani* (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d - amastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 241 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} \geq 4,92$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 127 moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} \leq 4,89$ foram definidas como Inativas, totalizando 114 moléculas.

O modelo RF com o melhor desempenho foi o que utilizou o critério “Gini Index” apresentando melhores resultados, como podemos verificar na Tabela 10 (p. 167), que resume os índices estatísticos para a validação cruzada e conjunto de teste. Para o conjunto de treino de ambos os modelos, o percentual de acerto de compostos ativos e inativos foi de 100%. No entanto, para a validação cruzada e conjunto de teste, valores acima de 65% foram obtidos.

O modelo com critério “Gini Index” foi melhor para prever os compostos ativos; portanto, a sensibilidade foi maior para a validação cruzada e conjunto de teste (78% e 84%, respectivamente) do que a especificidade que foi medida em 68% e 65%, respectivamente. Além disso, a taxa de verdadeiro positivo na validação cruzada (82%) foi maior do que a do segundo modelo (75%). A taxa de verdadeiro positivo na validação cruzada (78%) foi maior do que a do outro modelo (74%). O modelo com o critério “Gain Ratio” teve maior sensibilidade na validação cruzada e no teste (74% e 84%, respectivamente).

Tabela 10. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.

		Validação Cruzada			Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gini Index	Ativo	102	80	78	25	21	84
	Inativo	91	62	68	23	15	65
	Total	193	142	74	48	75	75
Gain Ratio	Ativo	102	75	74	25	21	84
	Inativo	91	62	68	23	16	70
	Total	193	137	71	48	37	77

Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC), mais significativos para a validação cruzada de ambos modelos, e da área sob a curva (AUC) encontram-se na Tabela 11 (p. 167) . A curva ROC de todos os conjuntos está representada na Figura 8 (p. 168).

Tabela 11. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

		MCC		AUC	
Modelo		Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gini Index		0,47	0,50	0.81	0.87
Gain Ratio		0,42	0,54	0.81	0.85

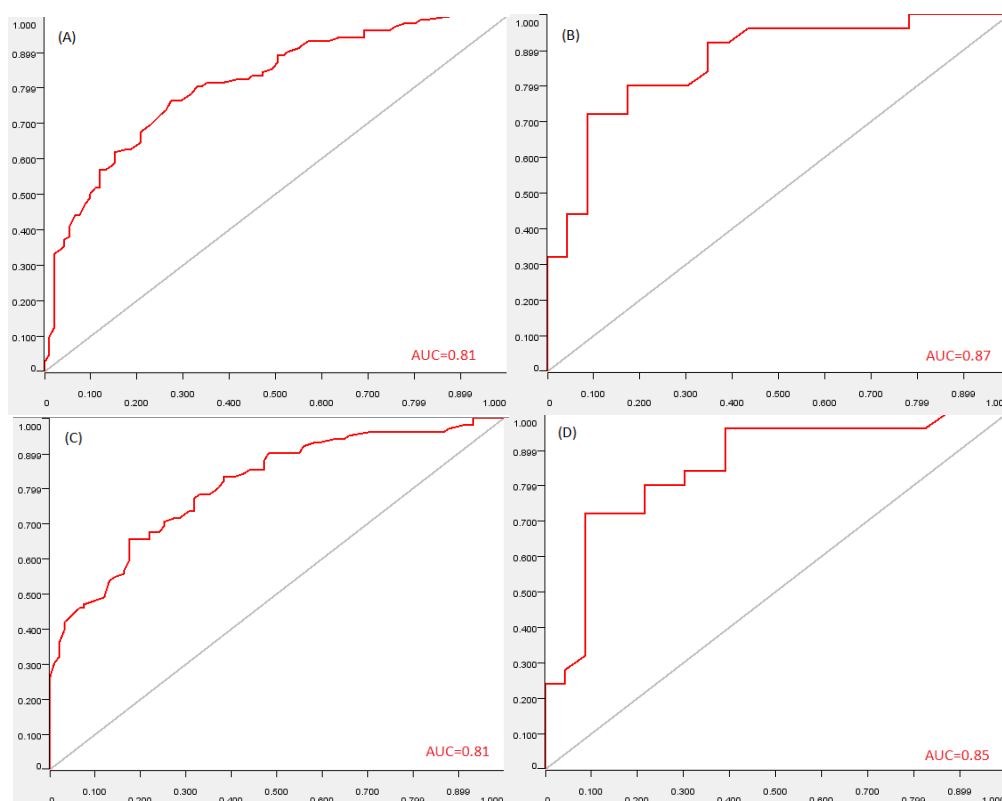


Figura 8. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Através da probabilidade combinada entre os modelos, foi possível observar que 18 flavonoides têm probabilidade acima de 0,5 de serem ativos contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d). Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,71 a 0,77, estão disponíveis na Figura 9 (p. 168) e Tabela 12 (p. 169).

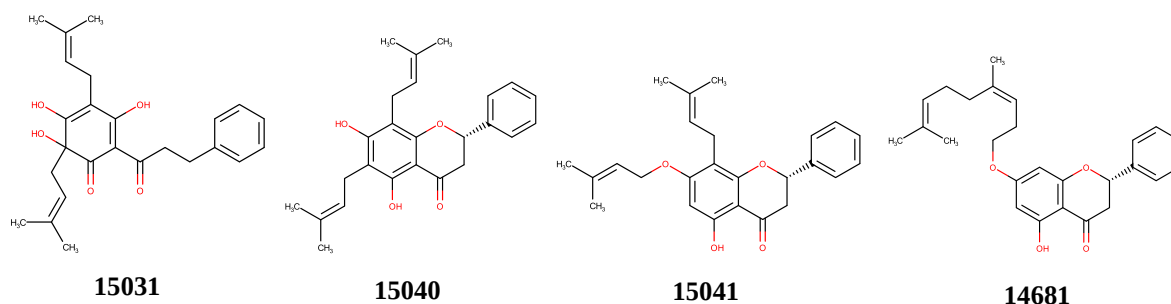


Figura 9. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d).

Tabela 12. Compostos com maior probabilidade combinada (*p*) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	<i>p</i>
15031	3,5,6-tri-hidroxi-4,6-bis (3-metilbut-2-en-1-il) - 2- (3-fenilpropanoil) ciclo-hexa-2,4-dien-1-ona	Chalcona	<i>Helichrysum aphelexioides</i>	0,77
15040	5-metoxi-7 - [(3-metilbut-2-en-1-il) oxi] -2-fenil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirran-4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum rugulosum</i>	0,72
15041	5-hidroxi-8- (3-metilbut-2-en-1-il) -7 - [(3-metilbut-2-en-1-il) oxi] -2-fenil-3,4-di-hidro-2H -1-benzopirran-4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum rugulosum</i>	0,72
14681	(2S) -7 - {[(3Z) -4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il] oxi} -5-hidroxi-2-fenil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirran-4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum retrorsum</i>	0,71

3.1.5 *Leishmania donovani* (Cepa LD - amastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 491 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} > 4,70$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 252 moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} \leq 4,70$ foram definidas como Inativas, totalizando 239 moléculas.

O modelo RF com o melhor desempenho foi o que utilizou o critério “Gain Ratio” apresentando melhores resultados, como podemos verificar na Tabela 13 (p. 170), que resume os índices estatísticos para a validação cruzada e conjunto de teste. Para o conjunto de treino de ambos os modelos, o percentual de acerto de compostos ativos e inativos foi de 100%. No entanto, para a validação cruzada e conjunto de teste, valores acima de 74% foram obtidos.

O modelo com critério “Gain Ratio” foi melhor para prever os compostos ativos; portanto, a sensibilidade foi maior para a validação cruzada e conjunto de teste (81% e 84%, respectivamente) do que a especificidade que foi medida em 74% e 83%, respectivamente. Além disso, a taxa de verdadeiro positivo na validação cruzada foi maior do que a do segundo modelo. O modelo com o critério “Gini Index” teve maior sensibilidade na validação cruzada e no teste (80% e 86%, respectivamente).

Tabela 13. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa LD) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.

Validação Cruzada					Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gain Ratio	Ativo	202	163	81	50	42	84
	Inativo	191	142	74	48	40	83
	Total	393	305	78	98	82	84
Gini Index	Ativo	202	161	80	50	43	86
	Inativo	191	141	74	48	38	79
	Total	393	302	77	98	81	83

Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC), bastante significativos para a validação cruzada e teste de ambos modelos, e da área sob a curva (AUC) encontram-se na Tabela 14 (p. 170). A curva ROC de todos os conjuntos está representada na Figura 10 (p. 170).

Tabela 14. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

MCC			AUC	
Modelo	Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gain Ratio	0,55	0,67	0.85	0.92
Gini Index	0,54	0,65	0.87	0.92

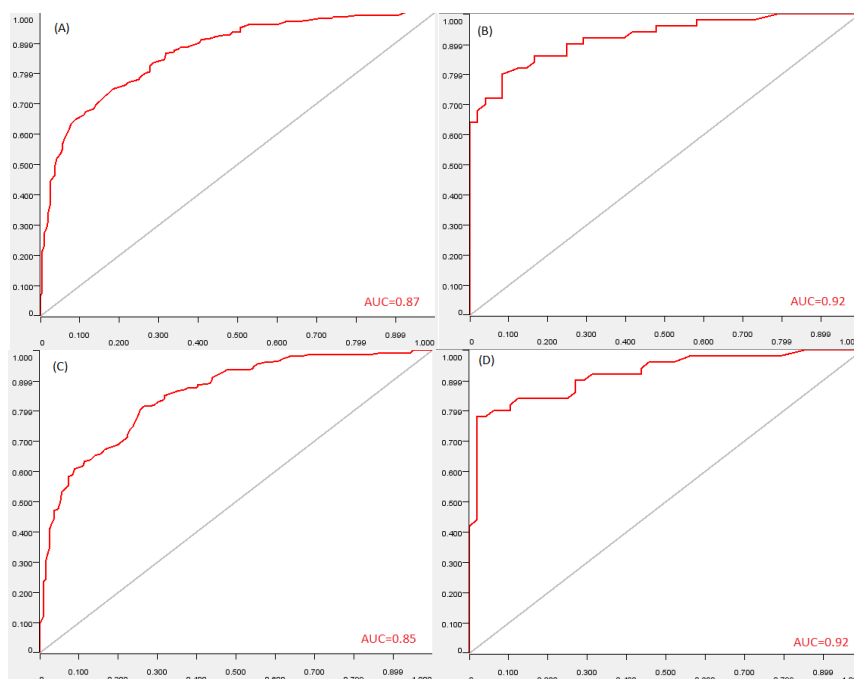


Figura 10. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Através da probabilidade combinada entre os modelos, foi possível observar que 387 flavonoides têm probabilidade acima de 0,5 de serem ativos contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa LD). Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,69 a 0,81, estão disponíveis na Figura 11 (p. 171) e Tabela 15 (p. 171).

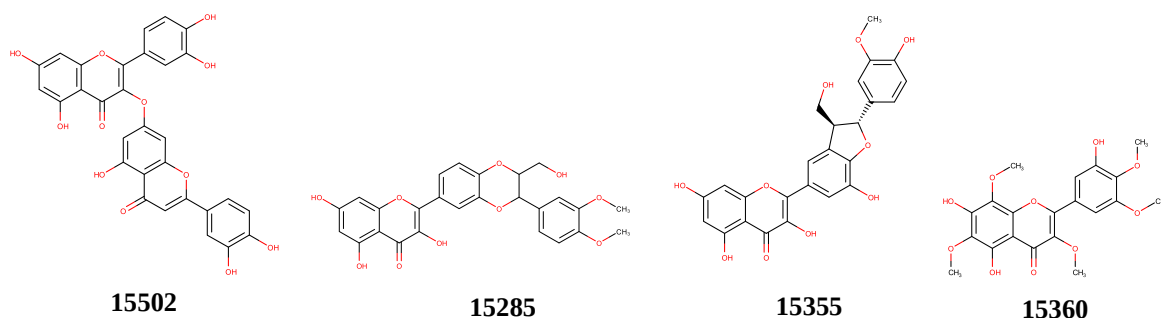


Figura 11. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa LD).

Tabela 15. Compostos com maior probabilidade combinada (*p*) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa LD) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	<i>p</i>
15502	2- (3,4-di-hidroxifenil) -3 - {[2- (3,4-di-hidroxifenil) -5-hidroxi-4-oxo-4H-cromen-7-il] oxi} -5,7-di-hidroxi-4H -chromen-4-ona	Flavonol	<i>Blumea balsamifera</i>	0,81
15285	2- [3- (3,4-dimetoxifenil) -2- (hidroximetil) - 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il] -3,5,7-tri-hidroxi-4H-cromen-4-ona	Flavonol	<i>Silybum marianum</i>	0,78
15355	3,5,7-tri-hidroxi-2 - [(2R, 3S) -7-hidroxi-2- (4-hidroxi-3-metoxifenil) -3- (hidroximetil) -2,3-di-hidro-1-benzofuran-5 -il] -4H-cromen-4-ona	Flavonol	<i>Silybum marianum</i>	0,75
15360	5,7-di-hidroxi-2- (3-hidroxi-4,5-dimetoxifenil) -3,6,8-trimetoxi-4H-cromen-4-ona	Flavonol	<i>Vernonia membranacea</i>	0,69

3.1.6 *Leishmania donovani* (Cepa LD - promastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 516 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} \geq 4,70$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 280 moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} < 4,70$ foram definidas como Inativas, totalizando 236 moléculas.

O modelo RF com o melhor desempenho foi o que utilizou o critério “Gini Index” apresentando melhores resultados, como podemos verificar na Tabela 16 (p. 172), que

resume os índices estatísticos para a validação cruzada e conjunto de teste. Para o conjunto de treino de ambos os modelos, o percentual de acerto de compostos ativos e inativos foi de 100%. No entanto, para a validação cruzada e conjunto de teste, valores acima de 70% foram obtidos.

O modelo com critério “Gini Index” foi melhor para prever os compostos inativos; portanto, a especificidade foi maior para a validação cruzada e conjunto de teste (77% e 81%, respectivamente) do que a sensibilidade que foi medida em 76% e 70%, respectivamente. Além disso, as taxas de verdadeiros negativos na validação cruzada e no teste foram maiores do que a do segundo modelo. O modelo com o critério “Gain Ratio” teve maior sensibilidade na validação cruzada (76%).

Tabela 16. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas promastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa LD) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.

		Validação Cruzada			Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gini Index	Ativo	224	171	76	56	39	70
	Inativo	189	146	77	47	38	81
	Total	413	317	77	103	77	75
Gain Ratio	Ativo	224	170	76	56	38	68
	Inativo	189	140	74	47	37	79
	Total	413	310	75	103	75	73

Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC), significativos para a validação cruzada de ambos modelos, e da área sob a curva (AUC) encontram-se na tabela 17 (p. 172). A curva ROC de todos os conjuntos está representada na Figura 12 (p. 173).

Tabela 17. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

		MCC		AUC	
Modelo		Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gini Index		0,53	0,50	0.85	0.80
Gain Ratio		0,50	0,47	0.84	0.79

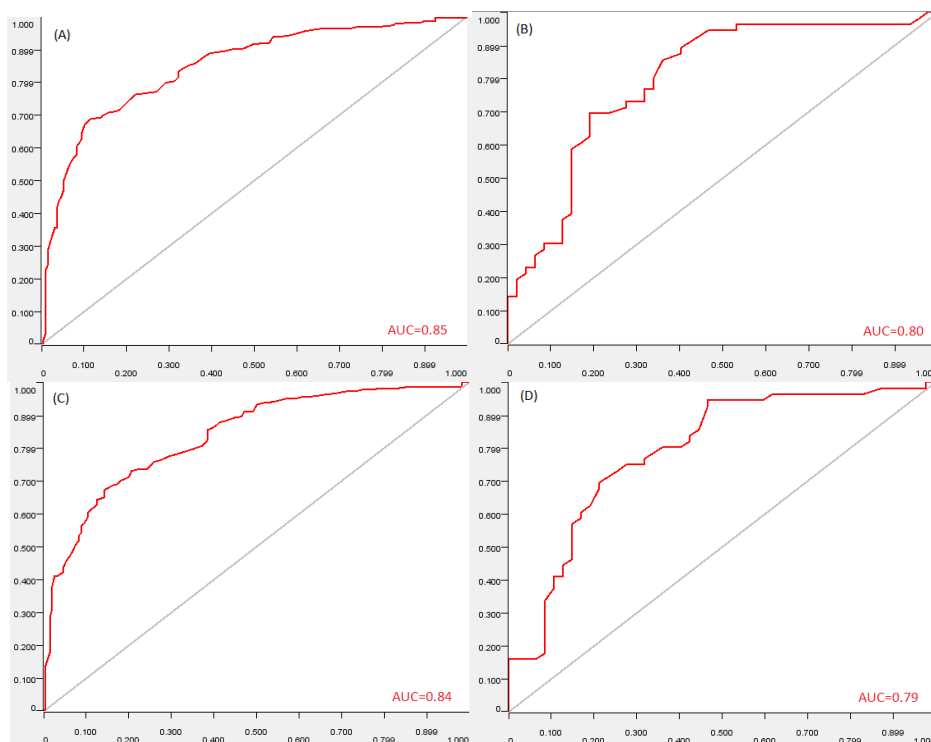


Figura 12. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Através da probabilidade combinada entre os modelos, foi possível observar que 393 flavonoides têm probabilidade acima de 0,5 de serem bioativas contra as formas promastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa LD). Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,91 a 0,94, estão disponíveis na Figura 13 (p. 173) e Tabela 18 (p. 174).

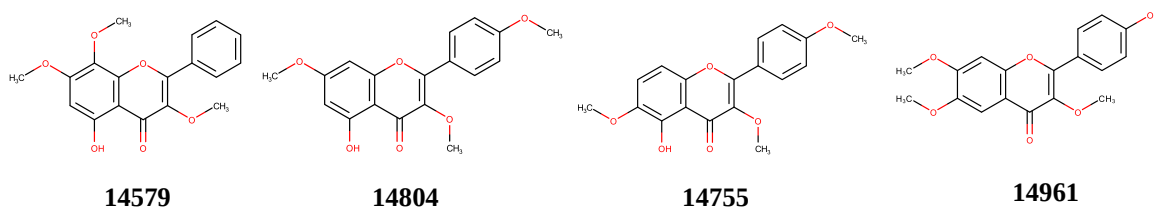


Figura 13. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas promastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa LD).

Tabela 18. Compostos com maior probabilidade combinada (p) de serem potencialmente ativos contra as formas promastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa LD) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	p
14579	5-hidroxi-3,7,8-trimetoxi-2-fenil-4H-cromen-4-ona (metilgnafaliina)	Flavonol	<i>Achyrocline alata</i>	0,94
14804	5-hidroxi-3,7-dimetoxi-2- (4-metoxifenil) -4H-cromen-4-ona	Flavonol	<i>Artemisia campestris</i>	0,94
14755	5-hidroxi-3,6-dimetoxi-2- (4-metoxifenil) -4H-cromen-4-ona	Flavonol	<i>Achillea coarctica</i>	0,93
14961	2- (4-hidroxifenil) -3,6,7-trimetoxi-4H-cromen-4-ona	Flavonol	<i>Arnica viscosa</i>	0,91

3.1.7 *Leishmania infantum* (Cepa LI - amastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 197 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} \geq 4,24$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 106 moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} \leq 4,19$ foram definidas como Inativas, totalizando 91 moléculas.

Comparando os modelos ao mudar os critérios (“Split criterion”), os resultados foram bem semelhantes, porém com o critério “Gini Index” a taxa de acerto de inativos na validação cruzada (82%) foi maior do que o critério “Gain Ratio” (79%).

A Tabela 19 (p. 174) resume os índices estatísticos do modelo de RF para validação cruzada e conjunto de teste de ambos modelos. Para o conjunto de treino, o programa de aprendizado de máquina deu as mesmas taxas de acerto para os compostos inativos e compostos ativos, que foram de 100%. No entanto, para a validação cruzada e conjunto de teste, o modelo de RF foi melhor para prever os compostos ativos; portanto, a sensibilidade foi maior para a validação cruzada e o conjunto de teste do que a especificidade.

Tabela 19. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas amastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.

Validação Cruzada					Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gini Index	Ativo	85	76	88	21	19	90
	Inativo	73	60	82	18	14	78
	Total	158	135	85	39	33	85
Gain Ratio	Ativo	85	76	89	21	19	90
	Inativo	73	58	79	18	14	78
	Total	158	134	85	39	33	85

Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC), bastante significativos para a validação cruzada e teste de ambos modelos, e da área sob a curva (AUC) encontram-se na Tabela 20 (p. 175). A curva ROC de todos os conjuntos está representada na Figura 14 (p. 175).

Tabela 20. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

Modelo	MCC		AUC	
	Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gini Index	0,71	0,69	0.93	0.84
Gain Ratio	0,69	0,69	0.93	0.87

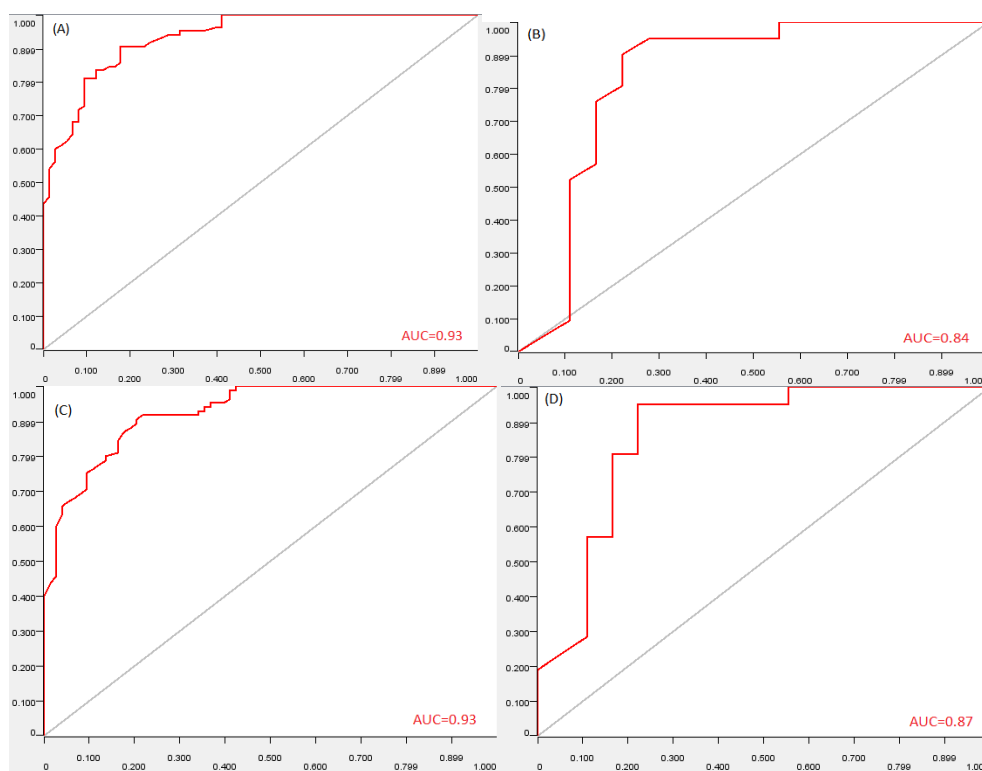


Figura 14. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Através da probabilidade combinada entre os modelos, foi possível observar que 681 flavonoides têm probabilidade acima de 0,5 de serem bioativas contra as formas amastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI). Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,81 a 0,84, estão disponíveis na Figura 15 (p. 176) e Tabela 21 (p. 176).

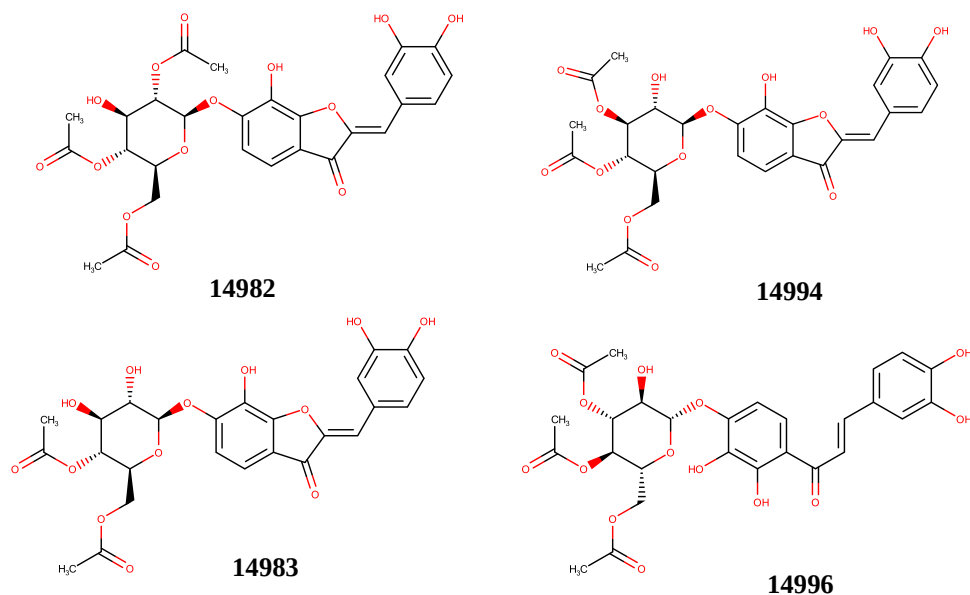


Figura 15. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas amastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI).

Tabela 21. Compostos com maior probabilidade combinada (*p*) de serem potencialmente ativos contra as formas amastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	<i>p</i>
14982	[(2R,3S,4S,5R,6S)-3,5-bis(acetiloxi)-6-{[(2E)-2-[(3,4-dihidroxifenil)metilidena]-7-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]oxi}-4-hidroxioxan-2-il] acetato de metila	Aurona	<i>Bidens pilosa</i>	0,84
14994	[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4-bis(acetiloxi)-6-{[(2E)-2-[(3,4-dihidroxifenil)metiliden]-7-hydroxy-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]oxi}-5-hidroxioxan-2-il] acetato de metila	Aurona	<i>Bidens pilosa</i> var. <i>radiata</i>	0,82
14983	[(2R,3S,4R,5R,6S)-3-(acetiloxi)-6-{[(2E)-2-[(3,4-dihidroxifenil) metiliden]-7-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il]oxi}-4,5-dihidroxioxan-2-il] acetato de metila	Aurona	<i>Bidens pilosa</i>	0,82
14996	[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4-bis(acetiloxi)-6-{4-[(2E)-3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-enoil]-2,3-dihidroxiphenoxi}-5-hidroxioxan-2-il] acetato de metila	Chalcona	<i>Bidens pilosa</i> var. <i>radiata</i>	0,81

3.1.8 *Leishmania infantum* (Cepa LI - promastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 123 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} \geq 4,5$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 62

moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} < 4,5$ foram definidas como Inativas, totalizando 61 moléculas.

O modelo RF com o melhor desempenho foi o que utilizou o critério “Gain Ratio” apresentando melhores resultados, como podemos verificar na Tabela 22 (p. 177), que resume os índices estatísticos para a validação cruzada e conjunto de teste. Para o conjunto de treino de ambos os modelos, o percentual de acerto de compostos ativos e inativos foi de 100%. No entanto, para a validação cruzada e conjunto de teste, valores acima de 74% foram obtidos.

O modelo com critério “Gain Ratio” foi melhor para prever os compostos inativos; portanto, a especificidade foi maior para a validação cruzada e conjunto de teste (82% e 92%, respectivamente) do que a sensibilidade que foi medida em 80% e 83%, respectivamente. Além disso, as taxas de verdadeiros positivos na validação cruzada e no teste foram maiores do que a do segundo modelo. O modelo com o critério “Gini Index” teve maior especificidade na validação cruzada e no teste (82% e 92%, respectivamente).

Tabela 22. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas promastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.

		Validação Cruzada			Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gain Ratio	Ativo	50	40	80	12	10	83
	Inativo	49	40	82	12	11	92
	Total	99	80	81	24	21	88
Gini Index	Ativo	50	37	74	12	9	75
	Inativo	49	40	82	12	11	92
	Total	99	77	78	24	20	83

Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC), bastante significativos para a validação cruzada e teste de ambos modelos, e da área sob a curva (AUC) encontram-se na Tabela 23 (p. 177). A curva ROC de todos os conjuntos está representada na Figura 16 (p. 178).

Tabela 23. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

		MCC		AUC	
Modelo		Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gain Ratio		0,62	0,75	0.83	0.86
Gini Index		0,56	0,68	0.85	0.88

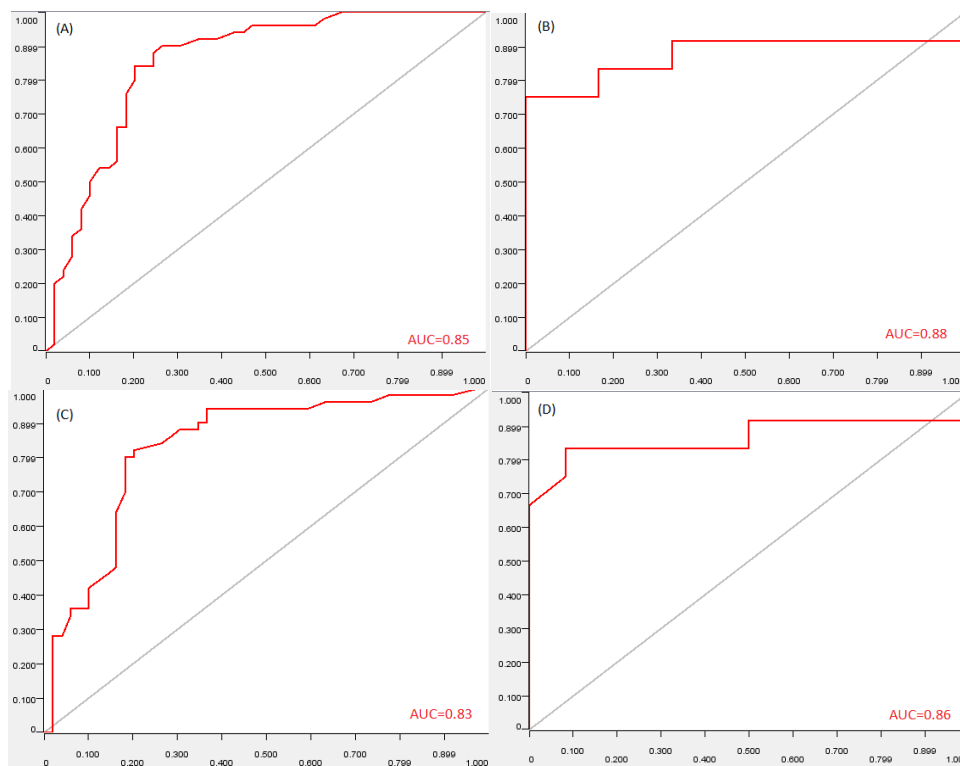


Figura 16. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Através da probabilidade combinada entre os modelos, foi possível observar que 368 flavonoides têm probabilidade acima de 0,5 de serem bioativas contra as formas promastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI). Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,70-0,84, estão disponíveis na Figura 17 (p.178) e Tabela 24 (p.179).

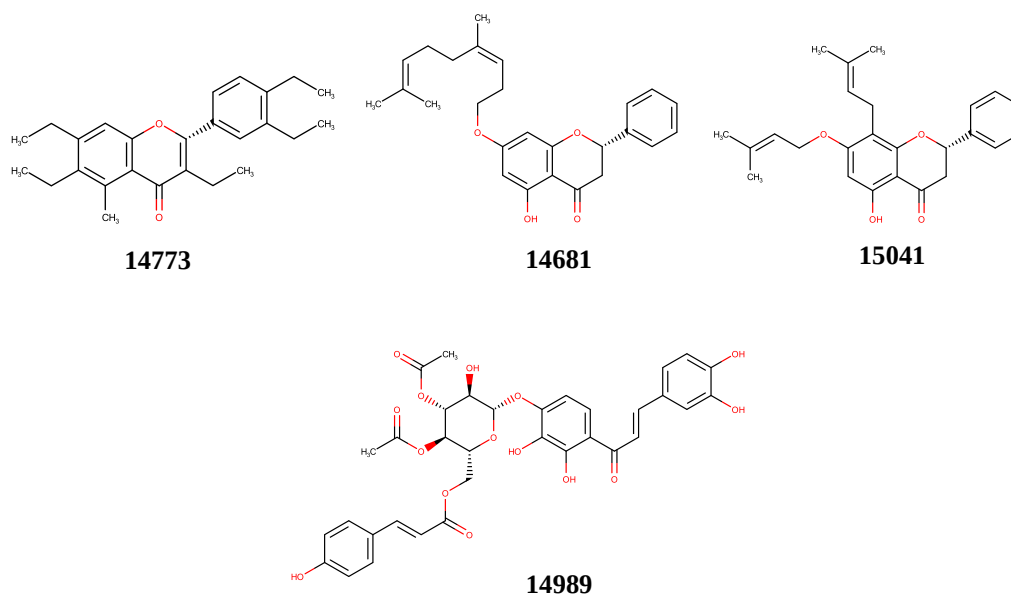


Figura 17. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas promastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI).

Tabela 24. Compostos com maior probabilidade combinada (*p*) de serem potencialmente ativos contra as formas promastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	<i>p</i>
14773	2- (3,4-dietilfenil) -3,6,7-trietil-5-metil-4H-cromen-4-ona	Flavona	<i>Achillea schischkinii</i>	0,84
14681	(2S) -7 - {[(3Z) -4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il] oxi} -5-hidroxi-2-fenil-3,4-di-hidro-2H-1-benzopirano -4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum retrorsum</i>	0,80
15041	5-hidroxi-8- (3-metilbut-2-en-1-il) -7 - [(3-metilbut-2-en-1-il) oxi] -2-fenil-3,4-di-hidro-2H -1-benzopirano-4-ona	Flavanona	<i>Helichrysum rugulosum</i>	0,78
14989	[(2R, 3R, 4R, 5R, 6S) -3,4-bis (acetiloxi) -6- {4 - [(2E) -3- (3,4-di-hidroxifenil) prop-2-enoil] - 2, 3-di-hidroxifenoxi} -5-hidroxioxan-2-il] metil (2E) -3- (4-hidroxifenil) prop-2-enoato	Chalcona	<i>Bidens pilosa</i>	0,70

3.1.9 *Leishmania major* (Cepa LM - promastigotas)

A partir do banco de dados ChEMBL, selecionamos um conjunto de 338 moléculas. As moléculas com $pIC_{50} \geq 5,4$ foram consideradas como Ativas, obtendo-se um total de 181 moléculas, enquanto as moléculas com $pIC_{50} \leq 5,37$ foram definidas como Inativas, totalizando 157 moléculas.

O modelo RF com o melhor desempenho foi o que utilizou o critério “Gini Index” apresentando melhores resultados, como podemos verificar na Tabela 25 (p. 180), que resume os índices estatísticos para a validação cruzada e conjunto de teste. Para o conjunto de treino de ambos os modelos, o percentual de acerto de compostos ativos e inativos foi de 100%. No entanto, para a validação cruzada e conjunto de teste, valores acima de 81% foram obtidos.

O modelo com critério “Gini Index” foi melhor para prever os compostos ativos; portanto, a sensibilidade foi maior para a validação cruzada e conjunto de teste (86%, em ambos) do que a especificidade que foi medida em 84% para ambos. Além disso, as taxas de verdadeiros positivos e negativos na validação cruzada e no teste foram maiores do que a do segundo modelo. O modelo com o critério “Gain Ratio” teve maior sensibilidade na validação cruzada e no teste (84% e 83%, respectivamente).

Tabela 25. Resumo da validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para as formas promastigotas de *Leishmania major* (Cepa LM) utilizando os modelos do Random Forest e os critérios “Gini Index” e “Gain Ratio”.

		Validação Cruzada			Teste		
Modelo		Amostra	Predito	%	Amostra	Predito	%
Gini Index	Ativo	145	124	86	36	31	86
	Inativo	126	106	84	31	26	84
	Total	271	230	85	67	57	85
Gain Ratio	Ativo	145	122	84	36	30	83
	Inativo	126	105	83	31	24	77
	Total	271	227	84	67	54	81

Os valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC), bastante significativos para a validação cruzada e teste de ambos modelos, e da área sob a curva (AUC) encontram-se na Tabela 26 (p. 180). A curva ROC de todos os conjuntos está representada na Figura 18 (p. 180).

Tabela 26. Valores do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e da área sob a curva (AUC) para validação cruzada e teste dos modelos.

		MCC		AUC	
Modelo		Validação Cruzada	Teste	Validação Cruzada	Teste
Gini Index		0,70	0,70	0,92	0,92
Gain Ratio		0,67	0,61	0,92	0,91

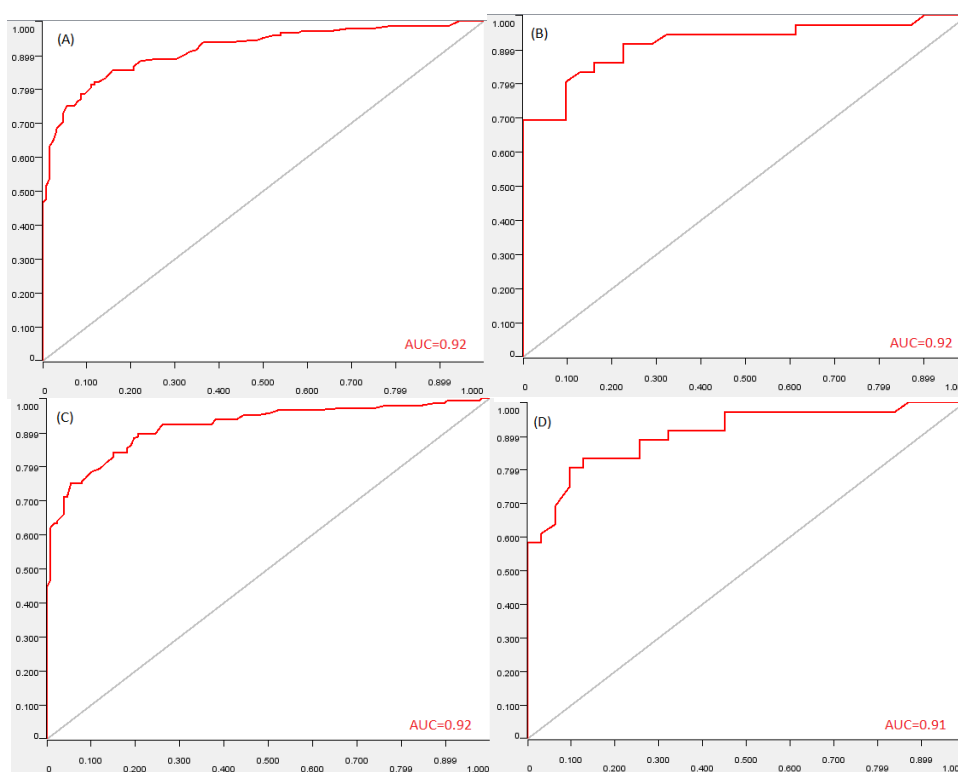


Figura 18. Gráficos ROC com área sob a curva (AUC) dos modelos obtido com “Random Forest” para (A) validação cruzada utilizando o critério “Gini Index”, (B) conjunto de teste utilizando o critério “Gini Index”, (C) validação cruzada utilizando o critério “Gain Ratio”.

Através da probabilidade combinada entre os modelos, foi possível observar que 173 flavonoides têm probabilidade acima de 0,5 de moléculas bioativas contra as formas promastigotas de *Leishmania major* (Cepa LM). Destes, os flavonoides com maior potencial de atividade, com probabilidade de 0,75 a 0,84, estão disponíveis na Figura 19 (p. 181) e Tabela 27 (p. 181).

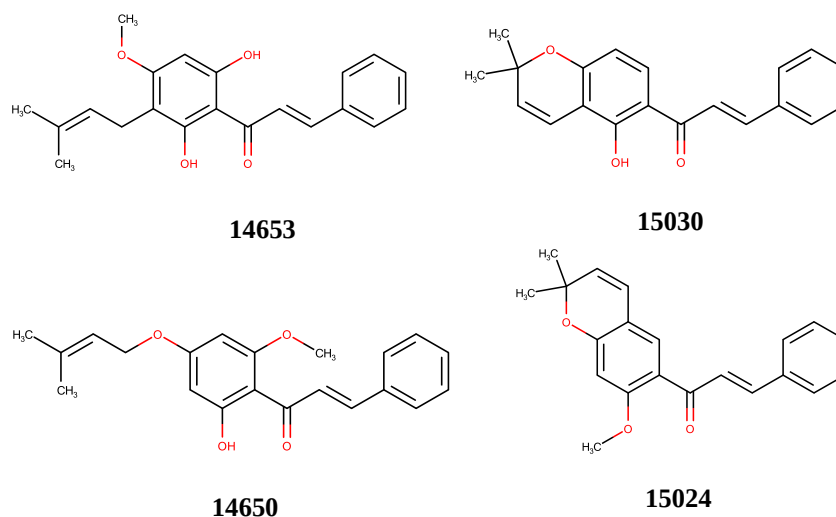


Figura 19. Estruturas químicas dos flavonoides selecionados a partir do modelo do RF com pontencial atividade contra as formas promastigotas de *Leishmania major* (Cepa LM).

Tabela 27. Compostos com maior probabilidade combinada (*p*) de serem potencialmente ativos contra as formas promastigotas de *Leishmania major* (Cepa LM) com seus respectivos esqueletos e ocorrências botânicas.

ID	Composto	Esqueleto	Ocorrência botânica	<i>p</i>
14653	(2E) -1- [2,6-di-hidroxi-4-metoxi-3- (3-metilbut-2-en-1-il) fenil] -3-fenilprop-2-en-1-ona (isoxanthohumol)	Chalcona	<i>Helichrysum cymosum</i>	0,84
15030	(2E) -1- (5-hidroxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-il) -3-fenilprop-2-en-1-ona (loncocarquina)	Chalcona	<i>Helichrysum kraussii</i>	0,79
14650	(2E) -1- {2-hidroxi-6-metoxi-4 - [(3-metilbut-2-en-1-il) oxi] fenil} -3-fenilprop-2-en-1-ona	Chalcona	<i>Helichrysum aphelexioides</i>	0,75
15024	(2E) -1- (7-metoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-il) -3-fenilprop-2-en-1-ona	Chalcona	<i>Helichrysum aphelexioides</i>	0,74

Através da análise de todos os modelos, podemos observar que a flavanona **15040** apresentou probabilidade de atividade frente a 3 cepas de *Leishmania*: formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* (Cepa LA) com $p = 0,76$; formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMIN7880DD8) com $p = 0,61$ e formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d) com $p = 0,72$. A chalcona **15024** apresentou probabilidade de atividade frente a 3 cepas de *Leishmania*: formas amastigotas de

Leishmania donovani (Cepa MHOMET67L82) com $p = 0,84$; formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMIN7880DD8) com $p = 0,80$ e formas promastigotas de *Leishmania major* (Cepa LM) com $p = 0,74$. A flavanona **14681** apresentou probabilidade de atividade frente a 3 cepas de *Leishmania*: formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMET67L82) com $p = 0,87$; formas amastigotas de *Leishmania donovani* (Cepa MHOMSD19621S-Cl2d) com $p = 0,71$ e formas promastigotas de *Leishmania infantum* (Cepa LI) com $p = 0,80$.

3.2 Triagem virtual baseada na estrutura do alvo molecular

3.2.1 Modelo de homologia de Arginase

Foi realizada a Modelagem Molecular por Homologia da Arginase de *Leishmania amazonensis* usando como molde Arginase de *Leishmania mexicana*. Um ótimo modelo de arginase (*L. amazonensis*) foi obtido devido ao alto nível de similaridade entre a sequência alvo e a sequência molde (Figura 20, p. 183). Para verificar e validar a confiabilidade e a qualidade estereoquímica da proteína modelada, foram considerados dados do gráfico de Ramachandran, VERIFY 3D e WHAT IF. A análise do gráfico de Ramachandran mostra que as conformações da cadeia principal são 98,5% dos resíduos nas regiões mais favorecidas, 1,5% permitidas e 0% outlier (Anexo I). Nessa análise, como não houve nenhum resíduo na região outlier, o modelo gerado foi considerado satisfatório. No VERIFY 3D; 98,48% dos resíduos tiveram um escore 3D-1D médio $\geq 0,2$, o que indica um modelo confiável, pois é superior a 80% dos aminoácidos que marcaram $= 0.2$ no perfil 3D / 1D. A qualidade dos contatos atômicos envolvendo os átomos de cada resíduo foi analisada utilizando-se o módulo Fine Packing Quality Control do WHAT IF, o qual compara a distribuição das posições de átomos em torno de cada resíduo. O escore da média de todos os resíduos é -0,8. Um escore menor do que -5,0 para um resíduo significa contatos atômicos ruins ou incomuns. A visualização gráfica da proteína modelada é observada na Figura 21 (p. 183).

L. amazonensis	MEHVQYKFKYKEKKMSIVLAPFSGGQPHSGVELGPDYLLKQGLQODMEKLGWDTRLERVF	
L. mexicana	MEHVQYKFKYKEKKMSIVLAPFSGGQPHSGVELGPDYLLKQGLQODMEKLGWDTRLERVF	
	10 20 30 40 50 60	
L. amazonensis	DGKVVVEARKASDNGDRIGRVKRPRLTAECTEKIYKCVRRVAEQGRFPLTIGGDHSIALGT	
L. mexicana	DGKVVVEARKASDNGDRIGRVKRPRLTAECTEKIYKCVRRVAEQGRFPLTIGGDHSIALGT	
	70 80 90 100 110 120	
L. amazonensis	VAGVLSVHPDAGVIWVDAHADINTMSGTVSGNLHGCPLSILLGLDRENIPECFSWVPQVI	
L. mexicana	VAGVLSVHPDAGVIWVDAHADINTMSGTVSGNLHGCPLSILLGLDRENIPECFSWVPQVI	
	130 140 150 160 170 180	
L. amazonensis	KPNKIAYIGLRAVDDEEKKILHDLNIAAFSMHHVDTRYGIDKVVSMIAEAVSPKGTPEVMV	
L. mexicana	KPNKIAYIGLRAVDDEEKKILHDLNIAAFSMHHVDTRYGIDKVVSMIAEAVSPKGTPEVMV	
	190 200 210 220 230 240	
L. amazonensis	SYDVDTIIDPLYVPATGTPVRGGLSFREALFLCERIAECGRLVALDVVECNPLLAATESHV	
L. mexicana	SYDVDTIIDPLYVPATGTPVRGGLSFREALFLCERIAECGRLVALDVVECNPLLAATESHV	
	250 260 270 280 290 300	
L. amazonensis	NDTISGAIARCMGGETILLYTPHTSSKL	
L. mexicana	NDTISGAIARCMGGETILLYTPHTSSKL	
	310 320	

Figura 20. Alinhamento entre a sequência molde (arginase de *L. mexicana*) e a sequência alvo (arginase de *L. amazonensis*). As regiões destacadas em cinza correspondem aos aminoácidos idênticos nas duas sequências e em vermelho os resíduos não idênticos e não similares.

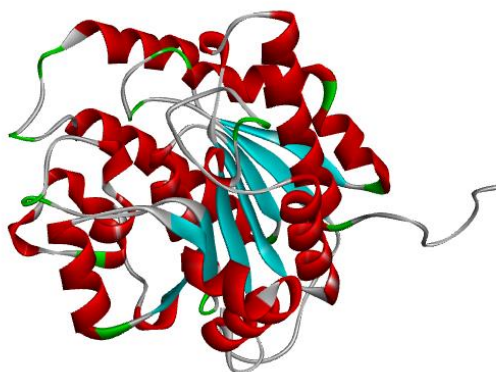


Figura 21. Visualização gráfica da Arginase no Discovery Studio Visualizer.

3.2.2 Docking molecular

Inicialmente, o *docking* molecular foi validado por *redocking* do ligante original para cada uma das proteínas das espécies de *Leishmania* utilizadas no presente estudo. Esses escores estão listadas na Tabela 28, juntamente com seus respectivos valores RMSD. Então, usando os mesmos parâmetros para todas as proteínas, uma triagem virtual dos 889 flavonoides foi realizada. Com base nos valores de energia de ligação, todas as moléculas testadas foram classificadas usando o seguinte cálculo de probabilidade (p_s , Equação 1):

Equação 1

$$p_s = \frac{E_i}{E_{\min}} \quad \text{se } E_i < E_{\text{ligante}}$$

Na qual p_s = probabilidade baseada na estrutura; E_i = energia de encaixe do composto i , e i varia de 1 a 889 (conjunto de dados dos flavonoides); $E_{\min}$ = o menor valor de energia do conjunto de dados; E_{ligante} = energia do ligante da cristalografia da proteína.

Esta equação proposta para triagem virtual baseada na estrutura visa normalizar os escores obtidos a partir do acoplamento molecular para gerar valores comparáveis aos valores de probabilidade ativos obtidos a partir da triagem virtual baseada no ligante. Além disso, o princípio de seleção é que as estruturas devem ter uma energia menor do que o valor obtido para o ligante no estudo de cristalografia. Os flavonoides foram classificados como ativos se os valores de probabilidade baseados na estrutura (p_s) forem maiores ou iguais a 0,5.

O número de compostos com valores de probabilidade (p_s) superiores a 0,5 para cada enzima foram: N-miristoiltransferase (425), Ciclofilina (485), O-Acetil Serina Sulfidrilase (76), Proteína quinase 3 ativada por mitogênio (553), 14-alpha demetilase (181), Tripanotiona redutase (373), Pteridina redutase 1 (494), Dihidroorotate desidrogenase (428), N-miristoiltransferase (496) e Farnesil difosfato sintase (251).

Para Metionil-tRNA sintetase, 316 compostos têm, mas os valores de energia de ligação para todos os flavonoides são superiores ao ligante PDB (S4M-301). Finalmente, para Arginase, apenas 3 moléculas apresentaram valores de $p_s > 0,5$, porém nenhum ligante de referência foi usado para esta proteína homóloga. As moléculas de melhor classificação para cada enzima estão listadas na Tabela 28 (p. 184) e na Figura 22 (p. 185). Todos os valores de energia de ligação são apresentados no Anexo I.

Tabela 28. A energia de encaixe (kJ / mol) dos flavonoides de melhor classificação a partir da abordagem baseada em estrutura para cada uma das 12 enzimas de *Leishmania* estudadas. Ligante = energia (kJ / mol) para o ligante PDB, e os valores RMSD obtidos a partir do procedimento de *redocking*.

Enzima	Alvo	Flavonoide	Ligante	RMSD
Arginase	<i>L. amazonensis</i>	15496 (-87.81)	-	-
N-miristoiltransferase (NMT)	<i>L. donovani</i>	14976 (-112.9)	-55.16	5.49
Ciclofilina (Cyp)	<i>L. donovani</i>	14982 (-87.44)	-81.03	0.84
O-Acetil Serina Sulfidrilase (OASS)	<i>L. donovani</i>	14985 (-103.17)	-82.77	1.05
Proteína quinase 3 (MPK3)	<i>L. donovani</i>	15396 (-142.46)	-82.77	0.28
14-alpha demetilase (Cyp51)	<i>L. infantum</i>	14688 (-101.21)	-71.37	0.27
Tripanotiona redutase (TR)	<i>L. infantum</i>	14995 (-152.43)	-132.68	0.30
Pteridina redutase 1 (PTR1)	<i>L. major</i>	15502 (-94.42)	-56.12	0.24
Dihidroorotate desidrogenase (DHODH)	<i>L. major</i>	14859 (-151.16)	-118.06	0.25
N-miristoiltransferase (NMT)	<i>L. major</i>	14982 (-140.18)	-140.08	0.12
Farnesil difosfato sintase (FPPS)	<i>L. major</i>	14930 (-141.02)	-88.32	0.12
Metionil-tRNA sintetase (MetRS)	<i>L. major</i>	15268 (-123.47)	-149.98	0.15

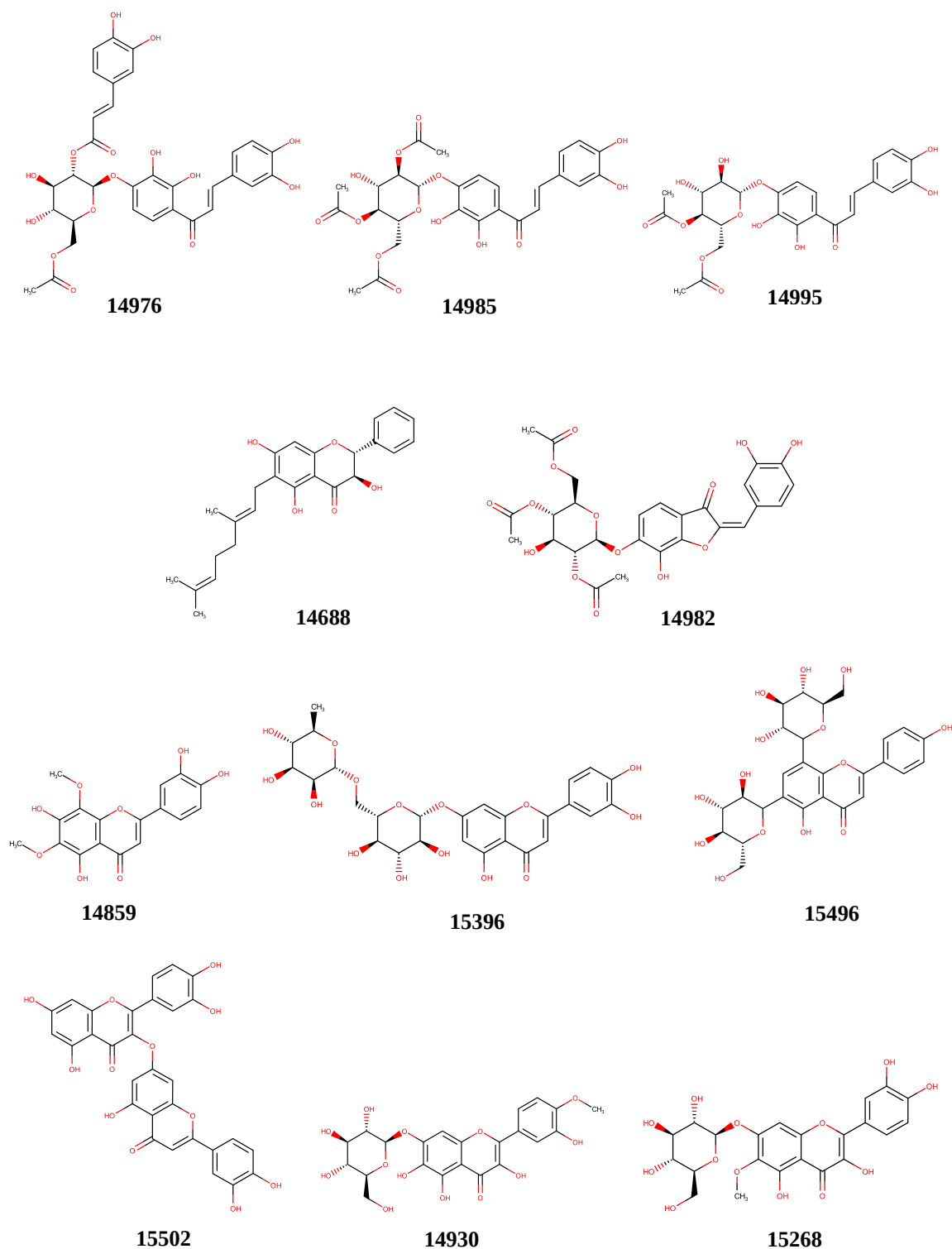


Figura 22. Flavonoides (melhor classificados) identificados na triagem virtual baseada na estrutura de proteínas de espécies de *Leishmania*.

Algumas características estruturais são observadas entre os flavonoides com os valores de probabilidade de atividade mais altos para as doze enzimas de *Leishmania* selecionadas neste estudo. O esqueleto flavonol é observado em três flavonoides (**15502**, **14930** e **15268**), como também o esqueleto flavona (**14859**, **15396** e **15496**) e o esqueleto chalcona (**14976**, **14985** e **14995**). A aurona **14982** foi o composto melhor classificado para as enzimas Ciclofilina de *L. donovani* e N-miristoiltransferase de *L. major*.

As Figura 23 e 24 (pg. 186 e 187) mostram as conformações dos flavonoides no sítio ativo das enzimas de *Leishmania donovani*, bem como as interações de ligação de hidrogênio dos compostos com os resíduos de aminoácidos de cada enzima.

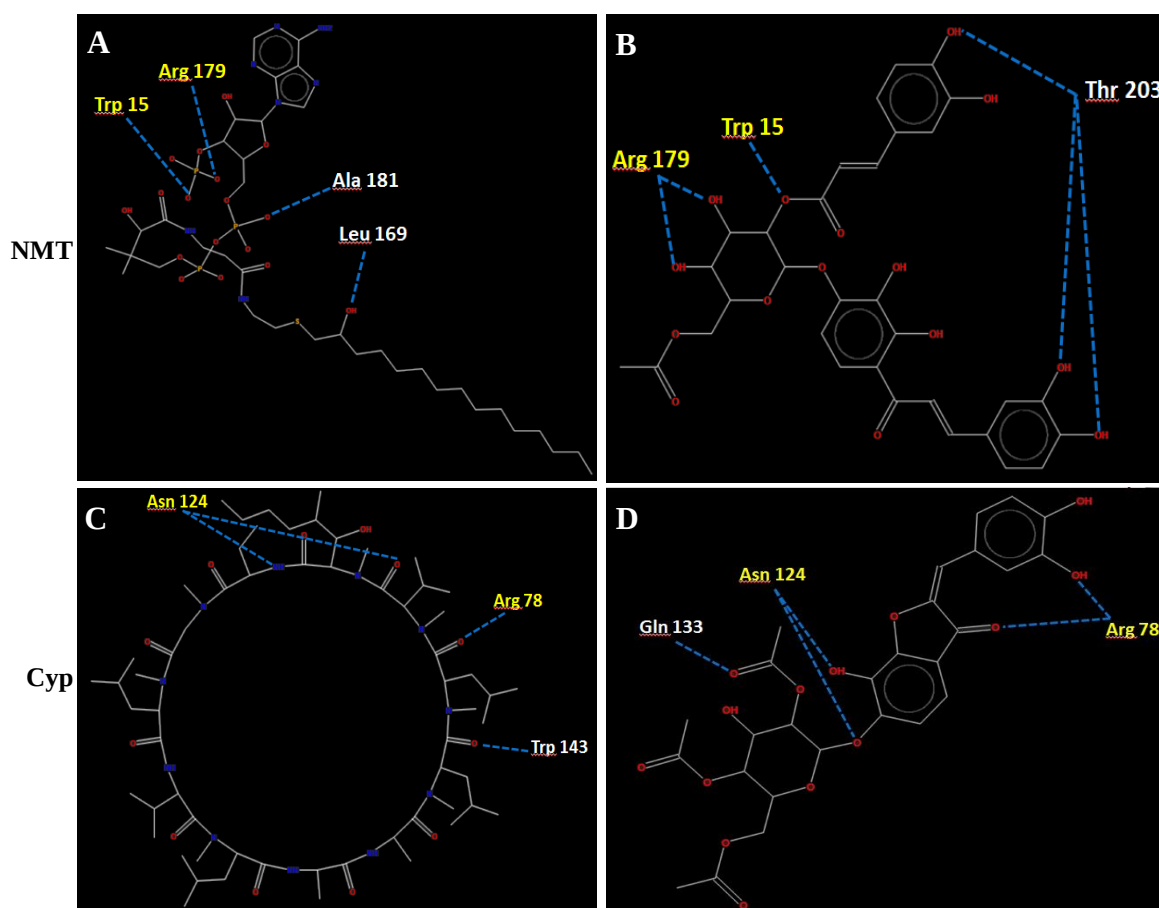


Figura 23. Interações de ligação de hidrogênio (linhas de ponto azul). A) Inibidor complexado com a enzima NMT). B) Flavonoide 14976 no sítio ativo da enzima NMT de *L. donovani*. C) Inibidor complexado com a Cyp. D) Flavonoide 14982 no sítio ativo da enzima Cyp de *L. donovani*.

O flavonoide **14976** (Figura 23B, p. 186) interage com NMT através de interações com resíduos específicos do sítio ativo. São formadas quatro ligações de hidrogênio entre Thr203 e Ile166 com as hidroxilas do anel aromático. Dois resíduos críticos (em amarelo),

Trp15 e Arg 179, foram identificados, pois formam ligações de H tanto com o flavonoide quanto com o inibidor relatado no PDB para esta proteína. O flavonoide **14982** (Figura 23D, p. 186) interage no sítio ativo da Cyp através de dois resíduos críticos (em amarelo), Asn124 e Arg78, formando quatro ligações de hidrogênio com hidroxilas dos anéis aromáticos e com o oxigênio do anel pirano.

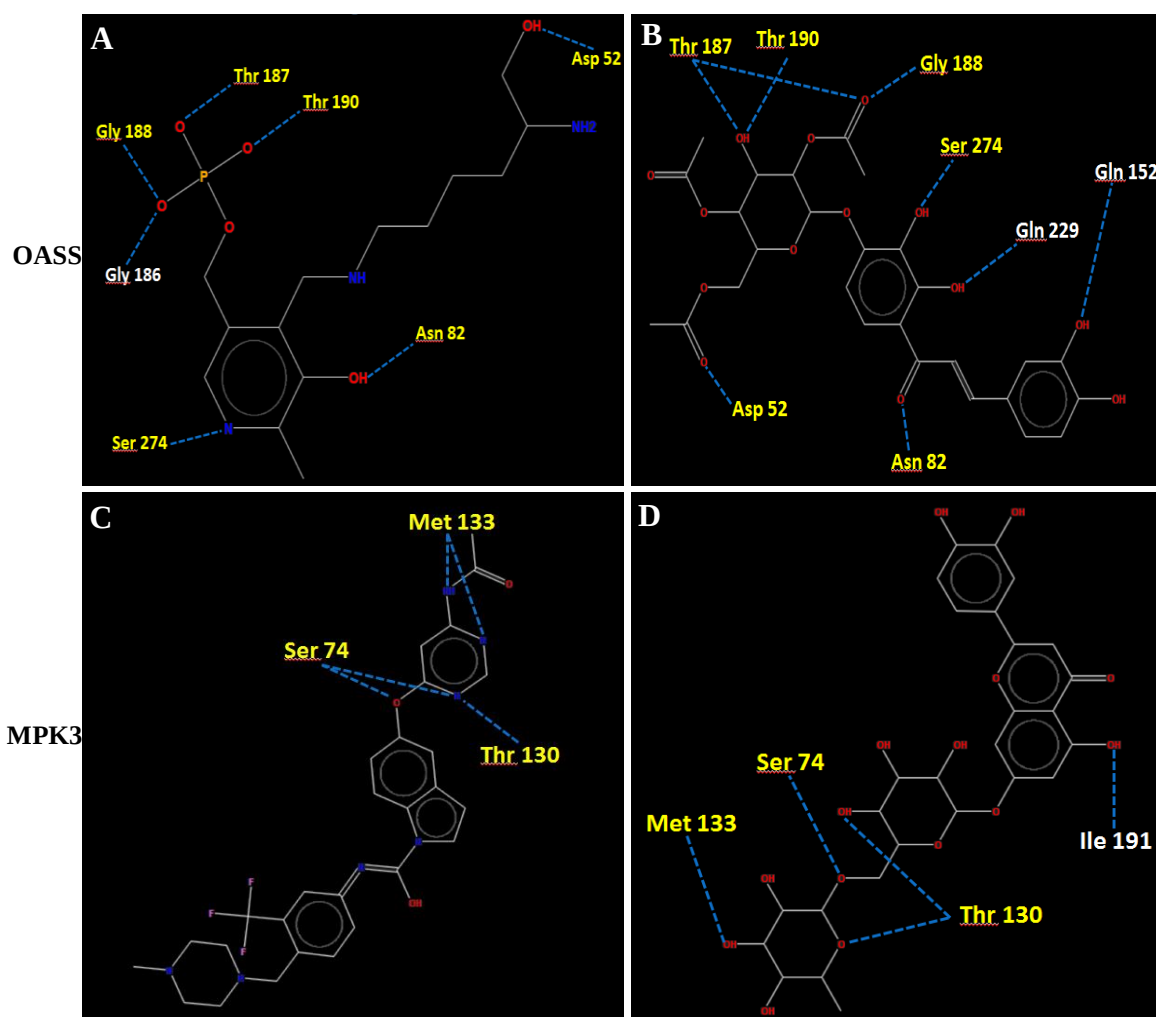


Figura 24. A) Inibidor complexado com a OASS. B) Flavonoide 14985 no sítio ativo da enzima OASS de *L. donovani*. C) Inibidor complexado com a MPK3. D) Flavonoide 15396 no sítio ativo da enzima MPK3 de *L. donovani*.

O flavonoide **14985** (Figura 24B, p. 187) apresenta interação com seis OASS, através de seis resíduos críticos (em amarelo), Asp52, Thr 190, Thr187, Gly188, Ser274 e Asn82, formando sete ligações de hidrogênio principalmente com os oxigênios do monossacarídeo e com a hidrolia do anel aromático. O flavonoide **15396** (Figura 24D, p. 187) interage no sítio ativo da enzima MPK3 através dos resíduos críticos (em amarelo)

Met133, Ser74 e Thr130, formando ligações de H com as hidroxilas e os oxigênios do dissacarídeos.

A Figura 25 (p. 188) mostra as interações dos flavonoides com os resíduos de aminoácidos no sítio ativo das enzimas de *Leishmania infantum*.

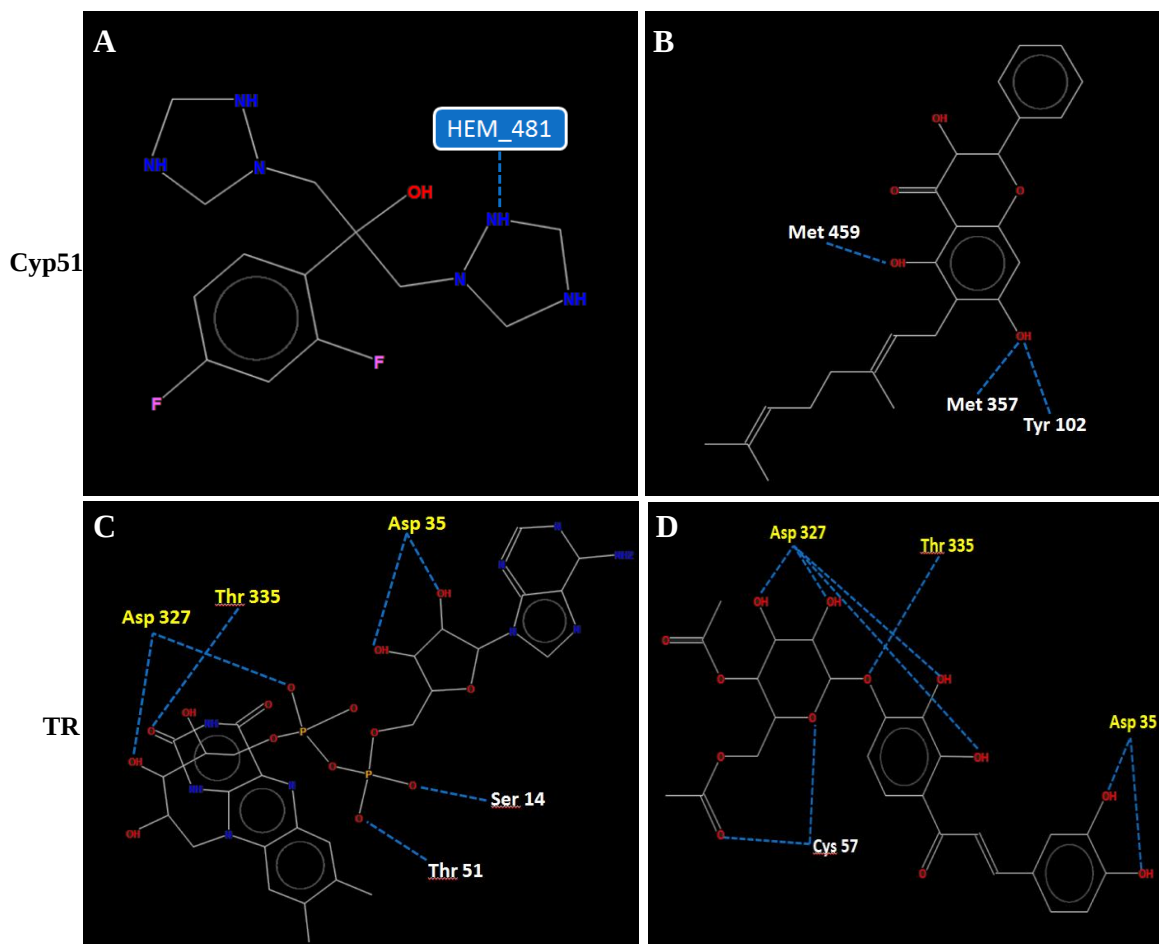


Figura 25. Interações de ligação de hidrogênio (linhas de ponto azul). A) Inibidor complexado com a enzima Cyp51). B) Flavonoide 14688 no sítio ativo da enzima Cyp51 de *L. infantum*. C) Ligante PDB complexado com a TR. D) Flavonoide 14995 no sítio ativo da enzima TR de *L. infantum*.

O flavonoide **14688** (Figura 25B, p. 188) interage com Cyp51 através de interações com resíduos específicos do sítio ativo. São formadas três ligações de hidrogênio entre Met459, Met357 e Tyr102 com as hidroxilas do anel aromático. Nenhum resíduo crítico foi encontrado, pois o inibidor só apresentou ligação com o cofator HEM_481. O flavonoide **14995** (Figura 25D, p. 188) interage no sítio ativo da TR através de três resíduos críticos (em amarelo), Asp35, Asp327 e Thr335, formando seis ligações de hidrogênio com hidroxilas dos anéis aromáticos e com os oxigênio do monossacarídeo.

As Figuras 26 e 27 (pg. 189 e 190) mostram as interações dos flavonoides com os resíduos de aminoácidos no sítio ativo das enzimas de *Leishmania major*.

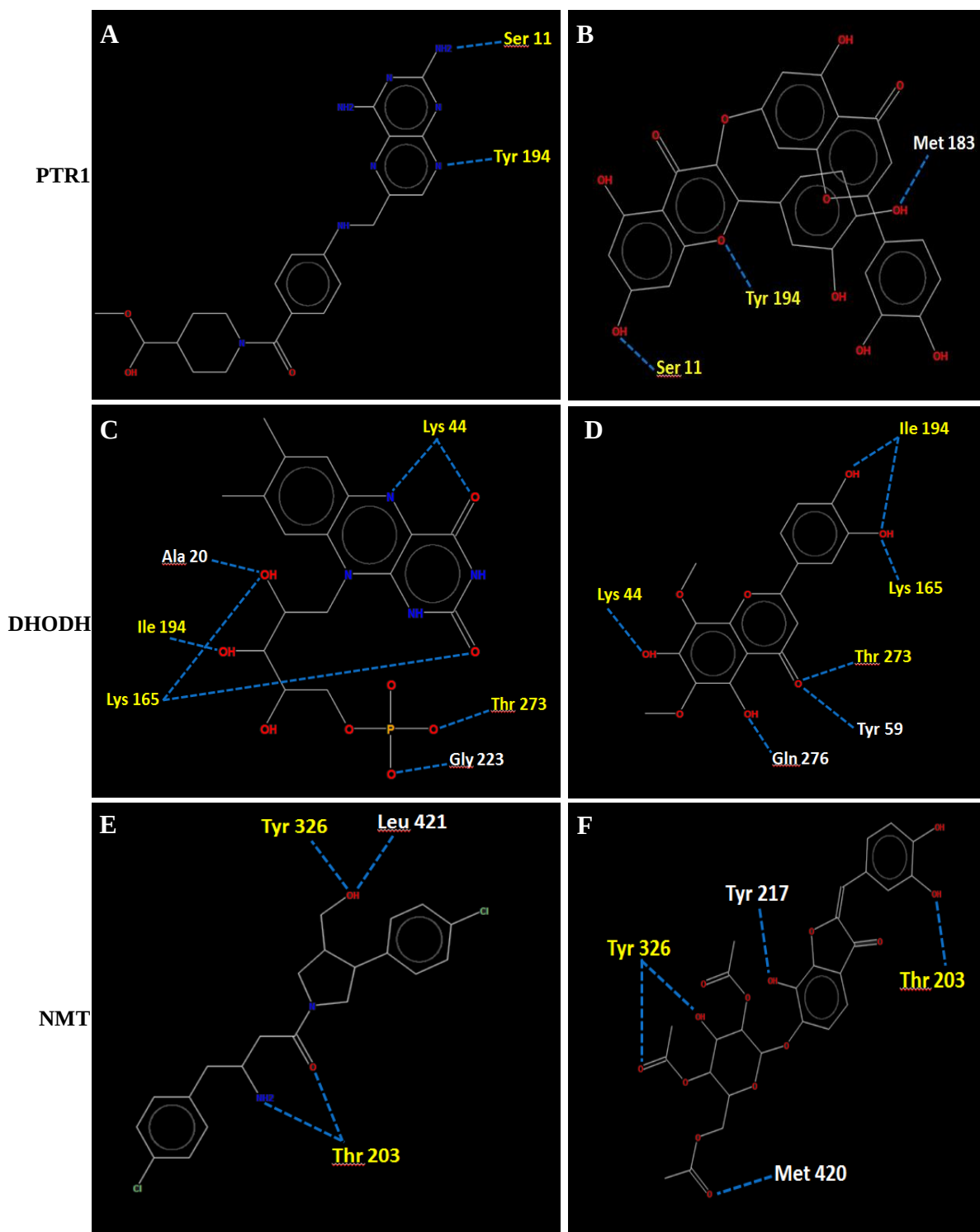


Figura 26. Interações de ligação de hidrogênio (linhas de ponto azul). A) Inibidor complexado com a enzima PTR1). B) Flavonoide 15502 no sítio ativo da enzima PTR1 de *L. major*. C) Ligante PDB (mononucleótido de flavina) complexado com a DHODH. D) Flavonoide 14859 no sítio ativo da enzima DHODH de *L. major*. E) Inibidor complexado com a enzima NMT). F) Flavonoide 14982 no sítio ativo da enzima NMT de *L. major*.

O flavonoide **15502** (Figura 26B, p. 189) interage com PTR1 através de interações no sítio ativo. São formadas duas ligações de hidrogênio com os resíduos críticos (em amarelo) Ser11 e Tyr194 com as hidroxilas do anel aromático A e com o oxigênio do anel C. O flavonoide **14859** (Figura 26D, p. 189) apresenta muitas interações com o receptor DHODH, semelhante ao monoconucleótido de flavina (ligante PDB), através de quatro resíduos críticos (em amarelo), Lys44, Lys165, Ile194 e Thr273, formando cinco ligações de hidrogênio com hidroxilas dos anéis aromáticos e com os oxigênio do anel C. O flavonoide **14982** (Figura 26F, p. 189) interage no sítio ativo da NMT através de dois resíduos críticos (em amarelo), Tyr326 e Thr203, formando cinco ligações de hidrogênio com hidroxilas dos anéis aromáticos e com o oxigênio do anel C.

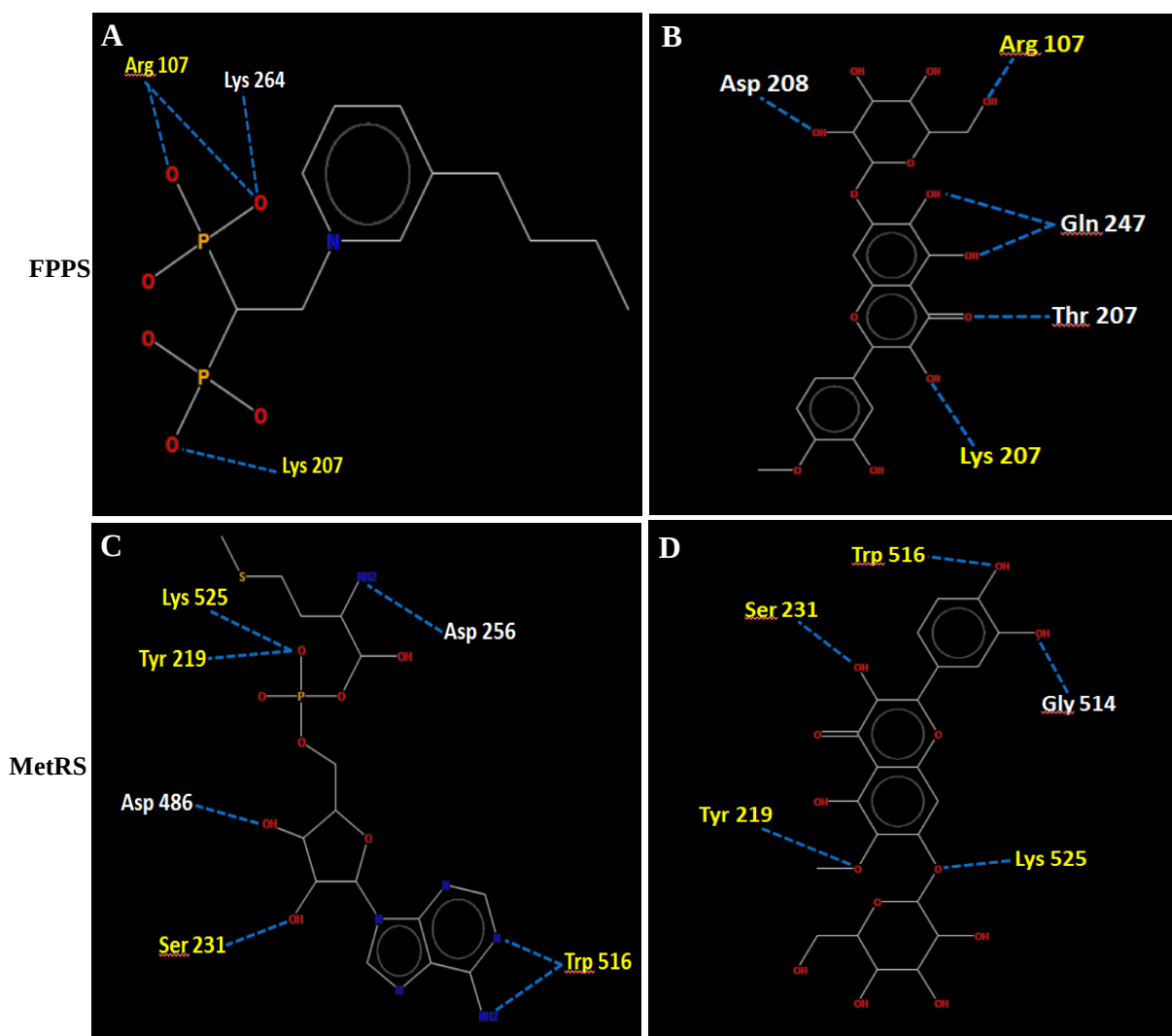


Figura 27. Interações de ligação de hidrogênio (linhas de ponto azul). A) Inibidor complexado com a enzima FPPS). B) Flavonoide 14930 no sítio ativo da enzima de *L. major*. C) Inibidor complexado com a enzima MetRS. D) Flavonoide 15268 no sítio ativo da enzima MetRS de *L. major*.

O flavonoide **14930** (Figura 27B, p. 190) interage com FPPS através de interações no sítio ativo. São formadas duas ligações de hidrogênio com os resíduos críticos (em amarelo) Arg107 e Lys207 com a hidroxila do anel C e do monossacarídeo. O flavonoide **15268** (Figura 27D, p. 190) apresenta interações com o receptor MetRS, através de quatro resíduos críticos (em amarelo), Lys525, Tyr219, Ser231 e Trp516, formando quatro ligações de hidrogênio com hidroxilas dos anéis aromáticos e com o oxigênio do monossacarídeo.

Na Figura 28 (p. 191), são apresentadas as conformações do *docking* da auroa **14982**, que apresenta interações com as enzimas Ciclofilina (Cyp) de *L. donovani* e N-miristoiltransferase (NMT) de *L. major*. Podemos observar que os resíduos críticos são diferentes de uma enzima para outra.

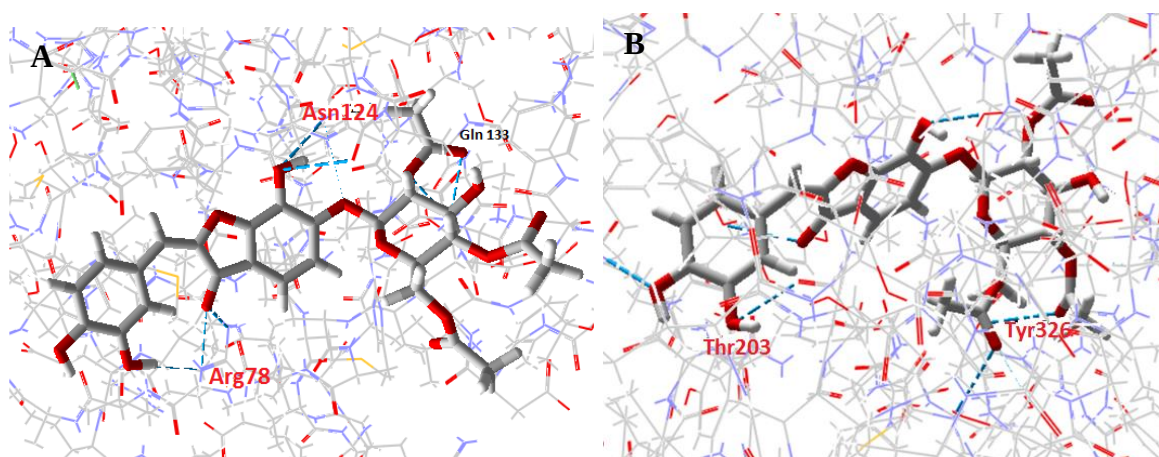


Figura 28. Conformações do *docking* da auroa 14982 em A) com Cyp de *L. donovani* e NMT de *L. major*. As interações de ligação ao hidrogênio são ilustradas como linhas pontilhadas azuis. Os resíduos críticos Asn124, Arg78, Thr203 e Tyr326 são destacados em vermelho.

3.3 Abordagem combinada entre a Triagem virtual baseada na estrutura e triagem virtual baseada no ligante

Usando uma abordagem combinando triagem virtual baseada na estrutura e baseada no ligante, verificamos moléculas potencialmente ativas, facilitando a identificação de potenciais compostos *multitarget*. Além disso, essa abordagem também tenta minimizar a probabilidade de seleção de compostos falsos positivos porque os flavonoides são classificados como possíveis estruturas ativas através de um novo escore de probabilidade (p_c , Equação 2), que é determinado usando os escores (valores p) de ambas metodologias de triagens virtuais e os relaciona com a taxa de verdadeiro negativo.

Equação 2

$$p_c = \frac{p_s + (1 + VN) \times p}{2 + VN}$$

Na qual p_c = probabilidade combinada; p_s = probabilidade baseada na estrutura; VN = taxa de verdadeiro negativo; p = probabilidade baseada no ligante.

Esta equação é baseada no fato de que a triagem virtual baseada em ligantes é uma metodologia que usa estruturas ativas e inativas conhecidas (valores experimentais pIC_{50}); o escore (p) tem um peso elevado neste cálculo em relação às probabilidades de *docking* (p_s), que apenas relaciona as interações entre a proteína e o ligante. Na Equação 2, o peso do escore baseado no ligante está relacionado a uma diminuição da taxa de falsos positivos (incremento de VN). Nesta abordagem, a probabilidade de selecionar moléculas inativas como compostos ativos (falsos positivos) é minimizada, uma vez que a seleção deste tipo de molécula é realizada com um aumento significativo de tempo e custo, que contradiz os objetivos dos estudos de triagem virtual.

A Tabela 29 (p. 192) resume os resultados para os flavonoides melhor classificados obtidos usando a abordagem combinada. As estruturas destes flavonoides encontram-se na Figura 29 (p. 193).

Tabela 29. Resumo das estruturas melhor classificadas obtidas usando uma abordagem que combina triagem virtual baseada no ligante e triagem virtual baseada na estrutura; p = valor de probabilidade de ser ativo na triagem virtual baseada no ligante; p_s = valor de probabilidade de ser ativo na triagem virtual baseada na estrutura; p_c = valor de probabilidade combinada.

Enzima	Alvo	Flavonoide	Amastigota			Promastigota			
			p	p_s	p_c	Flavonoide	p	p_s	p_c
Arginase	<i>L. amazonensis</i>	-	-	-	-	15496	0.43*	1.00	0.72
NMT	<i>L. donovani</i>	15502	0.81	0.81	0.81	14976	0.56	1.00	0.78
Cyp	<i>L. donovani</i>	15344	0.55	0.98	0.77	15355	0.85	0.82	0.84
OASS	<i>L. donovani</i>	14985	0.51	1.00	0.76	14721	0.79	0.73	0.76
MPK3	<i>L. donovani</i>	14681	0.68	0.87	0.77	14804	0.94	0.63	0.78
Cyp51	<i>L. infantum</i>	15195	0.73	0.98	0.85	15195	0.59	0.98	0.78
TR	<i>L. infantum</i>	14995	0.77	1.00	0.88	14995	0.67	1.00	0.83
PTR1	<i>L. major</i>	-	-	-	-	1859	0.84	0.53	0.73
DHODH	<i>L. major</i>	-	-	-	-	14855	0.64	0.96	0.80
NMT	<i>L. major</i>	-	-	-	-	14887	0.67	0.81	0.74
FPPS	<i>L. major</i>	-	-	-	-	15041	0.70	0.69	0.69
MetRS	<i>L. major</i>	-	-	-	-	14681	0.70	0.75	0.72

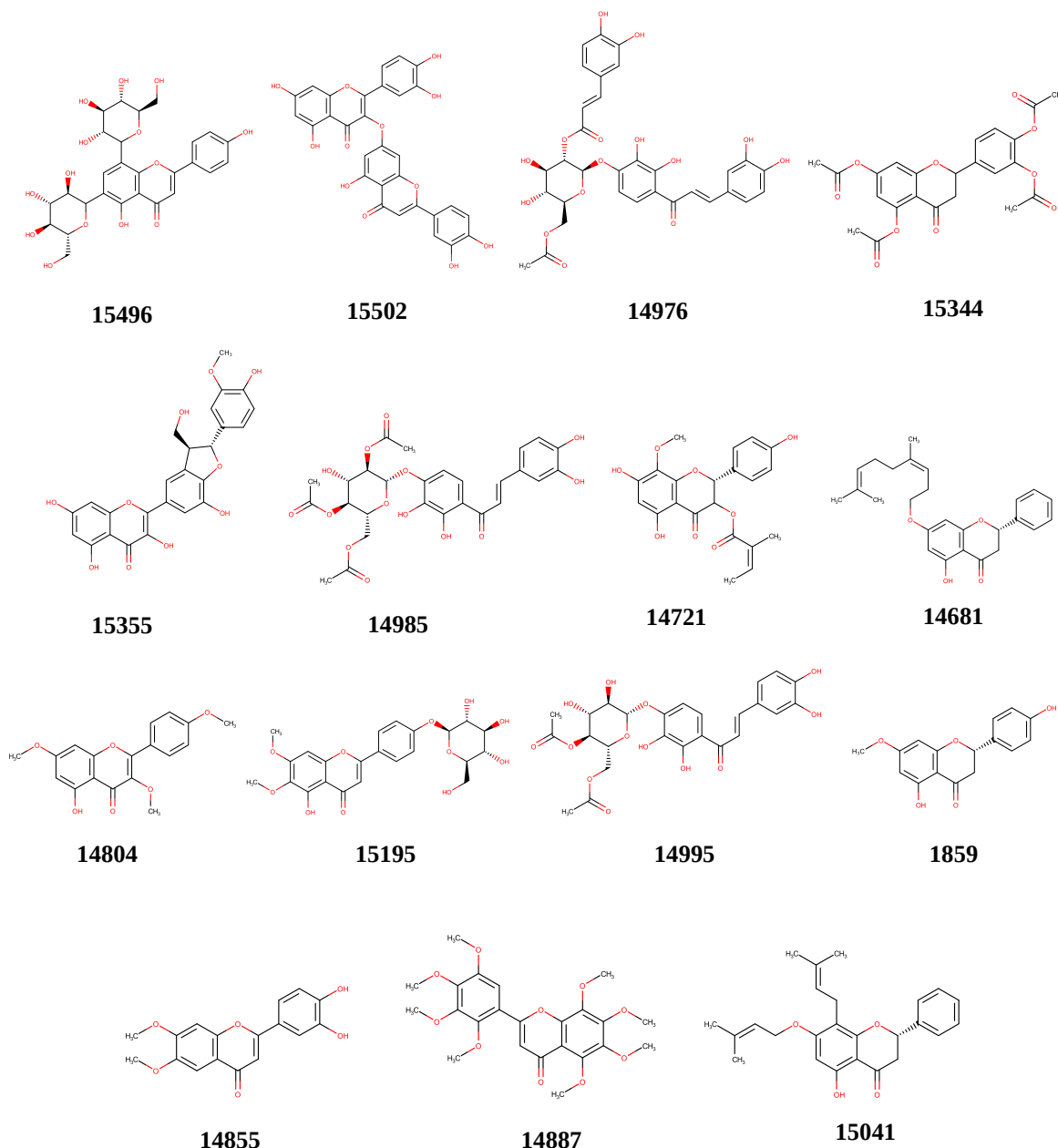


Figura 29. Flavonoides (melhor classificados) identificados usando uma abordagem combinando triagem virtual baseada no ligante e baseada na estrutura para as formas parasitárias de *Leishmania* spp.

Analisando os resultados da Tabela 29 (p. 192), podemos observar que 14 flavonoides foram classificados como ativos através da probabilidade combinada (p_c) envolvendo as 2 abordagens de triagem virtual, com exceção apenas do composto 15496, que apresentou $p < 0,5$. O flavonoide **15195** apresentou valores elevados de probabilidade combinada para as formas amastigota e promastigota de *L. infantum* (Cyp51), o flavonoide **14995** apresentou valores elevados de probabilidade combinada para as formas amastigota e promastigota de *L. infantum* (TR) e o flavonoide **14681** apresentou valores elevados de

probabilidade combinada para a forma amastigota de *L. donovani* (MPK3) e forma promastigota de *L. major* (MetRS), sendo classificados como ativos através das duas metodologias de triagem virtual deste estudo.

Os flavonoides **15496**, **14976** e **14985** apresentaram altos valores de probabilidade baseada na estrutura do receptor (p_s) e probabilidade combinada (p_c) frente as formas promastigotas de *L. amazonensis* (Arginase), promastigotas de *L. donovani* (NMT) e amastigotas de *L. donovani* (OASS), respectivamente.

O flavonoide **15041** que exibe um alto valor de probabilidade (p) de atividade frente as formas amastigotas de *L. donovani* e promastigotas de *L. infantum* na triagem virtual baseada no ligante e probabilidade combinada (p_c) de atividade frente promastigotas de *L. major*, parece ser interessante estrutura *multitarget* potencial.

O flavonoide **15502** apresentou probabilidade (p) de atividade frente as formas amastigotas de *L. donovani* por triagem virtual baseada no ligante, interação com o sítio ativo da Pteridina redutase 1 de *L. major*, ou seja, foi classificado como ativo por duas metodologias (valores p e $p_s > 0,5$). Além disso, apresenta probabilidade combinada (p_c) de atividade frente as formas amastigotas de *L. donovani*, portanto, também possui potencial de ser um composto *multitarget*.

4. CONCLUSÃO

Neste estudo, duas abordagens de triagem virtual diferentes foram realizadas buscando estruturas com atividade antileishmanial promissora, a partir de um conjunto de dados de 889 flavonoides cadastrados no Sistemax. Para a triagem baseada no ligante, foram construídos dois modelos de RF para cada cepa das espécies de *Leishmania*. Algumas características estruturais foram identificadas, sendo os esqueletos chalconas (10 compostos) e flavanonas (11 compostos) mais frequentes entre as estruturas mais ativas.

Para a triagem baseada no receptor, os esqueletos mais presentes entre os compostos ativos também foram flavanonas e chalconas, além dos flavanóis. A maioria dos flavonoides apresentaram energia de ligação mais baixos que os escores dos inibidores relatados, com exceção apenas do flavonoide .

Finalmente, através de uma análise de consenso, os valores de probabilidade das duas triagens virtuais foram normalizados para propor os flavonoides leishmanicidas promissoras, 14 estruturas foram propostas, uma vez que foram classificadas como ativas em ambas abordagens de triagem.

Os flavonoides **15195**, **14995** e **14681** aparecem como compostos antileishmaniais *multitarget* promissores, por serem classificados como ativos através das duas metodologias de triagem virtual nesse estudo.

Através deste trabalho foi possível verificar e prever o potencial dos flavonoides da família Asteraceae de serem ativos frente as espécies de *Leishmania*, contribuindo, assim, para os estudos *in silico* de produtos naturais frente a doenças negligenciadas causadas por protozoários.

REFERENCIAS

ALTSCHUL, S. F.; GISH, W.; MILLER, W.; MYERS, E. W.; LIPMAN, D. J. Basic local alignment search tool, **Journal of Molecular Biology**, v. 215, p. 403–410, 1990.

ARIPIRALA, S.; GONZALEZ-PACANOWSKA, D.; OLDFIELD, E.; KAISER, M.; AMZEL, L.M.; GABELLI, S.B. Structural and thermodynamic basis of the inhibition of *Leishmania major* farnesyl diphosphate synthase by nitrogen-containing bisphosphonates. **Acta Crystallogr**, v. 70, p. 802-810, 2014.

BAIOCCO, P.; POCE, G.; ALFONSO, S.; COCOZZA, M.; PORRETTA, G.C.; COLOTTI, G.; BIAVA, M.; MORACA, F.; BOTTA, M.; YARDLEY, V.; FIORILLO, A.; LANTELLA, A.; MALATESTA, F.; ILARI, A. Inhibition of *Leishmania Infantum* Trypanothione Reductase by Azole-Based Compounds: A Comparative Analysis with its Physiological Substrate by X-Ray Crystallography. **ChemMedChem**, v. 8, p. 1175, 2013.

BERNSTEIN, F. C.; KOETZLE, T. F.; WILLIAMS, G. J.; MEYER, E. F. J.; RICE B. R., M.D.; RODGERS, J. R.; KENNARD, O.; SHIMANOUCHI, T.; TASUMI, M. The Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures. **Journal of Molecular Biology**, v. 112, n. 3, p. 535–542, 1977.

BERTHOLD, M. R.; CEBRON, N.; DILL, F.; GABRIEL, T. R.; KÖTTER, T.; MEINL, T.; OHL, P.; SIEB, C.; THIED, K.; WISWEDEL, B. Data analysis, machine learning and applications. PREISACH, C.; BURKHRDT, H.; SCHIMIDT-THIEME, L.; DECKER, R.; **Eds. Springer**: Berlin, p. 319-326, 2007.

BRANNIGAN, J.A.; ROBERTS, S.M.; BELL, A.S.; HUTTON, J.A.; HODGKINSON, M.R.; TATE, E.W.; LEATHERBARROW, R.J.; Smith, D.F.; Wilkinson, A.J. Diverse Modes of Binding in Structures of *Leishmania* Major N-Myristoyltransferase with Selective Inhibitors. **International Union of Crystallography**, v. 1, p. 250, 2014.

BRANNIGAN, J.A.; SMITH, B.A.; YU, Z.; BRZOZOWSKI, A.M.; HODGKINSON, M.R.; MAROOF, A.; PRICE, H.P.; MEIER, F.; LEATHERBARROW, R.J.; TATE, E.W.; SMITH, D.F.; WILKINSON, A.J. N-Myristoyltransferase from *Leishmania donovani*: Structural and Functional Characterization of a Potential Drug Target for Visceral Leishmaniasis. **Journal of Molecular Biology**, v. 396, p. 985, 2010.

BREIMAN, L. Random forests. **Journal of Machine Learning Research**, v. 45, n. 1, p. 5-32, 2001.

CAVAZZUTI, A.; PAGLIETTI, G.; HUNTER, W.N.; GAMARRO, F.; PIRAS, S.; LORIGA, M.; ALLECCA, S.; CORONA, P.; MCLUSKEY, K.; TULLOCH, L.; GIBELLINI, F.; FERRARI, S.; COSTI, M.P. Discovery of potent pteridine reductase inhibitors to guide antiparasite drug development. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, p. 1448-1453, 2008.

CHELESKI, J.; ROCHA, J.R.; PINHEIRO, M.P.; WIGGERS, H.J.; DA SILVA, A.B.; NONATO, M.C.; MONTANARI, C.A. Novel insights for dihydroorotate dehydrogenase class 1A inhibitors discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 5899-5909, 2010.

CRUCIANI, G., CRIVORI, P., CARRUPT, P. A., TESTA, B. Molecular fields in quantitative structure-permeation relationships: the Volsurf approach. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 503, p. 17-30, 2000.

DASSAULT SYSTÈMES BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017, San Diego: **Dassault Systèmes**, 2016.

GAULTON, A; et al. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. **Nucleic Acids Research**, v. 40, D1100–1107, 2011.

HALL, M.; FRANK, E.; HOLMES, G.; PFAHRINGER, B.; REUTEMANN, P.; WITTEN, I. H. The WEKA data mining software: an update. **SIGKDD Exploration**, v. 11, n. 1, 2009.

HARGROVE, T.Y.; WAWRZAK, Z.; LIU, J.; NES, W.D.; WATERMAN, M.R.; LEPESHEVA, G.I. Substrate Preferences and Catalytic Parameters Determined by Structural Characteristics of Sterol 14{alpha}-Demethylase (CYP51) from *Leishmania infantum*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, p.26838-26848, 2011.

IMRE, G.; VERESS, G.; VOLFORDD, A.; FARKAS, Ö. Molecules from the Minkowski space: an approach to building 3D molecular structure. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 666, p. 51-59, 2003.

LARSON, E.T.; KIM, J.E.; ZUCKER, F.H.; KELLEY, A.; MUELLER, N.; NAPULI, A.J.; VERLINDE, C.L.; FAN, E.; BUCKNER, F.S.; VAN VOORHIS, W.C.; MERRITT, E.A., HOL, W.G. Structure of *Leishmania major* methionyl-tRNA synthetase in complex with intermediate products methionyladenylate and pyrophosphate. **Biochimie**, v. 93, p. 570-582, 2011.

LOVELL, S. C.; DAVIS, I. W.; ARENDALL III, W. B.; DE BAKKER, P. I. W.; WORD, J. M.; PRISANT, M. G.; RICHARDSON, J. S. AND RICHARDSON, D. C. Structure validation by Calpha geometry: phi,psi and Cbeta deviation. **Proteins: Structure, Function & Genetics**, v. 50, p. 437-450, 2002.

RAJ, I.; KUMAR, S.; GOURINATH, S. The narrow active-site cleft of O-acetylserine sulphydrylase from *Leishmania donovani* allows complex formation with serine acetyltransferases with a range of C-terminal sequences. **Acta Crystallografic**, v. 68, p. 909-919, 2012.

SALI, A.; BLUNDELL, T. Modelagem de proteína comparativa pela satisfação de restrições espaciais. **Journal of Molecular Biology**, v. 234, p. 779-815, 1993.

SCOTTI, L; FERNANDES, MB; MURAMATSU, E; PASQUALOTO, KFM; EMERECIANO, VD; TAVARES, LC; DA SILVA, M.S; SCOTTI, M.T. Self-organizing maps and VolSurf approach to predict aldose reductase inhibition by flavonoid compounds. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 21, n. 1, p. 170-180, 2011.

VENUGOPAL, V.; DATTA, A.K.; BHATTACHARYYA, D.; DASGUPTA, D.; BANERJEE, R. Structure of Cyclophilin from *Leishmania donovani* Bound to Cyclosporin at 2.6 Å Resolution: Correlation between Structure and Thermodynamic Data. **Acta Crystallografic**, v. 65, p. 1187, 2009.

WERNIMONT, A.K.; WALKER, J.R.; HUTCHINSON, A.; LOPPNAU, P.; EDWARDS, A.M.; ARROWSMITH, C.H.; BOUNTRA, C.; HUI, R.; MANGOS, M. Crystal Structure of MPK3 from *Leishmania donovani*, LdBPK_100540 in the presence of NVP-BBT594., **Structural Genomics Consortium** (In press).

ANEXOS

ANEXOS I

Resultados

Tabela 1: ID e código SMILES dos flavonoides isolados de espécies da família Asteraceae cadastrados no nosso banco de dados (*in-house databank*).

ID	SMILES
1859	<chem>COC1=CC2=C(C(=O)C[C@@H](O)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)=C1</chem>
1985	<chem>COC1=CC=C2[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](OC2=C1)C1=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C1</chem>
2129	<chem>COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1</chem>
2249	<chem>COC1=C(O)C=C(C=C1O)[C@H]1OC2=CC(O)=CC(O)=C2C[C@H]1O</chem>
2250	<chem>O[C@H]1[C@H](OC2=C(O)C(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C=C1</chem>
2251	<chem>OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(O)C=C(O)C3=C2O[C@@H]([C@H](O)C3=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
2300	<chem>O[C@H]1CO[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](OC(=O)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)[C@@H]1O</chem>
2301	<chem>COC1=CC(=CC(OC)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C=C2O</chem>
2302	<chem>O[C@H]1[C@H](OC2=CC(O)=C(O)C(O)=C2C1=O)C1=CC=CC=C1</chem>
2312	<chem>COC1=C(O)C=C(C=C1O)C1=C(O[C@H]2O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O[C@H]3O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C=C2O1</chem>
2313	<chem>COC1=CC(O)=C2C(=O)[C@@H](O)[C@H](OC2=C1)C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>
2342	<chem>COC1=C(O)C=C2OC(=C(O)C(=O)C2=C1OC)C1=CC=C2OCOC2=C1</chem>
2343	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)C2=C(O)C(O[C@H]3O[C@@H](COC(C)=O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)=C(O)C=C2)C=C1O</chem>
2352	<chem>O[C@H]1[C@H](O[C@@H](COC(=O)C=C1)C2=CC=CC=C2)O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
2353	<chem>O[C@H]1CO[C@H](OC2=CC(O)=C(O)C=C2C2=CC(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@H](O)[C@H]1O</chem>
2360	<chem>COC1=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=CC2=C1OCO2)C1=CC=C2OCOC2=C1</chem>
2364	<chem>COC1=CC(O)=C2C(=O)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>
13936	<chem>COC1=C2OCOC2=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(OC)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O1</chem>
13937	<chem>[H]C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(OC)C(OC)=C1OC)C1=CC(OC)=C2OCOC2=C1</chem>
13938	<chem>COC1=CC(=CC(OC)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(OC)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O1</chem>
13941	<chem>[H]C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(OC)C(OC)=C1OC)C1=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C1</chem>
13942	<chem>[H]C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(OC)C(OC)=C1OC)C1=CC(OC)=C(O)C(OC)=C1</chem>
13943	<chem>CO[C@@H](C)C1=C(OC)C=C2OC(C)(C)C=C2=C1</chem>
13972	<chem>[H]C1=C(OC)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC(OC)=C(O)C=C1</chem>
13973	<chem>COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(OC)=C(O)C=C1</chem>
13974	<chem>COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O</chem>
13975	<chem>COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C=C1O</chem>
13976	<chem>COC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>
13977	<chem>OC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>
13984	<chem>COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C=C1O</chem>
13985	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O</chem>
13992	<chem>COC1=CC=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O)C(O)=C(O)C=C2O1</chem>
14030	<chem>COC1=CC=C(C=C1)[C@H]1CC(=O)C2=C(O)C=C(OC)C=C2O1</chem>
14031	<chem>COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>
14574	<chem>COC1=C(O)C2=C(OC(=C(O)C2=O)C2=CC=CC=C2)C(OC)=C1OC</chem>
14575	<chem>COC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14576	<chem>COC1=C(OC)C2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14577	<chem>COC1=C(O)C=C(O)C2=C1OC(=C(OC)C2=O)C1=CC=CC=C1</chem>
14578	<chem>COC1=C(OC)C2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14579	<chem>COC1=C(OC)C2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14580	<chem>COC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=CC=C1</chem>
14581	<chem>OC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1</chem>
14583	<chem>COC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2O)C1=O)C1=CC=CC=C1</chem>
14584	<chem>COC1=C(O)C2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14589	<chem>COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14590	<chem>COC1=CC(O)=C(OC)C2=C1OC(=C(OC)C2=O)C1=CC=CC=C1</chem>
14591	<chem>COC1=CC(OC)=C(OC)C2=C1C(=O)C(=O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14592	<chem>COC1=CC(OC)=C(OC)C2=C1C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14597	<chem>COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC=CC=C2)C(OC)=C1O</chem>
14598	<chem>CC(C)=CCC1=C(O)C=C(O)C(C(=O)C=C1)C=C1C2=CC=CC=C2)C=C1O</chem>
14601	<chem>COC1=C(O)C2=C(OC(=C(O)C2=O)C2=CC=CC=C2)C=C1O</chem>
14602	<chem>COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC=CC=C2)C=C1O</chem>
14603	<chem>COC1=C(O)C2=C(OC(=C(O)C2=O)C2=CC=CC=C2)C(OC)=C1O</chem>
14604	<chem>COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC=CC=C2)C(OC)=C1OC</chem>
14606	<chem>COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1</chem>
14607	<chem>OC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>
14608	<chem>OC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1</chem>
14609	<chem>COC1=C(O)C2=C(O[C@@H](C(O)C2=O)C2=CC=CC=C2)C=C1O</chem>

14610 OC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC=CC=C1
 14614 OC1[C@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=CC=C1
 14622 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC=CC=C2)C=C1O
 14623 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14625 OC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=CC=C1
 14626 COC1=CC(O)=C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14627 COC1=CC(O)=C(C(=O)CC2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14628 OC1=CC(O)=C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14631 OC1=CC(O)=C(C=C1)C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C1
 14632 O=C(\C=C\O2=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1
 14633 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14636 OC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=CC=C1
 14637 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14638 CC(C)=CCOC1=C(O)C=C(O)C2=C1O[C@H](CC2=O)C1=CC=CC=C1
 14639 OC1=CC2=C(C=C1)C(=O)C[C@H](O2)C1=CC=CC=C1
 14640 COC1=CC2=C(C=C1)C(=O)C[C@H](O2)C1=CC=CC=C1
 14641 CC1(C)OC2=C(C=C1)C1=C(C(O)=C2)C(=O)C=C(O1)C1=CC=CC=C1
 14642 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC=CC=C1
 14643 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=CC=C1
 14644 COC1=C(O)C2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14645 COC1=C(O)C2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(O2)C1=CC=CC=C1
 14646 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)[C@H](O2)C1=CC=CC=C1
 14647 COC1=CC(O)=CC(O)=C1C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C1
 14648 COC1=CC(O)=C(C(C=C(C)C)C(O)=C1C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C1
 14649 CC(C)=CCOC1=CC(O)=C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14650 COC1=CC(OC(C(C)C)=CC(O)=C1C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C1
 14651 CC(C)=CCOC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14652 COC1=C(O)C(O)=C(O)C2=C1O(C=C(O)C2=O)C1=CC=CC=C1
 14653 COC1=C(C(C=C(C)C)C(O)=C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14654 COC1=CC(O)=C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C2=C1C=CC(C)(O)O2
 14655 COC1=C(OC(C(C)C)C=C(O)C2=C1O[C@H](CC2=O)C1=CC=CC=C1
 14656 CC(C)=CCC1=C(O)C=C(O)C2=C1O[C@H](CC2=O)C1=CC=CC=C1
 14657 COC1=C(O)C=C(O)C2=C1O[C@H](CC2=O)C1=CC=CC=C1
 14658 COC1=C(O)C2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14659 COC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=CC=C1
 14660 CC(C)=COC1=C(O)C=C(O)C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)=C1O
 14661 COC1=CC(O)=C(OC(C(C)C)C(O)=C1C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C1
 14662 COC1=C(O)C2=C(O[C@H](CC2=O)C2=CC=CC=C2)C=C1O
 14663 OC1=CC2=C(OC(O2)C(O)=C1C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C1
 14664 COC1=CC(O)=CC2=C1C(=O)C[C@H](O2)C1=CC=CC=C1
 14665 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14666 COC1=C(O)C2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14667 COC1=C(O)C2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14668 CC(C)=CCC1=C(O)C2=C(O[C@H](CC2=O)C2=CC=CC=C2)C=C1O
 14669 CC1(C)OC2=C(C=C1)C1=C(C(=O)C[C@H](O1)C1=CC=CC=C1)C(O)=C2
 14670 CCC1=C(C)C(O)=C(C(=O)O1)C1=C(O)C2=C(O[C@H](CC2=O)C2=CC=CC=C2)C=C1O
 14671 CCC1=C(C)C(O)=C(C(=O)O1)C1=C(O)C2=C(O[C@H](CC2=O)C2=CC=CC=C2)C(C(C)=C(C)C)=C1O
 14672 COC1=CC2=C(OC(O2)C2=C1C(=O)C(O2)C1=CC=CC=C1
 14673 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14674 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14675 COC1=CC2=C(C(=O)C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14676 COC1=CC2=C(C(=O)C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14677 COC1=C(O)C2=C(C(=O)C(O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1O
 14678 COC1=CC(O2)C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14679 CC(C)=CCC1=C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C(O)=CC(O)=C1
 14680 CC(C)=CCC\C(C)=C/CC1=C(O)C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)=C(O)C=C1O
 14681 CC(C)=CCC\C(C)=C/CCOC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14682 CCC1=C(O)C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)=C(O)C=C1O
 14683 COC1=C(O)C(O2)C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14684 COC1=C(C(=O)\C=C\O2=CC=CC=C2)C(O2)C2=CC=CC=C2
 14685 COC1=C(C(=O)CCC2=CC=CC=C2)C(O2)C2=CC=CC=C2
 14686 CC(C)=CCC1=C(O)C2=C(O[C@H](O2)C2=CC=CC=C2)C=C1O
 14687 CC1(C)OC2=C3C(=O)C(O)[C@H](OC3=CC(O)=C2C=C1)C1=CC=CC=C1
 14688 CC(C)=CCC\C(C)=C\CC1=C(O)C=C2O[C@H](O2)C(O)C2=C1O)C1=CC=CC=C1

14689 COC1=C(C(=O)CCC2=CC=CC=C2)C(O)=CC(O)=C1
 14690 CC(C)=CCC(C(C)=C)\CC1=C(O)C(C(=O)\C=C\C2=CC=CC=C2)=C(O)C=C1O
 14691 CC(C)=CCOC1=CC(O)=C(C(=O)CCC2=CC=CC=C2)C(O)=C1
 14692 CC(C)=CCC1=C(O)C(C(=O)CCC2=CC=CC=C2)=C(O)C=C1O
 14693 COC1=CC(O)=C(C(=O)CCC2=CC=CC=C2)C(O)=C1CC=C(C)C
 14694 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC(OC)=C(O)C=C2)C(OC)=C1OC
 14695 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC3=C(OC3)C=C2)C(OC)=C1OC
 14696 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC(OC)=C(OC)C=C2)C(OC)=C1O
 14697 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC3=C(OC3)C=C2)C(OC)=C1O
 14698 OC1=CC(=CC(O)=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O1)C(O)=CC=C2O
 14699 COC1=CC([C@@H]2CC(=O)C3=C(O2)C(O)=CC=C3O)=C(O)C=C1
 14700 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC(OC)=C(O)C=C2)C(OC)=C1O
 14701 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC(OC)=C(OC)C=C2)C(OC)=C1OC
 14702 COC1=CC=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C=C2O
 14703 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)=C1OC
 14704 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC=C(O)C=C2)C(OC)=C1OC
 14705 COC1=CC=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(OC)=C2OC
 14706 COC1=C(O)C2=C(O[C@@H](CC2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C=C1O
 14707 COC1=C(O)C=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14708 OC1=CC([C@@H]2CC(=O)C3=C(O2)C=C(O)C=C3O)=C(O)C=C1
 14709 COC1=C(O)C2=C(O[C@@H](CC2=O)C2=C(O)C=CC(O)=C2)C=C1O
 14710 COC1=C(O)C2=C(O[C@@H](CC2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C=C1O
 14711 OC1=CC(OC(=O)C2=CC=CC=C2)=CC2=C1C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=CC=C1
 14712 CC(=O)OC1[C@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=CC=C1
 14713 CC(=O)OC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 14714 CC(=O)OC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14715 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(C(O2)C2=CC(OC)=C(OC(C)=O)C=C2)C(OC)=C1OC
 14716 CC(=O)OC1=C(OC2=C(C(O)=CC(OS(O)=O)=O)=C2)C1=O)C1=CC(OS(O)=O)=O)C(OS(O)=O)=O)C=C1
 14717 CC(C)C(=O)OC1CC2=C(OC1C1=CC(O)=CC=C1)C=C(O)C=C2O
 14718 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C(OC(=O)C(\C)=C\O)C(OC)=C2O
 14719 CC(C)C(=O)OC1=C(OC)C(OC)=C(O)C2=C1OC(C1=CC=C(O)C=C1)=C(OC)C2=O
 14720 COC1=C(O)C=C(O)C2=C1O[C@@H](C(OC(C)=O)C2=O)C1=CC=C(O)C=C1
 14721 COC1=C(O)C=C(O)C2=C1O[C@@H](C(OC(=O)C(\C)=C/C)C2=O)C1=CC=C(O)C=C1
 14722 CC(C)C(=O)OC1=C(O)C=C(O)C2=C1OC(C1=CC=CC=C1)=C(OC)C2=O
 14723 COC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2OC(=O)C(\C)=C/C)C1=O)C1=CC=CC=C1
 14724 CC(C)C(=O)OC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14725 COC1=C(OC(=O)CC(C)C)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14726 COC1=CC(O)=C(C=C1OC(C)=O)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14727 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC(C)=O)[C@H](O2)C1=CC=CC=C1
 14728 CC(=O)OC1[C@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14729 COC1=C(O)C2=C(O[C@@H](C(OC(C)=O)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C=C1O
 14730 COC1=C(O)C2=C(O[C@@H](C(OC(C)=O)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C=C1O
 14731 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC(C)=O)[C@H](O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14732 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC(C)=O)[C@H](O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14733 OC1[C@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 14734 COC1=C(O)C=C(C=C1)[C@H]1OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C(=O)C1OC(C)=O
 14736 OC1=CC(OC(=O)C2=CC=CC=C2)=CC2=C1C(=O)C[C@H](O2)C1=CC=CC=C1
 14737 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(OC(C)=O)C=C2O
 14738 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14739 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(OC)=C2O
 14740 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(O)=C(OC)C=C1
 14741 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 14742 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C=C1O
 14743 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14744 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14745 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(OC)=C2O
 14746 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=C(O)C=C2)C=C1O
 14747 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C(O)=C1OC
 14748 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC(O)=C(OC)C=C2)C(O)=C1OC
 14749 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(O)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C=C1O
 14750 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14751 COC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 14752 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14753 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O

14754 O=C1C=C(OC2=C1C=CC=C2)C1=CC=CC=C1
 14755 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=CC(OC)=C2O
 14756 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(C(=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)=C1OC
 14757 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(C(=O)C2=CC(OC)=C(OC)C=C2)C(O)=C1OC
 14758 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C=C2O
 14759 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14760 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C=C2O
 14761 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(OC)=C2O
 14762 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14763 OC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2
 14764 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14765 COC1C(O)C2=C(OC(C3=CC(O)=C(OC)C=C3)=C(OC)C2=O)C=C1OC
 14766 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O
 14767 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(O)=C2OC
 14768 OC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14769 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14770 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14771 COC1=CC2=C(OC=C(C(OC)C2=O)C2=CC(OC)=C(OC)C=C2)C=C1O
 14772 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14773 CCC1=CC2=C(C(C)=C1CC)C(=O)C(C)=C(O2)C1=CC(CC)=C(CC)C=C1
 14774 OC1=CC=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14775 COC1=CC=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14776 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O)C2=CC(OC)=C(O)C=C2)C(O)=C1
 14777 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)=C1
 14778 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C(O)=C1
 14779 COC1=CC=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C=C2O
 14780 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O)C2=CC(O)=C(OC)C=C2)C(O)=C1
 14781 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14782 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)C(O2)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 14783 COC1=CC=C(C=C1)C1OC2=C(C(O)=CC(OC)=C2)C(=O)C1O
 14784 COC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14785 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(O)=C2O
 14786 COC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 14787 COC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(O)=C(OC)C=C1
 14791 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14792 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14793 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14794 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14795 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC(OC)=C(O)C=C2)C(O)=C1OC
 14796 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14797 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14798 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14799 COC1=C(OC2=C(C(O)=C(O)C(O)=C2)C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14800 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C(O)=C(O)C=C2O
 14801 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=C(OC)C=C1
 14802 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 14803 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(O)=C2O
 14804 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C=C2O
 14805 COC1=C(O)C2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14806 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14807 COC1=CC(=C(O)C=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(OC)=C2O
 14808 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14809 COC1=CC(O)=CC=C1C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14810 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14811 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14812 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 14813 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=CC(O)=C1
 14814 COC1=CC2=C(OC(=CC2=O)C2=CC(OC)=C(O)C=C2)C=C1O
 14815 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(O)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C=C1O
 14816 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14817 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14818 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2OC
 14819 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C=C2O
 14820 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O

14821 COC1=C(O)C=C(C=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C(OC)=C2O
 14822 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(O)=C(OC)C=C1
 14823 COC1=CC(=CC(OC)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14824 COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14825 COC1=CC(=CC(O)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14826 COC1=CC(=CC(O)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14827 COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14828 COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(O)=C2
 14829 COC1=CC(=CC(O)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14830 COC1=CC(=CC(O)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14831 COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(OC)=C2O
 14832 COC1=CC(=CC(O)=C1O)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14833 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 14834 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C=C2O
 14835 COC1=C(OC2=C(C=CC(O)=C2O)C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14836 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 14837 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(O)=C2O
 14838 COC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14839 OC1=CC(OC(=O)C2=CC=CC=C2)=CC2=C1C(=O)C=C(O2)C1=CC=CC=C1
 14840 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 14841 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=C(OC)C=C1
 14842 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC(O)=C(OC)C=C1
 14843 OC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14844 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14845 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(OC)=C1O
 14846 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 14847 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14848 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(OC)=C1OC
 14849 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C(OC)=C1OC
 14850 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(O)=C2O
 14851 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14852 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14853 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O
 14854 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 14855 COC1=CC2=C(C=C1OC)C(=O)C=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14857 OC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14858 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14859 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C(OC)=C1O
 14860 COC1=CC(O)=C(C=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C=C2O
 14861 COC1=CC(O)=C(C=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O
 14862 COC1=CC(O)=C(C=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 14863 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O
 14864 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)C(O)=C1OC
 14865 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC(OC)=C(O)C=C2)C(OC)=C1OC
 14866 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2OC
 14867 COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2OC
 14868 COC1=CC(=CC(OC)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(O)=C(OC)C(OC)=C2OC
 14869 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC(OC)=C(OC)C=C2)C(OC)=C1OC
 14870 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2OC
 14871 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC3=C(OCO3)C=C2)C(OC)=C1OC
 14872 COC1=C(OC)C2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC3=C(OCO3)C=C2)C(OC)=C1OC
 14878 COC1=CC(=C(O)C=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 14879 COC1=CC(OC)=C(C=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2OC
 14880 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=C(OC)C(O)=C(OC)C(OC)=C2)C(O)=C1OC
 14883 COC1=CC(OC)=C(C=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(OC)=C2O
 14884 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=C(OC)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2)C(O)=C1OC
 14885 COC1=CC(C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(OC)C(OC)=C3OC)=C(OC)C(O)=C1OC
 14886 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=C(OC)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2)C(OC)=C1OC
 14887 COC1=CC(=C(OC)C(OC)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2OC
 14888 COC1=CC(C2=CC(=O)C3=C(O2)C(OC)=C(OC)C(OC)=C3O)=C(OC)C(O)=C1OC
 14889 COC1=CC(C2=CC(=O)C3=C(O2)C(OC)=C(OC)C(OC)=C3OC)=C(OC)C(O)=C1OC
 14890 COC1=CC(OC)=C(C=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 14891 COC1=CC(O)=C(C=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 14892 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1

14893 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC=C(O)C=C3)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO[C@@H]4O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1O
 14894 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1O
 14895 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO[C@@H]4O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1O
 14896 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1O
 14897 COC1=C(O)C=C2OC(=C(OS(O)(=O)=O)C(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14898 COC1=C(O)C(CO)C(O)=C2C(=O)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14899 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OS(O)(=O)=O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O1
 14900 COC1=C(O)C(CO)=C2C(=O)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14902 COC1=C(O)C(CO)C(O)=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=C1)C1=CC=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C1
 14903 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 14904 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC=C(O)C=C3)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1O
 14905 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C=C2O1
 14906 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C=C2O1
 14907 COC1=C(O)C(CO)=C2C(=O)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 14908 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(O[C@@H]3O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14909 COC1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(OC)C(=O)C2=C1O
 14910 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 14911 COC1=C(OS(O)(=O)=O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(=O)C(OC)=C2O
 14912 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O
 14913 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OS(O)(=O)=O)C(=O)C2=C(O)C(OC)C(OC)=C2O
 14914 COC1=C(O)C(CO)=C2C(=O)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 14915 COC1=C(O)C(CO)=C2C(=O)C(=O)C2=C1)C1=CC=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C1
 14916 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC=C(O)C=C3)=C(O[C@@H]3O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1O
 14917 COC1=C(O)C(CO)C(O)=C2C(=O)C(O[C@@H]3O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 14918 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(OS(O)(=O)=O)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14919 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O1
 14920 COC1=CC2=C(C(O)=C1OC)C(=O)C(OS(O)(=O)=O)=C(O2)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 14921 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C2)C(O)=C1OC
 14922 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O
 14923 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(OC)C(OC)=C2OC
 14924 C[C@@H]1O[C@@H](O[C@@H]2O[C@@H](OC3=C(O)C4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 14925 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 14926 COC1=CC2=C(C(=O)C(OC)=C(O2)C2=CC(OC)=C(O)C=C2)C(OC)=C1O
 14927 C[C@H]1O[C@H](OC2=C(O)C3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14928 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14929 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14930 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(O)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 14931 COC1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO[C@@H]3O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=CC=C1
 14932 COC1=C(O)C(CO)=C2C(=O)C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O[C@@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C1
 14933 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O1
 14934 COC1=C(O[C@@H]2O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O1
 14935 C[C@H]1O[C@@H](OC[C@H](O)[C@@H](OC3=C(O)C4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 14936 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14937 O[C@@H]1[C@@H](COC(=O)\C=C\C2=CC(O)=C(O)C=C2)O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(OC(=C(O)C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)=C2)[C@H](O)[C@H]1O
 14938 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(OC(=C(O)C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14939 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(O)=C(O[C@@H]3O[C@H](COC(=O)\C=C\C4=CC(O)=C(O)C=C4)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 14940 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14941 COC1=CC(=CC(O)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2OC
 14942 COC1=CC2=C(C(=O)C(O)=C(O2)C2=CC(O)=C(OC)C=C2)C(OC)=C1OC
 14943 COC1=C(O)C(OC)C(OC)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C1
 14944 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 14946 COC1=CC(O)=CC=C1C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O
 14947 COC1=C(O)C(CO)C(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC=C(OC2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C1
 14949 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14950 C[C@@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C(O)=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 14951 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C(OC)=C2O1
 14952 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O1
 14953 COC1=C(O)C(CO)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14954 COC1=C(O)C(OC)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 14955 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 14957 CC1=C(OC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14958 COC1=C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14959 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)[C@@H]4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14960 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(OC1=C(O)C(OC)=C2O

14961 COC1=CC2=C(C=C1OC)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14963 COC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 14964 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14965 COC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14966 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(OC)C(O)=C2O
 14967 COC1=CC=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(OC)=C2O
 14969 OC1=CC=C(C=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(O)=C(O)C=C2
 14970 OC1=CC2=C(C=C1)C(=O)\C(O2)=C\C1=CC(O)=C(O)C=C1
 14971 OC1=C(O)C=C(\C=C2/OC3=C(C=CC(O)=C3O)C2=O)C=C1
 14972 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=CC=C(O)C(O)=C2O)C=C1O
 14973 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14974 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=C(O)C(O)=C(O[C@@H]3O[C@H](COC(C)=O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2)C=C1O
 14975 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=C(O)C(O)=C(O[C@@H]3O[C@H](COC4OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2)C=C1O
 14976 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](OC(=O)\C=C\2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14977 O[C@@H]1[C@@H](COC(=O)\C=C\2=CC=C(O)C=C2)O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](OC(=O)\C=C\2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H]1O
 14978 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=CC=C(O[C@@H]3O[C@H](COC(=O)\C=C\4=CC=C(O)C=C4)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(O)=C2O)C=C1O
 14979 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=CC=C(O[C@@H]3O[C@H](COC(C)=O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3OC(=O)\C=C\3=CC(O)=C(O)C=C3)C(O)=C2O)C=C1O
 14980 OC1=CC(=C(O)C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 14981 C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C=C(OC4=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 14982 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C3C(=O)\C(OC3=C2O)=C/C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](OC(C)=O)[C@@H](O)[C@@H]1OC(C)=O
 14983 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C3C(=O)\C(OC3=C2O)=C/C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1OC(C)=O
 14984 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(=CC=C2O)C(=O)\C=C\2=CC=C(O)C(O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14985 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](OC(C)=O)[C@@H](O)[C@@H]1OC(C)=O
 14986 O[C@@H]1[C@@H](COC(=O)\C=C\2=CC=C(O)C=C2)O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](O)[C@H]1O
 14987 CC(=O)O[C@@H]1[C@@H](COC(=O)\C=C\2=CC=C(O)C=C2)O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](O)[C@H]1O
 14988 CC(=O)O[C@@H]1[C@@H](COC(=O)\C=C\2=CC=C(O)C=C2)O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](OC(C)=O)[C@H]1O
 14989 CC(=O)O[C@@H]1[C@@H](COC(=O)\C=C\2=CC=C(O)C=C2)O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](O)[C@H]1OC(C)=O
 14990 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=CC=C(O)C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C2O)C=C1O
 14991 OO[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14992 OO[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](OO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14993 OC[C@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=CC=C(C(=O)\C=C\4=CC=C(O)C(O)=C4)C(O)=C3O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 14994 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C3C(=O)\C(OC3=C2O)=C/C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@H]1OC(C)=O
 14995 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1OC(C)=O
 14996 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)=C2O)[C@H](O)[C@@H](OC(C)=O)[C@@H]1OC(C)=O
 14997 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=CC=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(O)=C2O)C=C1O
 14998 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=CC=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(O)=C2O)C=C1OC
 14999 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=CC=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(O)=C2O)C=C1OC
 15000 COC1=CC=C(\C=C\O)C2=CC=C(OC)C(OC)=C2O)C=C1OC
 15001 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(OC)=C1OC
 15002 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C(OC)=C1OC
 15003 COC1=C(OC)C2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15004 COC1=C(OC)C2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15005 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O
 15006 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C(OC)=C1O
 15007 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(O)=C2O
 15008 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O
 15009 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C(O)=C2O
 15010 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O
 15012 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O
 15013 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C(O)=C(O)C(OC)=C2O
 15014 COC1=CC2=C(C(=O)C=C(O2)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)=C1O
 15015 OC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15016 OC1=CC2=C(C(O)=C1O)C(=O)C=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15017 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(O)=C2O
 15018 OC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C(O)=C2O
 15019 COC1=C(OC2=C(C(O)=C(O)C(O)=C2)C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 15020 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(O)=C(OC)C=C2O1
 15021 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=C1)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 15022 COC1=CC(O)=C(C(=O)\C=C\2=CC=C(O)C=C2)C(O)=C1
 15023 CC1(C)OC2=CC(O)=C(C=C2C=C1)C(=O)\C=C\1=CC=CC=C1
 15024 COC1=C(C=C2C=CC(C)(OC2=C1)C(=O)\C=C\1=CC=CC=C1
 15025 OO[C@H]1OC(OC2=C(C(=O)\C=C\3=CC=C(O)C=C3)C(O)=CC(O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15026 CC(C)=CCOC1=CC(O)=C(C(=O)\C=C\2=CC=C(O)C=C2)C(O)=C1
 15027 COC1=C(C(=O)\C=C\2=CC=C(O)C=C2)C(O)=CC(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)=C1

15028 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=CC(O)=C2C(=O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15029 COC1=CC(O)=CC(O)=C1C(=O)\C=C\C1=CC=C(O)C=C1
 15030 CC1(C)OC2=C(C=C1)C(O)=C(C=C2)C(=O)\C=C\C1=CC=CC=C1
 15031 CC(C)=CCC1=C(O)C(O)(CC=C(C)C)C(=O)C(C(=O)CCC2=CC=CC=C2)=C1O
 15032 CC(C)=CCC\C(C)=C\CC1=C(O)C(C(=O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)=C(O)C(O)=C1O
 15033 COC1=CC2=C(OCO2)C(OC)=C1C(=O)\C=C(/O)C1=CC=C(O)C=C1
 15034 OC1=CC=C(\C=C\C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O)C=C1
 15035 OC[C@H]1OC(OC2=C3C(=O)C=C(OC3=CC(O)=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15036 OC[C@H]1OC(OC[C@H]2OC(OC3=C4C(=O)C=C(OC4=CC(O)=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15037 CC(C)=CCOC1=CC(O)=C2C(=O)CC(OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 15038 CC(C)=CCC1=C2OC(CC(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15039 OC[C@H]1OC(OC2=CC=C(C=C2)C2=CC(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15040 CC(C)=CC1=C(O)C(CC=C(C)C)=C2OC(CC(=O)C2=C1O)C1=CC=CC=C1
 15041 CC(C)=CCOC1=CC(O)=C2C(=O)CC(OC2=C1CC=C(C)C)C1=CC=CC=C1
 15042 COC1=C2C(=O)CC(OC2=CC(OC=C(C)C)=C1)C1=CC=CC=C1
 15043 COC1=C2OC(=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC=CC=C1
 15044 COC1=C2C(=O)C=C(OC2=C2OCOC2=C1)C1=CC=CC=C1
 15045 COC1=C(OC2=C(C(O)=C(O)C(O)=C2O)C1=O)C1=CC=CC=C1
 15046 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC)=C(O2)C1=CC=CC=C1
 15047 COC1=C(O)C=C(O)C2=C1OC(=CC2=O)C1=CC=CC=C1
 15048 OC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=C(O)C=C(O)C(O)=C1
 15049 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC=CC=C3C2=O)C2=CC=CC=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15050 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C3C(=O)C(O)[C@@H]4O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)=C(OC3=C2)C2=CC=CC=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15051 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15052 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=CC=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15053 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC=CC=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15054 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15055 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15056 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15057 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15058 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15059 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15060 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15061 COC1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(=C(O)C(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15062 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C3C(=O)C(O)=C(OC3=CC(O)=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15063 C[C@@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H]1O
 15064 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)[C@@H]2O[C@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)[C@H]2O(C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15065 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15066 C[C@@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)[C@@H]4O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15067 C[C@@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15068 OO[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15069 OO[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15070 COC1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(O)=C2C(=O)C(O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15071 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC)C=C2O1
 15072 COC1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(=C(O)C(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15073 COC1=CC2=C(C(=O)C(O)=C(O2)C2=CC(OC)=C(OC)C=C2)C(OC)=C1OC
 15074 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C3C(=O)C(O)=C(OC3=CC(O)=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15075 OC[C@H]1O[C@@H](O[C@H]2[C@@H](O)CO[C@@H](OC3=C(OC4=CC(O)=C(O)C(O)=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15076 OC[C@H]1O[C@@H](O[C@H]2[C@@H](O)CO[C@@H](OC3=C(O)C(O)=C4C(=O)C(O)=C(OC4=C3)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15077 COC1=C2C(=O)C(O)=C(OC2=CC(O)=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15078 OC[C@H]1O[C@@H](O[C@H]2[C@@H](O)CO[C@@H](OC3=C(O)C(O)=C4C(=O)C(O)=C(OC4=C3)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15079 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15080 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15081 O[C@H]1CO[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H]1O
 15089 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O(C(=O)C2=C(O)C=C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15090 COC1=CC2=C(C(=O)C[C@@H](O2)C2=CC=C(O)C2)C(OC)=C1
 15091 COC1[C@@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15092 COC1=C(O)C2=C(O)[C@H](O)C2=O)C2=CC=CC=C2)C=C1O
 15093 OC1=CC(O)=C(O)C2=C1C(=O)C[C@@H](O2)C1=CC=CC=C1
 15094 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 15095 COC1=CC2=C(C(=O)CC(O2)C2=CC(OC)=C(OC)C=C2)C(O)=C1
 15096 OC1=CC2=C(C(O)CC(O2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C(O)=C1
 15097 CC(=O)OC1[C@@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=CC=C1
 15098 OC1[C@@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1

15099 COC1=CC2=C(C=C1)C(=O)C[C@@H](O2)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 15100 COC1=CC=CC(=C1)C1CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O
 15101 CC(=O)OC1[C@@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 15102 CC(=O)OC1[C@@H](OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15103 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C(C=C2)C2CC(=O)C3=C(O2)C=C(O)C=C3O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15104 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=CC3=C2C(=O)CC(O3)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15105 O[C@@H]1CO[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H]1O
 15106 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C=CC(=C2)C2=C(C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15107 O[C@H]1[C@@H](O)[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)O[C@@H]([C@H]1O)C(O)=O
 15108 COC1=C(O[C@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15109 C[C@H]1O[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15110 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C=C(C=C2)C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15111 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(C(O)[C@H]2O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15112 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O[C@H]2O[C@H](CO[C@@H]3O[C@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15113 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C(OC)=C2O1
 15114 COC1=C(O[C@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=CC(=C1)C1=C(O[C@H]2O[C@H](CO[C@@H]3O[C@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)[C@@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15115 COC1=C(OC)C(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC=C(O[C@H]2O[C@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C(O)=O)C=C1
 15116 OC[C@H]1O[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15117 OC[C@H]1O[C@@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C([C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15118 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15119 COC1=CC(=CC(OC)=C1OC)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C(OC)=C2O1
 15120 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(O)=CC(OC)=C2O1
 15121 COC1=C2OC(=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15122 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@H]3O[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(O)=O)C=C2O1
 15123 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O[C@H]3O[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(O)=O)C3OC(=CC(=O)C3=C2O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15124 COC1=C(O[C@H]2O[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(O)=O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15125 OC1=CC(O)=C2C(OC(=C(O)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)=C1
 15126 COC1=C(OC)C(O)=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15127 COC1=C(OC)C(O)=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15128 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(OC)C(=O)=C(OC2=C1)C1=CC=CC=C1
 15129 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15130 OC[C@@H]1O[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(O)C([C@@H]2OC[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15131 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(OC)C(=O)C(OC2=C1)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 15132 COC1C(OC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 15133 COC1C(OC2=CC(OC)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 15134 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(C(OC)C=C(O)C=C2O1
 15135 COC1=CC(C2=CC(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)=C(OC)C(O)=C1OC
 15136 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=C(OC)C(O)=C(OC)C(OC)=C1
 15137 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=C(OC)C(OC)=C(OC)C(OC)=C1
 15138 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O1
 15139 COC1=CC(=CC(O)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O1
 15140 COC1=CC(=CC(O)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O1
 15141 COC1=CC(=CC(OC)=C1OC)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O1
 15144 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(O)=C(O)C=C2O1
 15145 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C(OC)=C2O1
 15146 C[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15147 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15148 C[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O[C@H]4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15149 C[C@H]1O[C@@H](O[C@@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](O)C@H]2OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15150 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15151 COC1=C([C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 15152 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1C1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15153 OC[C@H]1OC([C@@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@H]2C2=C(O)C=C3OC(=CC(=O)C3=C2O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15154 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C([C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(O)C=C2O1
 15155 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15156 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15157 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C([C@@H]2O[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15159 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15160 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H]2O[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15161 OC[C@H]1O[C@@H](O[C@@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@H]2C2=C(O)C=C3OC(=CC(=O)C3=C2O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15162 OC[C@H]1O[C@@H](O[C@@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@H]2C2=C(O)C=C3OC(=CC(=O)C3=C2O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15163 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H]2O[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15164 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C([C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C2O1

15165 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C([C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(O)C=C2O1
 15166 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(O)C([C@@H]2OC[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15167 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15168 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15170 COC1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO[C@H]3O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15171 COC1=C2OC(=CC(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15172 COC1=C2OC(=CC(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15173 OC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(O)=C(O)C=C2O1
 15174 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15175 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(C(OC=C1)C1=CC(OC)=C(O)C(OC)=C1
 15176 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(C(OC=C1)C1=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C1
 15177 COC1=C(O)C(O)=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15178 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15179 COC1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(C3=CC=C(O)C=C3)=C(OC)C(=O)C2=C1O
 15180 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(O)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15181 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15182 COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C(O)C=C2O1
 15183 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO[C@H]4O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]4O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15184 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15185 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15186 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO[C@H]4O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]4O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15187 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(O)C=C(C=C2)C2=CC(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15191 C[C@@H]1O[C@H](OC[C@@H]2OC(OC3=C(O)C=C(C=C3)C3=CC(=O)C4=C(O)C=C(O)C=C4O3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15193 COC1=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO[C@@H]3O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15194 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@H]3O[C@@H](CO[C@@H]4O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15195 COC1=C(OC)C(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC=C(O[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C1
 15196 COC1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2OC2O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15197 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@H]3O[C@@H](CO[C@@H]4O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15198 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C3C(=O)C=C(C(OC3=CC(O)=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15199 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C3C(=O)C=C(C(OC3=CC(O)=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15200 COC1=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O1
 15201 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@H]3O[C@@H](CO[C@H]4O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]4O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15212 COC1=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15213 OC[C@@H]1O[C@H](OC[C@@H]2O[C@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C=C(OC4=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15214 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC=C(O[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C1
 15215 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C=C2O1
 15216 C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@@H]2O[C@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C(O)=C(OC4=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15217 C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@@H]2O[C@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C(O)=C(OC4=C3)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15218 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C=C2OC(=C(O)C(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15219 OC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C(O)C=C2O1
 15220 COC1=C2OC(=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15221 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(O)=C(OC2=C1OC)C1=CC=C(O)C=C1
 15222 COC1=CC=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O1
 15223 COC1=C(OC)C(O)=C2C(=O)C(O)[C@H]3O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15224 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC=C(O)C=C3)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1O
 15225 COC1=C(OC)C(OC)=C2C(=O)C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15226 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1OC)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 15227 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)C(O)=C(OC)C=C2O1
 15228 COC1=C(OC)C(OC)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 15229 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C(OC)=C2O1
 15231 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C=C2O1
 15232 COC(=O)C1=CC(O)=C2C(=O)C(O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(OC)C=C1
 15233 C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@@H]2O[C@H](OC3=C(OC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15234 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)[C@@H]3O[C@H](OC[C@@H]4O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15235 CC(O)(CC(O)=O)CC(=O)OCC1O[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)[C@H](O)[C@H]1O
 15236 C[C@H]1O[C@H](O[C@@H]2[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H](C)[C@@H]2OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15237 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15238 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@H]3O[C@H](CO[C@H]4OC[C@@H](O)(CO)[C@@H]4O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15239 COC(=O)[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15240 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)[C@@H]3O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H]3O)C(OC)=C(O)C=C2O1
 15241 COC1=CC(O)=C(C=C1OC)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O1
 15242 COC1=C(O)C(OC)=C2OC(=C(OC)C(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15243 COC1=CC(=C(O)C=C1O)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O1
 15244 COC1=CC(O)=C(C=C1OC)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O1

15245 COC1=C(O)C=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=C1)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 15246 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)[C@@H]3O[C@H](CO[C@@H]4O[C@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15247 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(O)C3=C2)C2=CC(O)=C(O)[C@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15248 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)[C@@H]3O[C@H](CO[C@@H]4O[C@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3OC3C[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3OC(C)=O)C=C2O1
 15249 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(OC(C)=O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15250 OCC1OC2C(OC3=C2C(=O)C(C(=O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)=C(O)C3(O)O[C@@H]2O[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(O)C1O
 15251 OC[C@H]1OC([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)\C=C(O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)C(=O)C(O)[C2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C1=O
 15252 OC[C@H]1OC([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1(O)C(=O)C(C(C(C(O)=O)C2=CC=C(O)C=C2)=C(O)\C=C(O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)C1=O
 15253 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C3C(=O)C=C(OC3=CC(O)=C2O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15254 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=C(O)C(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15255 C[C@@H]1C[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C(OC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15256 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=C(O)C(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15257 O[C@@H]1[C@H](CO[C@H](CO[C@H](O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)O[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H]1O
 15258 O[C@H]1[C@H](CO(C=O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)O[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H]1O
 15259 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C3OC(=CC(=O)C3=C2O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15260 COC1=C(O)C[C@@H]2O[C@H](CO(C=O)\C=C\C3=CC=C(O)C(O)=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C=C2OC(=C(O)C(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15261 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)[C@@H]4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)C=C3)=C(OC)C(=O)C2=C1O
 15262 CC(C)=CC1=C2O[C@@H](CC(=O)C2=CC=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15263 C(C(CO)=C/CC1=C2O[C@@H](CC(=O)C2=CC=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15264 COC1=CC=C2C(=O)C[C@H](OC2=C1C\C=C/C)CO)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15265 C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C(OC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O
 15266 C[C@H]1O[C@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C(OC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15267 C[C@H]1O[C@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C(OC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15268 COC1=C(O)C[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C2OC(=C(O)C(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15269 CC(=O)O[C@H]1[C@H](OC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 15270 COC1=CC(O)=C2C(=O)[C@H](O)[C@H](OC2=C1)C1=CC(OC)=C(OC)C=C1
 15271 COC1=CC(O)=C2C(=O)[C@H](O)[C@H](OC2=C1)C1=CC(O)=C(OC)C=C1
 15272 COC1=CC(O)=C2C(=O)[C@H](OC(C)=O)[C@H](OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15273 O[C@@H]1[C@H](OC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=CC=C1
 15274 CC(=O)O[C@@H]1[C@H](OC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC=CC=C1
 15279 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]1O
 15281 OC[C@@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H]1O
 15282 C[C@@H]1O[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15283 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=CC=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15284 OC[C@@H]1O[C@H](OC[C@@H]2O[C@H](OC3=C(O)C(O)=C4C(=O)C=C(OC4=C3)C3=CC=CC=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15285 COC1=CC=C(C=C1OC)C1OC2=CC(=CC=C2OC1CO)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15286 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)[C@H]4O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15287 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15288 COC(=O)[C@@H]1O[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15289 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=CC=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15290 C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C(OC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15291 COC1=CC(O)=C2C(=O)CC(OC2=C1)C1=CC(O)=CC(O)=C1
 15292 OC1=CC(=CC(O)=C1)C1CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15293 O[C@@H]1[C@@H](O)[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)O[C@@H]1([C@H]1O)C(O)=O
 15294 O[C@@H]1[C@@H](O)[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)O[C@@H]1([C@H]1O)C(O)=O
 15296 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(O)[C@@H]3O[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C(O)=O)C2=C1O
 15297 COC1=C(O)C=CC(C1)C1=C(O)[C@@H]2O[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)C(O)=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15298 COC1=C(OC)C=C(C=C1)C1=C(O)[C@@H]2O[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)C(O)=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C=C2O1
 15299 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC=C(O)C=C3)=C(O)[C@@H]3O[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C(O)=O)C2=C1O
 15300 O[C@@H]1[C@@H](O)[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)O[C@@H]1([C@H]1O)C(O)=O
 15301 O[C@@H]1[C@@H](O)[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)O[C@@H]1([C@H]1O)C(O)=O
 15302 OC[C@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C=C(OC4=C3)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15303 COC1=C(O)C[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(OC)C(=O)C2=C1O
 15304 COC1=C(O)C[C@H]2O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O)C(O)=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15305 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C=C3OC(=C(O)C(=O)C3=C2O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15306 COC1=C(O)[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C(O)=C2C(=O)C(O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15307 COC1=C(OC)C(O)=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15308 COC1=C(O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=CC=C1
 15309 COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C(OC)=C2O1
 15310 C[C@H]1O[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15311 C[C@H]1O[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)[C@@H]4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15312 C[C@@H]1O[C@@H](O[C@@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@H]2OC2=CC(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15313 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(OC)C(O)=C(OC)C=C2O1
 15314 OC[C@@H]1O[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1

15315 OC[C@@H]1O[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]1O)C1=C2OC(=CC(=O)C2=C(O)C([C@@H]2OC[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15316 COC1=CC(C2CC(=O)C3=C(O)C=C(O)C(OC)C=C3O2)=C(O)C=C1
 15317 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C=C3OC(=CC(=O)C3=C2O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15318 C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC3=C(COC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15319 C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC3=C(COC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15320 COC1=CC(O)=C2C(=O)[C@H](O)[C@H](OC2=C1)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 15321 COC1=CC=C(C=C1)[C@H]1OC2=CC(OC)=CC(O)=C2C(=O)[C@@H]1O
 15322 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15323 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C(OC)=C2O1
 15324 COC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(C(OC2=C1OC)C1=CC=C(O)C=C1
 15325 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C3C(=O)C(O)=C(OC3=CC(O)=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15326 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15327 OC[C@H]1O[C@@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C=C(C(OC4=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15328 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO[C@@H]4O[C@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15329 COC1=CC(O)=C(OC)C=C1C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C=C2O1
 15330 C[C@@H]1O[C@@H](O[C@H]2[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](CO)O[C@@H]2OC2=C(OC3=C(C@@H](O)CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15331 C[C@@H]1O[C@@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC3=C(COC4=C(O)C(O)=C(O)C(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15332 C[C@@H]1O[C@@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC3=C(COC4=C(O)C(O)=C(O)C(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15333 COC1=C(O)C(OC)=C2OC(C3=CC=C(O)C(OC)C=C(COC4=C(O)C(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15334 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC3O[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(O)=O)C=C2O1
 15340 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(=O)C=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15341 COC1=C(OC)C(O)=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=C1)C1=CC=C(O[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C1
 15342 CC(=O)OC1=CC(OC(C)=O)=C2C(=O)C(OC(C)=O)=C(OC2=C1)C1=CC(OC(C)=O)=C(OC(C)=O)C=C1
 15343 CC(=O)OC1=CC(OC(C)=O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC(OC(C)=O)=C(OC(C)=O)C=C1
 15344 CC(=O)OC1=CC(OC(C)=O)=C2C(=O)CC(OC2=C1)C1=CC(OC(C)=O)=C(OC(C)=O)C=C1
 15345 COC1=CC(=C(OC)C=C1O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15346 COC1=C(O)C=CC(=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15347 COC1=C(OC)C=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15348 OC[C@H]1O[C@@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC3=C(COC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15349 OC[C@H]1O[C@@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)=C(OC3=C2)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15350 C[C@@H]1O[C@@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC3=C(CO)C=C4C(=O)C=C(C(OC4=C3)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15351 C[C@H]1O[C@H](OC2=C(COC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15352 C[C@@H]1O[C@H](OC2=C(COC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15353 COC1=C(O)C=CC(=C1)[C@@H]1OC2=CC(=CC=C2O[C@H]1CO)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15354 COC1=C(O)C=CC(=C1)[C@@H]1C2COC3(O)C2C(=CC1C3=O)[C@H]1OC2=CC(O)=CC(O)=C2C(=O)C1O
 15355 COC1=C(O)C=CC(=C1)[C@@H]1OC2=C(O)C=C(C=C2[C@H]1CO)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15356 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=CC=C1
 15357 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C(O)C=C2O1
 15358 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C3C(=O)C=C(C(OC3=CC(O)=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15359 COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O1
 15360 COC1=CC(=CC(O)=C1OC)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O1
 15361 COC1=CC(=CC(OC)=C1OC)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O1
 15362 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1CC(=O)C2=CC=C(O)C=C2O1
 15363 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1CC(=O)C2=CC=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15364 C[C@H]1O[C@H](OC2=C(COC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15365 C[C@H]1O[C@H](OC2=C(COC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15366 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C(O)C=C2O1
 15367 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C=C3OC(=C(O)C(=O)C3=C2O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15368 COC1=C(OC2=C(O)C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15369 O[C@@H]1[C@H](O)[C@H](COS(O)=O)=O)O[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H]1O
 15370 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=COC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O
 15371 O[C@H]1CO[C@@H](OC2=C(COC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H]1O
 15372 OC[C@H]1O[C@@H](O)[C@@H]2O[C@H](OC2=CC=C3C(=O)CC(OC3=C2O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15375 OC[C@H]1O[C@@H](O)[C@@H]2[C@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@H]2OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15376 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C(O)=C3C(OC(=C(O)C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15377 O[C@@H]1[C@H](OC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15378 OC[C@H]1OC([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C(C2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)=C2OC(=CC(=O)C2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 15379 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H]4O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1
 15380 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(=O)C2=C1
 15381 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15382 CC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)CC(OC3=C2O)C2=CC=C(O)C(O)=C2)[C@H](OC(C)=O)[C@@H](O)[C@@H]1OC(C)=O
 15383 C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H]2[C@H](CO)O[C@H](OC3=C(COC4=CC(O)=C(O)C=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15384 C[C@H]1O[C@H](O)[C@@H]2[C@H](O)[C@H](CO)O[C@H](OC3=C(COC4=CC(O)=C(O)C=C4C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15385 CC1=CC(O)=C2C(=O)C(O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1

15386 CC(=O)OC[C@H]1O[C@H](OC2=C(C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15387 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO(C)=O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15388 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@H]3O[C@@H](CO[C@H]4O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]4O)[C@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15389 C[C@@H]1O[C@@H](O[C@H]2[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](CO)O[C@@H]2OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15390 C[C@H]1O[C@H](OC[C@@H]2O[C@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C=C(OC4=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15391 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15392 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15393 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15394 OC[C@H]1O[C@@H](OC2(O)C=C(C(=O)\C=C\C3=CC=C(O)C=C3)C(=O)C(CC3=C(O)C(O)[O]C@@H4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)C(O)=C(C(=O)\C=C\C4=CC=C(O)C=C4)C3=O)C2=O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15395 [H]C(O)(CO)C([H])(O)C([H])(O)C([H])(O)C(C1C(=O)C(=CC(O)[O]C@@H2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)C1=O)C(=O)\C=C\C1=CC=C(O)C=C1)C1=C(O)C(O)[O]C@@H2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)C(O)=C(C(=O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)C1=O
 15396 C[C@H]1O[C@H](OC[C@@H]2O[C@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C=C(OC4=C3)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15397 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O[C@H]3O[C@@H](CO[C@H]4O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]4O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15398 OC[C@@H]1O[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C1=C2OC(=CC(=O)C2=CC([C@@H]2OC[C@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15399 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C=C(C=C2)C2=CC(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15400 COC1=C([C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC=CC=C1
 15401 COC1=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C(O)=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15402 COC1=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C(O)=C2C(=O)C(O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15403 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(O)C=C3OC(=C(O)C(=O)C3=C2O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15404 O[C@H]1[C@H](COC(=O)\C=C\C2=CC(O)=C(O)C=C2)O[C@H](OC2=C(O)C=C3OC(=C(O)C(=O)C3=C2O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15405 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=C(O)C([C@H]2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15406 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(O)=C(O)C=C2O1
 15407 COC1=C(O)C=C(C=C1)[C@H]1CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15408 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C3C(=O)C[C@@H](OC3=CC(O)=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15409 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C3C(=O)C[C@H](OC3=CC(O)=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15410 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15411 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C3C(=O)C[C@@H](OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15412 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C3C(=O)C[C@H](OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15413 OC[C@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C4C(=O)C[C@H](OC4=CC(O)=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15414 OC[C@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C4C(=O)C[C@@H](OC4=CC(O)=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15415 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=CC=C(C=C2)[C@H]2CC(=O)C3=C(O)[C@@H]4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)C=C(O)C=C3O2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15416 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C3C(=O)[C@H](O)[C@H](OC3=CC(O)=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15417 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)[C@H](O)[C@H](OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15418 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C(C(=O)\C=C\C3=CC=C(O)C=C3)C(O)[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15419 OC[C@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=CC(O)=CC(O)=C3C(=O)C=C(C(=O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15420 OC[C@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C=C(OC4=C3)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15421 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=CC=C(C=C2)C2=CC(=O)C3=C(O)C=C(O[C@H]4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)C=C3O2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15422 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(O)C=CC(=C2)C2=CC(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15423 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(=O)C(OC3=CC(O)=C4C(=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15424 OC[C@@H]1O[C@H](OC[C@@H]2O[C@H](OC3=C(C(OC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15425 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)C(O)[C@H]4O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]4O)=C(OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15426 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=CC=C(C=C2)C2=C(O)[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15427 OC[C@@H]1O[C@H](OC2=C(O)C=CC(=C2)C2=C(O)[C@H]3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C(=O)C3=C(O)C=C(O)C=C3O2)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15428 CCCCCC(=O)OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(O)C=C3OC(=C(O)C(=O)C3=C2O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15429 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15430 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(O)[C@@H](OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 15431 COC1=CC(O)=C2C(=O)CC(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C1
 15432 COC1=CC(O)=C2C(=O)CC(OC2=C1)C1=CC=C(O)[C@H]2O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C=C1
 15433 COC1=C2OC(CC(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15434 COC1=CC(O)=C2C(=O)CC(OC2=C1OC)C1=CC=C(O)C=C1
 15435 COC1=C2OC(CC(=O)C2=C(O)C=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15436 COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(OC)C(OC)=C(O)C(OC)=C2O1
 15437 COC1=C(O)C(OC)=C2OC(=C(OC)C(=O)C2=C1OC)C1=CC=C(O)C=C1
 15438 COC1=CC(OC)=C2C(=O)C(O)=C(OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15439 OC1=CC=C(CCC(=O)C2=CC=C(O)C=C2O)C=C1
 15440 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(C=C(O)C=C2)C(=O)CCCC=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O
 15441 O[C@H]1CC2=C(O)C=C(O)C=C2O[C@@H]1C1=CC=C(O)C(O)=C1
 15442 COC1=CC(O)=C2C(=O)C[C@H](OC2=C1)C1=CC(O)=CC(O)=C1
 15443 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1OC2=CC(O)=CC(O)=C2C(=O)C1O
 15444 OC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(OC2=C1)C1=CC(O)=CC(O)=C1
 15445 OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC(O)=C3C(=O)\C(OC3=C2)=C\C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15446 COC1=C(O)C(O)=C2OC(=C(OC)C(=O)C2=C1O)C1=CC=CC=C1
 15447 COC1=CC(O)=C2C(=O)C(OC)=C(OC2=C1OC)C1=CC(O)=C(OC)C=C1

15448 OC1=CC(O)=C2C(OC=C(C2=O)C2=CC=C(O)C(O)=C2)=C1
 15449 COC1=CC(OC)=C(C=C1O)C1=C(O)C(C=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C=C2O1
 15450 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC2=CC(O)=CC(O)=C2C1=O
 15451 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(O)C@H)3O[C@@H](CO)[C@H]4O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]4O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C(=O)C2=C1
 15452 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C@H)2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O[C@@H]2O[C@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1
 15453 COC1=C(O)C=C(C=C1)[C@H]1OC2=CC(OC=C(C)C)=CC(O)=C2C(=O)[C@@H]1O
 15454 CC(C)=CCOC1=CC(O)=C2C(=O)C[C@H](OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 15455 CC(C)=CCOC1=CC(O)=C2C(=O)[C@H](O)[C@H](OC2=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 15456 CC(C)=CCOC1=CC(O)=C2C(=O)[C@H](O)[C@H](OC2=C1)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15457 COC1=C(O)C=C(C=C1)[C@H]1OC2=CC(O)=C(C(O)=C2C(=O)[C@@H]1O)C(C)C(C)=C
 15458 CC(C)(C=C)C1=C(O)C=C2O[C@@H]([C@@H](O)C(=O)C2=C1O)C1=CC=C(O)C=C1
 15459 C[C@H]1O[C@H](OC2=C(OC3=CC(O)=C(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
 15460 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(O)C@H)3O[C@H](CO)[C@@H]4O[C@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]4O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15461 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC(O)=C(O)C=C3)=C(O)C@H)3O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C(=O)C2=C1O
 15462 COC1=C(O)C=C2OC(C3=CC=C(O)C=C3)=C(O)C@H)3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C(=O)C2=C1O
 15463 OC[C@H]1O[C@H]([C@H](OC(=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@H]1O)C1=C(O)C=C2OC(=CC(=O)C2=C1O)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15464 OC[C@H]1O[C@H](OC2=C3C(=O)C=C(OC3=CC(O)=C2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15465 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O1
 15466 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C@H)3O[C@H](CO)C4=CC=C(O)C=C4)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C=C2O1
 15467 COC1=C(O)C=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C@H)3O[C@H](CO)[C@@H]4O[C@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]4O)[C@@H](O)[C@@H]3O)C=C2O1
 15468 C[C@H]1O[C@H](OC[C@H]2O[C@H](OC3=CC(O)=C4C(=O)C=C(OC4=C3)C3=CC(O)=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1O
 15469 COC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C(OC)=C(OC)C=C2O1
 15470 CC1(C)OC2=CC(O)=C3C(=O)C(=CO3=C2C=C1)C1=CC=C(O)C=C1
 15471 OC1=CC2=C(C(=O)C[C@H](O2)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C([O-])=C1
 15472 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(OC)=C1C
 15473 COC1=C(OC2=C(C(O)=CC(C)=C2)C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 15474 COC1=CC(=CC=C1O)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=CC(OC)=C2O
 15475 COC1=CC(=CC=C1O)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=CC=C2O
 15476 CC1OC(OC2C(O)C(O)C(OC)OC2OC2=CC3=C(C=C2)C(=O)C=C(O3)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C(O)C(O)C1O
 15477 CC(=O)OC1C(COC(=O)\C=C\C2=CC=C(O)C=C2)OC(OC2=C(OC3=C(C(O)=CC(O)=C3)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)C1O
 15478 OC1C(O)C(OC(C1O)C1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=C(O)C=CC(O)=C1)C(O)=O
 15479 OC1C(O)C(OC(C1O)C1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC=C(O)C(O)=C1)C(O)=O
 15480 C[C@H]1O[C@H](O)[C@H](OC[C@H]2O[C@H](OC3=C(OC4=C(C(O)=CC(O)=C4)C3=O)C3=CC=C(O)C(O)=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15481 COC1=CC(C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(O)C=C3O)=C(OC)C(OC)=C1OC
 15482 COC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=C(OC)C(OC)=C(O)C(OC)=C1
 15483 COC1=CC(C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(O)C=C3O)=C(OC)C(OC)=C1O
 15484 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=C(O)C(O)=C(O)C=C2)C=C1OOC(=O)CC[C@H](N)C=O
 15485 COC1=CC(O)=CC2=C1C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(OC)=C(O)C=C1
 15486 CC(=O)C1OC(OC2=CC3=C(C(=O)C=C(O3)C3=CC=C(O)C=C3)C(O)=C2O)C(O)C(O)C1O
 15487 OC1C(O)C(OC2=C(C3=C(C(O)=CC(O)=C3)C2=C)C2=CC=C(O)C(O)=C2)OC(C1O)C(O)=O
 15488 OC1C(O)C(OC2=CC3=C(C(=O)C=C(O3)C3=CC=CC3)C(O)=C2O)OC(C1O)C(O)=O
 15489 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(ON[C@@H](CCC(O)=O)C=O)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C=C1O
 15490 OC(=O)CC[C@H](NOC1=C(C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=C(O)C=C1)C=O
 15491 COC1=CC2=C(C(=O)C(OC)=C(O2)C2=CC=C(O)C=C2)C(OC)=C1O
 15492 OC1C(O)C(C(C(O)=O)OC(OC2=C(OC3=C(C(O)=CC(O)=C3)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C1O
 15493 COC1=C(O)C2=C(OC(=C(OC)C2=O)C2=CC=C(O)=C2)C=C1O
 15494 COC1=CC(=CC=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O1)C=C(CO)C(OC)=C2O
 15495 OC1=CC(=CC=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2
 15496 OC[C@H]1OC([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=CC(C2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)=C(O)C2=1OC(=CC2=O)C1=CC=C(O)C=C1
 15497 OC[C@H]1OC([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC=C(O)C(O)=C1
 15498 OC[C@H]1OC([C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O2)C1=CC=C(O)C=C1
 15499 CC1OC(OC2OC(OC3=CC4=C(C(O)=C3)C(=O)C(O)C@H)3OCC(O)(CO)C3O)=C(O4)C3=CC=C(O)C=C3)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O
 15500 CC1OC(OC2OC(OC3=CC4=C(C(O)=C3)C(=O)C(O)C@H)3OCC(O)(CO)C3O)=C(O4)C3=CC=C(O)C=C3)C(OC(=O)\C=C\C3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O
 15501 CC(=O)OC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)=C2)C1=O)C1=CC=CC=C1
 15502 OC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(OC1=CC3=C(C(O)=C1)C(=O)C=C(O3)C1=CC(O)=C(O)C=C1)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1
 15503 OC[C@H]1OC(OC2=C(OC3=C(C(O)=CC(O)=C3)C2=O)C2=CC=C(O)C(OS(=O)(=O)O[Na])=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15504 COC1=C(OC2=C(C(O)=CC(O)C@H)3O[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C(O)=O)=C2)C1=O)C1=CC=C(O)C=C1
 15506 O[C@H]1O[C@H](O)[C@H]([C2=CC3=C(C(O)=C2)C(=O)C=C(O3)C2=CC=CC=O)C@H]([C@@H]1O)C(O)=O
 15507 OC[C@H]1O[C@H](OC2=CC3=C(C(=O)CC(O3)C3=CC=CC3)C(O)=C2)[C@H](O)[C@@H]2OC[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@@H](O)[C@@H]1O
 15508 COC1=C(O)C2=C(OC(=CC2=O)C2=CC=CC=O)C=C1O[C@@H]1O[C@H]([C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C(O)=O
 15509 CC(=O)OC1=C(OC2=C(C(O)=CC(OS(=O)(=O)O[K])=C2)C1=O)C1=CC(OS(=O)(=O)O[K])=C(OS(=O)(=O)O[K])C=C1
 15510 OC1=CC(OS(=O)(=O)O[K])=CC2=C1C(=O)C(OS(=O)(=O)O[K])=C(O2)C1=CC(OS(=O)(=O)O[K])=C(OS(=O)(=O)O[K])C=C1
 15511 COC1=C(O)C=CC(=C1)C1=C(O)C@H)2O[C@@H](COC(C)=O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C(=O)C2=C(O1)C=C(C(O)C=C2O
 15512 OCC1=C(O)C2=C(OC(=C(O)C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)C=C1O
 15519 COC1=CC(=CC=C1O)C1=CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C@H)1O[C@@H]([C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C(O)=C)C=C2O
 15520 [H][C@@H]1(CC(=O)C2=C(O1)C=C(OCO)C=C2OCO)C1=CC=CC=C1
 15521 OC[C@H]1O[C@H](OC2=CC3=C(C(=O)C[C@H](O3)C3=CC(O)=C(O)C=C3)C(O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O

Tabela 2: ID e ocorrência botânica dos flavonoides isolados de espécies da família Asteraceae cadastrados no nosso banco de dados (*in-house databank*).

ID	Gênero	Espécie	ID	Gênero	Espécie
1985	<i>Acanthospermum</i>	<i>australe</i>	15506	<i>Centaurea</i>	<i>pseudoscabiosa</i>
14738	<i>Achillea</i>	<i>abrotanoides</i>	15507	<i>Centaurea</i>	<i>pseudoscabiosa</i>
14739	<i>Achillea</i>	<i>abrotanoides</i>	15508	<i>Centaurea</i>	<i>pseudoscabiosa</i>
14740	<i>Achillea</i>	<i>abrotanoides</i>	15333	<i>Centaurea</i>	<i>senegalensis</i>
14741	<i>Achillea</i>	<i>abrotanoides</i>	15436	<i>Centaurea</i>	<i>senegalensis</i>
14742	<i>Achillea</i>	<i>ageratifolia</i> s.l.	15437	<i>Centaurea</i>	<i>senegalensis</i>
14743	<i>Achillea</i>	<i>ageratifolia</i> s.l.	15166	<i>Centaurea</i>	<i>virgata</i>
14744	<i>Achillea</i>	<i>ageratifolia</i> s.l.	15235	<i>Chamaemelum</i>	<i>nobile</i>
14745	<i>Achillea</i>	<i>ageratifolia</i> s.l.	14921	<i>Chromolaena</i>	<i>arnottiana</i>
14746	<i>Achillea</i>	<i>ageratifolia</i> s.l.	14700	<i>Chromolaena</i>	<i>heteroclina</i>
14747	<i>Achillea</i>	<i>ageratifolia</i> s.l.	14701	<i>Chromolaena</i>	<i>heteroclina</i>
14748	<i>Achillea</i>	<i>ageratifolia</i> s.l.	14715	<i>Chromolaena</i>	<i>heteroclina</i>
14749	<i>Achillea</i>	<i>biebersteinii</i>	15227	<i>Chromolaena</i>	<i>heteroclina</i>
14750	<i>Achillea</i>	<i>chrysocoma</i>	13972	<i>Chromolaena</i>	<i>hirsuta</i>
14751	<i>Achillea</i>	<i>chrysocoma</i>	13973	<i>Chromolaena</i>	<i>hirsuta</i>
14752	<i>Achillea</i>	<i>chrysocoma</i>	13974	<i>Chromolaena</i>	<i>hirsuta</i>
14754	<i>Achillea</i>	<i>clypeolata</i>	13975	<i>Chromolaena</i>	<i>hirsuta</i>
14755	<i>Achillea</i>	<i>coarctica</i>	13976	<i>Chromolaena</i>	<i>hirsuta</i>
14753	<i>Achillea</i>	<i>collina</i>	13977	<i>Chromolaena</i>	<i>hirsuta</i>
14756	<i>Achillea</i>	<i>cretica</i>	14031	<i>Chromolaena</i>	<i>hirsuta</i>
14757	<i>Achillea</i>	<i>cretica</i>	14922	<i>Chromolaena</i>	<i>morri</i>
14758	<i>Achillea</i>	<i>depressa</i>	14923	<i>Chromolaena</i>	<i>odorata</i>
14759	<i>Achillea</i>	<i>eriophora</i>	14924	<i>Chromolaena</i>	<i>odorata</i>
14760	<i>Achillea</i>	<i>eriophora</i>	14925	<i>Chromolaena</i>	<i>odorata</i>
14761	<i>Achillea</i>	<i>eriophora</i>	14926	<i>Chromolaena</i>	<i>odorata</i>
14762	<i>Achillea</i>	<i>fragrantissima</i>	15228	<i>Chromolaena</i>	<i>odorata</i>
14763	<i>Achillea</i>	<i>fragrantissima</i>	14702	<i>Chromolaena</i>	<i>subscandens</i>
14764	<i>Achillea</i>	<i>holosericea</i>	14703	<i>Chromolaena</i>	<i>subscandens</i>
14765	<i>Achillea</i>	<i>kotschy</i> s.l.	14927	<i>Chromolaena</i>	<i>subscandens</i>
14766	<i>Achillea</i>	<i>ligustica</i>	15229	<i>Chromolaena</i>	<i>subscandens</i>
14767	<i>Achillea</i>	<i>ligustica</i>	14704	<i>Chromolaena</i>	<i>tunariensis</i>
15493	<i>Achillea</i>	<i>ligustica</i>	14705	<i>Chromolaena</i>	<i>tunariensis</i>
15494	<i>Achillea</i>	<i>ligustica</i>	15466	<i>Chrysanthemum</i>	<i>morifolium</i>
15495	<i>Achillea</i>	<i>ligustica</i>	15467	<i>Chrysanthemum</i>	<i>morifolium</i>
15496	<i>Achillea</i>	<i>ligustica</i>	15468	<i>Chrysanthemum</i>	<i>morifolium</i>
15497	<i>Achillea</i>	<i>ligustica</i>	15519	<i>Chrysanthemum</i>	<i>pacificum</i>
15498	<i>Achillea</i>	<i>ligustica</i>	14637	<i>Chrysothamnus</i>	<i>nauseosus</i>
15385	<i>Achillea</i>	<i>millefolium</i>	15182	<i>Cirsium</i>	<i>arvense</i>
14768	<i>Achillea</i>	<i>millefolium</i> ssp. <i>lanulosa</i>	15183	<i>Cirsium</i>	<i>arvense</i>
14574	<i>Achillea</i>	<i>nobilis</i>	15184	<i>Cirsium</i>	<i>babanum</i>
14769	<i>Achillea</i>	<i>pannonica</i>	15185	<i>Cirsium</i>	<i>babanum</i>
15246	<i>Achillea</i>	<i>pannonica</i>	15186	<i>Cirsium</i>	<i>bitchuense</i>
15247	<i>Achillea</i>	<i>pannonica</i>	15187	<i>Cirsium</i>	<i>helenioides</i>
14770	<i>Achillea</i>	<i>santolina</i>	15191	<i>Cirsium</i>	<i>inundatum</i>

14771	<i>Achillea</i>	<i>santolina</i>	15193	<i>Cirsium</i>	<i>japonicum</i>
14772	<i>Achillea</i>	<i>schischkinii</i>	15194	<i>Cirsium</i>	<i>japonicum</i>
14773	<i>Achillea</i>	<i>schischkinii</i>	15195	<i>Cirsium</i>	<i>japonicum</i> var. <i>takaoense</i>
14575	<i>Achyrocline</i>	<i>alata</i>	15196	<i>Cirsium</i>	<i>japonicum</i> var. <i>ussuriense</i>
14576	<i>Achyrocline</i>	<i>alata</i>	15197	<i>Cirsium</i>	<i>kagamontanum</i>
14577	<i>Achyrocline</i>	<i>alata</i>	15198	<i>Cirsium</i>	<i>kagamontanum</i>
14578	<i>Achyrocline</i>	<i>alata</i>	15199	<i>Cirsium</i>	<i>kagamontanum</i>
14579	<i>Achyrocline</i>	<i>alata</i>	15200	<i>Cirsium</i>	<i>lineare</i>
14580	<i>Achyrocline</i>	<i>alata</i>	15201	<i>Cirsium</i>	<i>pectinellum</i>
14581	<i>Achyrocline</i>	<i>flaccida</i>	15212	<i>Cirsium</i>	<i>rhinoceros</i>
14583	<i>Achyrocline</i>	<i>flaccida</i>	15460	<i>Cirsium</i>	<i>rhinoceros</i>
14584	<i>Achyrocline</i>	<i>flaccida</i>	15388	<i>Cirsium</i>	<i>spinosissimum</i>
14589	<i>Achyrocline</i>	<i>satureioides</i>	15389	<i>Cirsium</i>	<i>spinosissimum</i>
14590	<i>Achyrocline</i>	<i>satureioides</i>	15390	<i>Cirsium</i>	<i>spinosissimum</i>
14591	<i>Achyrocline</i>	<i>satureioides</i>	15234	<i>Cirsium</i>	<i>subcoriaceum</i>
14592	<i>Achyrocline</i>	<i>satureioides</i>	15213	<i>Cirsium</i>	<i>syriacum</i>
15215	<i>Ageratina</i>	<i>adenophora</i>	15352	<i>Cirsium</i>	<i>syriacum</i>
15216	<i>Ageratina</i>	<i>altissima</i>	15214	<i>Cirsium</i>	<i>vulgare</i>
15217	<i>Ageratina</i>	<i>altissima</i>	15469	<i>Conocliniopsis</i>	<i>prasiifolia</i>
15322	<i>Ageratina</i>	<i>angustifolia</i>	15105	<i>Conyza</i>	<i>aegyptica</i>
15218	<i>Ageratina</i>	<i>calophylla</i>	15106	<i>Conyza</i>	<i>bonariensis</i>
15219	<i>Ageratina</i>	<i>gracilis</i>	15107	<i>Conyza</i>	<i>bonariensis</i>
15220	<i>Ageratina</i>	<i>gracilis</i>	15108	<i>Conyza</i>	<i>bonariensis</i>
15221	<i>Ageratina</i>	<i>gracilis</i>	15350	<i>Conyza</i>	<i>bonariensis</i>
15430	<i>Ageratina</i>	<i>havanensis</i>	15351	<i>Conyza</i>	<i>bonariensis</i>
15431	<i>Ageratina</i>	<i>havanensis</i>	15109	<i>Conyza</i>	<i>dioscoridis</i>
15432	<i>Ageratina</i>	<i>havanensis</i>	15110	<i>Conyza</i>	<i>dioscoridis</i>
15222	<i>Ageratina</i>	<i>jahnii</i>	15111	<i>Conyza</i>	<i>dioscoridis</i>
15223	<i>Ageratina</i>	<i>ligustrina</i>	15112	<i>Conyza</i>	<i>dioscoridis</i>
15224	<i>Ageratina</i>	<i>saltillensis</i>	15233	<i>Conyza</i>	<i>filaginoides</i>
15225	<i>Ageratina</i>	<i>tinifolia</i>	15113	<i>Conyza</i>	<i>japonica</i>
15226	<i>Ageratina</i>	<i>viscosa</i>	15114	<i>Conyza</i>	<i>linifolia</i>
13936	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15115	<i>Conyza</i>	<i>linifolia</i>
13937	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15116	<i>Conyza</i>	<i>linifolia</i>
13938	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15117	<i>Conyza</i>	<i>linifolia</i>
13941	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15118	<i>Conyza</i>	<i>linifolia</i>
13942	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15119	<i>Conyza</i>	<i>stricta</i>
13943	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15120	<i>Conyza</i>	<i>stricta</i>
14865	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15121	<i>Conyza</i>	<i>stricta</i> var. <i>pinnatifida</i>
14866	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15309	<i>Crassocephalum</i>	<i>bauchiense</i>
14867	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15399	<i>Crepis</i>	<i>dioscoridis</i>
14868	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15307	<i>Crossostephium</i>	<i>chinense</i>
14869	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15239	<i>Cynara</i>	<i>cardunculus</i>
14870	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15231	<i>Decachaeta</i>	<i>haenkeana</i>
14871	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15248	<i>Dendranthema</i>	<i>lavandulifolium</i>
14872	<i>Ageratum</i>	<i>conyzoides</i>	15319	<i>Dichrocephala</i>	<i>bicolor</i>
14694	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	15329	<i>Dicoma</i>	<i>tomentosa</i>
14695	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	15345	<i>Dicoma</i>	<i>tomentosa</i>

14878	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	15283	<i>Encelia</i>	<i>farinosa</i>
14879	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	14638	<i>Encelia</i>	<i>stenophylla</i>
14880	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	15284	<i>Enhydra</i>	<i>fluctuans</i>
14883	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	15486	<i>Erigeron</i>	<i>breviscapus</i>
14884	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	15487	<i>Erigeron</i>	<i>breviscapus</i>
14885	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	15488	<i>Erigeron</i>	<i>breviscapus</i>
14886	<i>Ageratum</i>	<i>corymbosum</i>	15287	<i>Erigeron</i>	<i>canadensis</i>
14887	<i>Ageratum</i>	<i>houstonianum</i>	15288	<i>Erigeron</i>	<i>canadensis</i>
14888	<i>Ageratum</i>	<i>houstonianum</i>	15289	<i>Erigeron</i>	<i>canadensis</i>
14889	<i>Ageratum</i>	<i>houstonianum</i>	15290	<i>Erigeron</i>	<i>canadensis</i>
14890	<i>Ageratum</i>	<i>houstonianum</i>	15340	<i>Erigeron</i>	<i>multiradiatus</i>
14891	<i>Ageratum</i>	<i>houstonianum</i>	15407	<i>Eriocephalus</i>	<i>africanus</i>
14696	<i>Ageratum</i>	<i>strictum</i>	14928	<i>Eupatorium</i>	<i>adenophorum</i>
14697	<i>Ageratum</i>	<i>strictum</i>	14929	<i>Eupatorium</i>	<i>adenophorum</i>
15377	<i>Alfredia</i>	<i>cernua</i>	14930	<i>Eupatorium</i>	<i>adenophorum</i>
15433	<i>Ambrosia</i>	<i>bidentata</i>	14931	<i>Eupatorium</i>	<i>africanum</i>
15434	<i>Ambrosia</i>	<i>bidentata</i>	14932	<i>Eupatorium</i>	<i>africanum</i>
15435	<i>Ambrosia</i>	<i>bidentata</i>	14933	<i>Eupatorium</i>	<i>africanum</i>
14951	<i>Ambrosia</i>	<i>dumosa</i>	14934	<i>Eupatorium</i>	<i>africanum</i>
14952	<i>Ambrosia</i>	<i>grayi</i>	14935	<i>Eupatorium</i>	<i>album</i>
14953	<i>Ambrosia</i>	<i>hispida</i>	13985	<i>Eupatorium</i>	<i>buniifolium</i>
13984	<i>Ambrosia</i>	<i>tenuifolia</i>	14936	<i>Eupatorium</i>	<i>buniifolium</i>
14597	<i>Anaphalis</i>	<i>araneosa</i>	15318	<i>Eupatorium</i>	<i>buniifolium</i>
15257	<i>Anaphalis</i>	<i>aureo-punctata</i>	15449	<i>Eupatorium</i>	<i>buniifolium</i>
14598	<i>Anaphalis</i>	<i>margaritacea</i>	14937	<i>Eupatorium</i>	<i>glandulosum</i>
14601	<i>Anaphalis</i>	<i>margaritacea</i>	14938	<i>Eupatorium</i>	<i>glandulosum</i>
14602	<i>Anaphalis</i>	<i>margaritacea</i>	14939	<i>Eupatorium</i>	<i>glandulosum</i>
14603	<i>Anaphalis</i>	<i>margaritacea</i>	14940	<i>Eupatorium</i>	<i>glandulosum</i>
15477	<i>Anaphalis</i>	<i>margaritacea</i>	14941	<i>Eupatorium</i>	<i>leucolepis</i>
15258	<i>Anaphalis</i>	<i>sinica</i>	15316	<i>Eupatorium</i>	<i>odoratum</i>
14604	<i>Anaphalis</i>	<i>velutina</i>	14942	<i>Eupatorium</i>	<i>semiserratum</i>
15260	<i>Anthemis</i>	<i>tinctoria</i>	14943	<i>Eupatorium</i>	<i>tinifolium</i>
15265	<i>Anthemis</i>	<i>tinctoria</i>	14716	<i>Flaveria</i>	<i>bidentis</i>
15267	<i>Anthemis</i>	<i>tinctoria</i>	15489	<i>Flaveria</i>	<i>bidentis</i>
15268	<i>Anthemis</i>	<i>tinctoria</i>	15490	<i>Flaveria</i>	<i>bidentis</i>
15331	<i>Aristeguietia</i>	<i>discolor</i>	15509	<i>Flaveria</i>	<i>bidentis</i>
15332	<i>Aristeguietia</i>	<i>discolor</i>	15510	<i>Flaveria</i>	<i>bidentis</i>
14954	<i>Arnica</i>	<i>acaulis</i>	15262	<i>Flourensia</i>	<i>fiebrigii</i>
14955	<i>Arnica</i>	<i>acaulis</i>	15263	<i>Flourensia</i>	<i>fiebrigii</i>
14957	<i>Arnica</i>	<i>cordifolia</i>	15264	<i>Flourensia</i>	<i>fiebrigii</i>
14958	<i>Arnica</i>	<i>cordifolia</i>	14639	<i>Flourensia</i>	<i>heterolepis</i>
15293	<i>Arnica</i>	<i>montana</i>	14640	<i>Flourensia</i>	<i>heterolepis</i>
15294	<i>Arnica</i>	<i>montana</i>	14641	<i>Flourensia</i>	<i>laurifolia</i>
15296	<i>Arnica</i>	<i>montana</i>	14642	<i>Flourensia</i>	<i>resinosa</i>
15297	<i>Arnica</i>	<i>montana</i>	14643	<i>Flourensia</i>	<i>resinosa</i>
15298	<i>Arnica</i>	<i>montana</i>	14717	<i>Flourensia</i>	<i>retinophylla</i>
15299	<i>Arnica</i>	<i>montana</i>	14718	<i>Galeana</i>	<i>pratensis</i>
15461	<i>Arnica</i>	<i>montana</i>	14719	<i>Galeana</i>	<i>pratensis</i>

15462	<i>Arnica</i>	<i>montana</i>	14720	<i>Geraea</i>	<i>canescens</i>
14959	<i>Arnica</i>	<i>rydbergii</i>	14721	<i>Geraea</i>	<i>canescens</i>
14960	<i>Arnica</i>	<i>viscosa</i>	14644	<i>Gnaphalium</i>	<i>gaudichaudianum</i>
14961	<i>Arnica</i>	<i>viscosa</i>	14645	<i>Gnaphalium</i>	<i>gaudichaudianum</i>
14784	<i>Artemisia</i>	<i>abrotanum</i>	14722	<i>Gnaphalium</i>	<i>robustum</i>
14785	<i>Artemisia</i>	<i>abrotanum</i>	14723	<i>Gnaphalium</i>	<i>robustum</i>
14786	<i>Artemisia</i>	<i>abrotanum</i>	15122	<i>Grindelia</i>	<i>squarrosa</i>
14787	<i>Artemisia</i>	<i>abrotanum</i>	14724	<i>Gutierrezia</i>	<i>dracunculoides</i>
14791	<i>Artemisia</i>	<i>adamsii</i>	14725	<i>Gutierrezia</i>	<i>dracunculoides</i>
14792	<i>Artemisia</i>	<i>afra</i>	14859	<i>Gutierrezia</i>	<i>grandis</i>
14793	<i>Artemisia</i>	<i>afra</i>	14860	<i>Gutierrezia</i>	<i>microcephala</i>
14794	<i>Artemisia</i>	<i>afra</i>	14861	<i>Gutierrezia</i>	<i>microcephala</i>
14795	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	14862	<i>Gutierrezia</i>	<i>microcephala</i>
14796	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	15241	<i>Gutierrezia</i>	<i>microcephala</i>
14797	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	15242	<i>Gutierrezia</i>	<i>microcephala</i>
14798	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	15243	<i>Gutierrezia</i>	<i>microcephala</i>
14799	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	15244	<i>Gutierrezia</i>	<i>microcephala</i>
14800	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	14863	<i>Gutierrezia</i>	<i>sarothrae</i>
14801	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	14706	<i>Gutierrezia</i>	<i>sphaerocarpa</i>
14802	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	14707	<i>Gutierrezia</i>	<i>sphaerocarpa</i>
14803	<i>Artemisia</i>	<i>annua</i>	14864	<i>Gutierrezia</i>	<i>sphaerocephala</i>
14823	<i>Artemisia</i>	<i>anomala</i>	14726	<i>Gutierrezia</i>	<i>texana</i>
14824	<i>Artemisia</i>	<i>anomala</i>	15320	<i>Haplopappus</i>	<i>bayalahuen</i>
15391	<i>Artemisia</i>	<i>arborescens</i>	15321	<i>Haplopappus</i>	<i>bayalahuen</i>
15392	<i>Artemisia</i>	<i>arborescens</i>	15123	<i>Haplopappus</i>	<i>canescens</i>
15393	<i>Artemisia</i>	<i>arborescens</i>	15124	<i>Haplopappus</i>	<i>canescens</i>
15396	<i>Artemisia</i>	<i>arborescens</i>	15125	<i>Haplopappus</i>	<i>canescens</i>
15397	<i>Artemisia</i>	<i>arborescens</i>	15356	<i>Haplopappus</i>	<i>foliosus</i>
15398	<i>Artemisia</i>	<i>arborescens</i>	15126	<i>Haplopappus</i>	<i>integerrimus</i> var. <i>punctatus</i>
14774	<i>Artemisia</i>	<i>argyi</i>	15127	<i>Haplopappus</i>	<i>integerrimus</i> var. <i>punctatus</i>
14606	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i>	15249	<i>Haplopappus</i>	<i>multifolius</i>
14804	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i>	14646	<i>Haplopappus</i>	<i>remyanus</i>
14805	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i>	14727	<i>Haplopappus</i>	<i>remyanus</i>
14775	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i> ssp. <i>campestris</i>	15128	<i>Haplopappus</i>	<i>remyanus</i>
14776	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i> ssp. <i>campestris</i>	15317	<i>Haplopappus</i>	<i>rengifoamus</i>
14777	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i> ssp. <i>glutinosa</i>	15129	<i>Haplopappus</i>	<i>scrobiculatus</i>
14778	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i> ssp. <i>glutinosa</i>	15130	<i>Haplopappus</i>	<i>scrobiculatus</i>
14781	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i> ssp. <i>glutinosa</i>	15131	<i>Haplopappus</i>	<i>taeda</i>
14782	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i> ssp. <i>glutinosa</i>	15132	<i>Haplopappus</i>	<i>velutinus</i>
14833	<i>Artemisia</i>	<i>campestris</i> ssp. <i>glutinosa</i>	15133	<i>Haplopappus</i>	<i>velutinus</i>
14806	<i>Artemisia</i>	<i>capillaris</i>	15012	<i>Helianthus</i>	<i>angustifolius</i>
14807	<i>Artemisia</i>	<i>capillaris</i>	15013	<i>Helianthus</i>	<i>gracilentus</i>
15429	<i>Artemisia</i>	<i>capillaris</i>	15014	<i>Helianthus</i>	<i>microcephalus</i>
14779	<i>Artemisia</i>	<i>crithmifolia</i>	15022	<i>Helichrysum</i>	<i>achryroclinoides</i>
14783	<i>Artemisia</i>	<i>crithmifolia</i>	14647	<i>Helichrysum</i>	<i>aphelexioides</i>
14834	<i>Artemisia</i>	<i>crithmifolia</i>	14648	<i>Helichrysum</i>	<i>aphelexioides</i>
14780	<i>Artemisia</i>	<i>dracunculus</i>	14649	<i>Helichrysum</i>	<i>aphelexioides</i>
14825	<i>Artemisia</i>	<i>fragrans</i>	14650	<i>Helichrysum</i>	<i>aphelexioides</i>

14826	<i>Artemisia</i>	<i>fragrans</i>	15023	<i>Helichrysum</i>	<i>aphelexioides</i>
15368	<i>Artemisia</i>	<i>fragrans</i>	15024	<i>Helichrysum</i>	<i>aphelexioides</i>
14808	<i>Artemisia</i>	<i>frigida</i>	15031	<i>Helichrysum</i>	<i>aphelexioides</i>
14809	<i>Artemisia</i>	<i>frigida</i>	15025	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14810	<i>Artemisia</i>	<i>frigida</i>	15035	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14827	<i>Artemisia</i>	<i>frigida</i>	15036	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14828	<i>Artemisia</i>	<i>giraldii</i>	15408	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14811	<i>Artemisia</i>	<i>glauc</i>	15409	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14812	<i>Artemisia</i>	<i>glauc</i>	15410	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14813	<i>Artemisia</i>	<i>globosa</i>	15411	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
15378	<i>Artemisia</i>	<i>herba-alba</i>	15412	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
15379	<i>Artemisia</i>	<i>herba-alba</i>	15413	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
15380	<i>Artemisia</i>	<i>herba-alba</i>	15414	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14814	<i>Artemisia</i>	<i>hispanica</i>	15415	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14829	<i>Artemisia</i>	<i>hispanica</i>	15416	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14815	<i>Artemisia</i>	<i>incanescens</i>	15417	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14816	<i>Artemisia</i>	<i>incanescens</i>	15418	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14817	<i>Artemisia</i>	<i>lindleyana</i>	15419	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14830	<i>Artemisia</i>	<i>ludoviciana</i>	15420	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14818	<i>Artemisia</i>	<i>mesatlantica</i>	15421	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14831	<i>Artemisia</i>	<i>mesatlantica</i>	15422	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14832	<i>Artemisia</i>	<i>monosperma</i>	15423	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
15357	<i>Artemisia</i>	<i>monosperma</i>	15424	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
15358	<i>Artemisia</i>	<i>monosperma</i>	15425	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14819	<i>Artemisia</i>	<i>pedemontana</i>	15426	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14820	<i>Artemisia</i>	<i>rupestris</i>	15427	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14821	<i>Artemisia</i>	<i>salsoloides</i>	15445	<i>Helichrysum</i>	<i>arenarium</i>
14698	<i>Artemisia</i>	<i>subdigitata</i>	14651	<i>Helichrysum</i>	<i>athrixifolium</i>
14699	<i>Artemisia</i>	<i>subdigitata</i>	15026	<i>Helichrysum</i>	<i>athrixifolium</i>
14822	<i>Artemisia</i>	<i>vulgaris</i>	15037	<i>Helichrysum</i>	<i>athrixifolium</i>
14607	<i>Aster</i>	<i>squamatus</i>	15038	<i>Helichrysum</i>	<i>athrixifolium</i>
15314	<i>Atractylis</i>	<i>gummifera</i>	15043	<i>Helichrysum</i>	<i>aureum</i>
15315	<i>Atractylis</i>	<i>gummifera</i>	14652	<i>Helichrysum</i>	<i>bracteiferum</i>
15090	<i>Baccharis</i>	<i>alaternoides</i>	15027	<i>Helichrysum</i>	<i>cooperi</i>
15091	<i>Baccharis</i>	<i>alaternoides</i>	14653	<i>Helichrysum</i>	<i>cymosum</i>
14608	<i>Baccharis</i>	<i>bigelovii</i>	14654	<i>Helichrysum</i>	<i>cymosum</i>
14609	<i>Baccharis</i>	<i>bigelovii</i>	14655	<i>Helichrysum</i>	<i>cymosum</i>
14610	<i>Baccharis</i>	<i>bigelovii</i>	14656	<i>Helichrysum</i>	<i>cymosum</i>
14711	<i>Baccharis</i>	<i>bigelovii</i>	14657	<i>Helichrysum</i>	<i>cymosum</i>
14839	<i>Baccharis</i>	<i>bigelovii</i>	14658	<i>Helichrysum</i>	<i>cymosum</i>
15092	<i>Baccharis</i>	<i>bigelovii</i>	14659	<i>Helichrysum</i>	<i>decumbens</i>
15093	<i>Baccharis</i>	<i>bigelovii</i>	14660	<i>Helichrysum</i>	<i>forskahlia</i>
14840	<i>Baccharis</i>	<i>boliviensis</i>	14661	<i>Helichrysum</i>	<i>forskahlia</i>
14841	<i>Baccharis</i>	<i>boliviensis</i> var. <i>latifolia</i>	14662	<i>Helichrysum</i>	<i>glaciale</i>
15346	<i>Baccharis</i>	<i>calliprinos</i>	14663	<i>Helichrysum</i>	<i>glomerata</i>
15347	<i>Baccharis</i>	<i>calliprinos</i>	15028	<i>Helichrysum</i>	<i>graveolens</i>
14842	<i>Baccharis</i>	<i>confertifolia</i>	15039	<i>Helichrysum</i>	<i>graveolens</i>
15094	<i>Baccharis</i>	<i>confertifolia</i>	15520	<i>Helichrysum</i>	<i>gymnocomum</i>

15095	<i>Baccharis</i>	<i>confertifolia</i>	14664	<i>Helichrysum</i>	<i>herbaceum</i>
14843	<i>Baccharis</i>	<i>crispa</i>	14665	<i>Helichrysum</i>	<i>herbaceum</i>
15096	<i>Baccharis</i>	<i>genistelloides</i>	14666	<i>Helichrysum</i>	<i>herbaceum</i>
14845	<i>Baccharis</i>	<i>gilliesii</i>	14667	<i>Helichrysum</i>	<i>herbaceum</i>
14614	<i>Baccharis</i>	<i>glutinosa</i>	15029	<i>Helichrysum</i>	<i>heterolasium</i>
14712	<i>Baccharis</i>	<i>glutinosa</i>	14668	<i>Helichrysum</i>	<i>hypocephalum</i>
15097	<i>Baccharis</i>	<i>glutinosa</i>	14669	<i>Helichrysum</i>	<i>hypocephalum</i>
14844	<i>Baccharis</i>	<i>grandicapitulata</i>	15030	<i>Helichrysum</i>	<i>kraussii</i>
14846	<i>Baccharis</i>	<i>incarum</i>	14670	<i>Helichrysum</i>	<i>lepidissimum</i>
14847	<i>Baccharis</i>	<i>ochracea</i>	14671	<i>Helichrysum</i>	<i>lepidissimum</i>
14848	<i>Baccharis</i>	<i>patens</i>	15032	<i>Helichrysum</i>	<i>monticola</i>
14849	<i>Baccharis</i>	<i>patens</i>	14672	<i>Helichrysum</i>	<i>mundii</i>
14850	<i>Baccharis</i>	<i>pedunculata</i>	15033	<i>Helichrysum</i>	<i>mundtii</i>
14851	<i>Baccharis</i>	<i>petiolata</i>	15044	<i>Helichrysum</i>	<i>mundtii</i>
15098	<i>Baccharis</i>	<i>petiolata</i>	14673	<i>Helichrysum</i>	<i>nitens</i>
14852	<i>Baccharis</i>	<i>pingraea</i>	14674	<i>Helichrysum</i>	<i>nitens</i>
1859	<i>Baccharis</i>	<i>retusa</i>	14675	<i>Helichrysum</i>	<i>nitens</i>
13992	<i>Baccharis</i>	<i>retusa</i>	14676	<i>Helichrysum</i>	<i>nitens</i>
14030	<i>Baccharis</i>	<i>retusa</i>	14677	<i>Helichrysum</i>	<i>nitens</i>
15099	<i>Baccharis</i>	<i>salicifolia</i>	14678	<i>Helichrysum</i>	<i>oreophilum</i>
14853	<i>Baccharis</i>	<i>solieri</i>	15103	<i>Helichrysum</i>	<i>pallasii</i>
14854	<i>Baccharis</i>	<i>thymifolia</i>	14679	<i>Helichrysum</i>	<i>polycladum</i>
14855	<i>Baccharis</i>	<i>tricuneate</i> var. <i>tricuneata</i>	15104	<i>Helichrysum</i>	<i>polyphyllum</i>
15100	<i>Baccharis</i>	<i>truncata</i>	14680	<i>Helichrysum</i>	<i>retrosum</i>
15159	<i>Baccharis</i>	<i>umbelliformis</i>	14681	<i>Helichrysum</i>	<i>retrosum</i>
15308	<i>Baccharis</i>	<i>uncinella</i>	14682	<i>Helichrysum</i>	<i>rugulosum</i>
14857	<i>Baccharis</i>	<i>vaccinioides</i>	15040	<i>Helichrysum</i>	<i>rugulosum</i>
14858	<i>Baccharis</i>	<i>vaccinioides</i>	15041	<i>Helichrysum</i>	<i>rugulosum</i>
14713	<i>Baccharis</i>	<i>varians</i>	15042	<i>Helichrysum</i>	<i>rugulosum</i>
14714	<i>Baccharis</i>	<i>varians</i>	15034	<i>Helichrysum</i>	<i>splendidum</i>
15101	<i>Baccharis</i>	<i>varians</i>	14683	<i>Helichrysum</i>	<i>sutherlandii</i>
15102	<i>Baccharis</i>	<i>varians</i>	14684	<i>Helichrysum</i>	<i>sutherlandii</i>
14963	<i>Balsamorhiza</i>	<i>deltoidea</i>	14685	<i>Helichrysum</i>	<i>sutherlandii</i>
14964	<i>Balsamorhiza</i>	<i>deltoidea</i>	14686	<i>Helichrysum</i>	<i>thapsus</i>
14965	<i>Balsamorhiza</i>	<i>deltoidea</i>	14687	<i>Helichrysum</i>	<i>thapsus</i>
14966	<i>Balsamorhiza</i>	<i>sagittata</i>	14688	<i>Helichrysum</i>	<i>thapsus</i>
14967	<i>Balsamorhiza</i>	<i>sagittata</i>	14689	<i>Helichrysum</i>	<i>triplinerve</i>
15511	<i>Bellis</i>	<i>perennis</i>	14690	<i>Helichrysum</i>	<i>umbraculigerum</i>
14969	<i>Bidens</i>	<i>bipinnata</i>	15492	<i>Helichrysum</i>	<i>zivojinii</i>
14972	<i>Bidens</i>	<i>camplyotheca</i>	15269	<i>Heterothalamus</i>	<i>alienus</i>
14974	<i>Bidens</i>	<i>camplyotheca</i>	15270	<i>Heterothalamus</i>	<i>alienus</i>
14975	<i>Bidens</i>	<i>camplyotheca</i>	15271	<i>Heterothalamus</i>	<i>alienus</i>
14970	<i>Bidens</i>	<i>cernua</i>	15272	<i>Heterothalamus</i>	<i>alienus</i>
14971	<i>Bidens</i>	<i>cernua</i>	2352	<i>Hipochoeris</i>	<i>radicata</i>
14973	<i>Bidens</i>	<i>cernua</i>	2353	<i>Hipochoeris</i>	<i>radicata</i>
14976	<i>Bidens</i>	<i>frondosa</i>	2360	<i>Hipochoeris</i>	<i>radicata</i>
14977	<i>Bidens</i>	<i>frondosa</i>	14728	<i>Hymenoxys</i>	<i>turneri</i>
14978	<i>Bidens</i>	<i>frondosa</i>	14729	<i>Hymenoxys</i>	<i>turneri</i>

14979	<i>Bidens</i>	<i>frondosa</i>	14730	<i>Hymenoxys</i>	<i>turneri</i>
14980	<i>Bidens</i>	<i>parviflora</i>	15048	<i>Hypochaeris</i>	<i>achyrophorus</i>
14981	<i>Bidens</i>	<i>parviflora</i>	14731	<i>Inula</i>	<i>graveolens</i>
14982	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	14732	<i>Inula</i>	<i>graveolens</i>
14983	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	14733	<i>Inula</i>	<i>viscosa</i>
14984	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	14734	<i>Inula</i>	<i>viscosa</i>
14985	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15134	<i>Isocoma</i>	<i>drummondii</i>
14986	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15300	<i>Ixeris</i>	<i>sonchifolia</i>
14987	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15301	<i>Ixeris</i>	<i>sonchifolia</i>
14988	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15302	<i>Ixeris</i>	<i>sonchifolia</i>
14989	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15491	<i>Jasonia</i>	<i>candicans</i>
14990	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15478	<i>Lactuca</i>	<i>indica</i>
14991	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15479	<i>Lactuca</i>	<i>indica</i>
14992	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15480	<i>Lactuca</i>	<i>indica</i>
14993	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15376	<i>Leuzea</i>	<i>carthamoides</i>
14995	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15485	<i>Leuzea</i>	<i>carthamoides</i>
15381	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	14736	<i>Lophopappus</i>	<i>tarapacanus</i>
15382	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i>	15273	<i>Lychnophora</i>	<i>ericoides</i>
14994	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i> var. <i>radiata</i>	15274	<i>Lychnophora</i>	<i>ericoides</i>
14996	<i>Bidens</i>	<i>pilosa</i> var. <i>radiata</i>	15259	<i>Lychnophora</i>	<i>pohlii</i>
15279	<i>Bidens</i>	<i>sulphurea</i>	15405	<i>Lychnophora</i>	<i>salicifolia</i>
15281	<i>Bidens</i>	<i>sulphurea</i>	15501	<i>Lychnophoriopsis</i>	<i>candelabrum</i>
15282	<i>Bidens</i>	<i>sulphurea</i>	15015	<i>Neurolaena</i>	<i>lobata</i>
14997	<i>Bidens</i>	<i>torta</i>	15016	<i>Neurolaena</i>	<i>lobata</i>
14998	<i>Bidens</i>	<i>torta</i>	15017	<i>Neurolaena</i>	<i>lobata</i>
14999	<i>Bidens</i>	<i>torta</i>	15018	<i>Neurolaena</i>	<i>lobata</i>
15000	<i>Bidens</i>	<i>torta</i>	15019	<i>Neurolaena</i>	<i>oaxacaca</i>
15372	<i>Bidens</i>	<i>tripartita</i>	15286	<i>Nipponanthemum</i>	<i>nipponicum</i>
15470	<i>Blainvillea</i>	<i>rhomboidea</i>	15406	<i>Onopordum</i>	<i>acanthium</i>
15291	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	15326	<i>Onopordum</i>	<i>alexandrinum</i>
15292	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	15327	<i>Onopordum</i>	<i>alexandrinum</i>
15438	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	15328	<i>Onopordum</i>	<i>alexandrinum</i>
15439	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	15447	<i>Ozothamnus</i>	<i>ferrugineus</i>
15440	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	15323	<i>Parastrephia</i>	<i>teretiuscula</i>
15441	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	15324	<i>Parastrephia</i>	<i>teretiuscula</i>
15442	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	15020	<i>Parthenium</i>	<i>confertum</i>
15443	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	15021	<i>Parthenium</i>	<i>integrifolium</i>
15444	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	14691	<i>Pleiotaxis</i>	<i>rugosa</i>
15502	<i>Blumea</i>	<i>balsamifera</i>	14692	<i>Pleiotaxis</i>	<i>rugosa</i>
15465	<i>Blumea</i>	<i>lacera</i>	14693	<i>Pleiotaxis</i>	<i>rugosa</i>
2300	<i>Bracteantha</i>	<i>viscosa</i>	15045	<i>Pseudognaphalium</i>	<i>domingense</i>
2312	<i>Bracteantha</i>	<i>viscosa</i>	15046	<i>Pseudognaphalium</i>	<i>heterotrichium</i>
2313	<i>Bracteantha</i>	<i>viscosa</i>	15047	<i>Pseudognaphalium</i>	<i>obtusifolium</i>
15471	<i>Bracteantha</i>	<i>viscosa</i>	15135	<i>Psiadia</i>	<i>arabica</i>
14892	<i>Brickellia</i>	<i>arguta</i> var. <i>odontolepis</i>	15136	<i>Psiadia</i>	<i>arabica</i>
14893	<i>Brickellia</i>	<i>arguta</i> var. <i>odontolepis</i>	15137	<i>Psiadia</i>	<i>arabica</i>
14894	<i>Brickellia</i>	<i>arguta</i> var. <i>odontolepis</i>	15138	<i>Psiadia</i>	<i>punctata</i>
14895	<i>Brickellia</i>	<i>arguta</i> var. <i>odontolepis</i>	15139	<i>Psiadia</i>	<i>punctata</i>

14896	<i>Brickellia</i>	<i>baccharidea</i>	15140	<i>Psiadia</i>	<i>punctata</i>
14897	<i>Brickellia</i>	<i>baccharidea</i>	15141	<i>Psiadia</i>	<i>punctata</i>
14898	<i>Brickellia</i>	<i>baccharidea</i>	15481	<i>Psiadia</i>	<i>punctata</i>
14899	<i>Brickellia</i>	<i>baccharidea</i>	15482	<i>Psiadia</i>	<i>punctata</i>
14900	<i>Brickellia</i>	<i>californica</i>	15483	<i>Psiadia</i>	<i>punctata</i>
14902	<i>Brickellia</i>	<i>cavanillesii</i>	15144	<i>Psiadia</i>	<i>trinerva</i>
14903	<i>Brickellia</i>	<i>chlorolepis</i>	15145	<i>Psiadia</i>	<i>trinerva</i>
14904	<i>Brickellia</i>	<i>chlorolepis</i>	15453	<i>Pterocaulon</i>	<i>alopecuroides</i>
14905	<i>Brickellia</i>	<i>chlorolepis</i>	15454	<i>Pterocaulon</i>	<i>alopecuroides</i>
14906	<i>Brickellia</i>	<i>chlorolepis</i>	15455	<i>Pterocaulon</i>	<i>alopecuroides</i>
14907	<i>Brickellia</i>	<i>dentata</i>	15456	<i>Pterocaulon</i>	<i>alopecuroides</i>
14908	<i>Brickellia</i>	<i>diffusa</i>	15457	<i>Pterocaulon</i>	<i>alopecuroides</i>
15245	<i>Brickellia</i>	<i>glandulosa</i>	15458	<i>Pterocaulon</i>	<i>alopecuroides</i>
14909	<i>Brickellia</i>	<i>glutinosa</i>	15364	<i>Saussurea</i>	<i>stella</i>
14910	<i>Brickellia</i>	<i>glutinosa</i>	15365	<i>Saussurea</i>	<i>stella</i>
14911	<i>Brickellia</i>	<i>glutinosa</i>	15366	<i>Saussurea</i>	<i>stella</i>
14912	<i>Brickellia</i>	<i>laciniata</i>	15367	<i>Saussurea</i>	<i>stella</i>
14913	<i>Brickellia</i>	<i>longifolia</i>	15325	<i>Scolymus</i>	<i>hispanicus</i>
14914	<i>Brickellia</i>	<i>monocephala</i>	15051	<i>Senecio</i>	<i>angulatus</i>
14915	<i>Brickellia</i>	<i>monocephala</i>	15049	<i>Senecio</i>	<i>aquatucus</i>
14916	<i>Brickellia</i>	<i>vernica</i>	15050	<i>Senecio</i>	<i>aquatucus</i>
14917	<i>Brickellia</i>	<i>vernica</i>	15052	<i>Senecio</i>	<i>argyreus</i>
14918	<i>Brickellia</i>	<i>veronicaefolia</i>	15053	<i>Senecio</i>	<i>argyreus</i>
14919	<i>Brickellia</i>	<i>veronicaefolia</i>	15054	<i>Senecio</i>	<i>bulbinefolius</i>
14920	<i>Brickellia</i>	<i>veronicaefolia</i>	2342	<i>Senecio</i>	<i>pseudotites</i>
15476	<i>Calea</i>	<i>clauseniana</i>	2343	<i>Senecio</i>	<i>pseudotites</i>
15383	<i>Calendula</i>	<i>officinalis</i>	2249	<i>Senecio</i>	<i>vulgaris</i>
15384	<i>Calendula</i>	<i>officinalis</i>	2250	<i>Senecio</i>	<i>vulgaris</i>
15386	<i>Calendula</i>	<i>officinalis</i>	2251	<i>Senecio</i>	<i>vulgaris</i>
15387	<i>Calendula</i>	<i>officinalis</i>	2364	<i>Senecio</i>	<i>vulgaris</i>
15451	<i>Calendula</i>	<i>officinalis</i>	15261	<i>Seriphidium</i>	<i>terrae-albae</i>
15452	<i>Calendula</i>	<i>officinalis</i>	14835	<i>Seriphidium</i>	<i>transiliense</i>
15001	<i>Calycadenia</i>	<i>ciliosa</i>	15450	<i>Serratula</i>	<i>strangulata</i>
15002	<i>Calycadenia</i>	<i>ciliosa</i>	15499	<i>Silphium</i>	<i>perfoliatum</i>
15003	<i>Calycadenia</i>	<i>ciliosa</i>	15500	<i>Silphium</i>	<i>perfoliatum</i>
15004	<i>Calycadenia</i>	<i>ciliosa</i>	15285	<i>Silybum</i>	<i>marianum</i>
15005	<i>Calycadenia</i>	<i>mollis</i>	15353	<i>Silybum</i>	<i>marianum</i>
15006	<i>Calycadenia</i>	<i>mollis</i>	15354	<i>Silybum</i>	<i>marianum</i>
15007	<i>Calycadenia</i>	<i>mollis</i>	15355	<i>Silybum</i>	<i>marianum</i>
15008	<i>Calycadenia</i>	<i>mollis</i>	15459	<i>Solidago</i>	<i>canadensis</i>
15009	<i>Calycadenia</i>	<i>truncata</i>	15330	<i>Solidago</i>	<i>virgaurea</i>
15010	<i>Calycadenia</i>	<i>truncata</i>	15448	<i>Soroseris</i>	<i>hookeriana</i>
15369	<i>Carduncellus</i>	<i>eriocephalus</i>	15400	<i>Sphaeranthus</i>	<i>indicus</i>
15370	<i>Carduncellus</i>	<i>eriocephalus</i>	15521	<i>Stephanomeria</i>	<i>diegensis</i>
15371	<i>Carduncellus</i>	<i>eriocephalus</i>	14944	<i>Stevia</i>	<i>berlandieri</i>
15146	<i>Carduus</i>	<i>mutans</i>	14946	<i>Stevia</i>	<i>monardifolia</i>
15147	<i>Carduus</i>	<i>mutans</i>	14947	<i>Stevia</i>	<i>origanoides</i>
15148	<i>Carduus</i>	<i>mutans</i>	14949	<i>Stevia</i>	<i>rebaudiana</i>

15149	<i>Carduus</i>	<i>mutans</i>	14950	<i>Stevia</i>	<i>rebaudiana</i>
15310	<i>Carduus</i>	<i>nutans</i>	15342	<i>Stiffia</i>	<i>crysantha</i>
15311	<i>Carduus</i>	<i>nutans</i>	15343	<i>Stiffia</i>	<i>crysantha</i>
15312	<i>Carduus</i>	<i>nutans</i>	15344	<i>Stiffia</i>	<i>crysantha</i>
15150	<i>Carduus</i>	<i>pycnocephalus</i>	15055	<i>Tagetes</i>	<i>argentina</i>
14622	<i>Carthamus</i>	<i>glaucus</i>	15056	<i>Tagetes</i>	<i>argentina</i>
14623	<i>Carthamus</i>	<i>glaucus</i>	15057	<i>Tagetes</i>	<i>argentina</i>
15237	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15058	<i>Tagetes</i>	<i>argentina</i>
15238	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15059	<i>Tagetes</i>	<i>argentina</i>
15250	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15060	<i>Tagetes</i>	<i>argentina</i>
15251	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15061	<i>Tagetes</i>	<i>argentina</i>
15252	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15062	<i>Tagetes</i>	<i>argentina</i>
15253	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15348	<i>Tagetes</i>	<i>coronopifolia</i>
15254	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15349	<i>Tagetes</i>	<i>coronopifolia</i>
15255	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15512	<i>Tagetes</i>	<i>dianthioflora</i>
15256	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15063	<i>Tagetes</i>	<i>elliptica</i>
15394	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15064	<i>Tagetes</i>	<i>elliptica</i>
15395	<i>Carthamus</i>	<i>tinctorius</i>	15065	<i>Tagetes</i>	<i>elliptica</i>
14626	<i>Cassinia</i>	<i>amoena</i>	15066	<i>Tagetes</i>	<i>erecta</i>
14627	<i>Cassinia</i>	<i>amoena</i>	15067	<i>Tagetes</i>	<i>erecta</i>
15446	<i>Cassinia</i>	<i>arcutata</i>	15068	<i>Tagetes</i>	<i>erecta</i>
14628	<i>Cassinia</i>	<i>fulvida</i> s.l.	15069	<i>Tagetes</i>	<i>erecta</i>
14625	<i>Cassinia</i>	<i>quinquefaria</i>	15070	<i>Tagetes</i>	<i>mandonii</i>
14636	<i>Cassinia</i>	<i>quinquefaria</i>	15071	<i>Tagetes</i>	<i>mandonii</i>
2301	<i>Cassinia</i>	<i>quinelaria</i>	15072	<i>Tagetes</i>	<i>mendocina</i>
2302	<i>Cassinia</i>	<i>quinelaria</i>	15073	<i>Tagetes</i>	<i>mendocina</i>
14631	<i>Cassinia</i>	<i>vauvilliersii</i> s.l.	15074	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
2129	<i>Cathamus</i>	<i>tinctorius</i>	15075	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15375	<i>Centaurea</i>	<i>aggregata</i>	15076	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15167	<i>Centaurea</i>	<i>alexandrina</i>	15303	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15168	<i>Centaurea</i>	<i>alexandrina</i>	15304	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15503	<i>Centaurea</i>	<i>bracteata</i>	15305	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15504	<i>Centaurea</i>	<i>bracteata</i>	15306	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15170	<i>Centaurea</i>	<i>bruguierana</i>	15401	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
14632	<i>Centaurea</i>	<i>calcitrapa</i>	15402	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15171	<i>Centaurea</i>	<i>chilensis</i>	15403	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15172	<i>Centaurea</i>	<i>chilensis</i>	15404	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
14633	<i>Centaurea</i>	<i>clementei</i>	15428	<i>Tagetes</i>	<i>minuta</i>
15173	<i>Centaurea</i>	<i>collina</i>	15077	<i>Tagetes</i>	<i>patula</i>
15151	<i>Centaurea</i>	<i>cyanus</i>	15078	<i>Tagetes</i>	<i>patula</i>
15152	<i>Centaurea</i>	<i>cyanus</i>	15079	<i>Tagetes</i>	<i>rupestris</i>
15174	<i>Centaurea</i>	<i>cyanus</i>	15080	<i>Tagetes</i>	<i>rupestris</i>
15463	<i>Centaurea</i>	<i>gigantea</i>	15081	<i>Tagetes</i>	<i>terniflora</i>
15464	<i>Centaurea</i>	<i>gigantea</i>	15089	<i>Tagetes</i>	<i>terniflora</i>
15313	<i>Centaurea</i>	<i>glomerata</i>	14836	<i>Tanacetum</i>	<i>coccineum</i>
15236	<i>Centaurea</i>	<i>horrida</i>	14837	<i>Tanacetum</i>	<i>densum</i> ssp. <i>sivasicum</i>
15153	<i>Centaurea</i>	<i>incana</i>	15334	<i>Tanacetum</i>	<i>macrophyllum</i>
15175	<i>Centaurea</i>	<i>incana</i>	14737	<i>Tanacetum</i>	<i>microphyllum</i>

15176	<i>Centaurea</i>	<i>incana</i>	15232	<i>Tanacetum</i>	<i>microphyllum</i>
15177	<i>Centaurea</i>	<i>incana</i>	14838	<i>Tanacetum</i>	<i>parthenium</i>
15178	<i>Centaurea</i>	<i>jacea</i>	14708	<i>Tanacetum</i>	<i>sibiricum</i>
15179	<i>Centaurea</i>	<i>jacea</i>	14709	<i>Tanacetum</i>	<i>sibiricum</i>
15180	<i>Centaurea</i>	<i>kotschy</i> var. <i>kotschy</i>	14710	<i>Tanacetum</i>	<i>sibiricum</i>
15154	<i>Centaurea</i>	<i>macrophylla</i>	15240	<i>Tridax</i>	<i>procumbens</i>
15155	<i>Centaurea</i>	<i>melitensis</i>	15484	<i>Tridax</i>	<i>procumbens</i>
15156	<i>Centaurea</i>	<i>melitensis</i>	15472	<i>Varthemia</i>	<i>iphionoides</i>
15157	<i>Centaurea</i>	<i>melitensis</i>	15473	<i>Varthemia</i>	<i>iphionoides</i>
15160	<i>Centaurea</i>	<i>montana</i>	15474	<i>Varthemia</i>	<i>iphionoides</i>
15161	<i>Centaurea</i>	<i>montana</i>	15475	<i>Varthemia</i>	<i>iphionoides</i>
15162	<i>Centaurea</i>	<i>montana</i>	15359	<i>Vernonia</i>	<i>membranacea</i>
15163	<i>Centaurea</i>	<i>montana</i>	15360	<i>Vernonia</i>	<i>membranacea</i>
15164	<i>Centaurea</i>	<i>montana</i>	15361	<i>Vernonia</i>	<i>membranacea</i>
15165	<i>Centaurea</i>	<i>montana</i>	15362	<i>Vernonia</i>	<i>membranacea</i>
15181	<i>Centaurea</i>	<i>montana</i>	15363	<i>Vernonia</i>	<i>membranacea</i>
			15341	<i>Xanthium</i>	<i>spinosum</i>

Tabela 3. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* – Cepa LA.

ID	p	ID	p	ID	p	ID	p
15040	0,76	15120	0,63	15453	0,60	14804	0,57
14687	0,75	15037	0,63	14590	0,60	14697	0,57
15470	0,74	15454	0,63	14719	0,60	14672	0,57
14671	0,73	14638	0,63	14837	0,59	15447	0,56
14641	0,72	14757	0,63	14944	0,59	15145	0,56
14666	0,72	15313	0,63	15472	0,59	15012	0,56
14954	0,72	15474	0,62	15038	0,59	14819	0,56
14649	0,72	14977	0,62	14606	0,59	14891	0,56
14690	0,71	14718	0,62	14760	0,59	15139	0,56
15031	0,70	14883	0,62	14673	0,59	14743	0,56
14688	0,70	14926	0,62	15226	0,59	14942	0,56
14680	0,70	14767	0,62	15309	0,59	14670	0,56
14681	0,70	14854	0,62	14030	0,59	14755	0,56
15032	0,70	14754	0,61	14955	0,58	14659	0,56
15245	0,69	14867	0,61	15228	0,58	14694	0,56
14771	0,69	14889	0,61	14880	0,58	14776	0,56
14885	0,68	14812	0,61	14795	0,58	14810	0,56
14604	0,68	14700	0,61	14866	0,58	15264	0,56
15041	0,68	15262	0,61	14888	0,58	15450	0,56
14669	0,67	14741	0,61	14921	0,58	15175	0,55
14675	0,67	15436	0,61	14922	0,58	14576	0,55
15227	0,67	14584	0,61	14989	0,58	14637	0,55
14653	0,67	14822	0,61	14820	0,58	14752	0,55
15021	0,67	14988	0,61	14773	0,58	15241	0,55
14665	0,66	14668	0,61	15134	0,58	14961	0,55
14739	0,66	14632	0,61	15222	0,58	14814	0,55
14941	0,66	14579	0,61	14831	0,58	15003	0,55
14691	0,65	14658	0,61	15023	0,58	15140	0,55
15176	0,65	14745	0,61	14654	0,58	14979	0,55
15141	0,65	15138	0,61	14850	0,58	13985	0,55
14693	0,65	14578	0,60	14878	0,58	14648	0,55
14591	0,64	15095	0,60	15455	0,58	14664	0,55
14865	0,64	14651	0,60	14623	0,57	14884	0,55
15026	0,64	14696	0,60	13972	0,57	15316	0,55
15073	0,64	15030	0,60	14758	0,57	14862	0,55
14779	0,64	13942	0,60	14780	0,57	15008	0,55
14890	0,64	15137	0,60	15469	0,57	14679	0,55
14592	0,64	15437	0,60	14642	0,57	14872	0,55
14868	0,63	15458	0,60	14644	0,57	15356	0,55
14925	0,63	14869	0,60	14721	0,57	14842	0,54
14656	0,63	14686	0,60	14756	0,57	15007	0,54
14677	0,63	15044	0,60	14748	0,57	14846	0,54
15136	0,54	13973	0,53	14701	0,52	15362	0,51

15353	0,54	14761	0,53	15244	0,52	14731	0,51
14839	0,54	15131	0,53	14574	0,52	13938	0,51
14575	0,54	14626	0,53	15473	0,52	14724	0,51
14661	0,54	14870	0,53	14727	0,52	14722	0,51
15324	0,54	14772	0,53	14711	0,51	14887	0,51
14650	0,54	14967	0,53	15128	0,51	15046	0,51
15456	0,54	14966	0,53	14676	0,51	14838	0,50
15494	0,54	15475	0,53	14717	0,51	15329	0,50
14031	0,54	15361	0,53	14786	0,51	15359	0,50
14766	0,54	2360	0,53	14807	0,51	14833	0,50
14777	0,54	14829	0,53	14871	0,51	15133	0,50
15491	0,54	14589	0,53	15263	0,51	13943	0,50
15465	0,54	14886	0,53	14699	0,51	14640	0,50
15482	0,54	14738	0,52	14787	0,51	14737	0,50
14802	0,54	15100	0,52	15119	0,51	14952	0,50
14834	0,54	2342	0,52	15355	0,51	15242	0,50
15001	0,54	15438	0,52	14740	0,51	15434	0,50
14801	0,54	14667	0,52	14770	0,51	14987	0,50
15457	0,54	14792	0,52	14811	0,51	14848	0,50
15113	0,54	13937	0,52	14597	0,51	15291	0,50
14674	0,54	14736	0,52	15231	0,51	15442	0,50
14645	0,53	14725	0,52	15005	0,51	14723	0,50
14818	0,53	14663	0,52	15010	0,51		
15285	0,53	15002	0,52	14702	0,51		
14840	0,53	14695	0,52	14707	0,51		
15004	0,53	14976	0,52	14841	0,51		

Tabela 4. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas amastigotas de *Leishmania donovani* – Cepa MHOMET67L82.

ID	p	ID	p	ID	p	ID	p
15042	0,88	14668	0,73	14640	0,63	14926	0,58
14715	0,87	13942	0,73	14672	0,63	14644	0,58
14681	0,87	14674	0,73	14669	0,63	14842	0,58
15024	0,84	14883	0,73	14685	0,63	14846	0,58
14869	0,83	15030	0,72	15470	0,63	14834	0,57
14879	0,82	14773	0,72	14626	0,63	15316	0,57
14871	0,82	14866	0,72	15262	0,62	14743	0,57
14870	0,82	14667	0,72	14694	0,62	15395	0,57
13941	0,82	14884	0,71	15343	0,62	14700	0,57
14886	0,82	14666	0,71	14802	0,62	14683	0,57
15469	0,82	14867	0,71	15139	0,62	14961	0,57
13938	0,81	15226	0,71	14679	0,62	14776	0,56
15041	0,81	14654	0,71	15140	0,62	14760	0,56
2360	0,81	15137	0,71	14771	0,61	14576	0,56
14887	0,81	15037	0,71	14688	0,61	15437	0,56
15040	0,80	15454	0,71	14590	0,61	15474	0,56
13936	0,80	14591	0,70	14804	0,61	15138	0,56
14650	0,80	14592	0,69	14705	0,60	14678	0,56
14818	0,79	15023	0,69	14754	0,60	15344	0,56
14872	0,79	15026	0,69	15227	0,60	14878	0,56
14684	0,79	15000	0,68	15313	0,60	15120	0,56
14677	0,79	15073	0,68	14758	0,60	14840	0,55
14736	0,78	14701	0,68	15500	0,60	14855	0,55
14923	0,77	14921	0,68	14819	0,60	14880	0,55
15245	0,77	14697	0,68	15309	0,60	14648	0,55
13937	0,77	14655	0,67	14761	0,59	14574	0,55
14676	0,77	14865	0,67	15095	0,59	15175	0,55
14889	0,77	15136	0,67	14671	0,59	14642	0,54
15044	0,77	14779	0,67	14604	0,59	15244	0,54
14675	0,76	15176	0,66	14888	0,59	14643	0,54
14653	0,76	15436	0,66	14741	0,59	14623	0,54
14691	0,75	15031	0,66	14831	0,59	14795	0,54
14651	0,75	15021	0,66	14848	0,59	14673	0,54
14665	0,75	15141	0,66	14748	0,59	15001	0,54
14854	0,75	15222	0,65	14812	0,59	13973	0,54
14656	0,74	14890	0,65	15228	0,58	15447	0,54
14868	0,74	14839	0,65	14922	0,58	2301	0,54
14941	0,74	15038	0,65	14767	0,58	14823	0,54
14954	0,74	14955	0,65	14925	0,58	14711	0,54
14695	0,74	14696	0,64	15394	0,58	14807	0,54
14649	0,74	14757	0,64	14693	0,58	14589	0,54
14885	0,74	14606	0,64	15033	0,58	14658	0,54
14739	0,74	14638	0,63	14755	0,58	14745	0,53
14690	0,53	14993	0,52	14891	0,51	14814	0,50

14775	0,53	15434	0,52	14942	0,51	15100	0,50
14780	0,53	15482	0,52	15475	0,51	14645	0,50
15361	0,53	15247	0,52	14637	0,51	15411	0,50
14579	0,53	15472	0,52	15324	0,51	14822	0,50
14030	0,53	14740	0,52	14578	0,51	14967	0,50
14659	0,53	15342	0,52	14661	0,51	15360	0,50
13972	0,53	15241	0,52	14850	0,51	15134	0,50
14641	0,53	15496	0,52	14719	0,50	15465	0,50
14627	0,52	15099	0,51	15046	0,50	14680	0,50
15264	0,50						

Tabela 5. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas amastigotas de *Leishmania donovani* - Cepa MHOMIN7880DD8.

ID	p	ID	p	ID	p	ID	p
15024	0,80	14592	0,59	14654	0,54	14889	0,52
15031	0,77	14677	0,58	14667	0,53	14655	0,52
14773	0,64	2360	0,56	14674	0,53	14870	0,52
15040	0,61	14818	0,54	15041	0,53	14695	0,51
14885	0,61	14684	0,54	14688	0,53	14675	0,50
15042	0,60	14650	0,54	14701	0,52	14651	0,50
14869	0,60						

Tabela 6. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas amastigotas de *Leishmania donovani* - Cepa MHOMSD19621S-Cl2d.

ID	p	ID	p	ID	p	ID	p
15031	0,77	14650	0,68	15023	0,59	14773	0,51
15040	0,72	15024	0,67	14690	0,56	14979	0,50
15041	0,72	15042	0,63	14653	0,55	14654	0,50
14681	0,71	14671	0,62	15030	0,54		
14688	0,69	14680	0,59	14693	0,52		

Tabela 7. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas amastigotas de *Leishmania donovani* - Cepa LD.

ID	p	ID	p	ID	p	ID	p
15502	0,81	14859	0,61	14823	0,57	15367	0,55
15285	0,78	14769	0,60	14832	0,57	2342	0,55
15355	0,75	15004	0,60	15326	0,57	14911	0,55
15360	0,69	15010	0,60	15126	0,57	15017	0,55
15243	0,69	14691	0,60	14960	0,57	15172	0,55
14860	0,69	14861	0,60	14825	0,57	15281	0,55
15353	0,68	14951	0,60	14831	0,57	14833	0,55
14681	0,68	14920	0,60	14715	0,57	15042	0,55
14684	0,67	15359	0,60	14799	0,56	14899	0,55
15135	0,66	15201	0,59	15067	0,56	15261	0,55
14864	0,66	15329	0,59	15196	0,56	15403	0,55
15483	0,66	14675	0,59	15077	0,56	15468	0,55
14826	0,65	14800	0,59	15215	0,56	14749	0,55
14794	0,65	14965	0,59	15328	0,56	14903	0,55
15449	0,65	15242	0,59	15487	0,56	15129	0,55
14827	0,65	15333	0,59	14690	0,56	15182	0,55
15323	0,64	15466	0,59	14736	0,56	15345	0,55
14654	0,64	15519	0,59	14801	0,56	15035	0,55
14863	0,64	15232	0,59	14849	0,56	15054	0,55
14853	0,63	14591	0,59	14978	0,56	15253	0,55
15477	0,63	14592	0,59	15149	0,56	15358	0,55
14667	0,63	15137	0,59	15352	0,56	15464	0,55
14869	0,63	15260	0,59	15234	0,56	15312	0,55
14988	0,63	15248	0,59	15002	0,56	14695	0,55
14964	0,63	15500	0,59	15039	0,56	15183	0,55
14676	0,63	14797	0,59	14031	0,56	15237	0,54
14807	0,63	14912	0,59	14683	0,56	15307	0,54
14818	0,63	15177	0,59	14858	0,56	14913	0,54
14821	0,63	15231	0,59	14879	0,56	14915	0,54
15024	0,63	14979	0,58	14885	0,56	14977	0,54
14939	0,62	15214	0,58	15003	0,56	14996	0,54
15006	0,62	15463	0,58	15156	0,56	15074	0,54
14829	0,62	15428	0,58	15388	0,56	15107	0,54
15127	0,62	15485	0,58	14678	0,55	15159	0,54
14828	0,62	15486	0,58	14824	0,55	15197	0,54
14803	0,61	14677	0,58	13975	0,55	15399	0,54
14976	0,61	15020	0,58	14830	0,55	15429	0,54
14987	0,61	14785	0,58	15071	0,55	15465	0,54
15194	0,61	13936	0,57	15198	0,55	15504	0,54
15040	0,61	14655	0,57	14672	0,55	14928	0,54
15241	0,61	14685	0,57	15070	0,55	15109	0,54
13974	0,61	14738	0,57	15125	0,55	15246	0,54
2312	0,54	15239	0,53	15366	0,52	15384	0,51

15123	0,54	15258	0,53	14650	0,52	15423	0,51
15476	0,54	15287	0,53	15436	0,52	15179	0,51
15115	0,54	15300	0,53	15140	0,52	15393	0,51
15146	0,54	15478	0,53	15256	0,52	13941	0,51
15325	0,54	15479	0,53	15383	0,52	14929	0,51
14844	0,54	15512	0,53	15413	0,52	15139	0,51
14989	0,54	14714	0,53	15511	0,52	15220	0,51
15122	0,54	15041	0,53	14908	0,52	15327	0,51
15218	0,54	15467	0,53	14930	0,52	14890	0,51
15357	0,54	2352	0,53	15057	0,52	2129	0,50
15506	0,54	14747	0,53	15181	0,52	13977	0,50
15186	0,54	14786	0,53	15200	0,52	14835	0,50
15257	0,54	14892	0,53	15240	0,52	14896	0,50
15482	0,54	14900	0,53	15306	0,52	14933	0,50
13976	0,53	14949	0,53	14878	0,52	15005	0,50
14791	0,53	15019	0,53	14958	0,52	15060	0,50
14811	0,53	15048	0,53	15079	0,52	15185	0,50
15364	0,53	15061	0,53	15350	0,52	15223	0,50
15365	0,53	15144	0,53	15076	0,52	15247	0,50
15422	0,53	15160	0,53	15078	0,52	15368	0,50
13937	0,53	15238	0,53	14841	0,51	15381	0,50
13938	0,53	15305	0,53	14985	0,51	15397	0,50
14862	0,53	15309	0,53	15147	0,51	15404	0,50
15064	0,53	15310	0,53	15254	0,51	15461	0,50
15224	0,53	15317	0,53	15490	0,51	15489	0,50
14852	0,53	15062	0,53	14680	0,51	15174	0,50
15110	0,53	15460	0,53	14902	0,51	15282	0,50
15508	0,53	14937	0,52	15016	0,51	15402	0,50
15036	0,53	15498	0,52	15304	0,51	15075	0,50
15163	0,53	14806	0,52	15334	0,51	15136	0,50
15199	0,53	14887	0,52	2364	0,51	15213	0,50
15219	0,53	14894	0,52	14907	0,51	15421	0,50
14674	0,53	14963	0,52	14919	0,51	15488	0,50
14851	0,53	15072	0,52	14986	0,51	14816	0,50
15015	0,53	15080	0,52	15153	0,51	2353	0,50
15030	0,53	15108	0,52	15161	0,51	15032	0,50
15497	0,53	15151	0,52	15391	0,51	15400	0,50
14746	0,53	15184	0,52	15392	0,51	14748	0,50
14839	0,53	15301	0,52	14764	0,51	14895	0,50
14946	0,53	14651	0,52	14793	0,51	14936	0,50
14981	0,53	14847	0,52	14836	0,51	15055	0,50
15018	0,53	14893	0,52	14897	0,51	15380	0,50
15051	0,53	14916	0,52	14927	0,51	14923	0,50
15111	0,53	15162	0,52	14938	0,51	14982	0,50
15154	0,53	15165	0,52	14957	0,51	15303	0,50
15178	0,53	15459	0,52	14995	0,51	15361	0,50
15187	0,53	14932	0,52	15124	0,51	15394	0,50
15065	0,50	15484	0,50	14910	0,50	15175	0,50

15105	0,50	15492	0,50	14918	0,50	15193	0,50
15118	0,50	14649	0,50	14950	0,50	15322	0,50
15180	0,50	14813	0,50	14953	0,50	15412	0,50
15191	0,50	14870	0,50	14974	0,50	14784	0,50
15371	0,50	14889	0,50	14984	0,50	15420	0,50
15376	0,50	14906	0,50	15089	0,50		

Tabela 8. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas promastigotas de *Leishmania donovani* - Cepa LD.

ID	p	ID	p	ID	p	ID	p
14579	0,94	15100	0,84	14952	0,80	14922	0,78
14804	0,94	14623	0,84	15482	0,80	1859	0,78
14755	0,93	14673	0,84	14771	0,80	14597	0,78
14961	0,91	14776	0,83	15099	0,80	14777	0,78
15472	0,89	14661	0,83	14778	0,80	14890	0,78
14702	0,89	15494	0,83	14703	0,80	14694	0,78
14575	0,89	14795	0,83	14707	0,80	14743	0,78
15046	0,89	15008	0,83	14855	0,80	14862	0,77
14723	0,89	14792	0,83	14880	0,80	14718	0,77
14645	0,88	15073	0,83	14787	0,79	13973	0,77
15128	0,88	14722	0,83	14842	0,79	14633	0,77
15138	0,88	14739	0,82	15022	0,79	14926	0,77
14741	0,87	15021	0,82	15362	0,79	14942	0,77
14745	0,87	15458	0,82	14756	0,79	14710	0,77
14604	0,87	14812	0,82	14921	0,79	14644	0,77
14822	0,86	14891	0,82	15141	0,79	14883	0,77
14837	0,86	14589	0,82	15470	0,79	15001	0,77
14944	0,86	14865	0,82	15313	0,79	15370	0,77
14752	0,86	15324	0,82	14687	0,79	15346	0,77
15228	0,86	15474	0,82	15176	0,79	15032	0,77
14584	0,85	13972	0,81	14840	0,79	14848	0,76
15473	0,85	14700	0,81	15229	0,79	15433	0,76
15347	0,85	14846	0,81	15274	0,79	14866	0,76
13992	0,85	15222	0,81	14721	0,79	14679	0,76
15120	0,85	15244	0,81	15450	0,79	15136	0,76
15356	0,85	15227	0,81	15137	0,79	15437	0,76
15475	0,84	15434	0,81	14839	0,79	15439	0,76
14740	0,84	15447	0,81	14888	0,79	14578	0,76
15491	0,84	15291	0,81	15033	0,78	14666	0,76
14760	0,84	15442	0,81	14670	0,78	15140	0,76
15094	0,84	15436	0,81	14748	0,78	15457	0,76
14775	0,84	15133	0,81	14704	0,78	14657	0,75
14820	0,84	14671	0,80	14719	0,78	15090	0,75
15320	0,75	14731	0,70	14759	0,64	15446	0,59
14747	0,75	15361	0,70	14868	0,64	14917	0,59
14786	0,75	14838	0,70	15026	0,64	14806	0,59
14744	0,75	14680	0,70	2301	0,64	14861	0,59
14831	0,75	14878	0,70	14602	0,64	15221	0,59
14662	0,75	15455	0,70	15263	0,63	2249	0,58
14767	0,75	14802	0,69	15005	0,63	14801	0,58
14955	0,75	15435	0,69	14808	0,63	14963	0,58
14850	0,74	14031	0,69	14819	0,63	14979	0,58
15003	0,74	14697	0,69	14779	0,63	14720	0,58
14641	0,74	15012	0,69	14826	0,63	15242	0,58

15139	0,74	13985	0,69	15029	0,63	14727	0,58
14712	0,74	14698	0,69	14658	0,63	15308	0,58
2342	0,74	15145	0,69	14796	0,62	14845	0,58
14725	0,74	15441	0,69	15449	0,62	15430	0,58
15226	0,74	15271	0,69	15095	0,62	14732	0,58
14757	0,74	14638	0,69	15004	0,62	14988	0,58
15245	0,74	14574	0,68	14598	0,62	15131	0,58
14780	0,73	14753	0,68	14823	0,62	14729	0,58
14884	0,73	15002	0,68	15481	0,62	14660	0,58
15175	0,73	15134	0,68	14772	0,62	14827	0,57
14967	0,73	14642	0,68	15093	0,62	15323	0,57
14724	0,73	14810	0,68	15010	0,62	15249	0,57
14648	0,73	14577	0,68	14953	0,62	14763	0,57
15309	0,73	15101	0,68	14774	0,62	14951	0,57
14690	0,73	14807	0,68	14784	0,62	15135	0,57
14849	0,73	15014	0,67	15453	0,61	14647	0,57
14590	0,72	14805	0,67	14622	0,61	14728	0,57
15113	0,72	14669	0,67	14853	0,61	14738	0,57
14811	0,72	14833	0,67	14889	0,61	15471	0,57
15007	0,72	14643	0,67	14770	0,61	15385	0,57
13942	0,72	15456	0,67	15270	0,61	14686	0,57
14711	0,72	14814	0,67	14977	0,61	14971	0,57
14576	0,71	14817	0,67	14863	0,61	14828	0,56
14699	0,71	14829	0,67	14864	0,61	14976	0,56
15038	0,71	15438	0,66	15132	0,61	14821	0,56
14766	0,71	15262	0,66	15321	0,61	15097	0,56
15269	0,71	15264	0,66	14966	0,60	15329	0,56
14709	0,71	14761	0,66	14696	0,60	14580	0,56
14954	0,71	14793	0,66	14972	0,60	15096	0,56
14925	0,71	15272	0,66	15013	0,60	13974	0,56
14659	0,70	14734	0,66	14030	0,60	14717	0,56
14758	0,70	15047	0,66	15020	0,60	14986	0,55
15407	0,70	14706	0,66	15360	0,60	14851	0,55
15119	0,70	14970	0,65	15292	0,60	14989	0,55
15316	0,70	15241	0,65	14860	0,60	14798	0,55
14854	0,70	15359	0,65	14581	0,59	15037	0,55
14867	0,70	14834	0,65	14708	0,59	15454	0,55
14941	0,55	15519	0,54	15121	0,52	14835	0,51
14762	0,55	14824	0,54	15232	0,52	15289	0,51
14841	0,55	15285	0,54	2352	0,52	14791	0,51
15091	0,55	15006	0,53	14816	0,52	15341	0,51
15483	0,55	14978	0,53	14663	0,52	13937	0,50
15307	0,55	14750	0,53	14872	0,52	15044	0,50
15009	0,55	14782	0,53	14664	0,52	14902	0,50
14783	0,55	14957	0,52	2313	0,52	15214	0,50
15493	0,55	14934	0,52	14737	0,52	15109	0,50
14825	0,55	15443	0,52	15448	0,52	15171	0,50
14885	0,54	14726	0,52	15477	0,52	14832	0,50

15127	0,54	14965	0,52	14639	0,51	14830	0,50
14764	0,54	14987	0,52	14742	0,51	14946	0,50
14689	0,54	15240	0,52	15144	0,51	15237	0,50
13936	0,54	14583	0,52	14637	0,51	15195	0,50
14652	0,54	14859	0,53	14765	0,51	14887	0,50
14781	0,54	15243	0,53	15066	0,51	13943	0,50
2360	0,54	15485	0,53	14754	0,51	15353	0,50

Tabela 9. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas amastigotas de *Leishmania infantum* - Cepa LI.

ID	p	ID	p	ID	p	ID	p
14982	0,84	15027	0,70	14732	0,66	14986	0,62
14994	0,82	14695	0,70	14978	0,65	14575	0,62
14983	0,82	14872	0,70	14943	0,65	14906	0,62
14996	0,81	15103	0,70	15238	0,65	15327	0,62
15412	0,81	14973	0,70	15477	0,65	14933	0,62
14985	0,80	15263	0,70	15031	0,65	14939	0,62
14995	0,77	14997	0,70	15408	0,65	15258	0,62
14974	0,76	15053	0,70	14870	0,65	14902	0,62
14998	0,76	15050	0,70	15237	0,65	15222	0,62
15507	0,76	13937	0,70	15322	0,65	2364	0,62
15476	0,75	14869	0,70	15400	0,65	15260	0,62
15411	0,75	14885	0,70	14954	0,65	14736	0,61
15415	0,75	15246	0,70	15131	0,65	14576	0,61
14999	0,75	15413	0,70	14981	0,64	15356	0,61
15141	0,75	14879	0,69	14883	0,64	15324	0,61
15382	0,75	15214	0,69	15328	0,64	14730	0,61
15363	0,74	14697	0,69	14891	0,64	15417	0,61
15432	0,74	15409	0,69	15521	0,64	14644	0,61
15052	0,74	15431	0,69	15104	0,64	14700	0,61
15197	0,74	14854	0,69	14941	0,64	15178	0,61
15194	0,74	15073	0,69	15312	0,64	15168	0,61
15201	0,74	15000	0,68	15147	0,64	2352	0,61
15234	0,73	15467	0,68	14867	0,64	15051	0,61
13936	0,73	15418	0,68	14919	0,64	15499	0,61
15466	0,73	15445	0,68	15150	0,63	14740	0,61
15388	0,73	15345	0,68	15152	0,63	14837	0,61
15333	0,73	15410	0,68	15450	0,63	14937	0,61
15195	0,73	15245	0,68	14884	0,63	15330	0,61
14975	0,73	14741	0,68	15519	0,63	15420	0,61
13938	0,72	14947	0,68	13942	0,63	14989	0,61
14889	0,72	14931	0,68	14888	0,63	15494	0,61
14715	0,72	15414	0,68	15350	0,63	2343	0,61
15248	0,72	15049	0,67	15421	0,63	2312	0,60
15354	0,72	15196	0,67	15500	0,63	14921	0,60
15460	0,71	14818	0,67	14866	0,63	15137	0,60
14887	0,71	15496	0,67	14932	0,63	15120	0,60
14886	0,71	15448	0,67	15225	0,63	15176	0,60
15343	0,71	15167	0,67	14765	0,63	15436	0,60
2360	0,71	14868	0,67	14688	0,63	15468	0,60
15342	0,71	14871	0,67	14934	0,63	15151	0,60
14890	0,71	15186	0,67	14988	0,63	14910	0,60
14993	0,71	13941	0,66	14584	0,62	14987	0,60
15183	0,71	15313	0,66	15470	0,62	15173	0,60
15200	0,70	15344	0,66	14942	0,62	15372	0,60

15264	0,70	14880	0,66	15395	0,62	14793	0,60
15440	0,70	15149	0,66	14645	0,62	2251	0,60
14895	0,60	14768	0,58	15156	0,57	14839	0,57
15341	0,60	14979	0,58	15179	0,57	14922	0,56
15391	0,60	15456	0,58	15314	0,57	15227	0,56
15008	0,60	15216	0,58	14893	0,57	14752	0,56
14960	0,60	14905	0,58	15013	0,57	14811	0,56
15021	0,59	14953	0,58	15164	0,57	14841	0,56
15284	0,59	15198	0,58	15191	0,57	14966	0,56
15463	0,59	14822	0,58	15404	0,57	15139	0,56
15370	0,59	14944	0,58	15160	0,57	15162	0,56
15302	0,59	14958	0,58	15220	0,57	14820	0,56
15397	0,59	15009	0,58	15250	0,57	14843	0,56
15108	0,59	14756	0,58	14803	0,57	14849	0,56
15283	0,59	14795	0,58	14851	0,57	14857	0,56
15498	0,59	15106	0,58	15017	0,57	15028	0,56
15394	0,59	15112	0,58	15291	0,57	15033	0,56
14926	0,59	15193	0,58	15405	0,57	15078	0,56
14850	0,59	15233	0,58	15442	0,57	15159	0,56
14659	0,59	15379	0,58	15444	0,57	15217	0,56
14739	0,59	15380	0,58	14831	0,57	15259	0,56
15014	0,59	14607	0,58	14924	0,57	14965	0,56
15428	0,59	14957	0,58	14761	0,57	15018	0,56
15072	0,59	15406	0,58	14865	0,57	15308	0,56
15165	0,59	15453	0,58	14949	0,57	15398	0,56
14840	0,59	15385	0,58	15348	0,57	13977	0,56
15457	0,59	15116	0,57	15419	0,57	13984	0,56
15315	0,59	14696	0,57	14747	0,57	14858	0,56
15416	0,59	15157	0,57	14757	0,57	15043	0,56
14977	0,58	14731	0,57	15036	0,57	15130	0,56
14830	0,58	14834	0,57	15075	0,57	15172	0,56
14767	0,58	14745	0,57	14846	0,57	14728	0,56
14855	0,58	14842	0,57	14900	0,57	15262	0,56
15221	0,58	14758	0,57	15213	0,57	14976	0,56
14748	0,58	14817	0,57	15257	0,57	14802	0,56
14792	0,58	14838	0,57	15375	0,57	15138	0,56
14805	0,58	14909	0,57	15387	0,57	15154	0,56
15424	0,58	14935	0,57	15491	0,57	15311	0,56
14796	0,58	15063	0,57	14643	0,57	14574	0,56
1985	0,58	15066	0,57	14844	0,57	15384	0,56
15076	0,58	15383	0,57	14845	0,57	15396	0,56
15170	0,58	15392	0,57	15064	0,57	14729	0,56
15272	0,58	15393	0,57	15114	0,57	15318	0,56
15451	0,58	14836	0,57	15287	0,57	15326	0,56
15475	0,58	15265	0,57	15425	0,57	15376	0,56
14798	0,58	15290	0,57	15452	0,57	14603	0,56
15117	0,58	15446	0,57	15212	0,57	14801	0,56
15378	0,58	14721	0,57	15223	0,57	15251	0,56

15401	0,58	14769	0,57	14577	0,57	15304	0,56
14583	0,58	14898	0,57	14824	0,57	15381	0,56
15472	0,56	15012	0,55	14917	0,54	15289	0,53
15480	0,56	15267	0,55	15218	0,54	14951	0,53
14671	0,56	15319	0,55	15247	0,54	15199	0,53
14813	0,56	15438	0,55	15252	0,54	15325	0,53
14816	0,56	15148	0,55	15296	0,54	15492	0,53
15079	0,56	15175	0,55	15332	0,54	14810	0,53
15364	0,56	15226	0,55	15351	0,54	14863	0,53
15155	0,56	15390	0,55	15402	0,54	15249	0,53
15163	0,56	15426	0,55	14601	0,54	15261	0,53
13985	0,56	14636	0,55	14701	0,54	15297	0,53
14734	0,56	14896	0,55	14923	0,54	15349	0,53
15166	0,56	15111	0,55	15270	0,54	15511	0,53
15271	0,56	15215	0,55	14770	0,54	2353	0,53
14969	0,55	15303	0,55	15026	0,54	14597	0,53
14694	0,55	2300	0,55	15044	0,54	15015	0,53
15045	0,55	15054	0,55	14764	0,54	15077	0,53
15474	0,55	15255	0,55	14766	0,54	15219	0,53
14833	0,55	15427	0,55	15240	0,54	15268	0,53
2342	0,55	14677	0,55	14786	0,54	15177	0,53
14031	0,55	14907	0,55	15107	0,54	14744	0,53
14908	0,55	15089	0,55	15386	0,54	15146	0,53
14707	0,55	15123	0,55	15423	0,54	15352	0,53
14804	0,55	15288	0,55	15486	0,54	14713	0,53
15174	0,55	15306	0,55	14579	0,54	15455	0,53
15182	0,55	13976	0,55	14848	0,54	15134	0,53
15389	0,55	14892	0,55	14763	0,54	15003	0,53
15447	0,55	14984	0,55	14847	0,54	15119	0,53
14759	0,55	15057	0,55	14959	0,54	15464	0,53
15181	0,55	15479	0,55	15058	0,54	14812	0,53
15235	0,55	15497	0,55	15118	0,54	14930	0,53
15281	0,55	15071	0,55	15236	0,54	15110	0,53
15286	0,55	14673	0,54	15331	0,54	14914	0,53
15482	0,55	13972	0,54	15061	0,54	15067	0,53
14980	0,55	15002	0,54	15368	0,54	14716	0,53
15422	0,55	14787	0,54	14610	0,54	14720	0,53
14791	0,55	13973	0,54	14815	0,54	14666	0,53
14797	0,55	15039	0,54	15126	0,54	14746	0,53
15070	0,55	15239	0,54	14652	0,53	14852	0,53
15080	0,55	14828	0,54	14799	0,53	14864	0,53
15153	0,55	14963	0,54	14946	0,53	14915	0,53
15161	0,55	15105	0,54	14819	0,53	15231	0,53
15016	0,55	14938	0,54	14814	0,53	15488	0,53
15019	0,55	14990	0,54	14925	0,53	14749	0,53
15361	0,55	15140	0,54	15001	0,53	15059	0,53
14862	0,55	15462	0,54	14955	0,53	15229	0,53
15309	0,55	14904	0,54	2301	0,53	14928	0,53

15136	0,53	15180	0,52	15506	0,51	15032	0,51
15478	0,53	15301	0,52	15109	0,51	14912	0,50
14835	0,52	14940	0,52	15187	0,51	15228	0,50
14771	0,52	15035	0,52	14738	0,51	15334	0,50
14743	0,52	15358	0,52	15224	0,51	15065	0,50
14760	0,52	15399	0,52	15242	0,51	14860	0,50
14806	0,52	15504	0,52	15298	0,51	14903	0,50
15129	0,52	2129	0,52	15403	0,51	14916	0,50
14750	0,52	14755	0,52	15495	0,51	15317	0,50
15060	0,52	14772	0,52	14918	0,51	15508	0,50
15074	0,52	15310	0,52	14927	0,51	14578	0,50
15124	0,52	14699	0,52	15005	0,51	14920	0,50
14784	0,52	15353	0,52	15371	0,51	15282	0,50
14952	0,52	15367	0,52	14832	0,51	14681	0,50
15055	0,52	15459	0,52	15047	0,51	14711	0,50
14625	0,52	14809	0,52	15329	0,51	14717	0,50
14751	0,52	15048	0,52	15501	0,51	15171	0,50
14825	0,52	15102	0,52	15004	0,51	15144	0,50
15365	0,52	15520	0,52	15020	0,51	15369	0,50
15512	0,52	14800	0,51	15366	0,51	14829	0,50
15481	0,52	15007	0,51	15256	0,51	15122	0,50
15483	0,52	15300	0,51	15503	0,51	15461	0,50
15490	0,52	15340	0,51	14590	0,51	15062	0,50
14861	0,52	15357	0,51	14894	0,51	14762	0,50
14878	0,52	15437	0,51	14929	0,51	15279	0,50
15465	0,52	15485	0,51	15254	0,51	15010	0,50
14807	0,52	14604	0,51	13974	0,51	15121	0,50
14823	0,52	15185	0,51	14967	0,51	15125	0,50
15359	0,52	15429	0,51	15081	0,51	15489	0,50
15113	0,52	15135	0,51	14742	0,51	15487	0,51

Tabela 10. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas promastigotas de *Leishmania infantum* - Cepa LI.

D	p	ID	p	ID	p	ID	p
14773	0,84	15193	0,64	15348	0,61	14895	0,59
14681	0,80	15451	0,64	15350	0,61	15147	0,59
15041	0,78	15476	0,64	15425	0,61	15063	0,59
14989	0,70	15477	0,64	15213	0,61	15378	0,59
15040	0,69	14902	0,63	15217	0,61	15290	0,58
14931	0,68	14985	0,63	15379	0,61	15327	0,58
14986	0,68	15302	0,63	14910	0,60	2352	0,58
14987	0,67	15396	0,63	14932	0,60	14947	0,58
14978	0,67	15397	0,63	14933	0,60	15049	0,58
15382	0,67	14996	0,63	15150	0,60	15036	0,58
15246	0,67	15284	0,63	15167	0,60	15236	0,58
14988	0,67	2312	0,63	15238	0,60	15259	0,58
15183	0,67	15170	0,63	15286	0,60	14730	0,58
15234	0,67	15341	0,63	15345	0,60	15267	0,58
14995	0,67	15507	0,63	14981	0,60	15480	0,58
15415	0,67	15311	0,63	14998	0,60	14716	0,58
15418	0,67	14974	0,62	15165	0,60	15075	0,57
15414	0,66	15066	0,62	15191	0,60	15331	0,57
14976	0,66	15149	0,62	15216	0,60	15400	0,57
15186	0,66	15196	0,62	14893	0,60	15404	0,57
15197	0,66	15260	0,62	14919	0,60	15417	0,57
15460	0,66	15322	0,62	14959	0,60	14690	0,57
15194	0,66	15496	0,62	15064	0,60	15076	0,57
15467	0,66	15499	0,62	15114	0,60	15117	0,57
15466	0,66	15500	0,62	15328	0,59	15182	0,57
14975	0,66	14650	0,62	14934	0,59	15288	0,57
15248	0,66	14939	0,62	15233	0,59	15375	0,57
15411	0,66	15312	0,62	15426	0,59	15391	0,57
14983	0,66	15394	0,62	15214	0,59	15423	0,57
14994	0,66	15502	0,62	14914	0,59	15089	0,57
14999	0,66	15333	0,62	15332	0,59	2343	0,57
15024	0,66	15519	0,62	15363	0,59	14898	0,57
14977	0,65	15247	0,62	15383	0,59	15042	0,57
14982	0,65	15148	0,62	15390	0,59	15112	0,57
14979	0,65	15419	0,62	15200	0,59	15178	0,57
15388	0,65	15421	0,62	15225	0,59	15289	0,57
14943	0,65	15468	0,62	15398	0,59	15445	0,57
15412	0,64	15395	0,61	15428	0,59	2300	0,57
15342	0,64	15250	0,61	14997	0,59	15027	0,57
15201	0,64	15251	0,61	15384	0,59	15162	0,57
14993	0,64	15424	0,61	15195	0,59	15330	0,57
15050	0,64	15427	0,61	14937	0,59	14836	0,56
15413	0,64	15463	0,61	15344	0,59	14935	0,56
15420	0,64	14924	0,61	2364	0,59	15078	0,56

15151	0,56	15174	0,55	15343	0,53	14894	0,52
15452	0,56	15268	0,55	14973	0,53	14984	0,52
15484	0,56	2251	0,55	15279	0,53	15156	0,52
14680	0,56	14909	0,55	15285	0,53	15164	0,52
14906	0,56	15212	0,55	14632	0,53	15457	0,52
15265	0,56	15409	0,55	15256	0,53	15486	0,52
15318	0,56	14915	0,55	15071	0,53	14852	0,51
15380	0,56	15223	0,55	14892	0,53	15492	0,51
15401	0,56	15432	0,55	14929	0,53	15091	0,51
15461	0,56	15521	0,55	14949	0,53	15325	0,51
15257	0,56	15108	0,55	15185	0,53	15369	0,51
15393	0,56	15166	0,55	15306	0,53	15508	0,51
14688	0,56	2129	0,55	15462	0,53	14609	0,51
15053	0,56	15072	0,55	15511	0,53	15070	0,51
15106	0,56	15376	0,55	14706	0,53	15118	0,51
15130	0,56	15157	0,55	15030	0,53	15129	0,51
15255	0,56	15179	0,55	14904	0,52	15364	0,51
15408	0,56	15261	0,55	15080	0,52	15498	0,51
15431	0,56	15368	0,55	15366	0,52	14903	0,51
15031	0,56	14917	0,54	15061	0,52	14916	0,51
15372	0,56	14863	0,54	15254	0,52	15074	0,51
15180	0,56	14940	0,54	15349	0,52	15111	0,51
15304	0,56	15060	0,54	15440	0,52	15159	0,51
15319	0,56	15315	0,54	15028	0,52	15224	0,51
15392	0,56	14907	0,54	15152	0,52	15340	0,51
15405	0,56	15235	0,54	15237	0,52	15355	0,51
15416	0,56	15160	0,54	15354	0,52	15367	0,51
15252	0,56	14928	0,54	15056	0,52	15503	0,51
15326	0,56	15110	0,54	15184	0,52	15065	0,51
15410	0,56	15218	0,54	15187	0,52	15054	0,50
15102	0,56	15239	0,54	15199	0,52	15122	0,50
15283	0,56	15389	0,54	15334	0,52	15287	0,50
1985	0,56	15402	0,54	15399	0,52	15317	0,50
14990	0,56	15051	0,54	15464	0,52	15429	0,50
15168	0,56	15181	0,54	15487	0,52	14827	0,50
14938	0,56	15314	0,54	15504	0,52	15299	0,50
15103	0,56	15357	0,54	15305	0,52	15488	0,50
15303	0,56	15154	0,54	14900	0,52	15351	0,50
15381	0,56	2249	0,53	14958	0,52	15062	0,50
15123	0,56	14905	0,53	15155	0,52	15116	0,50
15104	0,55	14908	0,53	15215	0,52	15253	0,50
15153	0,55	15058	0,53	15403	0,52	15115	0,50
15161	0,55	15059	0,53	14930	0,52	15098	0,50
15258	0,55	15353	0,53	14936	0,52	15198	0,50
15510	0,55	15386	0,53	15023	0,52	15039	0,50
15052	0,55	14847	0,53	15057	0,52	15124	0,50
15240	0,55	14896	0,53	15422	0,52	15282	0,50

Tabela 11. ID dos flavonoides classificados como ativos, através da probabilidade combinada (p) entre os modelos de triagem virtual baseada na estrutura do ligante, para as formas promastigotas de *Leishmania major* - Cepa LM.

ID	p	ID	p	ID	p	ID	p
14653	0,84	13941	0,64	15494	0,58	15014	0,53
15030	0,79	14822	0,64	15228	0,58	14711	0,53
14650	0,75	14926	0,64	14846	0,58	15033	0,53
14954	0,75	14889	0,64	14862	0,58	14925	0,53
15024	0,74	15021	0,63	15031	0,57	14823	0,53
14771	0,73	15222	0,63	14690	0,57	14678	0,53
14865	0,72	15136	0,63	14955	0,57	14578	0,52
13942	0,72	14891	0,62	14814	0,57	14818	0,52
13938	0,71	14886	0,62	15176	0,57	14961	0,52
15436	0,71	15128	0,62	15437	0,57	15026	0,52
14654	0,71	15023	0,62	14661	0,57	14807	0,52
14681	0,70	14831	0,62	14604	0,56	14609	0,52
15041	0,70	15175	0,61	14668	0,56	15092	0,52
14883	0,70	15447	0,61	15313	0,56	14805	0,52
14649	0,70	15042	0,61	15002	0,56	14829	0,52
14867	0,70	15226	0,61	15134	0,56	15491	0,52
14741	0,69	14941	0,61	15361	0,56	14677	0,51
14870	0,69	14648	0,60	14820	0,56	14761	0,51
14691	0,69	14739	0,60	14766	0,56	14871	0,51
14890	0,69	15482	0,60	14694	0,56	14755	0,51
14839	0,68	13937	0,60	15120	0,56	14743	0,51
14866	0,68	14850	0,60	14679	0,56	14848	0,51
15040	0,68	14644	0,60	14795	0,56	15465	0,51
15073	0,68	14767	0,60	14760	0,55	14718	0,51
14773	0,68	14748	0,60	14812	0,55	14819	0,51
14693	0,68	14688	0,59	15012	0,55	15324	0,51
14887	0,67	15137	0,59	14837	0,55	14827	0,51
14885	0,67	14942	0,59	2360	0,55	15221	0,51
14868	0,67	14680	0,59	14719	0,55	14828	0,51
14884	0,67	14740	0,59	13972	0,55	14834	0,51
14880	0,66	13973	0,59	14651	0,55	14787	0,50
14854	0,66	15245	0,59	15001	0,55	14579	0,50
14921	0,66	14745	0,59	15244	0,55	14645	0,50
15139	0,66	14842	0,58	14673	0,54	14772	0,50
14869	0,66	14666	0,58	14804	0,54	14966	0,50
14736	0,66	15008	0,58	14879	0,54	14824	0,50
14888	0,66	14715	0,58	2342	0,54	14863	0,50
15138	0,66	14584	0,58	14878	0,54	14786	0,50
14855	0,64	14872	0,58	14802	0,54	14849	0,50
15140	0,64	14944	0,58	15007	0,54	14697	0,50
15141	0,64	14840	0,58	14641	0,54	14953	0,50
15227	0,64	14922	0,58	13936	0,53	14833	0,50
14757	0,64	15309	0,58	15438	0,53	14724	0,50

Figura 1. Gráfico de Ramachandran da arginase de *L. amazonensis* usando o servidor web RAMPAGE.

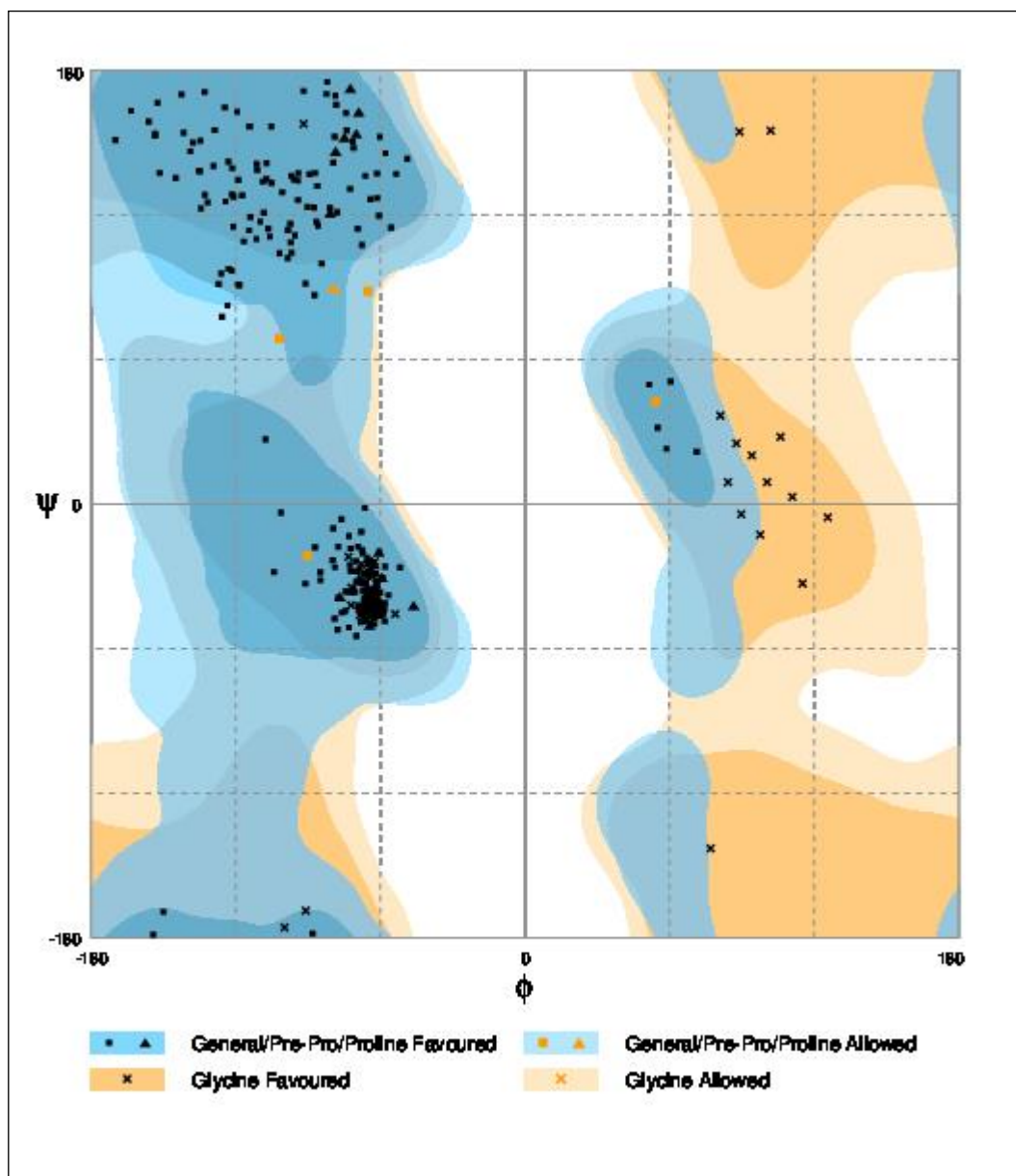


Tabela 12. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo N-miristoiltransferase (PDB: 2WUU) de *L. donovani*.

N-Miristoiltransferase: 425 compostos
Energia do ligante: -55.16 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
14976	-112.92	1.00	14977	-84.23	0.75	15063	-72.73	0.64	14826	-62.54	0.55
14937	-112.40	1.00	15288	-84.07	0.74	15237	-72.50	0.64	14651	-62.34	0.55
15467	-112.13	0.99	15319	-83.98	0.74	15400	-72.48	0.64	14598	-62.33	0.55
14986	-109.20	0.97	14933	-83.93	0.74	15367	-72.45	0.64	14737	-62.18	0.55
15302	-108.98	0.97	15390	-83.91	0.74	15287	-72.42	0.64	15293	-62.16	0.55
15191	-107.58	0.95	15372	-83.76	0.74	14940	-72.38	0.64	15455	-62.16	0.55
15201	-107.46	0.95	15396	-83.73	0.74	14975	-72.36	0.64	15462	-62.16	0.55
14978	-107.40	0.95	15327	-83.63	0.74	15354	-72.35	0.64	15051	-62.15	0.55
15397	-107.10	0.95	15032	-83.57	0.74	14930	-72.24	0.64	15365	-62.14	0.55
15247	-106.99	0.95	14688	-83.32	0.74	15105	-71.98	0.64	14725	-62.08	0.55
15260	-106.80	0.95	15509	-83.06	0.74	14911	-71.94	0.64	15049	-62.06	0.55
15259	-106.65	0.94	15160	-83.06	0.74	15075	-71.77	0.64	15157	-62.04	0.55
15258	-106.55	0.94	15130	-83.06	0.74	15301	-71.62	0.63	15294	-62.03	0.55
15420	-106.37	0.94	15398	-82.94	0.73	15195	-71.54	0.63	15282	-62.00	0.55
15213	-106.30	0.94	15325	-82.87	0.73	15380	-71.53	0.63	14839	-61.94	0.55
15388	-106.14	0.94	15218	-82.81	0.73	15424	-71.39	0.63	15331	-61.91	0.55
15404	-105.85	0.94	15330	-82.69	0.73	15456	-71.38	0.63	15118	-61.91	0.55
15428	-105.53	0.93	15214	-82.64	0.73	14910	-71.26	0.63	14695	-61.73	0.55
15476	-104.24	0.92	15187	-82.63	0.73	14935	-71.19	0.63	14958	-61.68	0.55
14993	-104.13	0.92	15122	-82.62	0.73	15185	-71.19	0.63	15065	-61.51	0.54
14996	-104.00	0.92	15103	-82.55	0.73	15115	-70.94	0.63	14711	-61.20	0.54
15071	-103.17	0.91	15156	-82.38	0.73	15454	-70.93	0.63	13937	-61.19	0.54
15284	-101.91	0.90	15409	-82.35	0.73	15026	-70.91	0.63	14650	-61.10	0.54
15412	-101.56	0.90	15304	-82.32	0.73	15498	-70.87	0.63	15131	-61.02	0.54
15383	-100.96	0.89	15106	-81.94	0.73	15497	-70.86	0.63	15040	-60.99	0.54
15216	-100.90	0.89	15261	-81.93	0.73	14999	-70.77	0.63	15024	-60.97	0.54
15413	-100.65	0.89	15078	-81.90	0.73	15039	-70.68	0.63	15329	-60.79	0.54
14987	-99.78	0.88	15311	-81.83	0.72	15511	-70.66	0.63	14903	-60.76	0.54
15332	-99.23	0.88	15200	-81.74	0.72	15419	-70.60	0.63	15458	-60.56	0.54
15197	-98.32	0.87	15366	-81.44	0.72	15504	-70.26	0.62	14765	-60.54	0.54
15384	-98.05	0.87	15154	-81.04	0.72	15179	-70.21	0.62	14697	-60.49	0.54
14982	-98.00	0.87	15199	-81.04	0.72	2353	-70.13	0.62	14846	-60.43	0.54
15248	-97.83	0.87	14938	-80.82	0.72	15427	-70.03	0.62	15223	-60.37	0.53
14959	-97.66	0.86	15393	-80.81	0.72	15326	-69.99	0.62	14847	-60.28	0.53
15451	-97.17	0.86	15238	-80.72	0.71	15184	-69.87	0.62	15371	-60.18	0.53
15217	-97.15	0.86	15168	-80.33	0.71	14984	-69.78	0.62	14679	-60.17	0.53
14974	-96.97	0.86	15104	-79.81	0.71	15422	-69.69	0.62	14917	-60.02	0.53
15267	-96.94	0.86	15468	-79.74	0.71	14906	-69.66	0.62	14701	-59.66	0.53
15421	-96.92	0.86	15170	-79.64	0.71	15174	-69.65	0.62	15322	-59.64	0.53
15418	-96.70	0.86	15234	-79.59	0.70	14998	-69.61	0.62	15506	-59.58	0.53
15328	-96.63	0.86	15401	-79.59	0.70	14896	-69.60	0.62	14936	-59.49	0.53
15066	-96.52	0.85	15492	-79.48	0.70	15285	-69.42	0.61	14741	-59.48	0.53
15112	-96.43	0.85	15306	-79.31	0.70	15315	-69.41	0.61	14772	-59.39	0.53
15255	-96.33	0.85	15079	-79.23	0.70	14736	-69.33	0.61	15111	-59.37	0.53
2312	-95.83	0.85	15233	-79.17	0.70	15108	-68.97	0.61	15097	-59.34	0.53
15480	-95.65	0.85	15182	-79.06	0.70	15283	-68.88	0.61	14694	-59.19	0.52
15186	-95.14	0.84	15417	-79.03	0.70	15148	-68.88	0.61	15508	-59.10	0.52
15344	-93.50	0.83	14949	-78.99	0.70	15478	-68.76	0.61	14821	-59.07	0.52
15251	-93.36	0.83	15076	-78.99	0.70	15117	-68.73	0.61	14700	-59.07	0.52
15114	-92.67	0.82	15464	-78.79	0.70	15150	-68.73	0.61	14831	-59.06	0.52
15484	-92.57	0.82	15369	-78.60	0.70	15445	-68.56	0.61	14692	-59.01	0.52
15507	-92.50	0.82	15414	-78.60	0.70	14919	-68.41	0.61	15020	-58.98	0.52
15194	-92.47	0.82	15334	-78.54	0.70	14990	-68.37	0.61	15091	-58.83	0.52
15036	-92.42	0.82	15129	-78.54	0.70	14691	-68.26	0.60	15399	-58.79	0.52
15389	-92.29	0.82	2352	-78.31	0.69	15028	-67.91	0.60	15196	-58.64	0.52
15348	-92.20	0.82	15252	-78.12	0.69	14716	-67.80	0.60	15175	-58.55	0.52
15343	-92.05	0.82	15198	-77.81	0.69	14916	-67.76	0.60	14685	-58.54	0.52
15089	-92.02	0.81	15411	-77.51	0.69	15489	-67.59	0.60	15023	-58.46	0.52
15070	-91.85	0.81	15246	-77.46	0.69	15253	-67.52	0.60	14791	-58.46	0.52
15183	-91.53	0.81	15027	-77.35	0.68	14909	-67.51	0.60	15080	-58.39	0.52
15502	-91.31	0.81	14979	-77.09	0.68	15297	-67.31	0.60	15245	-58.33	0.52
15250	-91.22	0.81	2343	-77.08	0.68	2251	-67.28	0.60	15488	-58.31	0.52
15161	-91.17	0.81	15305	-76.99	0.68	15102	-67.17	0.59	15410	-58.16	0.52
15165	-91.15	0.81	15387	-76.96	0.68	15457	-67.07	0.59	14030	-58.16	0.52
14931	-90.98	0.81	15426	-76.67	0.68	15166	-66.96	0.59	14810	-58.16	0.52
14924	-90.92	0.81	15453	-76.60	0.68	15031	-66.76	0.59	13973	-58.13	0.51

15355	-90.90	0.80	15466	-76.42	0.68	15432	-66.72	0.59	14671	-58.13	0.51
15312	-90.70	0.80	14981	-76.24	0.68	15232	-66.66	0.59	15231	-58.11	0.51
15382	-90.43	0.80	15460	-76.12	0.67	14904	-66.64	0.59	15109	-58.11	0.51
15257	-90.41	0.80	15341	-76.05	0.67	15037	-66.44	0.59	14943	-58.08	0.51
14985	-90.23	0.80	15392	-76.02	0.67	15052	-66.25	0.59	14899	-58.00	0.51
15353	-89.88	0.80	2129	-75.99	0.67	15240	-66.19	0.59	15381	-57.95	0.51
14997	-89.66	0.79	14690	-75.95	0.67	14638	-66.11	0.59	15042	-57.88	0.51
15350	-89.19	0.79	14680	-75.38	0.67	14730	-66.01	0.58	14780	-57.84	0.51
15235	-89.18	0.79	14989	-75.37	0.67	14653	-65.63	0.58	14880	-57.73	0.51
15496	-89.18	0.79	15368	-75.32	0.67	15061	-65.62	0.58	14734	-57.59	0.51
15342	-89.17	0.79	14902	-75.29	0.67	15101	-65.28	0.58	14913	-57.54	0.51
15286	-88.88	0.79	15064	-75.07	0.66	15299	-65.25	0.58	15270	-57.52	0.51
15149	-88.65	0.79	15124	-74.96	0.66	14988	-65.22	0.58	14786	-57.51	0.51
14994	-88.49	0.78	14932	-74.91	0.66	15486	-65.21	0.58	14707	-57.48	0.51
15163	-88.37	0.78	15402	-74.90	0.66	15236	-65.08	0.58	15224	-57.40	0.51
14983	-88.04	0.78	15386	-74.87	0.66	15279	-64.95	0.58	14771	-57.39	0.51
15477	-87.98	0.78	14905	-74.72	0.66	15146	-64.90	0.57	14637	-57.38	0.51
15503	-87.95	0.78	15429	-74.69	0.66	15363	-64.86	0.57	14972	-57.27	0.51
15463	-87.68	0.78	15490	-74.53	0.66	15123	-64.73	0.57	14761	-57.24	0.51
15050	-87.66	0.78	15521	-74.41	0.66	15060	-64.69	0.57	15272	-57.24	0.51
15405	-87.53	0.78	15479	-74.38	0.66	14934	-64.45	0.57	14717	-57.19	0.51
14895	-87.52	0.78	15290	-74.21	0.66	14720	-64.34	0.57	15512	-57.00	0.50
15074	-87.26	0.77	15298	-74.13	0.66	14852	-64.08	0.57	13942	-56.93	0.50
15375	-87.21	0.77	14892	-74.11	0.66	14823	-63.88	0.57	15340	-56.74	0.50
14939	-87.21	0.77	14973	-74.03	0.66	14724	-63.86	0.57	14908	-56.49	0.50
15378	-87.02	0.77	15296	-74.03	0.66	15318	-63.80	0.57	15499	-56.46	0.50
14681	-86.75	0.77	15303	-73.96	0.65	14864	-63.62	0.56	15099	-56.39	0.50
15425	-86.55	0.77	15461	-73.90	0.65	14693	-63.59	0.56	15041	-56.31	0.50
15333	-86.53	0.77	14929	-73.83	0.65	14942	-63.58	0.56	14914	-56.28	0.50
15357	-86.44	0.77	15403	-73.66	0.65	14649	-63.49	0.56	14825	-56.27	0.50
2300	-86.06	0.76	15358	-73.59	0.65	15431	-63.47	0.56	15227	-56.24	0.50
15376	-86.03	0.76	14893	-73.42	0.65	15415	-63.40	0.56	14912	-56.24	0.50
15062	-85.98	0.76	15391	-73.33	0.65	15181	-63.38	0.56	14779	-56.21	0.50
15153	-85.96	0.76	15035	-73.08	0.65	14715	-63.37	0.56	14783	-56.11	0.50
15265	-85.73	0.76	15519	-73.05	0.65	15067	-63.36	0.56	15442	-56.08	0.50
15162	-85.69	0.76	15317	-72.93	0.65	15256	-63.32	0.56	15127	-56.07	0.50
14995	-85.57	0.76	15254	-72.85	0.65	15139	-63.17	0.56	15176	-56.03	0.50
15510	-85.50	0.76	15072	-72.79	0.64	15107	-63.02	0.56	14832	-56.00	0.50
15151	-85.27	0.76	15268	-72.74	0.64	14718	-62.75	0.56	15021	-55.99	0.50
15379	-84.83	0.75	15167	-72.74	0.64	14732	-62.67	0.55	15058	-55.97	0.50

Tabela 13. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo Ciclofilina (PDB: 3EOV) de *L. donovani*.

Ciclofilina: 485 compostos
Energia do ligante: -81.03 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
14982	-87.44	1.00	14791	-63.33	0.72	14779	-58.09	0.66	15289	-52.48	0.60
15344	-85.83	0.98	14661	-63.32	0.72	15138	-58.06	0.66	14769	-52.47	0.60
15386	-84.39	0.97	14830	-63.30	0.72	15040	-58.01	0.66	15433	-52.46	0.60
15343	-82.79	0.95	15233	-63.19	0.72	15110	-58.00	0.66	14761	-52.45	0.60
14985	-80.00	0.91	15177	-63.18	0.72	14724	-57.97	0.66	15356	-52.45	0.60
14994	-79.54	0.91	13973	-63.13	0.72	15148	-57.92	0.66	14773	-52.43	0.60
15382	-77.76	0.89	15021	-63.09	0.72	15081	-57.91	0.66	14659	-52.39	0.60
14920	-77.26	0.88	14869	-63.07	0.72	14648	-57.91	0.66	15231	-52.38	0.60
15369	-76.76	0.88	14842	-63.00	0.72	14891	-57.87	0.66	15048	-52.30	0.60
15393	-75.98	0.87	14864	-62.99	0.72	15310	-57.84	0.66	14609	-52.29	0.60
15519	-75.87	0.87	15320	-62.99	0.72	15358	-57.76	0.66	15193	-52.24	0.60
14974	-75.85	0.87	14965	-62.98	0.72	15270	-57.74	0.66	14030	-52.23	0.60
15123	-75.78	0.87	14598	-62.98	0.72	14704	-57.68	0.66	15023	-52.22	0.60
15383	-75.42	0.86	14976	-62.97	0.72	15408	-57.63	0.66	15305	-52.22	0.60
15489	-75.39	0.86	14738	-62.72	0.72	14656	-57.58	0.66	14591	-52.19	0.60
15037	-75.08	0.86	15403	-62.69	0.72	15400	-57.57	0.66	14672	-52.10	0.60
15063	-74.61	0.85	15144	-62.68	0.72	15214	-57.56	0.66	14906	-52.08	0.60
15496	-74.48	0.85	14821	-62.67	0.72	15471	-57.56	0.66	14663	-52.07	0.60
15384	-74.24	0.85	15134	-62.66	0.72	14749	-57.54	0.66	14958	-52.03	0.60
15299	-74.17	0.85	15247	-62.66	0.72	15050	-57.53	0.66	15006	-51.97	0.59
15185	-73.62	0.84	15476	-62.63	0.72	15229	-57.51	0.66	15267	-51.96	0.59
15380	-73.53	0.84	14781	-62.63	0.72	13992	-57.50	0.66	14950	-51.93	0.59
15445	-73.15	0.84	15511	-62.63	0.72	14884	-57.46	0.66	15010	-51.92	0.59
15503	-73.11	0.84	14820	-62.58	0.72	15506	-57.43	0.66	15217	-51.90	0.59
15357	-72.85	0.83	14808	-62.57	0.72	14736	-57.43	0.66	15170	-51.90	0.59
15240	-72.71	0.83	14701	-62.56	0.72	15389	-57.42	0.66	15029	-51.84	0.59
15288	-72.70	0.83	14655	-62.54	0.72	14959	-57.39	0.66	2250	-51.80	0.59
15468	-72.43	0.83	14840	-62.54	0.72	14966	-57.39	0.66	14631	-51.79	0.59
15363	-72.19	0.83	15304	-62.53	0.72	2249	-57.37	0.66	14889	-51.73	0.59
15355	-71.94	0.82	14822	-62.51	0.71	14759	-57.30	0.66	15458	-51.67	0.59
14899	-71.66	0.82	15372	-62.51	0.71	14914	-57.29	0.66	2353	-51.65	0.59
15497	-71.47	0.82	14863	-62.50	0.71	15477	-57.27	0.65	15488	-51.63	0.59
14983	-71.47	0.82	15307	-62.48	0.71	15181	-57.14	0.65	15080	-51.58	0.59
14990	-71.45	0.82	14828	-62.48	0.71	15409	-57.11	0.65	15033	-51.53	0.59
15453	-71.41	0.82	14651	-62.47	0.71	14780	-57.10	0.65	14980	-51.53	0.59
15492	-71.40	0.82	14748	-62.46	0.71	15155	-57.03	0.65	14608	-51.52	0.59
15258	-70.77	0.81	14794	-62.41	0.71	15264	-56.96	0.65	15022	-51.51	0.59
15479	-70.57	0.81	14691	-62.41	0.71	14934	-56.94	0.65	14758	-51.49	0.59
14995	-70.51	0.81	15297	-62.40	0.71	15218	-56.94	0.65	15019	-51.48	0.59
15122	-70.47	0.81	2313	-62.40	0.71	14768	-56.84	0.65	14964	-51.46	0.59
15478	-70.41	0.81	15290	-62.38	0.71	15283	-56.81	0.65	14819	-51.43	0.59
13937	-70.31	0.80	14871	-62.37	0.71	15351	-56.77	0.65	14031	-51.37	0.59
1985	-70.18	0.80	14760	-62.36	0.71	14686	-56.69	0.65	15419	-51.36	0.59
14836	-70.14	0.80	15309	-62.31	0.71	14862	-56.68	0.65	15243	-51.35	0.59
15059	-70.06	0.80	14897	-62.30	0.71	14892	-56.63	0.65	15418	-51.32	0.59
15184	-69.84	0.80	14885	-62.29	0.71	14641	-56.61	0.65	14658	-51.31	0.59
15232	-69.68	0.80	14973	-62.28	0.71	15410	-56.56	0.65	14678	-51.29	0.59
14996	-69.65	0.80	15423	-62.23	0.71	14792	-56.56	0.65	15440	-51.28	0.59
15182	-69.59	0.80	14653	-62.21	0.71	15092	-56.55	0.65	14839	-51.27	0.59
14715	-69.56	0.80	15041	-62.17	0.71	15490	-56.50	0.65	14714	-51.26	0.59
14725	-69.49	0.79	14764	-62.16	0.71	15481	-56.50	0.65	15047	-51.20	0.59
14900	-69.48	0.79	15347	-62.15	0.71	15294	-56.50	0.65	14841	-51.19	0.59
15521	-69.29	0.79	14925	-62.06	0.71	15499	-56.43	0.65	14987	-51.15	0.59
14883	-69.10	0.79	14670	-62.02	0.71	13938	-56.41	0.65	14755	-51.13	0.58
15298	-69.06	0.79	14916	-62.02	0.71	15052	-56.36	0.64	15178	-51.12	0.58
15117	-69.06	0.79	14812	-62.01	0.71	15137	-56.32	0.64	14804	-51.08	0.58
14933	-69.05	0.79	14953	-62.00	0.71	14771	-56.24	0.64	15044	-51.01	0.58
15235	-69.00	0.79	14868	-62.00	0.71	14685	-56.23	0.64	14737	-51.01	0.58
14932	-68.97	0.79	15053	-61.90	0.71	14775	-56.18	0.64	15244	-50.95	0.58
14782	-68.91	0.79	15201	-61.90	0.71	14786	-56.18	0.64	15259	-50.86	0.58
15195	-68.70	0.79	15254	-61.84	0.71	15056	-56.13	0.64	14687	-50.86	0.58
14943	-68.62	0.78	14806	-61.69	0.71	14708	-56.06	0.64	14669	-50.69	0.58
15200	-68.57	0.78	13941	-61.68	0.71	15467	-56.04	0.64	15219	-50.66	0.58
15480	-68.50	0.78	14947	-61.67	0.71	14926	-56.00	0.64	15470	-50.59	0.58
15366	-68.46	0.78	14998	-61.67	0.71	15324	-55.99	0.64	14689	-50.48	0.58

14681	-68.33	0.78	14747	-61.61	0.70	14969	-55.97	0.64	15252	-50.37	0.58
15319	-68.16	0.78	15162	-61.61	0.70	15245	-55.97	0.64	14753	-50.35	0.58
15402	-68.08	0.78	14717	-61.57	0.70	14970	-55.97	0.64	13977	-50.26	0.57
15139	-68.02	0.78	15135	-61.57	0.70	15032	-55.95	0.64	14665	-50.26	0.57
15326	-67.94	0.78	14746	-61.50	0.70	15321	-55.95	0.64	14797	-50.24	0.57
2343	-67.90	0.78	14971	-61.46	0.70	14850	-55.94	0.64	14888	-50.14	0.57
14695	-67.89	0.78	14861	-61.44	0.70	15385	-55.92	0.64	15034	-50.12	0.57
15109	-67.85	0.78	14870	-61.37	0.70	15285	-55.88	0.64	15008	-50.10	0.57
15027	-67.84	0.78	15049	-61.30	0.70	14682	-55.87	0.64	15434	-50.06	0.57
15345	-67.81	0.78	15354	-61.19	0.70	14693	-55.87	0.64	15377	-50.03	0.57
14728	-67.71	0.77	15038	-61.19	0.70	15502	-55.80	0.64	14606	-50.02	0.57
15079	-67.67	0.77	15077	-61.17	0.70	15101	-55.77	0.64	14632	-50.01	0.57
15075	-67.58	0.77	14984	-61.16	0.70	14726	-55.75	0.64	15166	-49.98	0.57
14696	-67.51	0.77	14745	-61.15	0.70	15126	-55.74	0.64	14607	-49.92	0.57
14801	-67.44	0.77	15482	-61.11	0.70	15015	-55.70	0.64	14902	-49.86	0.57
15062	-67.38	0.77	14905	-61.07	0.70	15431	-55.68	0.64	15487	-49.86	0.57
14827	-67.36	0.77	15172	-61.06	0.70	15429	-55.65	0.64	14742	-49.86	0.57
15131	-67.33	0.77	15263	-61.04	0.70	14903	-55.63	0.64	14858	-49.72	0.57
15415	-67.31	0.77	15272	-61.02	0.70	15020	-55.57	0.64	14667	-49.64	0.57
15176	-67.15	0.77	15485	-61.00	0.70	14923	-55.57	0.64	15089	-49.64	0.57
15325	-67.14	0.77	15308	-60.98	0.70	15397	-55.55	0.64	14844	-49.55	0.57
15107	-66.95	0.77	15215	-60.98	0.70	14744	-55.53	0.64	15311	-49.48	0.57
14802	-66.92	0.77	14975	-60.97	0.70	14818	-55.51	0.63	15058	-49.47	0.57
14979	-66.92	0.77	15013	-60.96	0.70	14924	-55.49	0.63	14647	-49.41	0.57
15443	-66.91	0.77	14918	-60.92	0.70	15452	-55.39	0.63	15152	-49.23	0.56
15154	-66.87	0.76	15140	-60.89	0.70	14654	-55.39	0.63	15367	-49.23	0.56
15236	-66.87	0.76	15130	-60.88	0.70	14646	-55.35	0.63	15120	-49.18	0.56
15390	-66.85	0.76	15456	-60.86	0.70	15441	-55.31	0.63	14676	-49.16	0.56
14955	-66.83	0.76	14904	-60.83	0.70	14887	-55.29	0.63	14623	-49.13	0.56
15156	-66.79	0.76	14740	-60.82	0.70	15213	-55.27	0.63	14626	-49.12	0.56
14831	-66.74	0.76	14824	-60.80	0.70	15439	-55.27	0.63	14709	-49.06	0.56
14826	-66.64	0.76	15469	-60.79	0.70	14662	-55.25	0.63	14977	-49.04	0.56
15332	-66.63	0.76	14765	-60.76	0.69	14739	-55.25	0.63	15273	-48.97	0.56
14907	-66.61	0.76	15256	-60.75	0.69	15246	-55.24	0.63	14628	-48.96	0.56
15422	-66.57	0.76	15104	-60.74	0.69	15164	-55.24	0.63	14581	-48.86	0.56
14854	-66.57	0.76	15286	-60.71	0.69	14935	-55.23	0.63	15365	-48.84	0.56
15224	-66.48	0.76	15198	-60.61	0.69	15249	-55.21	0.63	15455	-48.65	0.56
14893	-66.44	0.76	14859	-60.56	0.69	14833	-55.15	0.63	15004	-48.65	0.56
14913	-66.44	0.76	15508	-60.53	0.69	15039	-55.13	0.63	14650	-48.64	0.56
14700	-66.42	0.76	14707	-60.52	0.69	14733	-55.13	0.63	15473	-48.60	0.56
15074	-66.40	0.76	15016	-60.52	0.69	15274	-55.13	0.63	15314	-48.52	0.55
14721	-66.37	0.76	15159	-60.48	0.69	15269	-55.12	0.63	14673	-48.36	0.55
15261	-66.31	0.76	15346	-60.47	0.69	15493	-55.00	0.63	14727	-48.31	0.55
14954	-66.30	0.76	14992	-60.45	0.69	15398	-55.00	0.63	15350	-48.26	0.55
14865	-66.30	0.76	15191	-60.44	0.69	15125	-54.99	0.63	14583	-48.26	0.55
13974	-66.27	0.76	14803	-60.38	0.69	15486	-54.99	0.63	14578	-48.15	0.55
15302	-66.17	0.76	15404	-60.36	0.69	14848	-54.95	0.63	14664	-48.10	0.55
14757	-66.17	0.76	15094	-60.34	0.69	15065	-54.80	0.63	15251	-48.08	0.55
15129	-66.13	0.76	15255	-60.33	0.69	15183	-54.79	0.63	14610	-47.98	0.55
14783	-66.05	0.76	14894	-60.32	0.69	15292	-54.77	0.63	14674	-47.96	0.55
14638	-66.03	0.76	14679	-60.31	0.69	14774	-54.75	0.63	15364	-47.94	0.55
15464	-66.01	0.75	14762	-60.26	0.69	15228	-54.70	0.63	15043	-47.89	0.55
14823	-65.98	0.75	14851	-60.23	0.69	15171	-54.66	0.63	15051	-47.89	0.55
14731	-65.93	0.75	15026	-60.22	0.69	14642	-54.64	0.62	14961	-47.88	0.55
15451	-65.86	0.75	14705	-60.21	0.69	15114	-54.55	0.62	14702	-47.87	0.55
14776	-65.82	0.75	14855	-60.20	0.69	14805	-54.52	0.62	14763	-47.83	0.55
15036	-65.81	0.75	14741	-60.15	0.69	15424	-54.52	0.62	14729	-47.80	0.55
15296	-65.77	0.75	15442	-60.12	0.69	15078	-54.51	0.62	15282	-47.79	0.55
14921	-65.72	0.75	14919	-60.10	0.69	14698	-54.50	0.62	14640	-47.75	0.55
15194	-65.67	0.75	15287	-60.09	0.69	15073	-54.46	0.62	15141	-47.75	0.55
15329	-65.67	0.75	15187	-60.09	0.69	14942	-54.46	0.62	2251	-47.74	0.55
2301	-65.66	0.75	14778	-60.08	0.69	14710	-54.43	0.62	15430	-47.71	0.55
15379	-65.65	0.75	14936	-59.99	0.69	14816	-54.42	0.62	14834	-47.71	0.55
15421	-65.63	0.75	14927	-59.97	0.69	15119	-54.42	0.62	14799	-47.71	0.55
15293	-65.61	0.75	13976	-59.93	0.69	14743	-54.35	0.62	14952	-47.60	0.54
14895	-65.58	0.75	14793	-59.93	0.69	15174	-54.30	0.62	14720	-47.51	0.54
14825	-65.58	0.75	15371	-59.90	0.69	14785	-54.22	0.62	15459	-47.45	0.54
14997	-65.54	0.75	15222	-59.89	0.68	15076	-54.22	0.62	14815	-47.42	0.54
14951	-65.53	0.75	14660	-59.86	0.68	15460	-54.22	0.62	15448	-47.38	0.54
15331	-65.51	0.75	15498	-59.79	0.68	15425	-54.18	0.62	14636	-47.32	0.54
15328	-65.39	0.75	15226	-59.78	0.68	15253	-54.05	0.62	14580	-47.26	0.54
14852	-65.39	0.75	15483	-59.77	0.68	14860	-54.01	0.62	13943	-47.17	0.54
14734	-65.34	0.75	2312	-59.76	0.68	15112	-54.01	0.62	15146	-47.14	0.54
15300	-65.33	0.75	15151	-59.74	0.68	14614	-54.01	0.62	15391	-47.05	0.54
14829	-65.29	0.75	14944	-59.73	0.68	14843	-53.98	0.62	14853	-46.98	0.54

Tabela 14. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo O-Acetil Serina Sulfidrilase (PDB: 3SPX) de *L. donovani*.

O-Acetil Serina Sulfidrilase: 76 compostos
Energia do ligante: -82.77 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
14985	-103.17	1.00	14638	-69.80	0.68	2251	-64.28	0.62	14627	-56.53	0.55
15384	-99.83	0.97	15331	-69.69	0.68	14686	-63.57	0.62	14861	-56.45	0.55
15344	-94.44	0.92	15264	-69.05	0.67	14851	-62.93	0.61	15093	-56.35	0.55
14979	-91.88	0.89	2343	-68.71	0.67	14975	-61.74	0.60	14653	-56.00	0.54
14976	-91.70	0.89	14655	-68.61	0.67	14995	-60.89	0.59	14822	-55.78	0.54
15418	-91.21	0.88	15098	-68.26	0.66	14821	-60.81	0.59	15155	-55.62	0.54
14656	-84.88	0.82	1859	-68.19	0.66	14662	-60.72	0.59	14709	-55.45	0.54
2353	-84.19	0.82	15407	-67.62	0.66	14992	-60.69	0.59	15439	-55.39	0.54
15194	-82.96	0.80	14657	-67.47	0.65	14723	-59.30	0.57	14987	-55.33	0.54
15435	-82.23	0.80	15430	-67.13	0.65	15097	-59.27	0.57	15520	-55.09	0.53
14729	-81.07	0.79	15262	-66.90	0.65	14722	-58.65	0.57	14955	-55.05	0.53
15328	-80.95	0.78	14692	-66.83	0.65	14648	-58.46	0.57	14750	-54.03	0.52
15091	-80.21	0.78	15090	-66.65	0.65	15246	-58.30	0.57	14691	-53.92	0.52
14706	-79.88	0.77	15101	-66.60	0.65	14609	-57.95	0.56	15171	-53.55	0.52
14721	-75.26	0.73	15099	-66.15	0.64	14680	-57.69	0.56	14693	-52.35	0.51
14720	-73.91	0.72	14660	-65.91	0.64	14993	-57.30	0.56	15444	-52.34	0.51
14988	-72.56	0.70	14730	-64.91	0.63	15466	-57.27	0.56	14826	-52.05	0.50
14710	-71.52	0.69	14030	-64.44	0.62	14860	-57.06	0.55	15116	-51.55	0.50
15102	-70.23	0.68	15408	-64.29	0.62	15323	-56.83	0.55	15111	-51.41	0.50

Tabela 15. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo Proteína quinase 3 ativada por mitogênio (PDB: 4O2Z) de *L. donovani*.

Proteína quinase 3 ativada por mitogênio: 553 compostos
Energia do ligante: -83.70 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
15396	-142.46	1.00	15149	-96.65	0.68	14841	-85.54	0.60	15356	-78.84	0.55
15235	-137.69	0.97	15354	-96.64	0.68	15030	-85.54	0.60	15472	-78.70	0.55
14981	-135.55	0.95	14932	-96.61	0.68	14733	-85.53	0.60	14963	-78.59	0.55
15217	-133.13	0.93	14987	-96.54	0.68	14859	-85.33	0.60	14858	-78.58	0.55
15350	-129.50	0.91	15388	-96.06	0.67	14995	-85.22	0.60	15173	-78.55	0.55
14986	-128.85	0.90	15214	-95.99	0.67	15309	-85.19	0.60	14794	-78.52	0.55
14985	-128.41	0.90	14902	-95.91	0.67	14838	-85.10	0.60	14705	-78.47	0.55
15301	-126.49	0.89	14691	-95.65	0.67	14698	-85.10	0.60	14867	-78.38	0.55
15343	-125.45	0.88	14692	-95.65	0.67	14762	-85.08	0.60	14920	-78.32	0.55
15479	-125.18	0.88	15147	-95.61	0.67	15424	-85.07	0.60	14752	-78.22	0.55
15521	-125.06	0.88	15358	-95.55	0.67	14805	-84.92	0.60	14726	-78.19	0.55
15078	-124.98	0.88	14984	-95.43	0.67	14926	-84.89	0.60	14581	-78.15	0.55
15194	-123.84	0.87	14737	-95.39	0.67	15074	-84.83	0.60	15231	-78.10	0.55
14975	-123.81	0.87	15187	-95.34	0.67	13942	-84.81	0.60	14803	-78.07	0.55
14973	-123.77	0.87	14772	-95.21	0.67	15100	-84.78	0.60	15040	-78.01	0.55
15288	-123.67	0.87	15431	-95.11	0.67	14734	-84.76	0.59	14843	-77.90	0.55
14681	-123.57	0.87	14697	-95.09	0.67	14879	-84.66	0.59	15220	-77.88	0.55
14938	-122.39	0.86	14826	-95.09	0.67	15509	-84.66	0.59	15334	-77.88	0.55
15368	-121.57	0.85	14724	-95.06	0.67	15438	-84.52	0.59	13975	-77.84	0.55
15216	-121.56	0.85	14839	-94.88	0.67	13938	-84.50	0.59	14746	-77.77	0.55
14939	-121.54	0.85	15232	-94.88	0.67	15024	-84.49	0.59	15014	-77.72	0.55
15059	-120.49	0.85	15051	-94.43	0.66	15471	-84.47	0.59	15264	-77.69	0.55
15199	-120.08	0.84	14679	-94.35	0.66	15172	-84.46	0.59	15406	-77.65	0.55
15507	-119.55	0.84	15432	-94.26	0.66	14768	-84.44	0.59	14951	-77.56	0.54
15201	-119.55	0.84	14829	-94.21	0.66	14884	-84.43	0.59	14714	-77.43	0.54
15410	-119.26	0.84	14696	-94.18	0.66	15433	-84.39	0.59	14809	-77.41	0.54
15105	-117.77	0.83	15468	-94.11	0.66	15135	-84.36	0.59	14849	-77.40	0.54
15174	-117.19	0.82	2360	-94.00	0.66	15125	-84.32	0.59	15176	-77.37	0.54
14940	-117.03	0.82	15052	-93.67	0.66	15027	-84.31	0.59	14578	-77.36	0.54
15054	-116.95	0.82	15467	-93.66	0.66	15465	-84.31	0.59	14830	-77.35	0.54
14929	-116.72	0.82	15289	-93.62	0.66	15310	-84.30	0.59	15226	-77.33	0.54
15239	-116.46	0.82	14695	-93.58	0.66	15227	-84.19	0.59	15493	-77.32	0.54
15183	-116.38	0.82	15000	-93.42	0.66	15443	-84.14	0.59	15044	-77.22	0.54
15456	-116.22	0.82	15110	-93.39	0.66	15048	-84.06	0.59	15212	-77.11	0.54
15326	-115.91	0.81	14782	-93.32	0.66	15317	-84.05	0.59	14759	-77.10	0.54
14993	-115.78	0.81	14648	-93.31	0.65	14966	-83.94	0.59	14827	-77.08	0.54
15519	-115.70	0.81	14680	-93.26	0.65	13972	-83.88	0.59	15447	-77.00	0.54
15423	-114.51	0.80	15026	-93.17	0.65	14821	-83.84	0.59	15150	-76.98	0.54
15213	-114.44	0.80	15381	-93.15	0.65	14953	-83.79	0.59	14643	-76.87	0.54
15422	-112.94	0.79	15322	-93.11	0.65	14767	-83.77	0.59	15034	-76.68	0.54
15420	-112.30	0.79	14923	-92.89	0.65	15154	-83.63	0.59	14753	-76.54	0.54
15037	-112.16	0.79	14954	-92.69	0.65	14811	-83.63	0.59	15229	-76.49	0.54
14949	-111.79	0.78	15053	-92.62	0.65	15341	-83.61	0.59	15043	-76.47	0.54
15328	-111.57	0.78	14661	-92.49	0.65	15304	-83.57	0.59	14822	-76.40	0.54
15486	-111.09	0.78	15031	-92.44	0.65	14814	-83.53	0.59	15363	-76.34	0.54
15287	-111.05	0.78	15197	-92.24	0.65	14802	-83.47	0.59	14622	-76.33	0.54
15284	-110.96	0.78	15397	-91.92	0.65	14834	-83.47	0.59	14614	-76.33	0.54
15115	-110.69	0.78	15253	-91.78	0.64	14980	-83.41	0.59	14857	-76.31	0.54
15376	-110.57	0.78	14660	-91.78	0.64	15191	-83.38	0.59	14817	-76.28	0.54
15058	-110.40	0.77	14650	-91.70	0.64	14703	-83.38	0.59	15417	-76.28	0.54
15390	-110.20	0.77	15032	-91.62	0.64	15126	-83.35	0.59	14689	-76.26	0.54
14716	-110.13	0.77	14653	-91.55	0.64	14774	-83.24	0.58	14944	-76.16	0.53
15057	-109.93	0.77	15240	-91.50	0.64	14749	-83.13	0.58	14815	-76.08	0.53
15302	-109.83	0.77	14649	-91.46	0.64	15020	-83.08	0.58	14786	-76.05	0.53
15372	-109.56	0.77	15271	-91.20	0.64	15502	-83.06	0.58	15344	-76.00	0.53
15445	-109.30	0.77	14983	-91.20	0.64	15023	-83.06	0.58	15245	-75.94	0.53
15109	-108.80	0.76	14776	-91.18	0.64	15469	-83.05	0.58	14627	-75.90	0.53
15497	-108.41	0.76	14757	-91.14	0.64	14837	-83.03	0.58	14850	-75.83	0.53
13941	-108.34	0.76	15510	-90.96	0.64	14769	-83.02	0.58	15167	-75.82	0.53
15504	-108.19	0.76	15346	-90.86	0.64	15028	-83.02	0.58	14853	-75.74	0.53
14736	-108.13	0.76	14787	-90.85	0.64	14979	-83.00	0.58	14707	-75.63	0.53
15453	-107.88	0.76	15270	-90.81	0.64	14969	-83.00	0.58	15193	-75.63	0.53
15476	-107.57	0.76	14928	-90.73	0.64	15366	-82.84	0.58	15018	-75.61	0.53
15200	-107.50	0.75	15353	-90.67	0.64	14694	-82.76	0.58	15178	-75.60	0.53
15455	-107.33	0.75	13937	-90.49	0.64	15046	-82.70	0.58	14842	-75.51	0.53
14937	-107.06	0.75	14784	-90.45	0.63	14663	-82.67	0.58	14633	-75.50	0.53

Tabela 17. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo Tripanotiona redutase (PDB: 4APN) de *L. infantum*.

Tripanotiona redutase: 373 compostos
Energia do ligante: -132.68 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
14995	-152.43	1.00	15031	-107.31	0.70	15303	-93.35	0.61	14780	-83.95	0.55
14986	-146.98	0.96	14649	-107.19	0.70	2353	-93.31	0.61	14900	-83.88	0.55
15427	-146.01	0.96	15331	-107.05	0.70	15134	-93.17	0.61	14742	-83.70	0.55
15036	-145.98	0.96	14847	-106.79	0.70	15349	-93.15	0.61	15287	-83.61	0.55
15076	-142.18	0.93	14915	-106.71	0.70	14650	-93.09	0.61	15006	-83.45	0.55
15214	-141.95	0.93	15028	-106.56	0.70	14750	-93.05	0.61	15410	-83.41	0.55
15348	-141.48	0.93	14681	-106.52	0.70	15415	-92.99	0.61	14826	-83.11	0.55
14996	-140.24	0.92	15390	-106.32	0.70	15439	-92.95	0.61	15351	-83.04	0.54
14937	-139.88	0.92	15387	-105.88	0.69	15215	-92.92	0.61	14693	-83.00	0.54
14993	-138.65	0.91	14892	-105.73	0.69	15429	-92.65	0.61	14981	-82.77	0.54
15191	-138.01	0.91	14939	-105.66	0.69	15140	-92.54	0.61	14631	-82.77	0.54
15234	-137.27	0.90	14994	-105.51	0.69	15055	-92.03	0.60	15061	-82.52	0.54
15039	-137.00	0.90	2300	-105.47	0.69	15255	-91.99	0.60	14728	-82.49	0.54
14987	-136.16	0.89	15268	-105.35	0.69	14679	-91.96	0.60	15504	-82.31	0.54
15419	-135.97	0.89	14991	-105.17	0.69	14903	-91.60	0.60	15241	-82.30	0.54
15327	-135.42	0.89	15056	-105.10	0.69	15254	-91.56	0.60	15486	-82.13	0.54
15480	-135.17	0.89	15281	-104.76	0.69	14842	-91.49	0.60	14909	-82.11	0.54
15421	-133.58	0.88	15122	-104.75	0.69	15375	-91.22	0.60	15444	-82.09	0.54
15078	-133.57	0.88	15411	-104.34	0.68	15186	-91.12	0.60	15066	-82.03	0.54
15260	-133.07	0.87	15445	-103.79	0.68	15237	-91.06	0.60	15354	-81.80	0.54
15484	-132.95	0.87	15296	-103.57	0.68	1985	-90.80	0.60	15162	-81.70	0.54
15389	-132.27	0.87	15201	-103.19	0.68	14999	-90.79	0.60	15100	-81.68	0.54
15032	-132.17	0.87	15147	-103.16	0.68	14689	-90.74	0.60	14973	-81.60	0.54
14974	-130.17	0.85	15467	-103.13	0.68	15502	-90.57	0.59	15388	-81.59	0.54
15235	-129.32	0.85	15461	-102.57	0.67	15358	-90.55	0.59	15346	-81.49	0.53
14997	-128.89	0.85	15397	-102.49	0.67	14970	-90.54	0.59	14913	-81.40	0.53
15503	-127.41	0.84	15393	-102.46	0.67	15417	-90.54	0.59	14917	-81.39	0.53
15290	-127.26	0.83	14941	-102.36	0.67	15300	-90.46	0.59	14661	-81.20	0.53
15106	-126.80	0.83	15267	-102.35	0.67	14854	-90.43	0.59	15432	-80.97	0.53
15328	-126.48	0.83	15233	-102.32	0.67	15050	-90.16	0.59	14654	-80.90	0.53
15187	-125.81	0.83	15330	-101.91	0.67	14938	-89.93	0.59	15442	-80.81	0.53
15286	-125.73	0.82	15364	-101.84	0.67	14890	-89.92	0.59	15263	-80.64	0.53
15318	-125.50	0.82	15165	-101.58	0.67	15497	-89.91	0.59	15499	-80.63	0.53
14976	-124.90	0.82	15506	-101.48	0.67	15360	-89.87	0.59	14980	-80.47	0.53
15399	-124.68	0.82	15257	-101.41	0.67	2364	-89.75	0.59	14725	-80.45	0.53
14985	-123.99	0.81	15054	-100.86	0.66	15293	-89.68	0.59	15464	-80.44	0.53
15422	-123.51	0.81	15420	-100.79	0.66	15029	-89.43	0.59	14705	-79.93	0.52
15247	-123.41	0.81	15521	-100.66	0.66	14852	-89.40	0.59	14632	-79.82	0.52
15379	-123.10	0.81	15391	-100.34	0.66	15452	-89.24	0.59	14734	-79.82	0.52
15236	-122.65	0.80	15200	-100.26	0.66	15316	-89.20	0.59	15005	-79.76	0.52
14932	-121.77	0.80	15301	-100.20	0.66	15193	-89.13	0.58	14671	-79.73	0.52
14690	-121.12	0.79	15404	-100.03	0.66	14931	-89.02	0.58	14828	-79.64	0.52
15511	-120.98	0.79	14908	-100.01	0.66	14647	-88.84	0.58	15362	-79.59	0.52
15342	-120.96	0.79	14972	-99.74	0.65	15110	-88.69	0.58	14694	-79.58	0.52
15343	-120.93	0.79	15089	-99.71	0.65	15185	-88.56	0.58	14639	-79.55	0.52
14910	-120.38	0.79	15239	-99.52	0.65	14885	-88.55	0.58	14902	-79.45	0.52
14930	-120.09	0.79	15519	-99.43	0.65	15428	-88.54	0.58	14869	-79.41	0.52
14978	-119.63	0.78	14691	-99.27	0.65	14864	-88.53	0.58	14608	-79.38	0.52
14680	-119.02	0.78	14936	-99.24	0.65	15413	-88.50	0.58	15325	-79.30	0.52
14977	-118.49	0.78	14653	-99.14	0.65	14984	-88.49	0.58	15455	-79.09	0.52
15183	-117.21	0.77	15424	-99.12	0.65	14971	-88.47	0.58	14830	-78.98	0.52
15426	-116.77	0.77	14660	-99.07	0.65	14955	-88.25	0.58	14929	-78.97	0.52
15289	-116.19	0.76	14924	-98.98	0.65	14891	-88.24	0.58	14922	-78.74	0.52
15477	-116.17	0.76	15492	-98.69	0.65	15108	-88.05	0.58	15145	-78.69	0.52
15312	-115.54	0.76	14889	-98.18	0.64	14888	-87.90	0.58	15063	-78.52	0.52
14947	-115.43	0.76	14906	-98.15	0.64	14628	-87.85	0.58	15212	-78.51	0.52
15386	-115.31	0.76	15305	-98.08	0.64	14683	-87.76	0.58	15044	-78.49	0.51
15311	-114.55	0.75	14998	-97.77	0.64	15507	-87.75	0.58	14640	-78.34	0.51
15344	-114.20	0.75	15022	-97.60	0.64	14949	-87.65	0.58	15102	-78.18	0.51
2343	-114.12	0.75	15334	-97.25	0.64	14897	-87.64	0.57	14672	-78.14	0.51
15425	-113.79	0.75	14651	-97.24	0.64	15443	-87.59	0.57	15198	-78.13	0.51
14992	-113.47	0.74	15023	-97.23	0.64	15159	-87.44	0.57	14711	-78.13	0.51
15302	-113.21	0.74	14598	-96.94	0.64	14626	-87.39	0.57	14911	-78.11	0.51
15064	-112.81	0.74	15319	-96.77	0.63	15460	-87.35	0.57	15252	-77.95	0.51
15026	-112.33	0.74	15075	-96.68	0.63	14861	-87.23	0.57	14614	-77.91	0.51
15115	-112.28	0.74	15265	-96.65	0.63	15176	-87.08	0.57	14731	-77.87	0.51

Tabela 18. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo Pteridina redutase 1 (PDB: 3H4V) de *L. major*.

Pteridina redutase 1: 494 compostos
Energia do ligante: -56.12 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
15502	-94.42	1.00	15359	-61.60	0.65	14932	-53.94	0.57	14644	-50.15	0.53
15405	-93.18	0.99	14914	-61.42	0.65	14880	-53.91	0.57	14785	-50.14	0.53
15130	-93.06	0.99	15397	-61.39	0.65	14887	-53.88	0.57	15003	-50.12	0.53
15106	-91.53	0.97	15114	-61.34	0.65	15462	-53.87	0.57	14749	-50.11	0.53
15511	-88.87	0.94	15257	-61.25	0.65	2312	-53.79	0.57	14803	-50.10	0.53
15487	-87.19	0.92	15389	-61.19	0.65	15187	-53.78	0.57	14802	-50.09	0.53
15123	-86.10	0.91	15170	-60.95	0.65	2251	-53.77	0.57	14709	-50.03	0.53
15452	-86.02	0.91	15056	-60.82	0.64	14609	-53.72	0.57	1859	-49.96	0.53
15117	-85.04	0.90	15476	-60.73	0.64	15089	-53.68	0.57	14776	-49.96	0.53
15296	-84.96	0.90	15425	-60.71	0.64	14920	-53.65	0.57	15500	-49.93	0.53
15162	-84.19	0.89	15357	-60.64	0.64	14820	-53.63	0.57	15148	-49.91	0.53
15166	-83.30	0.88	15416	-60.55	0.64	15008	-53.62	0.57	15512	-49.87	0.53
15489	-82.87	0.88	14950	-60.49	0.64	15466	-53.62	0.57	14648	-49.85	0.53
15509	-81.96	0.87	15071	-60.38	0.64	14686	-53.58	0.57	14603	-49.82	0.53
14992	-81.40	0.86	15364	-60.32	0.64	15463	-53.56	0.57	15077	-49.77	0.53
14716	-80.53	0.85	15249	-60.30	0.64	15156	-53.55	0.57	15175	-49.74	0.53
15503	-80.33	0.85	14919	-60.28	0.64	15074	-53.53	0.57	14815	-49.71	0.53
15297	-79.98	0.85	15025	-60.21	0.64	15010	-53.51	0.57	14030	-49.64	0.53
15378	-79.82	0.85	15200	-60.09	0.64	15325	-53.49	0.57	14649	-49.59	0.53
15412	-79.43	0.84	14931	-60.06	0.64	14885	-53.38	0.57	14741	-49.57	0.53
15111	-79.41	0.84	2300	-59.92	0.63	15447	-53.37	0.57	2342	-49.55	0.52
15223	-79.34	0.84	14900	-59.59	0.63	14913	-53.31	0.56	14849	-49.52	0.52
15461	-79.33	0.84	14888	-59.54	0.63	14853	-53.30	0.56	15221	-49.49	0.52
15343	-78.40	0.83	15182	-59.36	0.63	15409	-53.29	0.56	14963	-49.45	0.52
14906	-78.24	0.83	15263	-59.32	0.63	15199	-53.25	0.56	15358	-49.45	0.52
15225	-77.99	0.83	15468	-59.27	0.63	13985	-53.23	0.56	14806	-49.43	0.52
15299	-77.84	0.82	14984	-58.99	0.62	14959	-53.22	0.56	14645	-49.40	0.52
15342	-77.45	0.82	2129	-58.97	0.62	15464	-53.20	0.56	14590	-49.37	0.52
15510	-76.98	0.82	15260	-58.96	0.62	15001	-53.15	0.56	14850	-49.26	0.52
15258	-76.85	0.81	15440	-58.94	0.62	15214	-53.13	0.56	15282	-49.24	0.52
15185	-76.84	0.81	15040	-58.83	0.62	14819	-53.12	0.56	15320	-49.16	0.52
14905	-76.38	0.81	15371	-58.77	0.62	14921	-53.09	0.56	14831	-49.16	0.52
15256	-75.95	0.80	15360	-58.57	0.62	15422	-53.07	0.56	14726	-49.16	0.52
15380	-75.85	0.80	15430	-58.30	0.62	14713	-53.03	0.56	15482	-49.14	0.52
15281	-75.69	0.80	14706	-58.22	0.62	15453	-53.03	0.56	14766	-49.13	0.52
15418	-75.20	0.80	15055	-58.19	0.62	14661	-53.00	0.56	14990	-49.08	0.52
14681	-74.79	0.79	15140	-57.88	0.61	14927	-52.97	0.56	15154	-49.00	0.52
15112	-74.43	0.79	15400	-57.84	0.61	15465	-52.88	0.56	15222	-48.99	0.52
15387	-74.37	0.79	15243	-57.79	0.61	15366	-52.84	0.56	14825	-48.99	0.52
15398	-74.30	0.79	15284	-57.72	0.61	15479	-52.83	0.56	14981	-48.98	0.52
15152	-74.20	0.79	15456	-57.68	0.61	15005	-52.78	0.56	13975	-48.96	0.52
14917	-74.00	0.78	14723	-57.60	0.61	14897	-52.76	0.56	14824	-48.96	0.52
14896	-73.89	0.78	15070	-57.49	0.61	14807	-52.66	0.56	14737	-48.96	0.52
15467	-73.75	0.78	15012	-57.09	0.60	15139	-52.58	0.56	15431	-48.89	0.52
14936	-73.72	0.78	15390	-57.08	0.60	14650	-52.51	0.56	15126	-48.88	0.52
15492	-72.99	0.77	15191	-57.08	0.60	15404	-52.51	0.56	14865	-48.85	0.52
15369	-72.97	0.77	15365	-56.81	0.60	13942	-52.46	0.56	15042	-48.84	0.52
14977	-72.82	0.77	14870	-56.81	0.60	15507	-52.44	0.56	14707	-48.80	0.52
15429	-72.77	0.77	14688	-56.80	0.60	15240	-52.44	0.56	14800	-48.78	0.52
14904	-72.59	0.77	15309	-56.80	0.60	15445	-52.37	0.55	14679	-48.76	0.52
15490	-72.57	0.77	15420	-56.77	0.60	14918	-52.29	0.55	14761	-48.72	0.52
15254	-72.40	0.77	15160	-56.75	0.60	14883	-52.28	0.55	14575	-48.68	0.52
14979	-72.20	0.76	15351	-56.74	0.60	15121	-52.28	0.55	14659	-48.64	0.52
14894	-72.18	0.76	15102	-56.67	0.60	14922	-52.28	0.55	14711	-48.60	0.51
14985	-72.15	0.76	15091	-56.62	0.60	15290	-52.27	0.55	15363	-48.59	0.51
2343	-72.09	0.76	15122	-56.57	0.60	14934	-52.26	0.55	14817	-48.58	0.51
15224	-71.72	0.76	15198	-56.56	0.60	15498	-52.25	0.55	14755	-48.51	0.51
14847	-71.51	0.76	14692	-56.56	0.60	14685	-52.23	0.55	14942	-48.48	0.51
15163	-71.49	0.76	15119	-56.50	0.60	15323	-52.20	0.55	14964	-48.48	0.51
15032	-71.48	0.76	14668	-56.49	0.60	14738	-52.15	0.55	15044	-48.42	0.51
14638	-71.47	0.76	15305	-56.46	0.60	15410	-52.14	0.55	15316	-48.41	0.51
15314	-71.30	0.76	14868	-56.46	0.60	15417	-52.12	0.55	15026	-48.36	0.51
14718	-71.24	0.75	15262	-56.44	0.60	15013	-52.10	0.55	15372	-48.35	0.51
15259	-71.21	0.75	15311	-56.34	0.60	15218	-52.02	0.55	15094	-48.30	0.51
15427	-70.92	0.75	15432	-56.32	0.60	14787	-51.70	0.55	15251	-48.28	0.51
15386	-70.79	0.75	14691	-56.23	0.60	15367	-51.70	0.55	14960	-48.26	0.51

Tabela 19. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo Metionil-tRNA sintetase (PDB: 3KFL) de *L. major*.

Metionil-tRNA sintetase: 316 compostos
Energia do ligante: -149.98 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
15268	-123.47	1.00	14851	-88.29	0.72	14689	-78.26	0.63	14835	-70.73	0.57
15415	-119.70	0.97	15429	-88.23	0.71	14602	-78.06	0.63	14597	-70.41	0.57
14855	-118.76	0.96	13992	-88.07	0.71	14813	-78.01	0.63	15493	-70.27	0.57
15263	-118.67	0.96	15013	-88.07	0.71	14857	-77.87	0.63	14832	-70.15	0.57
15072	-118.31	0.96	15474	-88.04	0.71	15444	-77.85	0.63	14633	-70.02	0.57
14971	-117.28	0.95	15427	-87.71	0.71	14761	-77.85	0.63	15140	-69.95	0.57
15392	-114.96	0.93	15022	-87.48	0.71	14623	-77.82	0.63	14816	-69.92	0.57
14970	-112.86	0.91	15465	-87.46	0.71	15472	-77.39	0.63	14827	-69.86	0.57
15484	-111.68	0.90	14791	-87.27	0.71	14756	-77.29	0.63	14840	-69.82	0.57
14814	-111.46	0.90	15197	-87.23	0.71	14859	-77.27	0.63	15051	-69.66	0.56
14746	-106.23	0.86	15308	-87.04	0.70	15439	-77.20	0.63	14614	-69.66	0.56
14972	-106.19	0.86	15407	-86.56	0.70	14787	-77.12	0.62	15096	-69.51	0.56
15077	-105.28	0.85	14628	-86.40	0.70	14793	-77.09	0.62	15144	-69.49	0.56
15372	-104.59	0.85	14802	-86.34	0.70	14825	-76.92	0.62	15000	-69.45	0.56
15448	-104.06	0.84	14663	-86.19	0.70	14767	-76.90	0.62	14655	-69.33	0.56
14961	-103.56	0.84	13975	-86.18	0.70	15495	-76.84	0.62	14733	-69.27	0.56
15061	-102.88	0.83	14768	-85.90	0.70	15362	-76.72	0.62	14589	-69.17	0.56
15441	-102.33	0.83	15423	-85.48	0.69	2342	-76.61	0.62	15006	-69.10	0.56
14953	-102.15	0.83	14849	-85.23	0.69	15231	-76.51	0.62	14745	-69.07	0.56
15016	-102.05	0.83	14980	-85.11	0.69	15488	-76.40	0.62	14697	-69.01	0.56
15283	-101.83	0.82	15048	-84.98	0.69	14692	-76.26	0.62	14652	-68.81	0.56
14734	-100.90	0.82	14750	-84.82	0.69	14795	-76.17	0.62	15507	-68.57	0.56
15264	-100.72	0.82	14601	-84.53	0.68	14650	-76.03	0.62	15356	-68.53	0.56
15015	-100.67	0.82	14801	-84.18	0.68	14759	-76.02	0.62	14781	-68.48	0.55
15512	-100.53	0.81	15125	-83.84	0.68	15475	-76.02	0.62	15004	-68.37	0.55
15370	-100.48	0.81	14844	-83.81	0.68	14837	-75.97	0.62	15471	-68.28	0.55
14640	-99.27	0.80	15078	-83.69	0.68	15291	-75.83	0.61	14800	-68.11	0.55
14965	-99.11	0.80	15430	-83.62	0.68	14861	-75.81	0.61	14708	-68.04	0.55
15023	-98.86	0.80	14743	-83.60	0.68	14829	-75.75	0.61	14646	-67.38	0.55
15262	-97.92	0.79	14644	-83.48	0.68	14828	-75.71	0.61	14653	-67.30	0.55
15017	-97.01	0.79	14769	-83.18	0.67	14799	-75.70	0.61	14797	-67.19	0.54
14969	-96.95	0.79	14808	-82.93	0.67	2313	-75.69	0.61	15094	-67.15	0.54
15034	-96.46	0.78	14863	-82.88	0.67	14659	-75.64	0.61	14775	-67.11	0.54
15406	-96.26	0.78	14622	-82.88	0.67	14783	-75.48	0.61	15222	-66.83	0.54
15029	-96.16	0.78	14862	-82.84	0.67	14645	-75.37	0.61	15508	-66.77	0.54
14749	-95.27	0.77	15422	-82.81	0.67	14755	-75.18	0.61	15100	-66.60	0.54
2302	-95.16	0.77	14625	-82.66	0.67	14673	-75.06	0.61	15463	-66.48	0.54
15173	-94.74	0.77	15108	-82.58	0.67	15139	-74.79	0.61	15385	-66.29	0.54
14631	-94.49	0.77	15134	-82.56	0.67	15092	-74.78	0.61	15127	-66.10	0.54
15018	-94.37	0.76	14728	-82.35	0.67	14810	-74.75	0.61	14830	-66.10	0.54
14912	-94.29	0.76	15177	-82.13	0.67	15494	-74.29	0.60	14695	-65.99	0.53
13984	-94.25	0.76	14685	-82.02	0.66	14603	-74.08	0.60	14679	-65.90	0.53
15199	-94.21	0.76	14784	-81.94	0.66	15138	-73.97	0.60	14574	-65.87	0.53
15329	-94.00	0.76	15099	-81.77	0.66	14748	-73.94	0.60	15340	-65.75	0.53
14815	-93.93	0.76	14826	-81.67	0.66	13977	-73.82	0.60	15506	-65.71	0.53
15026	-93.88	0.76	14845	-81.56	0.66	15156	-73.77	0.60	14766	-65.69	0.53
14864	-93.79	0.76	15019	-81.30	0.66	15030	-73.70	0.60	14798	-65.69	0.53
15478	-93.64	0.76	14957	-81.27	0.66	14967	-73.61	0.60	15172	-65.56	0.53
15450	-92.76	0.75	15443	-81.24	0.66	14807	-73.53	0.60	15503	-65.17	0.53
14806	-92.75	0.75	14843	-81.24	0.66	15309	-73.49	0.60	15198	-65.13	0.53
14803	-92.66	0.75	14762	-81.21	0.66	14682	-73.34	0.59	14680	-65.12	0.53
14678	-92.42	0.75	14838	-81.18	0.66	14754	-73.30	0.59	14878	-65.01	0.53
14649	-92.08	0.75	15080	-80.90	0.66	14707	-73.10	0.59	15229	-64.98	0.53
15178	-91.99	0.75	14712	-80.80	0.65	15120	-72.84	0.59	15037	-64.98	0.53
14963	-91.81	0.74	14964	-80.64	0.65	14764	-72.81	0.59	1859	-64.98	0.53
15485	-91.79	0.74	15245	-80.58	0.65	15346	-72.75	0.59	14753	-64.95	0.53
15014	-91.61	0.74	14648	-80.57	0.65	15363	-72.72	0.59	14954	-64.93	0.53
15391	-91.46	0.74	15457	-80.42	0.65	14598	-72.72	0.59	14590	-64.86	0.53
14960	-91.04	0.74	14820	-80.39	0.65	14660	-72.68	0.59	15024	-64.72	0.52
15490	-90.91	0.74	15005	-80.28	0.65	14658	-72.66	0.59	14581	-64.45	0.52
14626	-90.87	0.74	14703	-80.24	0.65	15491	-72.58	0.59	14724	-64.37	0.52
14785	-90.81	0.74	14848	-80.22	0.65	14693	-72.50	0.59	15218	-64.13	0.52
14794	-90.51	0.73	14607	-80.16	0.65	14841	-72.49	0.59	14691	-64.08	0.52
14744	-90.43	0.73	14637	-80.09	0.65	15317	-72.47	0.59	14952	-63.97	0.52
14817	-90.38	0.73	15212	-80.05	0.65	14738	-72.27	0.59	15039	-63.66	0.52
15489	-90.11	0.73	14627	-79.86	0.65	15126	-71.87	0.58	15001	-63.42	0.51

15180	-90.03	0.73	14763	-79.86	0.65	15469	-71.77	0.58	15437	-63.40	0.51
15009	-89.78	0.73	15040	-79.86	0.65	14770	-71.73	0.58	14031	-63.35	0.51
14661	-89.70	0.73	15098	-79.80	0.65	13985	-71.70	0.58	14834	-62.85	0.51
15501	-89.53	0.73	14747	-79.78	0.65	15347	-71.61	0.58	14580	-62.71	0.51
14821	-89.43	0.72	14030	-79.49	0.64	15227	-71.55	0.58	15045	-62.50	0.51
14742	-89.40	0.72	13974	-79.44	0.64	14786	-71.54	0.58	14891	-62.46	0.51
15438	-89.37	0.72	15260	-79.40	0.64	15445	-71.48	0.58	15483	-62.39	0.51
14632	-89.36	0.72	15219	-79.32	0.64	15303	-71.48	0.58	14639	-62.36	0.51
14850	-89.21	0.72	14858	-79.13	0.64	14842	-71.19	0.58	15273	-62.14	0.50
15458	-89.10	0.72	14683	-79.06	0.64	15511	-71.18	0.58	14740	-62.02	0.50
15020	-88.87	0.72	14772	-78.73	0.64	15220	-70.89	0.57	14606	-62.01	0.50
14647	-88.61	0.72	15446	-78.69	0.64	14736	-70.83	0.57	15307	-61.72	0.50
14966	-88.29	0.72	14688	-78.57	0.64	15313	-70.73	0.57	14774	-61.71	0.50

Tabela 20. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo Dihidroorotate desidrogenase (PDB: 3MHU) de *L. major*.

Dihidroorotate desidrogenase: 428 compostos
Energia do ligante: -118.06 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
14859	-151.16	1.00	14821	-97.16	0.64	14770	-89.20	0.59	14671	-83.30	0.55
14907	-142.94	0.95	14650	-97.12	0.64	14669	-89.20	0.59	14653	-83.21	0.55
14920	-140.48	0.93	14727	-97.05	0.64	14642	-89.14	0.59	14850	-83.17	0.55
14575	-136.30	0.90	14672	-97.02	0.64	14744	-89.13	0.59	15026	-82.98	0.55
14927	-136.08	0.90	14660	-97.02	0.64	14730	-89.13	0.59	15387	-82.78	0.55
14861	-135.77	0.90	14632	-96.97	0.64	14739	-89.11	0.59	14963	-82.78	0.55
14852	-135.00	0.89	14831	-96.75	0.64	14865	-89.10	0.59	14951	-82.77	0.55
14902	-132.05	0.87	14658	-96.67	0.64	15389	-89.07	0.59	14031	-82.60	0.55
14857	-131.69	0.87	14685	-96.54	0.64	14726	-89.05	0.59	14768	-82.52	0.55
14916	-131.48	0.87	15160	-96.52	0.64	14898	-88.94	0.59	15119	-82.42	0.55
13973	-131.28	0.87	14760	-96.50	0.64	2360	-88.90	0.59	14733	-82.36	0.54
14923	-130.50	0.86	14639	-96.48	0.64	14663	-88.89	0.59	14609	-82.30	0.54
14986	-130.34	0.86	14638	-96.39	0.64	14574	-88.71	0.59	14644	-82.22	0.54
14925	-130.13	0.86	14794	-96.27	0.64	15007	-88.70	0.59	15290	-82.11	0.54
14918	-129.92	0.86	14756	-96.21	0.64	14751	-88.51	0.59	15019	-82.11	0.54
14851	-129.15	0.85	15025	-96.21	0.64	14783	-88.51	0.59	14933	-81.95	0.54
14905	-127.90	0.85	2129	-95.86	0.63	14820	-88.39	0.58	14811	-81.89	0.54
14844	-127.79	0.85	14694	-95.86	0.63	14960	-88.33	0.58	14737	-81.86	0.54
14928	-127.36	0.84	14830	-95.84	0.63	14675	-88.30	0.58	15009	-81.80	0.54
15346	-127.04	0.84	14667	-95.83	0.63	14779	-88.29	0.58	14752	-81.78	0.54
14912	-126.19	0.83	2300	-95.80	0.63	15123	-88.13	0.58	15410	-81.70	0.54
14910	-125.86	0.83	14734	-95.53	0.63	13976	-88.10	0.58	14990	-81.68	0.54
14924	-125.24	0.83	14741	-95.53	0.63	14610	-87.84	0.58	14868	-81.59	0.54
14930	-122.32	0.81	14809	-95.43	0.63	14894	-87.82	0.58	14680	-81.46	0.54
14887	-122.10	0.81	14778	-95.40	0.63	14704	-87.77	0.58	14959	-81.42	0.54
14853	-121.54	0.80	14636	-95.18	0.63	14893	-87.75	0.58	14706	-81.34	0.54
14829	-121.42	0.80	14840	-95.03	0.63	14767	-87.69	0.58	14969	-81.28	0.54
14631	-121.41	0.80	14707	-95.02	0.63	14803	-87.67	0.58	14980	-81.26	0.54
14633	-121.36	0.80	14724	-94.90	0.63	14817	-87.56	0.58	14993	-81.17	0.54
14849	-120.85	0.80	14940	-94.88	0.63	14698	-87.53	0.58	14942	-81.10	0.54
14860	-120.56	0.80	14748	-94.87	0.63	14947	-87.52	0.58	14867	-80.93	0.54
14608	-117.84	0.78	14938	-94.78	0.63	14988	-87.41	0.58	13943	-80.89	0.54
14913	-117.75	0.78	14648	-94.77	0.63	14626	-87.41	0.58	15369	-80.89	0.54
13936	-117.03	0.77	14845	-94.68	0.63	14577	-87.39	0.58	14643	-80.86	0.53
15032	-116.79	0.77	15017	-94.55	0.63	14889	-87.25	0.58	14784	-80.74	0.53
14975	-116.76	0.77	14721	-94.53	0.63	14604	-87.23	0.58	14992	-80.71	0.53
14908	-115.99	0.77	15014	-94.50	0.63	14578	-87.15	0.58	14661	-80.65	0.53
14929	-115.92	0.77	14693	-94.33	0.62	14590	-87.06	0.58	14687	-80.63	0.53
14848	-115.60	0.76	13992	-94.31	0.62	14955	-87.06	0.58	14878	-80.63	0.53
14917	-115.09	0.76	14714	-94.22	0.62	14999	-87.04	0.58	14973	-80.52	0.53
14827	-114.13	0.76	14623	-94.21	0.62	14939	-87.02	0.58	2249	-80.33	0.53
14628	-114.13	0.76	14700	-94.21	0.62	2312	-86.91	0.57	15001	-80.27	0.53
14870	-113.56	0.75	14746	-94.11	0.62	14683	-86.74	0.57	14943	-80.19	0.53
14753	-113.05	0.75	14774	-94.02	0.62	14769	-86.68	0.57	15048	-80.00	0.53
14810	-112.23	0.74	14713	-93.97	0.62	14761	-86.64	0.57	14985	-79.90	0.53
13975	-112.05	0.74	14666	-93.91	0.62	14762	-86.60	0.57	14828	-79.89	0.53
14904	-112.00	0.74	14699	-93.53	0.62	14883	-86.59	0.57	14754	-79.88	0.53
13977	-111.85	0.74	14944	-93.52	0.62	15003	-86.58	0.57	14691	-79.85	0.53
14836	-111.59	0.74	14764	-93.38	0.62	14695	-86.54	0.57	14880	-79.84	0.53
14819	-111.31	0.74	14614	-93.19	0.62	14967	-86.43	0.57	14705	-79.84	0.53
14823	-111.04	0.73	14717	-93.03	0.62	15323	-86.26	0.57	15027	-79.74	0.53
15491	-110.49	0.73	14681	-92.90	0.61	14949	-86.26	0.57	14846	-79.58	0.53
14863	-109.82	0.73	14718	-92.90	0.61	14622	-86.15	0.57	15015	-79.49	0.53
14591	-109.40	0.72	14750	-92.84	0.61	14668	-86.01	0.57	15419	-79.43	0.53
14900	-109.31	0.72	15002	-92.71	0.61	14796	-86.00	0.57	2301	-79.29	0.52
14645	-108.83	0.72	14872	-92.66	0.61	14953	-85.99	0.57	14731	-79.28	0.52
14922	-107.93	0.71	14686	-92.64	0.61	14805	-85.95	0.57	14972	-79.24	0.52
14871	-107.27	0.71	14606	-92.49	0.61	14701	-85.89	0.57	14864	-79.01	0.52
14858	-106.95	0.71	14738	-92.41	0.61	2352	-85.82	0.57	14802	-79.00	0.52
14966	-106.44	0.70	15006	-92.38	0.61	14946	-85.75	0.57	15427	-78.98	0.52
15031	-106.17	0.70	14759	-92.35	0.61	14662	-85.69	0.57	14954	-78.95	0.52
14607	-105.96	0.70	14654	-92.12	0.61	14897	-85.58	0.57	15028	-78.94	0.52
14855	-105.94	0.70	14791	-92.12	0.61	14749	-85.50	0.57	14984	-78.93	0.52
14771	-105.29	0.70	14740	-91.99	0.61	14625	-85.45	0.57	15225	-78.81	0.52
14965	-104.86	0.69	14765	-91.91	0.61	14879	-85.42	0.57	14976	-78.73	0.52
14826	-104.77	0.69	14708	-91.87	0.61	14806	-85.36	0.56	15004	-78.51	0.52

14816	-104.34	0.69	14716	-91.82	0.61	15008	-85.35	0.56	14627	-78.50	0.52
14835	-104.05	0.69	14601	-91.74	0.61	14970	-85.33	0.56	15216	-78.47	0.52
14847	-103.98	0.69	15005	-91.71	0.61	15298	-85.33	0.56	14646	-78.36	0.52
14679	-103.58	0.69	14895	-91.61	0.61	2250	-85.31	0.56	14786	-78.19	0.52
14921	-103.41	0.68	14689	-91.60	0.61	14989	-85.30	0.56	14659	-78.18	0.52
14715	-102.25	0.68	14682	-91.50	0.61	14743	-85.28	0.56	14732	-78.12	0.52
14964	-102.23	0.68	14603	-91.46	0.61	14677	-85.19	0.56	14598	-78.00	0.52
15018	-101.98	0.67	14722	-91.43	0.60	14640	-85.19	0.56	14885	-77.98	0.52
14781	-101.96	0.67	15012	-91.33	0.60	14839	-85.12	0.56	15030	-77.97	0.52
14641	-101.93	0.67	14952	-91.26	0.60	15242	-85.01	0.56	14978	-77.92	0.52
14812	-101.78	0.67	14841	-91.20	0.60	14971	-84.96	0.56	15468	-77.85	0.52
14833	-101.56	0.67	14888	-91.11	0.60	14758	-84.95	0.56	14842	-77.75	0.51
14886	-101.46	0.67	14692	-91.09	0.60	1859	-84.90	0.56	14652	-77.70	0.51
13985	-101.21	0.67	14725	-91.07	0.60	14891	-84.87	0.56	14914	-77.61	0.51
14787	-101.07	0.67	14684	-91.04	0.60	14719	-84.84	0.56	15395	-77.43	0.51
14834	-100.98	0.67	14793	-90.98	0.60	14936	-84.83	0.56	15324	-77.42	0.51
13972	-100.91	0.67	14703	-90.84	0.60	15461	-84.83	0.56	15372	-77.34	0.51
14757	-100.48	0.66	14995	-90.83	0.60	14030	-84.78	0.56	14818	-77.29	0.51
14797	-100.16	0.66	14792	-90.79	0.60	14822	-84.76	0.56	14742	-77.24	0.51
14931	-100.10	0.66	14688	-90.67	0.60	14824	-84.69	0.56	14958	-76.88	0.51
14899	-99.99	0.66	14602	-90.67	0.60	14825	-84.68	0.56	14580	-76.80	0.51
14745	-99.63	0.66	14711	-90.60	0.60	14723	-84.67	0.56	13941	-76.64	0.51
14814	-99.52	0.66	2364	-90.53	0.60	14982	-84.62	0.56	2343	-76.53	0.51
15013	-99.49	0.66	14884	-90.45	0.60	14755	-84.58	0.56	14584	-76.49	0.51
14800	-98.96	0.65	15238	-90.22	0.60	14773	-84.57	0.56	15227	-76.39	0.51
14997	-98.96	0.65	15399	-90.11	0.60	15022	-84.57	0.56	14777	-76.37	0.51
14696	-98.87	0.65	14798	-90.05	0.60	2251	-84.48	0.56	14991	-76.28	0.50
1985	-98.86	0.65	14709	-90.04	0.60	14657	-84.46	0.56	14915	-76.25	0.50
14832	-98.76	0.65	15161	-89.97	0.60	14776	-84.45	0.56	14676	-76.24	0.50
13984	-98.62	0.65	14785	-89.81	0.59	14690	-84.44	0.56	15412	-76.20	0.50
14906	-98.60	0.65	14670	-89.63	0.59	14909	-84.31	0.56	14979	-76.13	0.50
14911	-98.59	0.65	14710	-89.49	0.59	15024	-84.03	0.56	14987	-76.10	0.50
14656	-98.33	0.65	14961	-89.48	0.59	14581	-84.02	0.56	15309	-76.06	0.50
14649	-98.31	0.65	15021	-89.47	0.59	15388	-83.93	0.56	15171	-76.02	0.50
14720	-98.25	0.65	14935	-89.45	0.59	14837	-83.86	0.55	13938	-75.92	0.50
14673	-97.79	0.65	15059	-89.44	0.59	2302	-83.86	0.55	14592	-75.74	0.50
15050	-97.46	0.64	14896	-89.40	0.59	15305	-83.71	0.55	14651	-75.57	0.50
14655	-97.44	0.64	14728	-89.26	0.59	14775	-83.65	0.55	15471	-75.53	0.50
14579	-97.41	0.64	14892	-89.26	0.59	13937	-83.63	0.55	14795	-75.22	0.50
14697	-97.35	0.64	14843	-89.24	0.59	15080	-83.59	0.55	14763	-75.13	0.50
15016	-97.27	0.64	14780	-89.24	0.59	14950	-83.34	0.55	14974	-74.90	0.50

Tabela 21. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo N-miristoiltransferase (PDB: 4CGL) de *L. major*.

N-miristoiltransferase: 496 compostos
Energia do ligante: -140.08 KJ/mol

ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s	ID	E	p_s
14982	-140.18	1.00	14690	-89.47	0.64	15307	-78.07	0.56	14910	-73.11	0.52
15235	-134.33	0.96	15305	-89.25	0.64	15095	-78.07	0.56	14864	-73.10	0.52
15260	-131.95	0.94	14984	-89.24	0.64	15221	-77.97	0.56	15229	-73.10	0.52
15247	-131.75	0.94	14650	-89.11	0.64	14859	-77.96	0.56	14888	-73.06	0.52
14939	-129.79	0.93	14726	-89.05	0.64	14681	-77.93	0.56	14946	-73.02	0.52
14933	-127.55	0.91	15472	-89.03	0.64	15021	-77.91	0.56	14686	-73.02	0.52
14988	-126.24	0.90	13973	-88.90	0.63	14741	-77.86	0.56	14829	-73.00	0.52
15078	-125.47	0.90	15161	-88.59	0.63	15003	-77.82	0.56	15471	-72.96	0.52
15344	-125.31	0.89	14736	-88.47	0.63	14807	-77.81	0.56	15038	-72.94	0.52
15445	-120.59	0.86	15179	-88.46	0.63	15425	-77.77	0.55	15128	-72.88	0.52
14995	-119.67	0.85	15001	-88.45	0.63	15120	-77.55	0.55	14830	-72.86	0.52
14996	-119.27	0.85	15303	-88.44	0.63	15037	-77.50	0.55	15029	-72.84	0.52
2300	-118.63	0.85	15427	-88.43	0.63	14712	-77.43	0.55	14929	-72.82	0.52
15180	-118.51	0.85	15124	-88.43	0.63	14841	-77.27	0.55	14808	-72.79	0.52
14983	-117.63	0.84	15187	-88.14	0.63	15225	-77.26	0.55	15002	-72.73	0.52
15201	-117.30	0.84	14722	-88.12	0.63	15008	-77.24	0.55	14967	-72.72	0.52
14994	-116.07	0.83	15415	-88.03	0.63	15020	-77.21	0.55	15228	-72.62	0.52
15519	-115.91	0.83	15402	-87.89	0.63	14804	-77.15	0.55	15007	-72.61	0.52
15342	-115.59	0.82	14940	-87.87	0.63	15145	-77.13	0.55	14798	-72.56	0.52
15259	-115.53	0.82	15452	-87.82	0.63	15347	-77.06	0.55	14760	-72.55	0.52
15326	-114.89	0.82	14943	-87.69	0.63	14900	-76.91	0.55	14761	-72.48	0.52
15478	-113.87	0.81	15057	-87.67	0.63	15521	-76.73	0.55	15139	-72.42	0.52
15069	-113.61	0.81	15261	-87.33	0.62	14810	-76.70	0.55	15501	-72.41	0.52
15355	-112.98	0.81	15174	-87.31	0.62	14826	-76.56	0.55	15447	-72.40	0.52
15496	-112.61	0.80	15237	-86.86	0.62	15291	-76.46	0.55	15113	-72.38	0.52
14937	-112.59	0.80	14670	-86.59	0.62	14825	-76.45	0.55	15417	-72.36	0.52
14985	-111.61	0.80	14990	-86.56	0.62	14971	-76.44	0.55	15362	-72.34	0.52
14998	-111.44	0.80	14691	-86.49	0.62	15094	-76.43	0.55	14708	-72.29	0.52
15421	-111.13	0.79	15129	-86.39	0.62	15147	-76.43	0.55	15103	-72.29	0.52
15196	-110.99	0.79	14902	-86.27	0.62	14782	-76.41	0.55	15372	-72.25	0.52
15349	-110.83	0.79	15232	-86.16	0.61	15175	-76.37	0.54	14732	-72.21	0.52
15350	-110.40	0.79	15252	-86.04	0.61	15483	-76.31	0.54	14661	-72.19	0.52
15376	-110.40	0.79	15214	-85.69	0.61	15396	-76.29	0.54	14926	-72.15	0.51
15027	-109.98	0.78	15130	-85.62	0.61	14861	-76.26	0.54	14769	-72.11	0.51
14938	-109.90	0.78	15468	-85.55	0.61	14702	-76.24	0.54	14764	-72.09	0.51
2343	-109.72	0.78	15068	-85.32	0.61	14832	-76.21	0.54	14791	-72.08	0.51
14991	-109.15	0.78	15040	-85.20	0.61	15284	-76.14	0.54	14750	-72.02	0.51
14999	-109.07	0.78	14823	-85.19	0.61	14653	-76.11	0.54	15222	-72.00	0.51
15404	-108.65	0.78	15510	-85.09	0.61	15004	-76.07	0.54	14813	-72.00	0.51
15072	-108.28	0.77	15361	-84.78	0.60	14766	-76.00	0.54	15035	-71.99	0.51
14997	-107.75	0.77	14737	-84.63	0.60	14955	-75.96	0.54	15289	-71.99	0.51
15181	-107.54	0.77	14893	-84.63	0.60	14912	-75.93	0.54	15320	-71.96	0.51
15060	-107.16	0.76	14853	-84.54	0.60	14740	-75.90	0.54	2250	-71.85	0.51
15238	-107.02	0.76	15368	-84.54	0.60	15244	-75.89	0.54	15356	-71.85	0.51
15301	-106.81	0.76	15270	-84.27	0.60	14703	-75.81	0.54	15127	-71.74	0.51
14909	-106.61	0.76	14718	-84.25	0.60	15257	-75.80	0.54	14972	-71.73	0.51
15392	-106.20	0.76	15432	-84.15	0.60	14812	-75.78	0.54	15491	-71.71	0.51
15393	-106.16	0.76	15408	-83.78	0.60	14598	-75.75	0.54	14584	-71.71	0.51
14930	-105.75	0.75	2352	-83.43	0.60	15438	-75.74	0.54	15292	-71.66	0.51
15428	-105.61	0.75	15031	-83.29	0.59	15107	-75.74	0.54	15063	-71.64	0.51
15343	-105.24	0.75	15509	-83.15	0.59	14783	-75.70	0.54	14731	-71.58	0.51
15076	-105.22	0.75	15109	-83.02	0.59	2301	-75.66	0.54	15100	-71.57	0.51
15497	-105.17	0.75	15234	-82.93	0.59	15474	-75.58	0.54	14752	-71.54	0.51
15479	-104.96	0.75	15131	-82.89	0.59	14785	-75.56	0.54	13972	-71.54	0.51
15508	-104.29	0.74	15110	-82.68	0.59	14858	-75.53	0.54	15399	-71.53	0.51
14896	-104.06	0.74	15243	-82.49	0.59	15012	-75.53	0.54	15015	-71.52	0.51
15288	-103.55	0.74	15182	-82.41	0.59	15144	-75.48	0.54	15469	-71.50	0.51
15489	-103.17	0.74	15176	-82.34	0.59	14777	-75.46	0.54	2360	-71.50	0.51
14895	-102.76	0.73	15323	-82.31	0.59	15200	-75.43	0.54	14688	-71.48	0.51
15414	-102.36	0.73	15271	-82.16	0.59	15482	-75.42	0.54	15217	-71.43	0.51
14958	-102.11	0.73	15434	-82.16	0.59	14833	-75.41	0.54	15481	-71.34	0.51
14919	-102.03	0.73	15151	-82.15	0.59	14964	-75.39	0.54	14834	-71.30	0.51
15366	-101.98	0.73	15067	-82.15	0.59	15435	-75.23	0.54	14890	-71.26	0.51
15123	-101.90	0.73	14863	-82.09	0.59	14842	-75.13	0.54	14579	-71.21	0.51
14974	-101.84	0.73	15360	-82.04	0.59	14973	-75.12	0.54	14660	-71.20	0.51
15117	-101.35	0.72	14975	-82.04	0.59	14574	-75.07	0.54	14965	-71.20	0.51

15218	-100.96	0.72	14609	-82.01	0.59	14862	-75.01	0.54	14746	-71.18	0.51
15268	-100.85	0.72	14905	-81.78	0.58	14713	-75.01	0.54	14675	-71.16	0.51
15423	-100.58	0.72	14911	-81.64	0.58	15405	-74.99	0.53	14796	-71.10	0.51
15456	-100.50	0.72	15488	-81.59	0.58	2313	-74.99	0.53	15134	-71.06	0.51
15420	-100.35	0.72	15437	-81.48	0.58	15485	-74.92	0.53	14989	-71.06	0.51
15403	-99.97	0.71	14819	-81.44	0.58	15346	-74.91	0.53	14799	-70.99	0.51
15412	-99.88	0.71	15440	-81.40	0.58	14714	-74.81	0.53	14699	-70.97	0.51
15484	-99.74	0.71	14952	-81.33	0.58	14977	-74.80	0.53	15227	-70.97	0.51
15506	-99.35	0.71	15306	-81.32	0.58	15000	-74.79	0.53	14739	-70.96	0.51
15194	-99.21	0.71	14934	-81.26	0.58	13974	-74.78	0.53	15019	-70.95	0.51
15032	-99.02	0.71	15467	-81.24	0.58	15177	-74.77	0.53	14878	-70.88	0.51
15058	-98.92	0.71	15242	-81.20	0.58	14801	-74.76	0.53	14747	-70.85	0.51
15108	-98.76	0.70	15119	-81.14	0.58	13942	-74.73	0.53	14851	-70.79	0.50
14932	-98.63	0.70	14928	-81.09	0.58	14803	-74.68	0.53	15233	-70.75	0.50
15104	-98.63	0.70	14649	-81.08	0.58	15494	-74.64	0.53	14775	-70.74	0.50
15460	-98.46	0.70	1985	-81.03	0.58	14993	-74.55	0.53	14880	-70.73	0.50
15178	-98.44	0.70	15136	-80.47	0.57	15150	-74.55	0.53	15220	-70.73	0.50
15363	-98.41	0.70	15324	-80.40	0.57	14802	-74.49	0.53	14697	-70.68	0.50
15381	-98.27	0.70	14692	-80.23	0.57	14986	-74.42	0.53	14827	-70.67	0.50
15115	-97.65	0.70	13975	-80.20	0.57	15443	-74.39	0.53	15163	-70.66	0.50
15267	-97.34	0.69	15359	-80.16	0.57	14773	-74.39	0.53	14742	-70.66	0.50
15455	-96.93	0.69	15409	-80.00	0.57	15272	-74.34	0.53	14903	-70.62	0.50
15066	-96.66	0.69	15226	-79.99	0.57	14811	-74.31	0.53	15400	-70.59	0.50
15264	-96.55	0.69	14922	-79.97	0.57	14960	-74.26	0.53	15418	-70.54	0.50
15354	-96.49	0.69	15357	-79.77	0.57	14655	-74.25	0.53	15125	-70.53	0.50
15041	-96.45	0.69	15126	-79.68	0.57	14755	-74.13	0.53	14658	-70.51	0.50
15154	-96.39	0.69	14821	-79.63	0.57	15433	-74.11	0.53	15167	-70.33	0.50
15498	-96.29	0.69	2251	-79.63	0.57	15441	-74.08	0.53	14966	-70.32	0.50
15302	-96.29	0.69	14749	-79.49	0.57	2342	-74.06	0.53	14576	-70.31	0.50
15345	-96.28	0.69	15377	-79.45	0.57	14824	-74.03	0.53	14816	-70.29	0.50
14716	-96.02	0.68	14860	-79.44	0.57	14693	-74.02	0.53	14963	-70.21	0.50
15391	-95.53	0.68	14794	-79.44	0.57	15009	-73.98	0.53	14738	-70.20	0.50
15334	-95.35	0.68	15321	-79.43	0.57	15216	-73.95	0.53	14838	-70.17	0.50
15166	-95.11	0.68	15283	-79.43	0.57	15022	-73.88	0.53	14924	-70.14	0.50
15401	-95.00	0.68	15054	-79.32	0.57	15096	-73.78	0.53	14814	-70.12	0.50
15156	-94.96	0.68	15236	-79.17	0.56	14797	-73.76	0.53	14846	-70.10	0.50
15061	-94.85	0.68	15380	-79.16	0.56	15137	-73.75	0.53	15493	-70.02	0.50
15285	-94.73	0.68	15316	-79.03	0.56	14779	-73.74	0.53	14787	-70.00	0.50
15199	-94.58	0.67	15118	-79.00	0.56	2249	-73.72	0.53	14805	-69.98	0.50
15353	-94.50	0.67	14925	-78.93	0.56	14770	-73.66	0.53	15500	-69.98	0.50
15378	-94.23	0.67	14780	-78.85	0.56	15071	-73.65	0.53	14759	-69.94	0.50
15453	-93.91	0.67	14710	-78.85	0.56	14800	-73.60	0.53	15406	-69.92	0.50
15322	-93.86	0.67	15379	-78.74	0.56	14031	-73.58	0.52	15219	-69.79	0.50
14915	-93.52	0.67	15449	-78.72	0.56	14781	-73.57	0.52	14942	-69.78	0.50
15191	-93.40	0.67	15168	-78.68	0.56	14727	-73.56	0.52	14592	-69.77	0.50
14836	-92.56	0.66	15042	-78.66	0.56	15121	-73.56	0.52	14806	-69.75	0.50
15198	-91.81	0.65	15231	-78.62	0.56	14786	-73.54	0.52	14578	-69.73	0.50
15036	-91.65	0.65	14728	-78.52	0.56	14822	-73.53	0.52	14748	-69.72	0.50
14724	-91.59	0.65	14778	-78.46	0.56	14707	-73.42	0.52	15132	-69.68	0.50
15026	-91.39	0.65	14734	-78.45	0.56	14831	-73.40	0.52	14835	-69.67	0.50
14978	-91.21	0.65	15212	-78.39	0.56	15013	-73.38	0.52	15329	-69.64	0.50
15286	-90.72	0.65	14758	-78.37	0.56	15490	-73.32	0.52	14891	-69.60	0.50
15241	-90.39	0.64	15358	-78.35	0.56	14772	-73.31	0.52	15273	-69.60	0.50
15160	-90.37	0.64	15033	-78.35	0.56	14680	-73.25	0.52	15444	-69.53	0.50
15263	-90.27	0.64	15287	-78.21	0.56	14723	-73.16	0.52	15313	-69.53	0.50
15059	-90.15	0.64	15135	-78.19	0.56	14951	-73.15	0.52	15486	-69.51	0.50
14947	-90.01	0.64	15504	-78.13	0.56	13984	-73.14	0.52	15370	-69.50	0.50
15080	-89.73	0.64	14776	-78.13	0.56	13992	-73.13	0.52	15308	-69.45	0.50

Tabela 22. ID dos flavonoides classificados como ativos (p_s) através da triagem virtual baseada na estrutura do receptor, para a enzima alvo Farnesil difosfato sintase (PDB: 4JZX) de *L. major*.

Farnesil difosfato sintase: 251 compostos
Energia do ligante: -88.32 KJ/mol

ID	E	p _s	ID	E	p _s	ID	E	p _s	ID	E	p _s
14930	-141.03	1.00	15363	-103.83	0.74	15430	-89.51	0.63	15409	-78.01	0.55
15181	-138.34	0.98	15237	-102.86	0.73	15052	-89.49	0.63	15000	-77.85	0.55
14938	-137.41	0.97	15486	-102.79	0.73	15028	-89.47	0.63	14684	-77.51	0.55
14983	-133.97	0.95	15334	-102.40	0.73	15101	-89.25	0.63	15292	-77.44	0.55
14929	-133.74	0.95	15479	-101.73	0.72	15393	-89.08	0.63	1859	-77.29	0.55
14995	-133.40	0.95	14939	-101.55	0.72	15212	-88.99	0.63	14758	-77.14	0.55
15476	-133.06	0.94	14973	-101.41	0.72	15123	-88.72	0.63	15040	-77.06	0.55
15069	-131.21	0.93	14836	-101.34	0.72	14680	-88.48	0.63	14777	-77.03	0.55
15423	-128.46	0.91	15253	-101.24	0.72	15035	-88.32	0.63	15092	-76.84	0.54
14994	-127.37	0.90	15105	-101.23	0.72	15198	-88.31	0.63	14640	-76.75	0.54
15059	-126.97	0.90	15456	-101.06	0.72	15067	-88.28	0.63	15442	-76.58	0.54
14928	-126.02	0.89	15283	-100.94	0.72	14986	-87.75	0.62	15090	-76.55	0.54
15247	-126.01	0.89	15108	-100.89	0.72	14737	-87.61	0.62	15187	-76.21	0.54
15060	-126.00	0.89	14721	-100.61	0.71	15322	-87.20	0.62	14798	-76.12	0.54
14982	-125.65	0.89	14720	-100.55	0.71	14692	-87.04	0.62	14953	-76.06	0.54
15376	-125.53	0.89	14997	-99.94	0.71	15366	-86.95	0.62	15407	-75.85	0.54
14940	-125.52	0.89	15122	-99.74	0.71	15440	-86.70	0.61	15036	-75.74	0.54
15301	-125.24	0.89	15268	-99.29	0.70	14910	-86.70	0.61	15273	-75.71	0.54
14996	-123.72	0.88	15159	-99.24	0.70	15478	-85.66	0.61	14712	-75.61	0.54
15466	-122.84	0.87	15326	-99.11	0.70	15091	-85.10	0.60	14642	-75.57	0.54
15372	-122.58	0.87	15454	-98.61	0.70	14909	-85.07	0.60	14663	-75.52	0.54
15467	-122.35	0.87	15199	-98.10	0.70	14779	-84.87	0.60	14606	-75.40	0.53
15238	-122.28	0.87	15455	-97.91	0.69	14030	-84.79	0.60	14796	-75.37	0.53
15080	-122.24	0.87	15411	-97.88	0.69	15392	-84.77	0.60	15100	-75.30	0.53
15058	-121.75	0.86	15445	-97.80	0.69	15358	-84.65	0.60	15416	-75.11	0.53
15174	-121.19	0.86	15391	-97.77	0.69	15291	-84.63	0.60	14766	-74.90	0.53
15180	-121.00	0.86	15051	-97.49	0.69	15098	-84.47	0.60	14969	-74.86	0.53
15057	-120.75	0.86	15464	-96.91	0.69	15401	-84.43	0.60	2313	-74.78	0.53
15239	-119.98	0.85	15037	-96.84	0.69	15488	-84.24	0.60	14854	-74.75	0.53
15349	-119.80	0.85	15196	-96.72	0.69	15153	-83.73	0.59	14708	-74.72	0.53
15340	-119.53	0.85	15178	-96.62	0.69	14661	-82.98	0.59	14690	-74.66	0.53
14949	-117.81	0.84	14736	-96.31	0.68	15104	-82.23	0.58	15344	-74.60	0.53
15519	-117.72	0.83	15097	-96.24	0.68	14760	-82.03	0.58	14972	-74.51	0.53
15147	-117.64	0.83	15453	-95.98	0.68	14842	-82.01	0.58	14767	-74.51	0.53
15305	-117.18	0.83	14979	-95.83	0.68	15321	-81.96	0.58	15138	-74.20	0.53
14991	-114.83	0.81	14839	-95.44	0.68	14696	-81.96	0.58	2343	-74.18	0.53
15118	-114.76	0.81	15235	-95.17	0.67	14783	-81.92	0.58	15113	-74.05	0.53
14974	-114.35	0.81	15417	-95.14	0.67	14598	-81.85	0.58	15324	-73.92	0.52
15403	-114.13	0.81	15408	-95.09	0.67	15099	-81.66	0.58	15271	-73.25	0.52
15521	-112.65	0.80	14976	-95.09	0.67	15260	-81.37	0.58	15022	-73.25	0.52
15107	-112.48	0.80	15124	-95.07	0.67	14648	-81.37	0.58	15362	-72.81	0.52
15109	-112.00	0.79	15420	-94.97	0.67	14660	-81.36	0.58	14834	-72.73	0.52
15068	-111.62	0.79	15310	-94.61	0.67	15312	-81.33	0.58	14578	-72.46	0.51
15079	-111.22	0.79	15325	-93.77	0.66	14781	-81.17	0.58	2249	-72.42	0.51
14937	-111.16	0.79	14649	-93.66	0.66	15357	-81.08	0.57	15506	-72.38	0.51
15402	-110.78	0.79	15413	-93.38	0.66	14970	-80.84	0.57	14658	-72.13	0.51
14985	-110.58	0.78	15026	-93.32	0.66	14999	-80.79	0.57	15013	-72.02	0.51
14688	-109.59	0.78	15074	-93.32	0.66	15170	-80.63	0.57	15328	-71.86	0.51
15419	-109.20	0.77	15072	-93.17	0.66	14778	-80.08	0.57	14710	-71.80	0.51
15054	-108.90	0.77	15303	-93.12	0.66	15264	-80.08	0.57	14990	-71.50	0.51
15288	-108.49	0.77	15025	-92.95	0.66	15024	-80.04	0.57	14776	-71.47	0.51
15300	-107.54	0.76	15250	-92.84	0.66	13992	-79.88	0.57	15421	-71.30	0.51
15498	-107.11	0.76	15150	-92.78	0.66	14730	-79.86	0.57	15495	-71.27	0.51
14711	-106.79	0.76	15289	-92.72	0.66	15194	-79.79	0.57	14626	-71.16	0.50
15053	-106.70	0.76	14691	-92.18	0.65	14989	-79.32	0.56	15262	-71.09	0.50
15410	-106.53	0.76	15102	-91.59	0.65	15005	-79.15	0.56	14793	-71.05	0.50
15167	-106.43	0.75	15382	-91.13	0.65	14780	-79.13	0.56	14650	-70.77	0.50
15367	-106.31	0.75	15507	-91.05	0.65	14651	-79.10	0.56	14932	-70.75	0.50
14992	-106.31	0.75	15232	-90.76	0.64	14971	-78.65	0.56	14633	-70.69	0.50
14958	-106.12	0.75	15306	-90.36	0.64	15316	-78.61	0.56	14703	-70.55	0.50
14681	-105.48	0.75	14861	-89.68	0.64	14841	-78.21	0.55	15149	-70.50	0.50
15287	-104.10	0.74	15042	-89.56	0.64	14646	-78.09	0.55	14614	-70.26	0.50
15317	-104.05	0.74									

Tabela 23. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima Arginase, para promastigotas de *L. amazonensis*.

ID	p	ps	p_c
15496	0.43	1.00	0.72
15315	0.39	0.76	0.58
15162	0.39	0.72	0.55

Tabela 24. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 2WUU, para amastigotas de *L. donovani*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
15502	0.81	0.81	0.81	15305	0.53	0.68	0.61	14695	0.55	0.55	0.55
14976	0.61	1.00	0.81	15334	0.51	0.70	0.61	14990	0.48	0.61	0.55
15355	0.75	0.80	0.78	15130	0.47	0.74	0.61	15150	0.48	0.61	0.54
15201	0.59	0.95	0.77	14981	0.53	0.68	0.61	14903	0.55	0.54	0.54
15260	0.59	0.95	0.77	15416	0.46	0.75	0.60	15445	0.48	0.61	0.54
15467	0.53	0.99	0.76	15398	0.47	0.73	0.60	15411	0.40	0.69	0.54
14937	0.52	1.00	0.76	15390	0.47	0.74	0.60	15051	0.53	0.55	0.54
15428	0.58	0.93	0.76	14988	0.63	0.58	0.60	15196	0.56	0.52	0.54
14978	0.56	0.95	0.76	14989	0.54	0.67	0.60	14839	0.53	0.55	0.54
15388	0.56	0.94	0.75	15372	0.47	0.74	0.60	14912	0.59	0.50	0.54
14987	0.61	0.88	0.75	15429	0.54	0.66	0.60	14909	0.48	0.60	0.54
15353	0.68	0.80	0.74	15379	0.45	0.75	0.60	14999	0.45	0.63	0.54
15258	0.53	0.94	0.74	15106	0.48	0.73	0.60	14998	0.46	0.62	0.54
14986	0.51	0.97	0.74	14691	0.60	0.60	0.60	15181	0.52	0.56	0.54
15071	0.55	0.91	0.73	15492	0.50	0.70	0.60	15256	0.52	0.56	0.54
14996	0.54	0.92	0.73	14826	0.65	0.55	0.60	15365	0.53	0.55	0.54
15476	0.54	0.92	0.73	15403	0.55	0.65	0.60	14904	0.49	0.59	0.54
15302	0.49	0.97	0.73	15168	0.49	0.71	0.60	15315	0.47	0.61	0.54
15248	0.59	0.87	0.73	15460	0.53	0.67	0.60	15060	0.50	0.57	0.54
15397	0.50	0.95	0.73	15104	0.49	0.71	0.60	15297	0.48	0.60	0.54
15191	0.50	0.95	0.73	15358	0.55	0.65	0.60	14803	0.61	0.46	0.54
15247	0.50	0.95	0.73	15064	0.53	0.66	0.60	15454	0.45	0.63	0.54
14681	0.68	0.77	0.72	15326	0.57	0.62	0.60	15241	0.61	0.46	0.54
15404	0.50	0.94	0.72	15319	0.45	0.74	0.60	15510	0.31	0.76	0.54
15420	0.50	0.94	0.72	15479	0.53	0.66	0.60	15424	0.44	0.63	0.54
15213	0.50	0.94	0.72	14688	0.45	0.74	0.60	14651	0.52	0.55	0.54
15194	0.61	0.82	0.71	15035	0.55	0.65	0.60	13937	0.53	0.54	0.54
15328	0.56	0.86	0.71	15367	0.55	0.64	0.60	14832	0.57	0.50	0.54
15197	0.54	0.87	0.71	15396	0.45	0.74	0.60	14935	0.44	0.63	0.54
15383	0.52	0.89	0.71	15103	0.46	0.73	0.60	15419	0.44	0.63	0.54
15413	0.52	0.89	0.71	15401	0.48	0.70	0.59	14825	0.57	0.50	0.53
15477	0.63	0.78	0.70	14911	0.55	0.64	0.59	15506	0.54	0.53	0.53
15412	0.50	0.90	0.70	15237	0.54	0.64	0.59	15399	0.54	0.52	0.53
14939	0.62	0.77	0.70	14892	0.53	0.66	0.59	15343	0.25	0.82	0.53
15285	0.78	0.61	0.69	15039	0.56	0.63	0.59	15279	0.49	0.58	0.53
2312	0.54	0.85	0.69	15170	0.48	0.71	0.59	15427	0.44	0.62	0.53
15259	0.44	0.94	0.69	14932	0.52	0.66	0.59	15139	0.51	0.56	0.53
15384	0.51	0.87	0.69	15392	0.51	0.67	0.59	14899	0.55	0.51	0.53
15186	0.54	0.84	0.69	14680	0.51	0.67	0.59	15117	0.45	0.61	0.53
15284	0.47	0.90	0.69	14902	0.51	0.67	0.59	14769	0.60	0.46	0.53
14993	0.45	0.92	0.69	15232	0.59	0.59	0.59	15042	0.55	0.51	0.53
14982	0.50	0.87	0.68	2129	0.50	0.67	0.59	15485	0.58	0.48	0.53
15070	0.55	0.81	0.68	15287	0.53	0.64	0.59	15028	0.46	0.60	0.53
15333	0.59	0.77	0.68	15317	0.53	0.65	0.59	14958	0.52	0.55	0.53
15421	0.50	0.86	0.68	15490	0.51	0.66	0.59	14650	0.52	0.54	0.53
15463	0.58	0.78	0.68	15311	0.45	0.72	0.59	14934	0.49	0.57	0.53
15183	0.55	0.81	0.68	14736	0.56	0.61	0.59	15111	0.53	0.53	0.53
14974	0.50	0.86	0.68	15124	0.51	0.66	0.59	15354	0.42	0.64	0.53
15216	0.45	0.89	0.67	15368	0.50	0.67	0.59	14964	0.63	0.44	0.53
15312	0.55	0.80	0.67	14893	0.52	0.65	0.59	14818	0.63	0.44	0.53
15149	0.56	0.79	0.67	15072	0.52	0.64	0.58	15126	0.57	0.49	0.53
15036	0.53	0.82	0.67	15402	0.50	0.66	0.58	15243	0.69	0.37	0.53
15257	0.54	0.80	0.67	15115	0.54	0.63	0.58	15299	0.48	0.58	0.53
15066	0.48	0.85	0.67	2343	0.48	0.68	0.58	14649	0.50	0.56	0.53
15165	0.52	0.81	0.66	15504	0.54	0.62	0.58	15323	0.64	0.42	0.53
14959	0.46	0.86	0.66	15050	0.39	0.78	0.58	15109	0.54	0.51	0.53
15112	0.47	0.85	0.66	15024	0.63	0.54	0.58	14913	0.54	0.51	0.53

15451	0.46	0.86	0.66	15369	0.47	0.70	0.58	15282	0.50	0.55	0.53
15217	0.46	0.86	0.66	15254	0.51	0.65	0.58	14847	0.52	0.53	0.53
15484	0.50	0.82	0.66	14930	0.52	0.64	0.58	15508	0.53	0.52	0.53
15074	0.54	0.77	0.66	15391	0.51	0.65	0.58	14738	0.57	0.48	0.53
15161	0.51	0.81	0.66	15461	0.50	0.65	0.58	14791	0.53	0.52	0.53
14985	0.51	0.80	0.66	15301	0.52	0.63	0.58	15177	0.59	0.47	0.53
15214	0.58	0.73	0.66	14929	0.51	0.65	0.58	15118	0.50	0.55	0.52
15089	0.50	0.81	0.65	15486	0.58	0.58	0.58	15166	0.45	0.59	0.52
15163	0.53	0.78	0.65	15414	0.46	0.70	0.58	15432	0.45	0.59	0.52
15357	0.54	0.77	0.65	15303	0.50	0.65	0.58	15065	0.50	0.54	0.52
15350	0.52	0.79	0.65	15426	0.47	0.68	0.58	14785	0.58	0.47	0.52
15114	0.47	0.82	0.65	15498	0.52	0.63	0.58	15080	0.52	0.52	0.52
15255	0.44	0.85	0.65	15497	0.53	0.63	0.58	15236	0.47	0.58	0.52
14977	0.54	0.75	0.65	15330	0.42	0.73	0.58	15509	0.30	0.74	0.52
15507	0.47	0.82	0.64	14905	0.49	0.66	0.58	15352	0.56	0.48	0.52
15332	0.41	0.88	0.64	15040	0.61	0.54	0.58	15512	0.53	0.50	0.52
15062	0.53	0.76	0.64	14821	0.63	0.52	0.57	15223	0.50	0.53	0.52
15156	0.56	0.73	0.64	15422	0.53	0.62	0.57	14786	0.53	0.51	0.52
15251	0.45	0.83	0.64	15233	0.44	0.70	0.57	15360	0.69	0.35	0.52
15162	0.52	0.76	0.64	15511	0.52	0.63	0.57	15224	0.53	0.51	0.52
15480	0.43	0.85	0.64	15296	0.49	0.66	0.57	15344	0.21	0.83	0.52
15261	0.55	0.73	0.64	14794	0.65	0.49	0.57	14960	0.57	0.46	0.52
14895	0.50	0.78	0.64	15449	0.65	0.49	0.57	15041	0.53	0.50	0.52
15325	0.54	0.73	0.64	15478	0.53	0.61	0.57	15037	0.45	0.59	0.52
15218	0.54	0.73	0.64	15503	0.36	0.78	0.57	15371	0.50	0.53	0.52
15466	0.59	0.68	0.64	15184	0.52	0.62	0.57	14711	0.49	0.54	0.52
15122	0.54	0.73	0.64	15341	0.47	0.67	0.57	15004	0.60	0.43	0.52
15153	0.51	0.76	0.64	15253	0.55	0.60	0.57	15345	0.55	0.48	0.52
14931	0.47	0.81	0.64	15400	0.50	0.64	0.57	14936	0.50	0.53	0.51
14995	0.51	0.76	0.63	14823	0.57	0.57	0.57	15462	0.47	0.55	0.51
14979	0.58	0.68	0.63	15105	0.50	0.64	0.57	14900	0.53	0.49	0.51
15389	0.45	0.82	0.63	15252	0.44	0.69	0.57	2342	0.55	0.47	0.51
15187	0.53	0.73	0.63	15387	0.45	0.68	0.57	15465	0.54	0.48	0.51
15348	0.45	0.82	0.63	15108	0.52	0.61	0.57	15322	0.50	0.53	0.51
15378	0.49	0.77	0.63	15075	0.50	0.64	0.57	14598	0.47	0.55	0.51
15160	0.53	0.74	0.63	15185	0.50	0.63	0.57	14917	0.49	0.53	0.51
15234	0.56	0.70	0.63	15380	0.50	0.63	0.57	14653	0.44	0.58	0.51
15235	0.47	0.79	0.63	15329	0.59	0.54	0.57	15307	0.54	0.48	0.51
15267	0.41	0.86	0.63	15386	0.47	0.66	0.57	15017	0.55	0.47	0.51
15376	0.50	0.76	0.63	15179	0.51	0.62	0.57	14638	0.44	0.59	0.51
15405	0.48	0.78	0.63	15298	0.47	0.66	0.57	14908	0.52	0.50	0.51
2300	0.49	0.76	0.63	14715	0.57	0.56	0.57	15281	0.55	0.47	0.51
15286	0.47	0.79	0.63	14975	0.49	0.64	0.57	15157	0.47	0.55	0.51
15418	0.40	0.86	0.63	15135	0.66	0.46	0.56	15363	0.44	0.57	0.51
15468	0.55	0.71	0.63	15167	0.48	0.64	0.56	15294	0.47	0.55	0.51
14997	0.46	0.79	0.63	15067	0.56	0.56	0.56	15381	0.50	0.51	0.51
15154	0.53	0.72	0.63	14910	0.50	0.63	0.56	15026	0.39	0.63	0.51
15182	0.55	0.70	0.63	14869	0.63	0.49	0.56	14654	0.64	0.38	0.51
14994	0.46	0.78	0.62	15268	0.48	0.64	0.56	14861	0.60	0.42	0.51
14933	0.50	0.74	0.62	15195	0.49	0.63	0.56	15488	0.50	0.52	0.51
14933	0.50	0.74	0.62	14684	0.67	0.45	0.56	14799	0.56	0.45	0.51
15327	0.51	0.74	0.62	15174	0.50	0.62	0.56	14724	0.45	0.57	0.51
15129	0.55	0.70	0.62	14896	0.50	0.62	0.56	15293	0.46	0.55	0.51
15238	0.53	0.71	0.62	2353	0.50	0.62	0.56	14828	0.62	0.40	0.51
15496	0.45	0.79	0.62	14916	0.52	0.60	0.56	14749	0.55	0.46	0.51
15198	0.55	0.69	0.62	15027	0.44	0.68	0.56	15175	0.50	0.52	0.51
15304	0.51	0.73	0.62	15521	0.46	0.66	0.56	13974	0.61	0.41	0.51
15200	0.52	0.72	0.62	15127	0.62	0.50	0.56	14885	0.56	0.46	0.51
15464	0.55	0.70	0.62	14919	0.51	0.61	0.56	14851	0.53	0.48	0.50
15199	0.53	0.72	0.62	15146	0.54	0.57	0.56	14693	0.44	0.56	0.50
15519	0.59	0.65	0.62	14829	0.62	0.49	0.56	15239	0.53	0.47	0.50
15366	0.52	0.72	0.62	15063	0.47	0.64	0.56	15431	0.45	0.56	0.50
15078	0.52	0.73	0.62	15123	0.54	0.57	0.56	14965	0.59	0.41	0.50
15032	0.50	0.74	0.62	14984	0.50	0.62	0.56	14860	0.69	0.32	0.50
14924	0.43	0.81	0.62	15290	0.45	0.66	0.56	15487	0.56	0.44	0.50
14690	0.56	0.67	0.62	14906	0.50	0.62	0.56	14928	0.54	0.46	0.50
15375	0.46	0.77	0.62	15061	0.53	0.58	0.56	14830	0.55	0.45	0.50
15382	0.43	0.80	0.62	14940	0.47	0.64	0.56	15010	0.60	0.40	0.50
15288	0.48	0.74	0.61	14807	0.63	0.48	0.55	15364	0.53	0.47	0.50
14949	0.53	0.70	0.61	15240	0.52	0.59	0.55	14801	0.56	0.44	0.50
15250	0.42	0.81	0.61	15489	0.50	0.60	0.55	14859	0.61	0.39	0.50
15425	0.46	0.77	0.61	15107	0.54	0.56	0.55	15057	0.52	0.48	0.50
15246	0.54	0.69	0.61	15148	0.49	0.61	0.55	15340	0.49	0.50	0.50
14938	0.51	0.72	0.61	15231	0.59	0.51	0.55	15077	0.56	0.43	0.50
15393	0.51	0.72	0.61	14852	0.53	0.57	0.55	14714	0.53	0.46	0.50

14983	0.45	0.78	0.61	15020	0.58	0.52	0.55	15110	0.53	0.47	0.50
15409	0.49	0.73	0.61	14973	0.44	0.66	0.55	15318	0.43	0.57	0.50
15265	0.46	0.76	0.61	15283	0.48	0.61	0.55	14824	0.55	0.44	0.50
2352	0.53	0.69	0.61	15417	0.39	0.70	0.55	14943	0.48	0.51	0.50
14864	0.66	0.56	0.61	14827	0.65	0.45	0.55	14031	0.56	0.44	0.50
15306	0.52	0.70	0.61	14920	0.60	0.49	0.55	14833	0.55	0.44	0.50
15079	0.52	0.70	0.61	14685	0.57	0.52	0.55	14675	0.59	0.40	0.50
15076	0.52	0.70	0.61	14831	0.57	0.52	0.55	14737	0.44	0.55	0.50

Tabela 25. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 2WUU, para promastigotas de *L. donovani*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14976	0.56	1.00	0.78	14623	0.84	0.35	0.59	15496	0.30	0.79	0.54
14986	0.55	0.97	0.76	14823	0.62	0.57	0.59	15325	0.35	0.73	0.54
15032	0.77	0.74	0.75	14756	0.79	0.39	0.59	15154	0.37	0.72	0.54
14978	0.53	0.95	0.74	14826	0.63	0.55	0.59	14821	0.56	0.52	0.54
14937	0.42	1.00	0.71	15161	0.38	0.81	0.59	15122	0.35	0.73	0.54
14987	0.52	0.88	0.70	15519	0.54	0.65	0.59	14590	0.72	0.36	0.54
14741	0.87	0.53	0.70	15165	0.38	0.81	0.59	15005	0.63	0.45	0.54
14690	0.73	0.67	0.70	15418	0.33	0.86	0.59	15269	0.71	0.37	0.54
15302	0.43	0.97	0.70	14731	0.70	0.48	0.59	14648	0.73	0.35	0.54
15260	0.44	0.95	0.69	14777	0.78	0.40	0.59	14793	0.66	0.42	0.54
14804	0.94	0.44	0.69	15128	0.88	0.30	0.59	15218	0.35	0.73	0.54
15066	0.51	0.85	0.68	15320	0.75	0.43	0.59	15464	0.38	0.70	0.54
14680	0.70	0.67	0.68	15412	0.28	0.90	0.59	15390	0.34	0.74	0.54
15458	0.82	0.54	0.68	15439	0.76	0.42	0.59	15311	0.35	0.72	0.54
15247	0.41	0.95	0.68	15454	0.55	0.63	0.59	15334	0.38	0.70	0.54
14977	0.61	0.75	0.68	15341	0.51	0.67	0.59	14808	0.63	0.44	0.54
14996	0.43	0.92	0.68	15389	0.36	0.82	0.59	15199	0.36	0.72	0.54
15071	0.44	0.91	0.68	15036	0.36	0.82	0.59	15014	0.67	0.40	0.54
14846	0.81	0.54	0.67	15472	0.89	0.28	0.59	14578	0.76	0.32	0.54
15457	0.76	0.59	0.67	15284	0.28	0.90	0.59	15233	0.37	0.70	0.54
15138	0.88	0.47	0.67	15248	0.31	0.87	0.59	14953	0.62	0.45	0.54
14755	0.93	0.41	0.67	15271	0.69	0.49	0.59	15435	0.69	0.38	0.54
13992	0.85	0.49	0.67	15145	0.69	0.48	0.59	15091	0.55	0.52	0.54
15347	0.85	0.49	0.67	14925	0.71	0.47	0.59	15050	0.29	0.78	0.54
14822	0.86	0.48	0.67	14994	0.39	0.78	0.59	15103	0.34	0.73	0.54
15259	0.40	0.94	0.67	14811	0.72	0.45	0.59	14868	0.64	0.43	0.54
15420	0.40	0.94	0.67	15312	0.37	0.80	0.59	14737	0.52	0.55	0.53
14700	0.81	0.52	0.67	14734	0.66	0.51	0.59	15319	0.32	0.74	0.53
14942	0.77	0.56	0.67	14864	0.61	0.56	0.59	15429	0.41	0.66	0.53
14839	0.79	0.55	0.67	14997	0.38	0.79	0.59	15344	0.24	0.83	0.53
15094	0.84	0.49	0.67	14598	0.62	0.55	0.59	15358	0.42	0.65	0.53
14718	0.77	0.56	0.67	14761	0.66	0.51	0.59	15492	0.36	0.70	0.53
14961	0.91	0.42	0.66	14895	0.40	0.78	0.59	14722	0.83	0.24	0.53
15021	0.82	0.50	0.66	15272	0.66	0.51	0.59	15013	0.60	0.46	0.53
14671	0.80	0.51	0.66	14924	0.37	0.81	0.59	15113	0.72	0.34	0.53
14880	0.80	0.51	0.66	15001	0.77	0.40	0.59	15035	0.42	0.65	0.53
15494	0.83	0.48	0.66	15200	0.44	0.72	0.58	14717	0.56	0.51	0.53
14944	0.86	0.45	0.66	14954	0.71	0.46	0.58	15263	0.63	0.43	0.53
14795	0.83	0.48	0.66	14922	0.78	0.39	0.58	15481	0.62	0.44	0.53
15258	0.37	0.94	0.65	14721	0.79	0.38	0.58	15301	0.43	0.63	0.53
14739	0.82	0.48	0.65	14902	0.50	0.67	0.58	15283	0.45	0.61	0.53
14771	0.80	0.51	0.65	15324	0.82	0.35	0.58	15304	0.33	0.73	0.53
15491	0.84	0.46	0.65	15257	0.37	0.80	0.58	14728	0.57	0.49	0.53
15227	0.81	0.50	0.65	15350	0.38	0.79	0.58	15403	0.41	0.65	0.53
15442	0.81	0.50	0.65	15074	0.39	0.77	0.58	14817	0.67	0.39	0.53
15244	0.81	0.49	0.65	15186	0.32	0.84	0.58	15330	0.33	0.73	0.53
14707	0.80	0.51	0.65	15378	0.39	0.77	0.58	15105	0.42	0.64	0.53
15467	0.31	0.99	0.65	14757	0.74	0.42	0.58	15509	0.32	0.74	0.53
15404	0.37	0.94	0.65	14670	0.78	0.38	0.58	14938	0.34	0.72	0.53
14812	0.82	0.48	0.65	14641	0.74	0.42	0.58	14660	0.58	0.48	0.53
15456	0.67	0.63	0.65	14807	0.68	0.48	0.58	15497	0.43	0.63	0.53
15139	0.74	0.56	0.65	14829	0.67	0.49	0.58	15306	0.35	0.70	0.53
15099	0.80	0.50	0.65	15288	0.41	0.74	0.58	15430	0.58	0.47	0.53
14694	0.78	0.52	0.65	15375	0.39	0.77	0.58	14814	0.67	0.38	0.53
15477	0.52	0.78	0.65	15407	0.70	0.45	0.58	15029	0.63	0.42	0.53
14724	0.73	0.57	0.65	15333	0.39	0.77	0.58	14659	0.70	0.35	0.53
14679	0.76	0.53	0.65	14988	0.58	0.58	0.58	15170	0.35	0.71	0.53
15453	0.61	0.68	0.65	15229	0.79	0.37	0.58	15108	0.44	0.61	0.53
14775	0.84	0.45	0.65	15149	0.37	0.79	0.58	14765	0.51	0.54	0.52
15100	0.84	0.45	0.65	15182	0.45	0.70	0.58	15004	0.62	0.43	0.52

13973	0.77	0.51	0.64	14720	0.58	0.57	0.58	14834	0.65	0.40	0.52
14776	0.83	0.46	0.64	15463	0.38	0.78	0.58	14867	0.70	0.35	0.52
14740	0.84	0.44	0.64	15372	0.41	0.74	0.58	15392	0.38	0.67	0.52
14725	0.74	0.55	0.64	15370	0.77	0.38	0.58	15252	0.36	0.69	0.52
15073	0.83	0.46	0.64	14854	0.70	0.45	0.58	14784	0.62	0.43	0.52
15176	0.79	0.50	0.64	15484	0.33	0.82	0.58	14738	0.57	0.48	0.52
14993	0.36	0.92	0.64	15361	0.70	0.45	0.58	15104	0.34	0.71	0.52
15353	0.49	0.80	0.64	15285	0.54	0.61	0.57	13937	0.50	0.54	0.52
14760	0.84	0.44	0.64	15136	0.76	0.39	0.57	15039	0.42	0.63	0.52
14982	0.41	0.87	0.64	14766	0.71	0.44	0.57	15132	0.61	0.44	0.52
15476	0.35	0.92	0.64	15160	0.41	0.74	0.57	14783	0.55	0.50	0.52
15133	0.81	0.47	0.64	14712	0.74	0.41	0.57	14686	0.57	0.48	0.52
15213	0.34	0.94	0.64	14772	0.62	0.53	0.57	14727	0.58	0.46	0.52
15201	0.32	0.95	0.64	14597	0.78	0.37	0.57	15354	0.40	0.64	0.52
14865	0.82	0.45	0.64	15226	0.74	0.41	0.57	14825	0.55	0.50	0.52
15502	0.47	0.81	0.64	14699	0.71	0.43	0.57	15321	0.61	0.43	0.52
14745	0.87	0.41	0.64	14967	0.73	0.41	0.57	15396	0.30	0.74	0.52
15397	0.33	0.95	0.64	15507	0.32	0.82	0.57	14966	0.60	0.44	0.52
14831	0.75	0.52	0.64	15473	0.85	0.29	0.57	15317	0.40	0.65	0.52
14638	0.69	0.59	0.64	14931	0.34	0.81	0.57	15119	0.70	0.34	0.52
14661	0.83	0.44	0.64	15356	0.85	0.29	0.57	15127	0.54	0.50	0.52
13972	0.81	0.46	0.64	15405	0.37	0.78	0.57	2301	0.64	0.40	0.52
15388	0.33	0.94	0.63	14838	0.70	0.44	0.57	15238	0.33	0.71	0.52
15475	0.84	0.42	0.63	14758	0.70	0.44	0.57	14866	0.76	0.28	0.52
15026	0.64	0.63	0.63	15198	0.45	0.69	0.57	15409	0.31	0.73	0.52
15191	0.32	0.95	0.63	15037	0.55	0.59	0.57	14851	0.55	0.48	0.52
14979	0.58	0.68	0.63	14802	0.69	0.44	0.57	15437	0.76	0.28	0.52
15291	0.81	0.46	0.63	15447	0.81	0.33	0.57	14981	0.36	0.68	0.52
15470	0.79	0.48	0.63	14752	0.86	0.28	0.57	15135	0.57	0.46	0.52
14703	0.80	0.47	0.63	15153	0.38	0.76	0.57	14576	0.71	0.32	0.52
14704	0.78	0.49	0.63	15237	0.49	0.64	0.57	14878	0.70	0.34	0.52
14786	0.75	0.51	0.63	14589	0.82	0.31	0.57	15290	0.38	0.66	0.52
14837	0.86	0.40	0.63	15438	0.66	0.47	0.57	15369	0.34	0.70	0.52
14604	0.87	0.40	0.63	15503	0.36	0.78	0.57	14893	0.38	0.65	0.52
15451	0.40	0.86	0.63	14732	0.58	0.55	0.57	14759	0.64	0.39	0.52
15033	0.78	0.48	0.63	15250	0.33	0.81	0.57	15234	0.33	0.70	0.52
14855	0.80	0.46	0.63	15012	0.69	0.44	0.57	15510	0.27	0.76	0.52
14883	0.77	0.49	0.63	14031	0.69	0.44	0.57	14862	0.77	0.26	0.52
14711	0.72	0.54	0.63	15327	0.39	0.74	0.57	15416	0.28	0.75	0.51
14702	0.89	0.37	0.63	14633	0.77	0.36	0.57	15249	0.57	0.46	0.51
15355	0.45	0.80	0.63	15398	0.40	0.73	0.57	14770	0.61	0.42	0.51
15101	0.68	0.58	0.63	14657	0.75	0.38	0.56	15521	0.37	0.66	0.51
15428	0.32	0.93	0.63	15141	0.79	0.34	0.56	14905	0.37	0.66	0.51
15474	0.82	0.44	0.63	15441	0.69	0.43	0.56	14658	0.63	0.40	0.51
15362	0.79	0.46	0.63	2300	0.37	0.76	0.56	15366	0.31	0.72	0.51
15245	0.74	0.52	0.63	15187	0.40	0.73	0.56	15246	0.34	0.69	0.51
14842	0.79	0.46	0.63	15130	0.39	0.74	0.56	15307	0.55	0.48	0.51
14926	0.77	0.48	0.63	14779	0.63	0.50	0.56	15292	0.60	0.43	0.51
15046	0.89	0.36	0.63	15357	0.36	0.77	0.56	15426	0.35	0.68	0.51
15175	0.73	0.52	0.62	15379	0.37	0.75	0.56	15479	0.37	0.66	0.51
15022	0.79	0.45	0.62	15020	0.60	0.52	0.56	14827	0.57	0.45	0.51
14780	0.73	0.51	0.62	15078	0.40	0.73	0.56	15402	0.36	0.66	0.51
15455	0.70	0.55	0.62	15195	0.49	0.63	0.56	15027	0.34	0.68	0.51
15070	0.43	0.81	0.62	15270	0.61	0.51	0.56	14801	0.58	0.44	0.51
14673	0.84	0.41	0.62	15466	0.45	0.68	0.56	14791	0.51	0.52	0.51
14778	0.80	0.44	0.62	15400	0.48	0.64	0.56	15115	0.39	0.63	0.51
15413	0.35	0.89	0.62	15183	0.31	0.81	0.56	14906	0.41	0.62	0.51
15346	0.77	0.47	0.62	14917	0.59	0.53	0.56	15003	0.74	0.28	0.51
15421	0.38	0.86	0.62	15235	0.33	0.79	0.56	14637	0.51	0.51	0.51
15332	0.36	0.88	0.62	15262	0.66	0.45	0.56	15359	0.65	0.37	0.51
14687	0.79	0.44	0.62	14706	0.66	0.46	0.56	14708	0.59	0.43	0.51
14748	0.78	0.45	0.62	15131	0.58	0.54	0.56	15124	0.36	0.66	0.51
15214	0.50	0.73	0.62	14030	0.60	0.52	0.56	14577	0.68	0.34	0.51
14719	0.78	0.45	0.61	15449	0.62	0.49	0.56	2343	0.33	0.68	0.51
14697	0.69	0.54	0.61	15434	0.81	0.31	0.56	15427	0.40	0.62	0.51
14891	0.82	0.41	0.61	14849	0.73	0.39	0.56	15443	0.52	0.49	0.51
14792	0.83	0.40	0.61	15241	0.65	0.46	0.56	14736	0.40	0.61	0.51
14888	0.79	0.44	0.61	15079	0.42	0.70	0.56	15063	0.37	0.64	0.51
14955	0.75	0.48	0.61	15168	0.41	0.71	0.56	15223	0.48	0.53	0.51
1859	0.78	0.45	0.61	14644	0.77	0.35	0.56	15010	0.62	0.40	0.51
15267	0.37	0.86	0.61	15156	0.39	0.73	0.56	15109	0.50	0.51	0.51
15255	0.37	0.85	0.61	15393	0.40	0.72	0.56	15460	0.34	0.67	0.51
14985	0.42	0.80	0.61	14932	0.45	0.66	0.56	14726	0.52	0.49	0.51
15140	0.76	0.47	0.61	15498	0.49	0.63	0.56	15386	0.35	0.66	0.51
15120	0.85	0.37	0.61	14833	0.67	0.44	0.56	2129	0.34	0.67	0.51

15090	0.75	0.47	0.61	15129	0.42	0.70	0.56	15485	0.53	0.48	0.51
14921	0.79	0.43	0.61	14972	0.60	0.51	0.56	15368	0.35	0.67	0.51
14989	0.55	0.67	0.61	14884	0.73	0.38	0.56	15387	0.33	0.68	0.51
14959	0.36	0.86	0.61	15240	0.52	0.59	0.56	15075	0.38	0.64	0.51
13942	0.72	0.50	0.61	15232	0.52	0.59	0.55	14642	0.68	0.33	0.51
2312	0.37	0.85	0.61	15274	0.79	0.32	0.55	15064	0.35	0.66	0.51
15194	0.40	0.82	0.61	15433	0.76	0.35	0.55	14916	0.41	0.60	0.51
15384	0.35	0.87	0.61	14970	0.65	0.45	0.55	15417	0.31	0.70	0.51
14681	0.45	0.77	0.61	15007	0.72	0.38	0.55	14929	0.36	0.65	0.51
15328	0.36	0.86	0.61	14949	0.41	0.70	0.55	15117	0.40	0.61	0.51
14710	0.77	0.44	0.61	15326	0.48	0.62	0.55	15303	0.35	0.65	0.50
15217	0.36	0.86	0.61	14933	0.36	0.74	0.55	14730	0.42	0.58	0.50
15383	0.32	0.89	0.61	15343	0.29	0.82	0.55	14819	0.63	0.38	0.50
2342	0.74	0.47	0.61	14753	0.68	0.42	0.55	15424	0.38	0.63	0.50
14743	0.78	0.44	0.61	14584	0.85	0.25	0.55	15150	0.40	0.61	0.50
2352	0.52	0.69	0.61	15228	0.86	0.25	0.55	2360	0.54	0.47	0.50
15222	0.81	0.40	0.61	15425	0.34	0.77	0.55	15471	0.57	0.44	0.50
15436	0.81	0.41	0.61	14669	0.67	0.43	0.55	14841	0.55	0.46	0.50
14747	0.75	0.46	0.61	15095	0.62	0.48	0.55	14910	0.37	0.63	0.50
14995	0.45	0.76	0.61	15401	0.39	0.70	0.55	14861	0.59	0.42	0.50
15102	0.62	0.59	0.60	15038	0.71	0.39	0.55	2249	0.58	0.42	0.50
14983	0.43	0.78	0.60	15134	0.68	0.42	0.55	14602	0.64	0.37	0.50
15112	0.36	0.85	0.60	14688	0.36	0.74	0.55	15061	0.42	0.58	0.50
14787	0.79	0.41	0.60	13985	0.69	0.40	0.55	15414	0.31	0.70	0.50
15313	0.79	0.42	0.60	15329	0.56	0.54	0.55	14971	0.57	0.44	0.50
14744	0.75	0.45	0.60	15376	0.34	0.76	0.55	14885	0.54	0.46	0.50
15216	0.31	0.89	0.60	15468	0.39	0.71	0.55	15179	0.38	0.62	0.50
15151	0.45	0.76	0.60	15062	0.34	0.76	0.55	15067	0.44	0.56	0.50
14662	0.75	0.45	0.60	15261	0.37	0.73	0.55	15298	0.34	0.66	0.50
14575	0.89	0.31	0.60	14890	0.78	0.32	0.55	14845	0.58	0.42	0.50
15163	0.42	0.78	0.60	15287	0.45	0.64	0.55	15093	0.62	0.38	0.50
14974	0.34	0.86	0.60	14696	0.60	0.49	0.55	15365	0.45	0.55	0.50
15480	0.35	0.85	0.60	14934	0.52	0.57	0.55	15489	0.40	0.60	0.50
14848	0.76	0.43	0.60	14973	0.44	0.66	0.55	15367	0.36	0.64	0.50
15316	0.70	0.49	0.60	14952	0.80	0.29	0.55	15264	0.66	0.33	0.50
15089	0.38	0.81	0.60	15465	0.62	0.48	0.55	15072	0.35	0.64	0.50
14840	0.79	0.41	0.60	15137	0.79	0.31	0.55	15308	0.58	0.42	0.50
15162	0.44	0.76	0.60	15167	0.45	0.64	0.55	15254	0.35	0.65	0.50
15382	0.39	0.80	0.60	15482	0.80	0.29	0.55	14774	0.62	0.38	0.50
14850	0.74	0.45	0.60	14709	0.71	0.39	0.55	15268	0.35	0.64	0.50
14810	0.68	0.52	0.60	15490	0.43	0.66	0.55	14622	0.61	0.38	0.50
14645	0.88	0.31	0.60	15076	0.39	0.70	0.54	14805	0.67	0.32	0.50
15114	0.37	0.82	0.60	15265	0.33	0.76	0.54	14663	0.52	0.47	0.50
15197	0.32	0.87	0.60	15391	0.44	0.65	0.54	14892	0.34	0.66	0.50
14579	0.94	0.25	0.59	14698	0.69	0.39	0.54	15236	0.42	0.58	0.50
14820	0.84	0.35	0.59	15450	0.79	0.30	0.54	14832	0.50	0.50	0.50
14939	0.42	0.77	0.59	15305	0.41	0.68	0.54	14919	0.39	0.61	0.50
15286	0.40	0.79	0.59	15106	0.36	0.73	0.54	14904	0.40	0.59	0.50
15251	0.36	0.83	0.59	14767	0.75	0.34	0.54	15323	0.57	0.42	0.50
15348	0.37	0.82	0.59	15097	0.56	0.53	0.54	15496	0.30	0.79	0.54

Tabela 26. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3EOV, para amastigotas de *L. donovani*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
15344	0.55	0.98	0.77	15352	0.68	0.53	0.61	15281	0.50	0.61	0.56
14982	0.50	1.00	0.75	15475	0.54	0.67	0.61	15264	0.46	0.65	0.56
14920	0.60	0.88	0.74	13941	0.51	0.71	0.61	14959	0.46	0.66	0.56
14681	0.68	0.78	0.73	15255	0.52	0.69	0.60	15359	0.69	0.43	0.56
15354	0.75	0.70	0.72	14725	0.42	0.79	0.60	15173	0.50	0.61	0.56
15284	0.78	0.67	0.72	15351	0.56	0.65	0.60	15349	0.52	0.60	0.56
15240	0.61	0.83	0.72	15461	0.47	0.73	0.60	15174	0.50	0.62	0.56
14985	0.51	0.91	0.71	14749	0.55	0.66	0.60	15396	0.50	0.61	0.56
15386	0.45	0.97	0.71	15193	0.61	0.60	0.60	15047	0.53	0.59	0.56
14994	0.51	0.91	0.71	15155	0.56	0.65	0.60	15137	0.47	0.64	0.56
14827	0.65	0.77	0.71	14981	0.53	0.67	0.60	15375	0.50	0.61	0.56
14826	0.65	0.76	0.71	14757	0.45	0.76	0.60	14724	0.45	0.66	0.56
15382	0.52	0.89	0.70	14769	0.60	0.60	0.60	14988	0.63	0.48	0.56
15063	0.53	0.85	0.69	15135	0.50	0.70	0.60	15310	0.45	0.66	0.56
15299	0.53	0.85	0.69	14953	0.50	0.71	0.60	15458	0.52	0.59	0.56
15134	0.66	0.72	0.69	15316	0.53	0.67	0.60	15311	0.55	0.57	0.56
15503	0.54	0.84	0.69	15181	0.55	0.65	0.60	15225	0.38	0.74	0.56
14864	0.66	0.72	0.69	15201	0.49	0.71	0.60	14799	0.56	0.55	0.56
15200	0.59	0.78	0.69	14993	0.46	0.74	0.60	15397	0.47	0.64	0.56
15357	0.55	0.83	0.69	13942	0.47	0.73	0.60	14958	0.52	0.60	0.56
15489	0.51	0.86	0.69	14772	0.46	0.74	0.60	14671	0.37	0.74	0.55
15185	0.54	0.84	0.69	15014	0.53	0.67	0.60	15385	0.47	0.64	0.55
15496	0.53	0.85	0.69	15125	0.57	0.63	0.60	15285	0.47	0.64	0.55
15123	0.51	0.87	0.69	15040	0.53	0.66	0.60	15065	0.48	0.63	0.55
15383	0.51	0.86	0.69	15110	0.53	0.66	0.60	14844	0.54	0.57	0.55
14899	0.55	0.82	0.68	14667	0.63	0.57	0.60	14977	0.54	0.56	0.55
15393	0.50	0.87	0.68	15036	0.45	0.75	0.60	15370	0.50	0.61	0.55
14829	0.62	0.75	0.68	15061	0.53	0.67	0.60	15094	0.41	0.69	0.55
15005	0.62	0.75	0.68	14919	0.51	0.69	0.60	14813	0.50	0.61	0.55
14715	0.57	0.80	0.68	15035	0.53	0.67	0.60	14865	0.34	0.76	0.55
14807	0.63	0.74	0.68	14870	0.50	0.70	0.60	14675	0.59	0.51	0.55
14794	0.65	0.71	0.68	14927	0.51	0.69	0.60	14734	0.35	0.75	0.55
13974	0.61	0.76	0.68	14793	0.51	0.69	0.60	14743	0.48	0.62	0.55
14974	0.50	0.87	0.68	14785	0.58	0.62	0.60	14841	0.51	0.59	0.55
15332	0.59	0.76	0.68	14987	0.61	0.59	0.60	14840	0.38	0.72	0.55
15363	0.53	0.83	0.68	14908	0.52	0.67	0.60	14768	0.45	0.65	0.55
15482	0.66	0.70	0.68	15104	0.50	0.69	0.60	15052	0.45	0.64	0.55
15176	0.59	0.77	0.68	14984	0.50	0.70	0.60	14845	0.48	0.61	0.55
14995	0.54	0.81	0.68	14880	0.45	0.74	0.60	14694	0.37	0.73	0.55
14869	0.63	0.72	0.68	15486	0.56	0.63	0.60	15241	0.59	0.50	0.55
15195	0.56	0.79	0.68	15050	0.53	0.66	0.60	15330	0.41	0.68	0.55
14979	0.58	0.77	0.68	15519	0.33	0.87	0.60	14966	0.44	0.66	0.55
14863	0.64	0.71	0.67	15448	0.65	0.54	0.60	14740	0.40	0.70	0.55
14951	0.60	0.75	0.67	14918	0.50	0.70	0.60	15488	0.50	0.59	0.55
15476	0.63	0.72	0.67	15175	0.45	0.74	0.60	15178	0.51	0.58	0.55
15380	0.50	0.84	0.67	15467	0.55	0.64	0.60	15425	0.47	0.62	0.55
15122	0.54	0.81	0.67	15462	0.58	0.61	0.60	15409	0.44	0.65	0.55
15325	0.57	0.77	0.67	14947	0.48	0.71	0.60	15355	0.27	0.82	0.55
15328	0.59	0.75	0.67	14598	0.47	0.72	0.60	15227	0.36	0.73	0.55
15497	0.52	0.82	0.67	14638	0.44	0.76	0.60	15431	0.45	0.64	0.55
14821	0.63	0.72	0.67	15477	0.53	0.65	0.59	13984	0.42	0.67	0.55
15182	0.55	0.80	0.67	15222	0.50	0.68	0.59	15292	0.46	0.63	0.55
15478	0.53	0.81	0.67	14728	0.41	0.77	0.59	15049	0.39	0.70	0.55
14976	0.61	0.72	0.67	15231	0.59	0.60	0.59	2353	0.50	0.59	0.55
15501	0.81	0.53	0.67	15297	0.47	0.71	0.59	14906	0.50	0.60	0.55
13937	0.53	0.80	0.67	14905	0.49	0.70	0.59	15149	0.48	0.61	0.55
14831	0.57	0.76	0.67	14871	0.48	0.71	0.59	14950	0.50	0.59	0.54
15366	0.55	0.78	0.67	15435	0.52	0.67	0.59	14692	0.42	0.67	0.54
14801	0.56	0.77	0.67	15378	0.45	0.73	0.59	15444	0.48	0.61	0.54
14823	0.57	0.75	0.66	14975	0.49	0.70	0.59	15419	0.50	0.59	0.54
14828	0.62	0.71	0.66	14676	0.63	0.56	0.59	14889	0.50	0.59	0.54
15402	0.55	0.78	0.66	15187	0.50	0.69	0.59	14902	0.51	0.57	0.54
14900	0.53	0.79	0.66	14591	0.59	0.60	0.59	14668	0.47	0.61	0.54
14695	0.55	0.78	0.66	15191	0.50	0.69	0.59	15219	0.51	0.58	0.54
14825	0.57	0.75	0.66	14903	0.55	0.64	0.59	14693	0.44	0.64	0.54
15468	0.49	0.83	0.66	14936	0.50	0.69	0.59	15424	0.46	0.62	0.54
14965	0.59	0.72	0.66	14930	0.52	0.67	0.59	14756	0.42	0.67	0.54
14691	0.60	0.71	0.66	14904	0.49	0.70	0.59	13975	0.55	0.53	0.54
14836	0.51	0.80	0.66	14941	0.45	0.74	0.59	14891	0.42	0.66	0.54
15427	0.58	0.73	0.66	15076	0.56	0.62	0.59	14931	0.47	0.62	0.54

15236	0.54	0.76	0.65	14868	0.47	0.71	0.59	13977	0.50	0.57	0.54
13936	0.57	0.73	0.65	15483	0.50	0.68	0.59	15265	0.41	0.67	0.54
14932	0.52	0.79	0.65	14795	0.44	0.74	0.59	15365	0.52	0.56	0.54
15247	0.59	0.72	0.65	14810	0.44	0.74	0.59	14879	0.56	0.52	0.54
15288	0.47	0.83	0.65	14688	0.45	0.73	0.59	15364	0.53	0.55	0.54
15059	0.50	0.80	0.65	15327	0.56	0.62	0.59	14750	0.40	0.68	0.54
15109	0.53	0.78	0.65	15481	0.54	0.65	0.59	15055	0.46	0.62	0.54
14803	0.61	0.69	0.65	14833	0.55	0.63	0.59	14650	0.52	0.56	0.54
14913	0.54	0.76	0.65	15324	0.54	0.64	0.59	15141	0.53	0.55	0.54
15184	0.50	0.80	0.65	15012	0.45	0.73	0.59	14660	0.39	0.68	0.54
14860	0.69	0.62	0.65	15245	0.54	0.64	0.59	15319	0.30	0.78	0.54
14861	0.60	0.70	0.65	14770	0.44	0.74	0.59	15267	0.48	0.59	0.54
14990	0.48	0.82	0.65	14960	0.57	0.61	0.59	14674	0.53	0.55	0.54
15464	0.54	0.75	0.65	14862	0.53	0.65	0.59	15152	0.51	0.56	0.54
15079	0.52	0.77	0.65	14892	0.53	0.65	0.59	15417	0.40	0.67	0.54
15139	0.52	0.78	0.65	14787	0.49	0.68	0.59	14739	0.44	0.63	0.54
14859	0.61	0.69	0.65	15218	0.53	0.65	0.59	14935	0.44	0.63	0.54
14849	0.56	0.74	0.65	15404	0.48	0.69	0.59	14666	0.45	0.62	0.54
15279	0.55	0.74	0.65	15443	0.41	0.77	0.59	15487	0.50	0.57	0.54
14933	0.50	0.79	0.65	13938	0.53	0.65	0.59	15080	0.48	0.59	0.53
14738	0.57	0.72	0.65	15171	0.55	0.63	0.59	15128	0.55	0.52	0.53
15107	0.52	0.77	0.65	15372	0.46	0.71	0.59	2342	0.55	0.52	0.53
14655	0.57	0.72	0.65	15398	0.54	0.63	0.59	15367	0.50	0.56	0.53
15117	0.50	0.79	0.64	2129	0.50	0.67	0.59	15459	0.53	0.54	0.53
15075	0.52	0.77	0.64	15498	0.49	0.68	0.59	15442	0.38	0.69	0.53
15037	0.42	0.86	0.64	14705	0.48	0.69	0.59	15377	0.49	0.57	0.53
15233	0.56	0.72	0.64	14786	0.53	0.64	0.59	14713	0.46	0.61	0.53
14684	0.67	0.61	0.64	15287	0.48	0.69	0.59	15067	0.55	0.52	0.53
15326	0.51	0.78	0.64	15411	0.50	0.68	0.59	14924	0.43	0.63	0.53
15421	0.53	0.75	0.64	15259	0.59	0.58	0.59	15095	0.34	0.73	0.53
15387	0.56	0.73	0.64	15445	0.34	0.84	0.59	15001	0.56	0.50	0.53
14893	0.52	0.76	0.64	15492	0.36	0.82	0.59	15250	0.45	0.61	0.53
14830	0.55	0.72	0.64	15329	0.42	0.75	0.59	15186	0.53	0.53	0.53
14852	0.53	0.75	0.64	15066	0.56	0.60	0.58	15004	0.50	0.56	0.53
15485	0.58	0.70	0.64	15054	0.50	0.67	0.58	15131	0.29	0.77	0.53
15465	0.59	0.68	0.64	14812	0.46	0.71	0.58	15243	0.47	0.59	0.53
15390	0.51	0.76	0.64	14762	0.48	0.69	0.58	15412	0.52	0.54	0.53
15017	0.53	0.74	0.64	15138	0.51	0.66	0.58	15474	0.32	0.74	0.53
14915	0.54	0.73	0.64	15073	0.54	0.62	0.58	15362	0.44	0.61	0.53
15300	0.52	0.75	0.64	14683	0.56	0.61	0.58	15166	0.48	0.57	0.53
15223	0.53	0.74	0.64	14853	0.63	0.54	0.58	15058	0.49	0.57	0.53
14907	0.51	0.76	0.64	14867	0.43	0.74	0.58	15289	0.45	0.60	0.53
14800	0.59	0.68	0.64	15147	0.49	0.68	0.58	14742	0.48	0.57	0.53
15422	0.51	0.76	0.64	15348	0.49	0.68	0.58	15153	0.53	0.52	0.53
15298	0.48	0.79	0.63	15313	0.48	0.68	0.58	15018	0.53	0.52	0.53
14949	0.53	0.74	0.63	15114	0.54	0.62	0.58	15262	0.33	0.72	0.53
14654	0.64	0.63	0.63	15019	0.58	0.59	0.58	15071	0.52	0.53	0.53
14885	0.56	0.71	0.63	14886	0.49	0.67	0.58	15002	0.56	0.50	0.53
15136	0.59	0.68	0.63	14911	0.55	0.61	0.58	15146	0.51	0.54	0.53
14943	0.48	0.78	0.63	15056	0.52	0.64	0.58	14819	0.47	0.59	0.53
14912	0.59	0.68	0.63	15301	0.49	0.67	0.58	14971	0.35	0.70	0.53
14983	0.45	0.82	0.63	14814	0.44	0.73	0.58	15439	0.42	0.63	0.53
15453	0.45	0.82	0.63	15306	0.54	0.62	0.58	15249	0.42	0.63	0.53
2343	0.48	0.78	0.63	15347	0.45	0.71	0.58	15006	0.45	0.59	0.52
15041	0.55	0.71	0.63	14998	0.45	0.71	0.58	15391	0.51	0.54	0.52
15358	0.60	0.66	0.63	14925	0.45	0.71	0.58	15410	0.40	0.65	0.52
14818	0.63	0.63	0.63	14797	0.59	0.57	0.58	14679	0.36	0.69	0.52
15038	0.56	0.70	0.63	14649	0.50	0.66	0.58	14721	0.28	0.76	0.52
15074	0.50	0.76	0.63	15331	0.41	0.75	0.58	2313	0.33	0.71	0.52
14791	0.53	0.72	0.63	15384	0.31	0.85	0.58	15333	0.51	0.53	0.52
15177	0.53	0.72	0.63	14887	0.52	0.63	0.58	14782	0.25	0.79	0.52
15126	0.62	0.64	0.63	15081	0.50	0.66	0.58	15120	0.48	0.56	0.52
15302	0.50	0.76	0.63	15343	0.21	0.95	0.58	14820	0.33	0.72	0.52
14996	0.46	0.80	0.63	15140	0.46	0.70	0.58	14760	0.33	0.71	0.52
15199	0.52	0.74	0.63	15317	0.43	0.73	0.58	15008	0.46	0.57	0.52
15235	0.47	0.79	0.63	15242	0.69	0.47	0.58	15353	0.42	0.62	0.52
15484	0.58	0.67	0.63	13972	0.41	0.74	0.58	14946	0.53	0.50	0.52
15053	0.55	0.71	0.63	14898	0.48	0.67	0.58	15121	0.54	0.50	0.52
15521	0.46	0.79	0.63	15408	0.49	0.66	0.58	14669	0.45	0.58	0.52
14832	0.57	0.68	0.63	15172	0.45	0.70	0.58	15010	0.44	0.59	0.52
14680	0.51	0.74	0.63	15157	0.54	0.61	0.58	15504	0.54	0.49	0.52
15511	0.53	0.72	0.63	15215	0.45	0.70	0.58	14696	0.26	0.77	0.52
15379	0.50	0.75	0.63	14973	0.44	0.71	0.58	15418	0.44	0.59	0.52
14824	0.55	0.70	0.63	15428	0.54	0.61	0.58	15179	0.50	0.53	0.52
14895	0.50	0.75	0.63	15015	0.51	0.64	0.58	15145	0.54	0.49	0.52

15258	0.44	0.81	0.62	15164	0.52	0.63	0.58	15282	0.48	0.55	0.52
15480	0.46	0.78	0.62	15423	0.44	0.71	0.58	14732	0.30	0.73	0.51
2301	0.49	0.75	0.62	15183	0.52	0.63	0.58	14745	0.33	0.70	0.51
15304	0.53	0.72	0.62	14653	0.44	0.71	0.58	14963	0.52	0.50	0.51
15154	0.48	0.76	0.62	15371	0.47	0.69	0.58	15108	0.54	0.49	0.51
14954	0.48	0.76	0.62	14661	0.42	0.72	0.57	14784	0.50	0.53	0.51
15229	0.59	0.66	0.62	15254	0.44	0.71	0.57	15064	0.50	0.53	0.51
15309	0.53	0.71	0.62	14884	0.49	0.66	0.57	14878	0.52	0.51	0.51
15016	0.55	0.69	0.62	13973	0.43	0.72	0.57	15070	0.55	0.47	0.51
15232	0.44	0.80	0.62	15111	0.47	0.68	0.57	14822	0.31	0.71	0.51
15194	0.49	0.75	0.62	14672	0.55	0.60	0.57	14811	0.53	0.49	0.51
15062	0.47	0.77	0.62	15237	0.53	0.62	0.57	15307	0.31	0.71	0.51
15039	0.61	0.63	0.62	14701	0.43	0.72	0.57	14848	0.40	0.63	0.51
14883	0.45	0.79	0.62	15238	0.53	0.61	0.57	14737	0.44	0.58	0.51
14690	0.56	0.68	0.62	2352	0.53	0.61	0.57	14741	0.34	0.69	0.51
15261	0.48	0.76	0.62	15400	0.48	0.66	0.57	15369	0.15	0.88	0.51
15401	0.50	0.73	0.62	14031	0.56	0.59	0.57	15112	0.41	0.62	0.51
15479	0.43	0.81	0.62	14678	0.55	0.59	0.57	15043	0.47	0.55	0.51
15027	0.46	0.78	0.62	14967	0.39	0.75	0.57	15350	0.47	0.55	0.51
15031	0.50	0.74	0.62	14992	0.45	0.69	0.57	15360	0.50	0.52	0.51
15499	0.59	0.65	0.62	14934	0.49	0.65	0.57	15314	0.47	0.55	0.51
14802	0.47	0.77	0.62	15340	0.47	0.67	0.57	14761	0.42	0.60	0.51
15103	0.49	0.75	0.62	15356	0.54	0.60	0.57	14805	0.39	0.62	0.51
14747	0.53	0.70	0.62	15078	0.52	0.62	0.57	15160	0.51	0.51	0.51
14896	0.50	0.73	0.62	14940	0.47	0.67	0.57	15161	0.52	0.50	0.51
14651	0.52	0.71	0.62	15246	0.50	0.63	0.57	13943	0.48	0.54	0.51
15156	0.47	0.76	0.62	15294	0.49	0.65	0.57	15510	0.52	0.49	0.51
15451	0.48	0.75	0.62	14923	0.50	0.64	0.57	15420	0.50	0.51	0.51
15296	0.48	0.75	0.62	15416	0.39	0.74	0.57	15491	0.50	0.51	0.51
14890	0.51	0.73	0.62	15413	0.46	0.68	0.57	15167	0.49	0.52	0.51
15129	0.47	0.76	0.62	15321	0.50	0.64	0.57	14641	0.37	0.65	0.51
14806	0.52	0.71	0.62	15217	0.54	0.59	0.57	2249	0.36	0.66	0.51
15399	0.50	0.73	0.62	15253	0.51	0.62	0.57	14972	0.34	0.67	0.51
15256	0.54	0.69	0.61	15239	0.52	0.61	0.57	14969	0.37	0.64	0.51
15415	0.46	0.77	0.61	15144	0.41	0.72	0.57	15257	0.53	0.47	0.50
15162	0.53	0.70	0.61	15151	0.44	0.68	0.56	14779	0.34	0.66	0.50
15286	0.53	0.69	0.61	15013	0.43	0.70	0.56	15226	0.33	0.68	0.50
14916	0.52	0.71	0.61	15506	0.47	0.66	0.56	14815	0.47	0.54	0.50
14746	0.53	0.70	0.61	14914	0.47	0.66	0.56	15124	0.55	0.46	0.50
15308	0.53	0.70	0.61	15460	0.50	0.62	0.56	14817	0.47	0.53	0.50
14921	0.47	0.75	0.61	15283	0.47	0.65	0.56	15248	0.40	0.61	0.50
15106	0.54	0.68	0.61	15003	0.60	0.52	0.56	14665	0.43	0.57	0.50
2312	0.54	0.68	0.61	15026	0.44	0.69	0.56	15113	0.47	0.53	0.50
15214	0.56	0.66	0.61	14858	0.56	0.57	0.56	14855	0.31	0.69	0.50
14897	0.51	0.71	0.61	14847	0.52	0.60	0.56	15502	0.36	0.64	0.50
15148	0.56	0.66	0.61	14726	0.48	0.64	0.56	14697	0.28	0.73	0.50
15023	0.63	0.60	0.61	14816	0.50	0.62	0.56	14707	0.31	0.69	0.50
15403	0.50	0.72	0.61	14648	0.46	0.66	0.56	14957	0.51	0.49	0.50
15159	0.53	0.69	0.61	2364	0.51	0.61	0.56	15345	0.23	0.78	0.50
14917	0.49	0.73	0.61	14835	0.50	0.62	0.56	15024	0.39	0.61	0.50
14854	0.46	0.76	0.61	15389	0.47	0.66	0.56	15000	0.33	0.67	0.50
14764	0.51	0.71	0.61	14766	0.44	0.68	0.56	14758	0.41	0.59	0.50
13976	0.53	0.69	0.61	14839	0.53	0.59	0.56	15042	0.26	0.74	0.50
15293	0.47	0.75	0.61	14714	0.53	0.59	0.56	14888	0.42	0.57	0.50
15224	0.46	0.76	0.61	15252	0.55	0.58	0.56	14771	0.36	0.64	0.50
2300	0.49	0.73	0.61	14808	0.40	0.72	0.56	15263	0.30	0.70	0.50
14866	0.49	0.72	0.61	14842	0.40	0.72	0.56	15508	0.30	0.69	0.50
15009	0.60	0.61	0.61	15274	0.49	0.63	0.56	15392	0.51	0.49	0.50
15198	0.53	0.69	0.61	14999	0.45	0.67	0.56	15456	0.30	0.70	0.50
14685	0.57	0.64	0.61	15512	0.59	0.53	0.56	15260	0.55	0.45	0.50
14736	0.56	0.66	0.61	15318	0.45	0.67	0.56	15251	0.44	0.55	0.50
15115	0.48	0.74	0.61	15426	0.44	0.67	0.56	14809	0.38	0.61	0.50
14894	0.52	0.69	0.61	14955	0.36	0.76	0.56	14731	0.24	0.75	0.50
15077	0.52	0.70	0.61	14656	0.46	0.66	0.56	2250	0.40	0.59	0.50
14997	0.46	0.75	0.61	15034	0.55	0.57	0.56	14872	0.49	0.50	0.50
14748	0.50	0.71	0.61	15405	0.39	0.73	0.56	15216	0.46	0.53	0.50
14851	0.53	0.69	0.61	15029	0.53	0.59	0.56	15430	0.45	0.55	0.50
15196	0.54	0.67	0.61	15305	0.52	0.60	0.56	15020	0.36	0.64	0.50
14964	0.63	0.59	0.61								
15213	0.58	0.63	0.61								

Tabela 27. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3EOV, para promastigotas de *L. donovani*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
15355	0.85	0.82	0.84	15134	0.57	0.72	0.64	14637	0.51	0.60	0.56
15369	0.77	0.88	0.82	14738	0.57	0.72	0.64	15104	0.42	0.69	0.56
15127	0.88	0.74	0.81	14941	0.55	0.74	0.64	14663	0.52	0.60	0.56
15227	0.86	0.73	0.79	14976	0.56	0.72	0.64	15451	0.36	0.75	0.56
14776	0.83	0.75	0.79	14031	0.69	0.59	0.64	14711	0.72	0.40	0.56
15474	0.84	0.74	0.79	15132	0.81	0.47	0.64	15201	0.40	0.71	0.56
14822	0.86	0.71	0.79	15440	0.69	0.59	0.64	15302	0.35	0.76	0.56
14865	0.82	0.76	0.79	14828	0.56	0.71	0.64	2343	0.33	0.78	0.56
14700	0.81	0.76	0.79	15496	0.43	0.85	0.64	14692	0.44	0.67	0.56
15037	0.71	0.86	0.78	14821	0.56	0.72	0.64	15156	0.35	0.76	0.55
14795	0.83	0.74	0.78	15005	0.53	0.75	0.64	14987	0.52	0.59	0.55
14745	0.87	0.70	0.78	15271	0.66	0.61	0.64	14701	0.39	0.72	0.55
14741	0.87	0.69	0.78	15130	0.58	0.70	0.64	15200	0.32	0.78	0.55
14883	0.77	0.79	0.78	14972	0.60	0.67	0.64	15229	0.45	0.66	0.55
13972	0.81	0.74	0.78	13936	0.54	0.73	0.64	15437	0.66	0.44	0.55
15457	0.82	0.73	0.78	14971	0.57	0.70	0.63	15181	0.45	0.65	0.55
14820	0.84	0.72	0.78	15291	0.60	0.67	0.63	15378	0.37	0.73	0.55
14661	0.83	0.72	0.78	15434	0.69	0.57	0.63	15296	0.35	0.75	0.55
14760	0.84	0.71	0.78	14709	0.71	0.56	0.63	15379	0.36	0.75	0.55
15471	0.89	0.66	0.78	15519	0.40	0.87	0.63	15182	0.31	0.80	0.55
14880	0.80	0.74	0.77	14922	0.78	0.49	0.63	15331	0.36	0.75	0.55
14721	0.79	0.76	0.77	15092	0.62	0.65	0.63	15151	0.42	0.68	0.55
14944	0.86	0.68	0.77	14706	0.66	0.61	0.63	14590	0.72	0.38	0.55
14671	0.80	0.74	0.77	14761	0.66	0.60	0.63	15485	0.41	0.70	0.55
15345	0.77	0.78	0.77	15380	0.42	0.84	0.63	15159	0.41	0.69	0.55
14921	0.79	0.75	0.77	14660	0.58	0.68	0.63	14737	0.52	0.58	0.55
15346	0.85	0.69	0.77	14966	0.60	0.66	0.63	15287	0.41	0.69	0.55
14740	0.84	0.70	0.77	14753	0.68	0.58	0.63	15372	0.39	0.71	0.55
15319	0.75	0.78	0.77	15393	0.39	0.87	0.63	15171	0.48	0.63	0.55
14812	0.82	0.71	0.77	14717	0.56	0.70	0.63	14602	0.64	0.46	0.55
15139	0.76	0.78	0.77	15236	0.49	0.76	0.63	15077	0.40	0.70	0.55
14725	0.74	0.79	0.77	14885	0.54	0.71	0.63	14580	0.56	0.54	0.55
15175	0.79	0.74	0.76	2342	0.74	0.52	0.63	15110	0.43	0.66	0.55
15290	0.81	0.71	0.76	14781	0.54	0.72	0.63	15317	0.37	0.73	0.55
14804	0.94	0.58	0.76	14597	0.78	0.47	0.63	14894	0.41	0.69	0.55
15137	0.88	0.64	0.76	15101	0.62	0.64	0.63	14904	0.40	0.70	0.55
15021	0.79	0.72	0.76	14604	0.87	0.39	0.63	14869	0.37	0.72	0.55
14755	0.93	0.58	0.76	15325	0.48	0.77	0.63	15371	0.41	0.69	0.55
14842	0.79	0.72	0.76	14764	0.54	0.71	0.63	15401	0.36	0.73	0.55
14831	0.75	0.76	0.76	15024	0.64	0.61	0.63	14809	0.48	0.61	0.55
14955	0.75	0.76	0.75	14669	0.67	0.58	0.62	15214	0.43	0.66	0.55
13992	0.85	0.66	0.75	15482	0.55	0.70	0.62	15301	0.43	0.67	0.55
15099	0.84	0.67	0.75	15452	0.61	0.63	0.62	14705	0.40	0.69	0.55
14840	0.79	0.72	0.75	15357	0.42	0.83	0.62	15170	0.50	0.59	0.55
14694	0.78	0.73	0.75	14983	0.43	0.82	0.62	2300	0.37	0.73	0.55
14890	0.78	0.73	0.75	14718	0.77	0.47	0.62	14914	0.43	0.66	0.55
15031	0.77	0.74	0.75	14965	0.52	0.72	0.62	15293	0.34	0.75	0.54
13973	0.77	0.72	0.75	15269	0.61	0.63	0.62	14682	0.45	0.64	0.54
14748	0.78	0.71	0.75	14774	0.62	0.63	0.62	14813	0.48	0.61	0.54
15226	0.81	0.68	0.75	15002	0.74	0.50	0.62	14688	0.36	0.73	0.54
14757	0.74	0.76	0.75	14920	0.36	0.88	0.62	14963	0.58	0.50	0.54
14855	0.80	0.69	0.75	14851	0.55	0.69	0.62	14969	0.45	0.64	0.54
14670	0.78	0.71	0.75	1859	0.78	0.46	0.62	14897	0.38	0.71	0.54
15490	0.84	0.65	0.75	15194	0.49	0.75	0.62	15423	0.38	0.71	0.54
14707	0.80	0.69	0.74	2249	0.58	0.66	0.62	14646	0.45	0.63	0.54
15140	0.79	0.70	0.74	14995	0.43	0.81	0.62	14655	0.37	0.72	0.54
14778	0.80	0.69	0.74	14762	0.55	0.69	0.62	15103	0.34	0.75	0.54
14866	0.76	0.72	0.74	14932	0.45	0.79	0.62	14742	0.51	0.57	0.54
14891	0.82	0.66	0.74	14708	0.59	0.64	0.62	15072	0.83	0.26	0.54
15240	0.65	0.83	0.74	15476	0.52	0.72	0.62	15403	0.37	0.72	0.54
15469	0.79	0.70	0.74	15009	0.62	0.61	0.62	15050	0.43	0.66	0.54
14775	0.84	0.64	0.74	2313	0.52	0.71	0.62	15120	0.52	0.56	0.54
14787	0.79	0.68	0.74	14681	0.45	0.78	0.62	15241	0.58	0.50	0.54
14792	0.83	0.65	0.74	14824	0.54	0.70	0.62	15347	0.37	0.71	0.54
14967	0.73	0.75	0.74	14791	0.51	0.72	0.61	14577	0.68	0.40	0.54
15435	0.81	0.67	0.74	15096	0.56	0.67	0.61	15279	0.34	0.74	0.54
15225	0.74	0.74	0.74	14859	0.53	0.69	0.61	15125	0.45	0.63	0.54
15119	0.85	0.62	0.74	14622	0.61	0.61	0.61	14912	0.40	0.68	0.54
14703	0.80	0.67	0.73	15455	0.67	0.56	0.61	15254	0.37	0.71	0.54
15135	0.76	0.70	0.73	15361	0.79	0.43	0.61	15329	0.33	0.75	0.54

14954	0.71	0.76	0.73	13985	0.69	0.53	0.61	14990	0.26	0.82	0.54
14854	0.70	0.76	0.73	15123	0.36	0.87	0.61	14896	0.35	0.73	0.54
15136	0.79	0.68	0.73	15360	0.70	0.52	0.61	13938	0.43	0.65	0.54
14756	0.79	0.67	0.73	14830	0.50	0.72	0.61	14583	0.52	0.55	0.54
14849	0.73	0.74	0.73	14819	0.63	0.59	0.61	14773	0.47	0.60	0.54
15020	0.82	0.64	0.73	15363	0.39	0.83	0.61	14919	0.39	0.69	0.54
14802	0.69	0.77	0.73	14658	0.63	0.59	0.61	15426	0.40	0.67	0.54
15472	0.85	0.61	0.73	15429	0.58	0.64	0.61	15154	0.31	0.76	0.54
14747	0.75	0.70	0.73	14686	0.57	0.65	0.61	14902	0.50	0.57	0.54
15493	0.83	0.63	0.73	14811	0.72	0.49	0.61	15106	0.39	0.68	0.54
14961	0.91	0.55	0.73	15383	0.35	0.86	0.61	15316	0.40	0.67	0.53
14739	0.82	0.63	0.73	14860	0.60	0.62	0.61	15321	0.43	0.64	0.53
14731	0.70	0.75	0.73	15299	0.36	0.85	0.61	14664	0.52	0.55	0.53
15456	0.76	0.70	0.73	14836	0.41	0.80	0.61	15027	0.29	0.78	0.53
14679	0.76	0.69	0.73	15442	0.52	0.69	0.61	15499	0.42	0.65	0.53
15481	0.80	0.65	0.73	15399	0.48	0.73	0.60	14905	0.37	0.70	0.53
13942	0.72	0.73	0.72	14900	0.41	0.79	0.60	15494	0.38	0.68	0.53
14771	0.80	0.64	0.72	15382	0.32	0.89	0.60	15512	0.54	0.53	0.53
14638	0.69	0.76	0.72	14943	0.42	0.78	0.60	14785	0.44	0.62	0.53
15441	0.81	0.63	0.72	15284	0.54	0.67	0.60	14988	0.58	0.48	0.53
14704	0.78	0.66	0.72	14765	0.51	0.69	0.60	15141	0.51	0.55	0.53
15432	0.76	0.67	0.72	15405	0.48	0.73	0.60	15256	0.37	0.69	0.53
14867	0.70	0.74	0.72	14907	0.45	0.76	0.60	15297	0.34	0.71	0.53
15000	0.77	0.67	0.72	14878	0.70	0.51	0.60	14818	0.42	0.63	0.53
14702	0.89	0.55	0.72	14974	0.34	0.87	0.60	14719	0.78	0.28	0.53
14680	0.70	0.74	0.72	14750	0.53	0.68	0.60	14736	0.40	0.66	0.53
15454	0.70	0.74	0.72	14889	0.61	0.59	0.60	14918	0.36	0.70	0.53
15007	0.83	0.60	0.72	15107	0.44	0.77	0.60	15191	0.37	0.69	0.53
15445	0.59	0.84	0.72	15258	0.40	0.81	0.60	15404	0.37	0.69	0.53
15032	0.78	0.64	0.71	15235	0.42	0.79	0.60	14936	0.37	0.69	0.53
15308	0.73	0.70	0.71	15390	0.44	0.76	0.60	14668	0.44	0.61	0.53
15261	0.66	0.76	0.71	15484	0.53	0.67	0.60	15387	0.33	0.73	0.53
14862	0.77	0.65	0.71	15118	0.70	0.50	0.60	14858	0.49	0.57	0.53
14810	0.68	0.74	0.71	14030	0.60	0.60	0.60	15461	0.32	0.73	0.53
14697	0.69	0.73	0.71	14589	0.82	0.38	0.60	2312	0.37	0.68	0.53
15384	0.57	0.85	0.71	14899	0.38	0.82	0.60	15220	0.59	0.47	0.53
14712	0.74	0.68	0.71	15436	0.76	0.44	0.60	15400	0.39	0.66	0.53
14807	0.68	0.74	0.71	14817	0.67	0.53	0.60	15511	0.34	0.72	0.53
14925	0.71	0.71	0.71	15063	0.35	0.85	0.60	15040	0.39	0.66	0.53
15228	0.79	0.63	0.71	15122	0.39	0.81	0.60	15427	0.32	0.73	0.53
14926	0.77	0.64	0.71	15117	0.41	0.79	0.60	15157	0.44	0.61	0.53
14829	0.67	0.75	0.71	14715	0.40	0.80	0.60	15147	0.38	0.68	0.53
15144	0.69	0.72	0.71	14834	0.65	0.55	0.60	14992	0.36	0.69	0.53
14734	0.66	0.75	0.71	14794	0.48	0.71	0.60	15043	0.50	0.55	0.53
14982	0.41	1.00	0.71	14845	0.58	0.61	0.60	14927	0.37	0.69	0.53
15433	0.81	0.60	0.70	14644	0.77	0.42	0.60	15416	0.31	0.74	0.53
14690	0.73	0.68	0.70	15019	0.60	0.59	0.60	15415	0.28	0.77	0.52
15138	0.74	0.66	0.70	15315	0.70	0.49	0.60	14733	0.42	0.63	0.52
15480	0.62	0.78	0.70	14723	0.89	0.31	0.60	15198	0.36	0.69	0.52
15312	0.79	0.61	0.70	14947	0.49	0.71	0.60	15233	0.33	0.72	0.52
15243	0.81	0.59	0.70	15004	0.63	0.56	0.60	14997	0.30	0.75	0.52
14623	0.84	0.56	0.70	15176	0.42	0.77	0.59	15046	0.66	0.39	0.52
14942	0.77	0.62	0.70	15001	0.68	0.50	0.59	14803	0.35	0.69	0.52
14743	0.78	0.62	0.70	15109	0.41	0.78	0.59	15066	0.44	0.60	0.52
14710	0.77	0.62	0.70	15503	0.35	0.84	0.59	14998	0.34	0.71	0.52
14786	0.75	0.64	0.70	15343	0.24	0.95	0.59	15081	0.38	0.66	0.52
14837	0.86	0.53	0.70	15402	0.41	0.78	0.59	15246	0.41	0.63	0.52
14814	0.67	0.73	0.70	14722	0.83	0.36	0.59	15348	0.37	0.68	0.52
14777	0.78	0.62	0.70	15126	0.54	0.64	0.59	14975	0.34	0.70	0.52
14848	0.76	0.63	0.70	15199	0.44	0.74	0.59	15330	0.36	0.68	0.52
14724	0.73	0.66	0.70	14695	0.40	0.78	0.59	15255	0.35	0.69	0.52
14826	0.63	0.76	0.70	15248	0.57	0.61	0.59	15265	0.37	0.67	0.52
2301	0.64	0.75	0.70	15446	0.81	0.37	0.59	15351	0.39	0.65	0.52
14884	0.73	0.66	0.69	14767	0.75	0.43	0.59	15285	0.40	0.64	0.52
14648	0.73	0.66	0.69	15340	0.51	0.67	0.59	15078	0.42	0.62	0.52
14641	0.74	0.65	0.69	14934	0.52	0.65	0.59	15155	0.39	0.65	0.52
14744	0.75	0.64	0.69	14996	0.38	0.80	0.59	15409	0.38	0.65	0.52
14673	0.84	0.55	0.69	14832	0.50	0.68	0.59	14651	0.32	0.71	0.52
14780	0.73	0.65	0.69	15300	0.43	0.75	0.59	14913	0.27	0.76	0.52
14766	0.71	0.68	0.69	15478	0.37	0.81	0.59	15148	0.37	0.66	0.52
15045	0.89	0.50	0.69	14977	0.61	0.56	0.59	15035	0.36	0.67	0.52
14850	0.74	0.64	0.69	15224	0.41	0.76	0.59	14981	0.36	0.67	0.52
14662	0.75	0.63	0.69	15326	0.39	0.78	0.58	15111	0.36	0.68	0.52
14752	0.86	0.52	0.69	15232	0.37	0.80	0.58	15397	0.40	0.64	0.52
14575	0.89	0.49	0.69	14746	0.46	0.70	0.58	15467	0.39	0.64	0.52

14633	0.77	0.61	0.69	15195	0.38	0.79	0.58	15115	0.29	0.74	0.52
15131	0.61	0.77	0.69	15306	0.55	0.62	0.58	14606	0.46	0.57	0.52
14696	0.60	0.77	0.69	15448	0.62	0.54	0.58	14754	0.51	0.52	0.52
15438	0.76	0.62	0.69	15222	0.48	0.68	0.58	13943	0.49	0.54	0.51
15473	0.82	0.56	0.69	15075	0.39	0.77	0.58	15026	0.34	0.69	0.51
14823	0.62	0.75	0.69	15521	0.37	0.79	0.58	15247	0.31	0.72	0.51
14839	0.79	0.59	0.69	14726	0.52	0.64	0.58	15359	0.60	0.43	0.51
14687	0.79	0.58	0.69	15185	0.32	0.84	0.58	15313	0.35	0.68	0.51
14666	0.76	0.62	0.69	14852	0.41	0.75	0.58	14769	0.43	0.60	0.51
15013	0.67	0.70	0.69	15479	0.35	0.81	0.58	15477	0.37	0.65	0.51
15464	0.62	0.75	0.68	1985	0.35	0.80	0.58	15475	0.35	0.67	0.51
15453	0.55	0.82	0.68	14581	0.59	0.56	0.58	15238	0.41	0.61	0.51
15492	0.55	0.82	0.68	14886	0.48	0.67	0.58	14984	0.32	0.70	0.51
14994	0.45	0.91	0.68	15332	0.39	0.76	0.58	14672	0.43	0.60	0.51
15263	0.66	0.70	0.68	15016	0.46	0.69	0.58	15486	0.39	0.63	0.51
15262	0.63	0.72	0.68	15090	0.55	0.60	0.58	14872	0.52	0.50	0.51
14772	0.62	0.74	0.68	14853	0.61	0.54	0.58	15166	0.45	0.57	0.51
14657	0.75	0.60	0.68	15354	0.45	0.70	0.58	15076	0.40	0.62	0.51
14888	0.79	0.57	0.68	14973	0.44	0.71	0.58	15498	0.34	0.68	0.51
14801	0.58	0.77	0.68	14933	0.36	0.79	0.58	15353	0.40	0.62	0.51
14770	0.61	0.74	0.68	14784	0.62	0.53	0.57	15114	0.39	0.62	0.51
15174	0.73	0.62	0.68	15298	0.36	0.79	0.57	15259	0.44	0.58	0.51
14868	0.64	0.71	0.68	15184	0.35	0.80	0.57	14665	0.44	0.57	0.51
14793	0.66	0.69	0.67	15286	0.45	0.69	0.57	15055	0.40	0.62	0.51
15273	0.79	0.56	0.67	15129	0.39	0.76	0.57	14639	0.51	0.50	0.51
14808	0.63	0.72	0.67	15470	0.57	0.58	0.57	15281	0.40	0.61	0.51
14979	0.58	0.77	0.67	15059	0.35	0.80	0.57	14957	0.52	0.49	0.51
14952	0.80	0.54	0.67	14643	0.67	0.48	0.57	14627	0.41	0.60	0.51
15270	0.69	0.66	0.67	14584	0.85	0.29	0.57	14999	0.35	0.67	0.51
15100	0.68	0.67	0.67	14895	0.40	0.75	0.57	14713	0.41	0.61	0.51
14827	0.57	0.77	0.67	14800	0.47	0.68	0.57	14798	0.55	0.46	0.51
14728	0.57	0.77	0.67	14949	0.41	0.74	0.57	15398	0.39	0.63	0.51
15112	0.72	0.62	0.67	14915	0.42	0.73	0.57	14923	0.38	0.64	0.51
14598	0.62	0.72	0.67	15003	0.62	0.52	0.57	15483	0.33	0.68	0.51
15288	0.51	0.83	0.67	14816	0.52	0.62	0.57	15508	0.32	0.69	0.51
14579	0.94	0.40	0.67	15133	0.68	0.46	0.57	15073	0.39	0.62	0.51
14985	0.42	0.91	0.67	14870	0.44	0.70	0.57	15428	0.41	0.61	0.51
14846	0.81	0.52	0.67	14893	0.38	0.76	0.57	14960	0.40	0.61	0.51
15012	0.60	0.73	0.67	15062	0.37	0.77	0.57	14959	0.36	0.66	0.51
14699	0.71	0.62	0.67	13976	0.46	0.69	0.57	15310	0.35	0.66	0.51
14864	0.61	0.72	0.66	15079	0.37	0.77	0.57	14576	0.71	0.30	0.51
15320	0.61	0.72	0.66	15366	0.36	0.78	0.57	15352	0.49	0.53	0.51
14953	0.62	0.71	0.66	15042	0.39	0.74	0.57	15149	0.40	0.61	0.50
14863	0.61	0.71	0.66	14871	0.42	0.71	0.57	2129	0.34	0.67	0.50
15089	0.75	0.57	0.66	14796	0.62	0.51	0.57	15215	0.31	0.70	0.50
14917	0.59	0.73	0.66	15272	0.44	0.70	0.57	15061	0.34	0.67	0.50
15323	0.82	0.50	0.66	15065	0.51	0.63	0.57	15164	0.38	0.63	0.50
15221	0.81	0.51	0.66	15028	0.63	0.51	0.57	15439	0.37	0.63	0.50
14951	0.57	0.75	0.66	15239	0.52	0.61	0.57	14964	0.42	0.59	0.50
15244	0.74	0.58	0.66	14841	0.55	0.59	0.57	14898	0.33	0.67	0.50
15006	0.72	0.59	0.66	15074	0.38	0.76	0.57	14879	0.48	0.52	0.50
14698	0.69	0.62	0.66	14647	0.57	0.57	0.57	14903	0.37	0.64	0.50
15344	0.34	0.98	0.66	15268	0.71	0.43	0.57	15187	0.32	0.69	0.50
14782	0.53	0.79	0.66	14908	0.46	0.67	0.57	15044	0.42	0.58	0.50
15406	0.70	0.61	0.66	2352	0.52	0.61	0.57	14930	0.34	0.67	0.50
15449	0.79	0.53	0.66	14727	0.58	0.55	0.57	14906	0.41	0.60	0.50
15094	0.62	0.69	0.66	15213	0.50	0.63	0.57	15054	0.33	0.67	0.50
13974	0.56	0.76	0.66	14838	0.70	0.43	0.57	14924	0.37	0.63	0.50
14732	0.58	0.73	0.66	13984	0.46	0.67	0.57	14591	0.40	0.60	0.50
15358	0.65	0.66	0.66	14574	0.68	0.44	0.56	14950	0.41	0.59	0.50
13937	0.50	0.80	0.65	15223	0.39	0.74	0.56	14940	0.33	0.67	0.50
15328	0.56	0.75	0.65	15309	0.42	0.71	0.56	15417	0.33	0.67	0.50
14578	0.76	0.55	0.65	14993	0.39	0.74	0.56	2302	0.38	0.61	0.50
14642	0.68	0.62	0.65	15465	0.45	0.68	0.56	15364	0.45	0.55	0.50
14783	0.55	0.76	0.65	14835	0.51	0.62	0.56	14751	0.47	0.53	0.50
14659	0.70	0.60	0.65	14720	0.58	0.54	0.56	15017	0.26	0.74	0.50
15036	0.55	0.75	0.65	15422	0.37	0.76	0.56	15193	0.40	0.60	0.50
15497	0.49	0.82	0.65	14656	0.47	0.66	0.56	13975	0.47	0.53	0.50
14833	0.67	0.63	0.65	14729	0.58	0.55	0.56	14632	0.42	0.57	0.50
14759	0.64	0.66	0.65	15008	0.55	0.57	0.56	14631	0.40	0.59	0.50
15093	0.84	0.46	0.65	14887	0.49	0.63	0.56	14946	0.50	0.50	0.50
14825	0.55	0.75	0.65	15421	0.37	0.75	0.56	15049	0.29	0.70	0.50
15386	0.33	0.97	0.65	15304	0.41	0.72	0.56	15242	0.53	0.47	0.50
14970	0.65	0.64	0.65	15162	0.42	0.70	0.56	15282	0.45	0.55	0.50
14806	0.59	0.71	0.65	14763	0.57	0.55	0.56	15318	0.32	0.67	0.50

15307	0.58	0.71	0.65	15038	0.42	0.70	0.56	15052	0.35	0.64	0.50
14758	0.70	0.59	0.65	14916	0.41	0.71	0.56	15502	0.36	0.64	0.50
14805	0.67	0.62	0.65	15443	0.35	0.77	0.56	14980	0.40	0.59	0.50
14779	0.63	0.66	0.65	13941	0.41	0.71	0.56	14610	0.44	0.55	0.50
15489	0.43	0.86	0.65	15231	0.52	0.60	0.56	15389	0.34	0.66	0.50
15468	0.46	0.83	0.65	15177	0.39	0.72	0.56	15488	0.40	0.59	0.50
14861	0.59	0.70	0.65	15053	0.41	0.71	0.56	15501	0.47	0.53	0.50
15010	0.69	0.59	0.64	14689	0.54	0.58	0.56	15039	0.36	0.63	0.50
14645	0.88	0.41	0.64	15098	0.80	0.32	0.56	15324	0.35	0.64	0.50
15095	0.56	0.73	0.64								

Tabela 28. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3SPX, para amastigotas de *L. donovani*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14985	1.00	0.51	0.76	14861	0.55	0.60	0.57	14964	0.44	0.63	0.53
14976	0.89	0.61	0.75	14987	0.54	0.61	0.57	15201	0.45	0.59	0.52
15384	0.97	0.51	0.74	14851	0.61	0.53	0.57	15172	0.49	0.55	0.52
14979	0.89	0.58	0.74	15091	0.78	0.36	0.57	14720	0.72	0.32	0.52
15194	0.80	0.61	0.71	15262	0.65	0.48	0.56	15111	0.50	0.53	0.52
15328	0.78	0.56	0.67	15344	0.92	0.21	0.56	14660	0.64	0.39	0.51
14988	0.70	0.63	0.67	14691	0.52	0.60	0.56	14648	0.57	0.46	0.51
2353	0.82	0.50	0.66	14638	0.68	0.44	0.56	15102	0.68	0.34	0.51
15418	0.88	0.40	0.64	15246	0.57	0.54	0.55	15155	0.54	0.48	0.51
14656	0.82	0.46	0.64	14995	0.59	0.51	0.55	14827	0.37	0.65	0.51
14655	0.67	0.57	0.62	15331	0.68	0.41	0.55	14721	0.73	0.28	0.51
14860	0.55	0.69	0.62	14975	0.60	0.49	0.54	15098	0.66	0.34	0.50
14821	0.59	0.63	0.61	14706	0.77	0.31	0.54	14993	0.56	0.45	0.50
15323	0.55	0.64	0.60	14729	0.79	0.30	0.54	14823	0.43	0.57	0.50
15435	0.80	0.37	0.58	14680	0.56	0.51	0.54	15139	0.49	0.51	0.50
14826	0.50	0.65	0.58	15408	0.62	0.44	0.53	14030	0.62	0.37	0.50
2343	0.67	0.48	0.58	14692	0.65	0.42	0.53	2251	0.62	0.37	0.50
15466	0.56	0.59	0.58								

Tabela 29. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3SPX, para promastigotas de *L. donovani*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14721	0.73	0.79	0.76	15100	0.36	0.84	0.60	15136	0.31	0.76	0.53
15435	0.80	0.69	0.75	14760	0.36	0.84	0.60	14708	0.47	0.59	0.53
14979	0.89	0.58	0.74	14880	0.39	0.80	0.60	15003	0.32	0.74	0.53
14710	0.69	0.77	0.73	14686	0.62	0.57	0.59	14987	0.54	0.52	0.53
14723	0.57	0.89	0.73	2353	0.82	0.37	0.59	14730	0.63	0.42	0.53
14976	0.89	0.56	0.73	14922	0.39	0.78	0.58	15145	0.36	0.69	0.53
15099	0.64	0.80	0.72	15093	0.55	0.62	0.58	14750	0.52	0.53	0.53
1859	0.66	0.78	0.72	15269	0.46	0.71	0.58	14757	0.32	0.74	0.53
14706	0.77	0.66	0.72	14780	0.43	0.73	0.58	14581	0.45	0.59	0.52
14985	1.00	0.42	0.71	14851	0.61	0.55	0.58	14658	0.42	0.63	0.52
14657	0.65	0.75	0.70	15344	0.92	0.24	0.58	14758	0.34	0.70	0.52
14822	0.54	0.86	0.70	13972	0.34	0.81	0.58	14823	0.43	0.62	0.52
15090	0.65	0.75	0.70	14821	0.59	0.56	0.57	14604	0.18	0.87	0.52
14722	0.57	0.83	0.70	14690	0.42	0.73	0.57	14679	0.28	0.76	0.52
14638	0.68	0.69	0.68	14645	0.27	0.88	0.57	14995	0.59	0.45	0.52
14729	0.79	0.58	0.68	14860	0.55	0.60	0.57	14598	0.42	0.62	0.52
15407	0.66	0.70	0.68	15347	0.30	0.85	0.57	14972	0.44	0.60	0.52
14662	0.59	0.75	0.67	15328	0.78	0.36	0.57	14971	0.48	0.57	0.52
15264	0.67	0.66	0.67	15362	0.35	0.79	0.57	14623	0.20	0.84	0.52
15091	0.78	0.55	0.66	14861	0.55	0.59	0.57	14655	0.67	0.37	0.52
15101	0.65	0.68	0.66	15346	0.37	0.77	0.57	15331	0.68	0.36	0.52
15384	0.97	0.35	0.66	15097	0.57	0.56	0.57	14597	0.26	0.78	0.52
15262	0.65	0.66	0.66	14826	0.50	0.63	0.57	14673	0.20	0.84	0.52
14661	0.48	0.83	0.65	15291	0.32	0.81	0.57	15038	0.32	0.71	0.52
14720	0.72	0.58	0.65	15022	0.34	0.79	0.57	14777	0.25	0.78	0.52
15439	0.54	0.76	0.65	15323	0.55	0.57	0.56	15128	0.15	0.88	0.51
15102	0.68	0.62	0.65	14740	0.28	0.84	0.56	15096	0.47	0.56	0.51
14648	0.57	0.73	0.65	14831	0.37	0.75	0.56	15292	0.43	0.60	0.51
15442	0.48	0.81	0.64	15356	0.27	0.85	0.56	14698	0.33	0.69	0.51
14656	0.82	0.47	0.64	15433	0.35	0.76	0.56	14728	0.45	0.57	0.51
15094	0.44	0.84	0.64	14842	0.32	0.79	0.56	14819	0.39	0.63	0.51
15434	0.47	0.81	0.64	15137	0.32	0.79	0.55	14808	0.38	0.63	0.51
14988	0.70	0.58	0.64	14804	0.16	0.94	0.55	15308	0.44	0.58	0.51
14955	0.53	0.75	0.64	15274	0.31	0.79	0.55	15171	0.52	0.50	0.51
14702	0.39	0.89	0.64	15047	0.44	0.66	0.55	14759	0.37	0.64	0.51
14680	0.56	0.70	0.63	15263	0.46	0.63	0.55	14787	0.21	0.79	0.50
14775	0.41	0.84	0.63	15450	0.30	0.79	0.55	2343	0.67	0.33	0.50
14709	0.54	0.71	0.62	14792	0.26	0.83	0.55	15466	0.56	0.45	0.50
15229	0.45	0.79	0.62	14692	0.65	0.44	0.54	14762	0.45	0.55	0.50
15032	0.47	0.77	0.62	14776	0.25	0.83	0.54	14689	0.46	0.54	0.50
15139	0.49	0.74	0.62	14731	0.38	0.70	0.54	14642	0.32	0.68	0.50
15430	0.65	0.58	0.61	14925	0.37	0.71	0.54	15008	0.17	0.83	0.50
14030	0.62	0.60	0.61	2249	0.49	0.58	0.54	15447	0.19	0.81	0.50
15138	0.35	0.88	0.61	15098	0.66	0.41	0.54	14820	0.15	0.84	0.50
15482	0.42	0.80	0.61	15316	0.37	0.70	0.53	14666	0.24	0.76	0.50
14660	0.64	0.58	0.61	14774	0.45	0.62	0.53	14748	0.21	0.78	0.50
15418	0.88	0.33	0.61	14970	0.41	0.65	0.53	14700	0.18	0.81	0.50
14578	0.45	0.76	0.60								
15194	0.80	0.40	0.60								

Tabela 30. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 4O2Z, para amastigotas de *L. donovani*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14681	0.68	0.87	0.77	14839	0.53	0.67	0.60	15073	0.49	0.61	0.55
15285	0.78	0.73	0.75	14932	0.52	0.68	0.60	14813	0.50	0.60	0.55
14981	0.53	0.95	0.74	15051	0.53	0.66	0.60	15354	0.42	0.68	0.55
15194	0.61	0.87	0.74	14836	0.51	0.69	0.60	14830	0.55	0.54	0.55
14939	0.62	0.85	0.74	14965	0.59	0.60	0.60	14725	0.42	0.68	0.55
15396	0.45	1.00	0.73	14711	0.49	0.71	0.60	15485	0.58	0.52	0.55
15235	0.47	0.97	0.72	15197	0.54	0.65	0.60	15481	0.46	0.63	0.55
15201	0.59	0.84	0.72	15253	0.55	0.64	0.59	2343	0.48	0.61	0.55
15350	0.52	0.91	0.71	15177	0.59	0.60	0.59	14685	0.57	0.52	0.55
14985	0.51	0.90	0.71	14902	0.51	0.67	0.59	15219	0.53	0.57	0.55
14986	0.51	0.90	0.71	14769	0.60	0.58	0.59	15512	0.53	0.56	0.55
15479	0.53	0.88	0.71	15467	0.53	0.66	0.59	14998	0.46	0.63	0.55
15301	0.52	0.89	0.71	15147	0.51	0.67	0.59	14757	0.45	0.64	0.54
15519	0.59	0.81	0.70	14827	0.65	0.54	0.59	15262	0.48	0.61	0.54
15217	0.46	0.93	0.70	14974	0.50	0.69	0.59	14692	0.42	0.67	0.54
15502	0.81	0.58	0.70	15110	0.53	0.66	0.59	15191	0.50	0.59	0.54
15078	0.52	0.88	0.70	15454	0.45	0.74	0.59	14983	0.45	0.64	0.54
15326	0.57	0.81	0.69	14684	0.67	0.51	0.59	14747	0.53	0.55	0.54
14938	0.51	0.86	0.68	14964	0.63	0.56	0.59	14674	0.53	0.56	0.54
15199	0.53	0.84	0.68	14828	0.62	0.57	0.59	14953	0.50	0.59	0.54
15054	0.55	0.82	0.68	14825	0.57	0.61	0.59	14653	0.44	0.64	0.54
15183	0.55	0.82	0.68	15283	0.48	0.69	0.59	14884	0.49	0.59	0.54
15486	0.58	0.78	0.68	15077	0.56	0.61	0.59	14838	0.48	0.60	0.54
14975	0.49	0.87	0.68	14921	0.47	0.70	0.59	15137	0.59	0.49	0.54
15368	0.50	0.85	0.68	14928	0.54	0.64	0.59	13977	0.50	0.58	0.54
15288	0.48	0.87	0.68	14801	0.56	0.61	0.59	15016	0.51	0.56	0.54
15239	0.53	0.82	0.68	15329	0.59	0.58	0.59	14835	0.50	0.57	0.54
15328	0.56	0.78	0.67	15333	0.59	0.58	0.59	14960	0.57	0.51	0.54
14976	0.61	0.73	0.67	14680	0.51	0.65	0.58	14911	0.55	0.53	0.54
15521	0.46	0.88	0.67	15312	0.55	0.62	0.58	15015	0.53	0.55	0.54
15059	0.49	0.85	0.67	15243	0.69	0.48	0.58	14714	0.53	0.54	0.54
15174	0.50	0.82	0.66	14979	0.58	0.58	0.58	14678	0.55	0.52	0.54
15105	0.50	0.83	0.66	14688	0.45	0.71	0.58	14598	0.47	0.61	0.54
14929	0.51	0.82	0.66	2342	0.55	0.62	0.58	14762	0.48	0.60	0.54
14869	0.63	0.69	0.66	13937	0.53	0.64	0.58	14963	0.52	0.55	0.54
15422	0.53	0.79	0.66	14984	0.50	0.67	0.58	14925	0.45	0.63	0.54
15353	0.68	0.64	0.66	14885	0.56	0.61	0.58	14661	0.42	0.65	0.54
14736	0.56	0.76	0.66	14863	0.64	0.53	0.58	15438	0.48	0.59	0.54
14826	0.65	0.67	0.66	14650	0.52	0.64	0.58	15469	0.49	0.58	0.54
15115	0.54	0.78	0.66	14803	0.61	0.55	0.58	14918	0.50	0.58	0.54
14949	0.53	0.78	0.66	15240	0.52	0.64	0.58	14746	0.53	0.55	0.54
15287	0.53	0.78	0.66	14853	0.63	0.53	0.58	14683	0.56	0.51	0.53
15466	0.59	0.72	0.66	15381	0.50	0.65	0.58	15175	0.50	0.57	0.53
15423	0.51	0.80	0.66	14797	0.59	0.57	0.58	14767	0.48	0.59	0.53
15507	0.47	0.84	0.65	15020	0.58	0.58	0.58	15416	0.46	0.61	0.53
14973	0.44	0.87	0.65	15237	0.54	0.61	0.58	15018	0.53	0.53	0.53
15216	0.45	0.85	0.65	15040	0.61	0.55	0.58	15178	0.53	0.53	0.53
15504	0.54	0.76	0.65	14851	0.53	0.63	0.58	14854	0.46	0.61	0.53
14715	0.57	0.73	0.65	15017	0.55	0.61	0.58	13942	0.47	0.60	0.53
15109	0.54	0.76	0.65	15126	0.57	0.59	0.58	2360	0.41	0.66	0.53
15213	0.50	0.80	0.65	15062	0.53	0.63	0.58	15360	0.69	0.37	0.53
15428	0.58	0.72	0.65	14923	0.50	0.65	0.58	14824	0.55	0.51	0.53
15476	0.54	0.76	0.65	15319	0.45	0.70	0.58	14786	0.53	0.53	0.53
15057	0.52	0.77	0.65	15397	0.50	0.65	0.58	15334	0.51	0.55	0.53
14940	0.47	0.82	0.65	14920	0.60	0.55	0.57	14675	0.59	0.47	0.53
15420	0.50	0.79	0.64	14879	0.56	0.59	0.57	15382	0.43	0.63	0.53
14987	0.61	0.68	0.64	15322	0.50	0.65	0.57	14870	0.50	0.56	0.53
15497	0.53	0.76	0.64	14999	0.45	0.69	0.57	15506	0.54	0.52	0.53
15198	0.55	0.73	0.64	14994	0.46	0.68	0.57	15400	0.50	0.56	0.53
14823	0.57	0.71	0.64	14912	0.59	0.56	0.57	15341	0.47	0.59	0.53
15261	0.55	0.73	0.64	14791	0.53	0.61	0.57	13976	0.53	0.52	0.53
14829	0.62	0.66	0.64	14951	0.60	0.54	0.57	14802	0.47	0.59	0.53
15410	0.44	0.84	0.64	15032	0.50	0.64	0.57	15129	0.55	0.51	0.53
15325	0.54	0.74	0.64	15141	0.46	0.68	0.57	13974	0.61	0.45	0.53
14937	0.52	0.75	0.64	15172	0.55	0.59	0.57	14031	0.56	0.50	0.53
15376	0.50	0.78	0.64	15125	0.55	0.59	0.57	15220	0.51	0.55	0.53
15200	0.52	0.75	0.64	15067	0.56	0.58	0.57	14798	0.45	0.60	0.53
14899	0.55	0.72	0.64	15456	0.32	0.82	0.57	15071	0.55	0.49	0.52
14691	0.60	0.67	0.64	15355	0.75	0.39	0.57	15003	0.56	0.49	0.52
15498	0.52	0.75	0.64	15074	0.54	0.60	0.57	15234	0.56	0.49	0.52

14690	0.56	0.71	0.63	15140	0.52	0.62	0.57	15095	0.41	0.63	0.52
15305	0.53	0.74	0.63	15404	0.50	0.63	0.57	15026	0.39	0.65	0.52
15508	0.53	0.74	0.63	14649	0.50	0.64	0.57	14742	0.48	0.56	0.52
15302	0.49	0.77	0.63	15181	0.52	0.62	0.57	14768	0.45	0.59	0.52
15107	0.54	0.72	0.63	15465	0.54	0.59	0.57	15028	0.46	0.58	0.52
13941	0.51	0.76	0.63	14693	0.44	0.69	0.57	15182	0.55	0.49	0.52
13936	0.57	0.69	0.63	14883	0.45	0.69	0.57	15482	0.54	0.51	0.52
15367	0.55	0.71	0.63	14954	0.48	0.65	0.57	15440	0.42	0.62	0.52
14993	0.45	0.81	0.63	14676	0.63	0.51	0.57	14667	0.63	0.41	0.52
15478	0.53	0.73	0.63	14749	0.55	0.58	0.57	15170	0.48	0.56	0.52
14831	0.57	0.69	0.63	15231	0.59	0.55	0.57	14592	0.59	0.45	0.52
15135	0.66	0.59	0.63	14787	0.49	0.64	0.57	15424	0.44	0.60	0.52
15232	0.59	0.67	0.63	15289	0.47	0.66	0.57	15212	0.49	0.54	0.52
15403	0.55	0.71	0.63	15343	0.25	0.88	0.57	14705	0.48	0.55	0.52
15058	0.48	0.77	0.63	14784	0.50	0.63	0.56	15035	0.55	0.49	0.52
15284	0.47	0.78	0.63	14738	0.57	0.55	0.56	14591	0.59	0.44	0.52
15214	0.58	0.67	0.63	15180	0.50	0.63	0.56	14660	0.39	0.64	0.52
14978	0.56	0.69	0.62	14772	0.46	0.67	0.56	15031	0.39	0.65	0.52
15118	0.50	0.75	0.62	15309	0.53	0.60	0.56	14726	0.48	0.55	0.52
15445	0.48	0.77	0.62	14930	0.52	0.61	0.56	15453	0.27	0.76	0.52
14860	0.69	0.56	0.62	15030	0.53	0.60	0.56	15061	0.53	0.50	0.52
15080	0.52	0.72	0.62	14672	0.55	0.57	0.56	15436	0.52	0.51	0.52
14807	0.63	0.62	0.62	15402	0.50	0.62	0.56	14812	0.46	0.57	0.52
15392	0.51	0.73	0.62	14701	0.43	0.69	0.56	14966	0.44	0.59	0.51
15079	0.52	0.73	0.62	13938	0.53	0.59	0.56	15027	0.44	0.59	0.51
15340	0.49	0.74	0.62	14793	0.51	0.61	0.56	15193	0.50	0.53	0.51
14864	0.66	0.58	0.62	15421	0.50	0.62	0.56	15103	0.46	0.56	0.51
15390	0.47	0.77	0.62	15154	0.53	0.59	0.56	14800	0.59	0.43	0.51
15149	0.56	0.68	0.62	14811	0.53	0.59	0.56	13985	0.46	0.56	0.51
15042	0.55	0.69	0.62	15310	0.53	0.59	0.56	14814	0.44	0.59	0.51
15127	0.62	0.62	0.62	15048	0.53	0.59	0.56	14897	0.51	0.51	0.51
14996	0.54	0.69	0.62	15317	0.53	0.59	0.56	14857	0.48	0.54	0.51
15464	0.55	0.69	0.62	15010	0.60	0.51	0.56	15150	0.48	0.54	0.51
15246	0.54	0.70	0.62	14799	0.56	0.55	0.56	14832	0.57	0.45	0.51
15372	0.47	0.77	0.62	14947	0.48	0.63	0.56	14785	0.58	0.44	0.51
15399	0.54	0.69	0.62	14724	0.45	0.67	0.56	14679	0.36	0.66	0.51
15159	0.54	0.69	0.62	15432	0.45	0.66	0.56	15167	0.48	0.53	0.51
15037	0.45	0.79	0.62	15136	0.50	0.62	0.56	14866	0.49	0.52	0.51
15488	0.50	0.73	0.62	14841	0.51	0.60	0.56	15044	0.47	0.54	0.51
15388	0.56	0.67	0.61	14648	0.46	0.65	0.56	15124	0.51	0.51	0.51
15393	0.51	0.72	0.61	14833	0.55	0.56	0.56	2313	0.33	0.68	0.51
15122	0.54	0.69	0.61	15156	0.56	0.56	0.56	15144	0.53	0.48	0.51
15391	0.51	0.72	0.61	14716	0.34	0.77	0.56	14957	0.51	0.50	0.51
15460	0.53	0.70	0.61	15431	0.45	0.67	0.56	14817	0.47	0.54	0.51
14943	0.48	0.75	0.61	14748	0.50	0.61	0.56	14795	0.44	0.56	0.50
15357	0.54	0.68	0.61	14737	0.44	0.67	0.55	14880	0.45	0.56	0.50
14651	0.52	0.70	0.61	15499	0.49	0.62	0.55	15173	0.45	0.55	0.50
15195	0.49	0.73	0.61	14995	0.51	0.60	0.55	14990	0.48	0.52	0.50
15060	0.50	0.72	0.61	14719	0.49	0.62	0.55	15134	0.45	0.55	0.50
15238	0.53	0.69	0.61	14871	0.48	0.63	0.55	15072	0.52	0.48	0.50
15349	0.49	0.73	0.61	15268	0.48	0.63	0.55	15052	0.34	0.66	0.50
15024	0.63	0.59	0.61	14858	0.56	0.55	0.55	2301	0.49	0.51	0.50
14868	0.47	0.74	0.61	14654	0.64	0.47	0.55	15039	0.56	0.44	0.50
15358	0.55	0.67	0.61	15000	0.45	0.66	0.55	14834	0.41	0.59	0.50
14982	0.50	0.71	0.61	15053	0.45	0.65	0.55	14732	0.30	0.70	0.50
15327	0.51	0.71	0.61	15242	0.59	0.51	0.55	14845	0.48	0.51	0.50
15300	0.53	0.68	0.61	14849	0.56	0.54	0.55	14815	0.47	0.53	0.50
14821	0.63	0.59	0.61	14728	0.41	0.69	0.55	13972	0.41	0.59	0.50
15468	0.55	0.66	0.61	15019	0.53	0.57	0.55	14861	0.60	0.40	0.50
15139	0.51	0.70	0.60	15307	0.54	0.56	0.55	15176	0.45	0.54	0.50
15187	0.53	0.67	0.60	15304	0.51	0.59	0.55	14816	0.50	0.49	0.50
14859	0.61	0.60	0.60	14806	0.52	0.58	0.55	14805	0.39	0.60	0.50
14695	0.55	0.66	0.60	15366	0.52	0.58	0.55	15258	0.53	0.46	0.50
14794	0.65	0.55	0.60	13975	0.55	0.55	0.55	15041	0.53	0.46	0.50

Tabela 31. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 4O2Z, para promastigotas de *L. donovani*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14804	0.94	0.63	0.78	15285	0.54	0.73	0.63	15385	0.57	0.56	0.57
14745	0.87	0.63	0.75	14805	0.67	0.60	0.63	14828	0.56	0.57	0.57
14921	0.79	0.70	0.75	14696	0.60	0.66	0.63	14590	0.72	0.41	0.57
15456	0.67	0.82	0.74	15109	0.50	0.76	0.63	14932	0.45	0.68	0.56
14661	0.83	0.65	0.74	15131	0.58	0.68	0.63	15249	0.57	0.55	0.56
14776	0.83	0.64	0.74	15438	0.66	0.59	0.63	15183	0.31	0.82	0.56
15141	0.79	0.68	0.74	14734	0.66	0.59	0.63	14965	0.52	0.60	0.56
15046	0.89	0.58	0.73	13985	0.69	0.56	0.63	14996	0.43	0.69	0.56
14986	0.55	0.90	0.73	14728	0.57	0.69	0.63	14982	0.41	0.71	0.56
14883	0.77	0.69	0.73	14814	0.67	0.59	0.63	14738	0.57	0.55	0.56
14839	0.79	0.67	0.73	15441	0.69	0.56	0.63	15353	0.49	0.64	0.56
15455	0.70	0.75	0.72	15095	0.62	0.63	0.63	15437	0.76	0.36	0.56
15021	0.82	0.62	0.72	15263	0.63	0.62	0.63	14574	0.68	0.44	0.56
14837	0.86	0.58	0.72	14723	0.89	0.37	0.63	1859	0.78	0.34	0.56
15472	0.89	0.55	0.72	14784	0.62	0.63	0.63	14602	0.64	0.49	0.56
15139	0.74	0.70	0.72	14867	0.70	0.55	0.63	15013	0.60	0.52	0.56
15291	0.81	0.63	0.72	14739	0.82	0.43	0.63	14947	0.49	0.63	0.56
14831	0.75	0.69	0.72	15270	0.61	0.64	0.63	15393	0.40	0.72	0.56
15073	0.83	0.61	0.72	15481	0.62	0.63	0.63	15508	0.38	0.74	0.56
14690	0.73	0.71	0.72	14597	0.78	0.47	0.63	14791	0.51	0.61	0.56
15100	0.84	0.60	0.72	14848	0.76	0.48	0.62	14827	0.57	0.54	0.56
14787	0.79	0.64	0.72	13973	0.77	0.47	0.62	15147	0.44	0.67	0.56
13992	0.85	0.58	0.71	15521	0.37	0.88	0.62	15443	0.52	0.59	0.56
15442	0.81	0.62	0.71	15059	0.40	0.85	0.62	14951	0.57	0.54	0.56
14778	0.80	0.63	0.71	15105	0.42	0.83	0.62	15005	0.63	0.48	0.56
14679	0.76	0.66	0.71	14967	0.73	0.52	0.62	15007	0.72	0.39	0.56
15347	0.85	0.57	0.71	14673	0.84	0.41	0.62	15403	0.41	0.71	0.56
14711	0.72	0.71	0.71	15479	0.37	0.88	0.62	15376	0.34	0.78	0.56
14725	0.74	0.68	0.71	14604	0.87	0.38	0.62	15107	0.39	0.72	0.56
14775	0.84	0.58	0.71	15003	0.74	0.49	0.62	15476	0.35	0.76	0.55
15491	0.84	0.57	0.71	14743	0.78	0.46	0.62	15504	0.35	0.76	0.55
14752	0.86	0.55	0.70	14834	0.65	0.59	0.62	15244	0.81	0.30	0.55
15032	0.77	0.64	0.70	14576	0.71	0.52	0.62	15392	0.38	0.73	0.55
14760	0.84	0.57	0.70	15134	0.68	0.55	0.62	15390	0.34	0.77	0.55
15346	0.77	0.64	0.70	15287	0.45	0.78	0.62	14692	0.44	0.67	0.55
13972	0.81	0.59	0.70	14833	0.67	0.56	0.62	15237	0.49	0.61	0.55
15356	0.85	0.55	0.70	14890	0.78	0.46	0.62	15307	0.55	0.56	0.55
14822	0.86	0.54	0.70	15239	0.41	0.82	0.62	15261	0.37	0.73	0.55
15227	0.81	0.59	0.70	14658	0.63	0.60	0.62	14899	0.38	0.72	0.55
15313	0.79	0.61	0.70	15498	0.49	0.75	0.62	15132	0.61	0.49	0.55
14944	0.86	0.53	0.70	15321	0.61	0.62	0.62	15327	0.39	0.71	0.55
14719	0.78	0.62	0.70	15054	0.41	0.82	0.61	14663	0.52	0.58	0.55
14579	0.94	0.46	0.70	13936	0.54	0.69	0.61	14709	0.71	0.39	0.55
15362	0.79	0.60	0.70	14598	0.62	0.61	0.61	14836	0.41	0.69	0.55
14724	0.73	0.67	0.70	14659	0.70	0.52	0.61	15478	0.37	0.73	0.55
14792	0.83	0.57	0.70	14970	0.65	0.57	0.61	14750	0.53	0.57	0.55
14812	0.82	0.57	0.70	15195	0.49	0.73	0.61	15349	0.37	0.73	0.55
14748	0.78	0.61	0.70	14753	0.68	0.54	0.61	14845	0.58	0.51	0.55
14795	0.83	0.56	0.70	15410	0.38	0.84	0.61	15057	0.32	0.77	0.55
15320	0.75	0.63	0.69	14660	0.58	0.64	0.61	15341	0.51	0.59	0.55
14961	0.91	0.48	0.69	14972	0.60	0.62	0.61	15445	0.32	0.77	0.55
14703	0.80	0.59	0.69	15014	0.67	0.55	0.61	15493	0.55	0.54	0.55
14777	0.78	0.61	0.69	14978	0.53	0.69	0.61	14637	0.51	0.57	0.54
15457	0.76	0.63	0.69	14766	0.71	0.51	0.61	15242	0.58	0.51	0.54
14865	0.82	0.56	0.69	15033	0.78	0.43	0.61	14763	0.57	0.52	0.54
14868	0.64	0.74	0.69	14638	0.69	0.53	0.61	15051	0.43	0.66	0.54
14648	0.73	0.65	0.69	14975	0.34	0.87	0.61	14664	0.52	0.57	0.54
14755	0.93	0.45	0.69	15264	0.66	0.55	0.61	15080	0.37	0.72	0.54
15136	0.76	0.62	0.69	14708	0.59	0.62	0.60	15325	0.35	0.74	0.54
14757	0.74	0.64	0.69	14643	0.67	0.54	0.60	14878	0.70	0.39	0.54
15140	0.76	0.62	0.69	14758	0.70	0.50	0.60	14701	0.39	0.69	0.54
15453	0.61	0.76	0.69	15465	0.62	0.59	0.60	15358	0.42	0.67	0.54
14744	0.75	0.62	0.69	14862	0.77	0.43	0.60	14813	0.48	0.60	0.54
15138	0.88	0.50	0.69	14953	0.62	0.59	0.60	14835	0.51	0.57	0.54
14926	0.77	0.60	0.68	14817	0.67	0.54	0.60	15322	0.43	0.65	0.54
14780	0.73	0.63	0.68	14774	0.62	0.58	0.60	15354	0.40	0.68	0.54
14855	0.80	0.56	0.68	15120	0.85	0.35	0.60	15361	0.70	0.38	0.54
14575	0.89	0.48	0.68	14987	0.52	0.68	0.60	14647	0.57	0.51	0.54
14623	0.84	0.53	0.68	2313	0.52	0.68	0.60	15488	0.34	0.73	0.54
14697	0.69	0.67	0.68	14938	0.34	0.86	0.60	15377	0.45	0.62	0.54

14880	0.80	0.56	0.68	14922	0.78	0.42	0.60	14689	0.54	0.54	0.54
15022	0.79	0.57	0.68	15200	0.44	0.75	0.60	15399	0.39	0.69	0.54
14840	0.79	0.57	0.68	15368	0.35	0.85	0.60	14879	0.48	0.59	0.54
14584	0.85	0.50	0.68	15199	0.36	0.84	0.60	14688	0.36	0.71	0.54
14954	0.71	0.65	0.68	2360	0.54	0.66	0.60	15381	0.42	0.65	0.54
15433	0.76	0.59	0.68	15302	0.43	0.77	0.60	14742	0.51	0.56	0.54
14694	0.78	0.58	0.68	14801	0.58	0.61	0.60	14726	0.52	0.55	0.54
14820	0.84	0.52	0.68	15269	0.71	0.49	0.60	14580	0.56	0.51	0.54
2342	0.74	0.62	0.68	14966	0.60	0.59	0.60	14994	0.39	0.68	0.54
14680	0.70	0.65	0.68	15096	0.56	0.63	0.60	15464	0.38	0.69	0.54
15447	0.81	0.54	0.67	14031	0.69	0.50	0.60	14761	0.66	0.41	0.54
14888	0.79	0.56	0.67	14949	0.41	0.78	0.60	14983	0.43	0.64	0.54
15519	0.54	0.81	0.67	14779	0.63	0.56	0.59	15367	0.36	0.71	0.54
14741	0.87	0.47	0.67	14864	0.61	0.58	0.59	15172	0.48	0.59	0.53
14704	0.78	0.57	0.67	14737	0.52	0.67	0.59	14717	0.56	0.51	0.53
14702	0.89	0.45	0.67	14642	0.68	0.51	0.59	14869	0.37	0.69	0.53
15037	0.55	0.79	0.67	14796	0.62	0.56	0.59	15110	0.41	0.66	0.53
14700	0.81	0.52	0.67	15020	0.60	0.58	0.59	15017	0.46	0.61	0.53
15473	0.85	0.48	0.67	15497	0.43	0.76	0.59	15187	0.40	0.67	0.53
14699	0.71	0.62	0.67	15486	0.41	0.78	0.59	15060	0.35	0.72	0.53
14767	0.75	0.59	0.67	15232	0.52	0.67	0.59	14695	0.40	0.66	0.53
15176	0.79	0.54	0.67	14851	0.55	0.63	0.59	15292	0.60	0.46	0.53
14925	0.71	0.63	0.67	14759	0.64	0.54	0.59	14871	0.42	0.63	0.53
14942	0.77	0.56	0.67	15420	0.40	0.79	0.59	15284	0.28	0.78	0.53
14823	0.62	0.71	0.67	14662	0.75	0.43	0.59	14995	0.45	0.60	0.53
15128	0.88	0.45	0.67	14782	0.53	0.66	0.59	15468	0.39	0.66	0.53
15133	0.81	0.52	0.66	14687	0.79	0.39	0.59	15502	0.47	0.58	0.52
14644	0.77	0.56	0.66	14727	0.58	0.60	0.59	15149	0.37	0.68	0.52
15271	0.69	0.64	0.66	15198	0.45	0.73	0.59	15485	0.53	0.52	0.52
14829	0.67	0.66	0.66	15058	0.41	0.77	0.59	15469	0.46	0.58	0.52
15229	0.79	0.54	0.66	14810	0.68	0.50	0.59	15044	0.50	0.54	0.52
14707	0.80	0.53	0.66	15372	0.41	0.77	0.59	15038	0.71	0.33	0.52
14985	0.42	0.90	0.66	14645	0.88	0.30	0.59	15357	0.36	0.68	0.52
15008	0.83	0.50	0.66	14929	0.36	0.82	0.59	14583	0.52	0.52	0.52
14589	0.82	0.50	0.66	13941	0.41	0.76	0.59	14770	0.61	0.43	0.52
14842	0.79	0.53	0.66	14902	0.50	0.67	0.59	14824	0.54	0.51	0.52
14884	0.73	0.59	0.66	15214	0.50	0.67	0.59	15300	0.36	0.68	0.52
15309	0.73	0.60	0.66	14993	0.36	0.81	0.59	15448	0.52	0.53	0.52
15439	0.76	0.56	0.66	14937	0.42	0.75	0.59	15460	0.34	0.70	0.52
14955	0.75	0.58	0.66	14783	0.55	0.62	0.59	15009	0.55	0.49	0.52
15228	0.86	0.47	0.66	15115	0.39	0.78	0.59	14830	0.50	0.54	0.52
15094	0.84	0.48	0.66	14943	0.42	0.75	0.59	15122	0.35	0.69	0.52
15470	0.79	0.53	0.66	15343	0.29	0.88	0.58	15221	0.59	0.45	0.52
14740	0.84	0.47	0.66	15423	0.37	0.80	0.58	15428	0.32	0.72	0.52
15316	0.70	0.61	0.66	15174	0.35	0.82	0.58	14858	0.49	0.55	0.52
14712	0.74	0.58	0.66	14781	0.54	0.63	0.58	15400	0.48	0.56	0.52
14681	0.45	0.87	0.66	15240	0.52	0.64	0.58	15126	0.45	0.59	0.52
15436	0.81	0.51	0.66	14979	0.58	0.58	0.58	15246	0.34	0.70	0.52
15301	0.43	0.89	0.66	15289	0.51	0.66	0.58	14639	0.51	0.52	0.52
14891	0.82	0.49	0.66	14806	0.59	0.58	0.58	14646	0.45	0.58	0.52
13942	0.72	0.60	0.66	15466	0.45	0.72	0.58	15431	0.36	0.67	0.52
14981	0.36	0.95	0.66	15012	0.69	0.47	0.58	14606	0.46	0.57	0.52
14811	0.72	0.59	0.66	15216	0.31	0.85	0.58	14794	0.48	0.55	0.52
15474	0.82	0.49	0.66	15201	0.32	0.84	0.58	14969	0.45	0.58	0.52
15482	0.80	0.51	0.65	15422	0.37	0.79	0.58	14999	0.34	0.69	0.52
14973	0.44	0.87	0.65	15507	0.32	0.84	0.58	14923	0.38	0.65	0.52
14747	0.75	0.55	0.65	15274	0.79	0.37	0.58	14974	0.34	0.69	0.51
15475	0.84	0.46	0.65	15127	0.54	0.62	0.58	15359	0.65	0.38	0.51
14854	0.70	0.61	0.65	15135	0.57	0.59	0.58	14809	0.48	0.54	0.51
14731	0.70	0.61	0.65	15471	0.57	0.59	0.58	15171	0.50	0.53	0.51
15435	0.69	0.61	0.65	15047	0.66	0.50	0.58	13984	0.46	0.56	0.51
15175	0.73	0.57	0.65	15272	0.66	0.50	0.58	15319	0.32	0.70	0.51
14633	0.77	0.53	0.65	14736	0.40	0.76	0.58	14957	0.52	0.50	0.51
14718	0.77	0.53	0.65	15391	0.44	0.72	0.58	14651	0.32	0.70	0.51
15396	0.30	1.00	0.65	14669	0.67	0.49	0.58	15382	0.39	0.63	0.51
14578	0.76	0.54	0.65	14860	0.60	0.56	0.58	14706	0.66	0.37	0.51
15458	0.82	0.47	0.65	14825	0.55	0.61	0.58	15406	0.48	0.55	0.51
14846	0.81	0.49	0.65	14716	0.38	0.77	0.58	15177	0.42	0.60	0.51
15326	0.48	0.81	0.65	14798	0.55	0.60	0.58	13938	0.43	0.59	0.51
14826	0.63	0.67	0.65	14885	0.54	0.61	0.58	14941	0.55	0.47	0.51
14807	0.68	0.62	0.65	15118	0.41	0.75	0.58	15241	0.65	0.36	0.51
15235	0.33	0.97	0.65	14940	0.33	0.82	0.58	14733	0.42	0.60	0.51
14838	0.70	0.60	0.65	14841	0.55	0.60	0.58	15067	0.44	0.58	0.51
14976	0.56	0.73	0.65	14622	0.61	0.54	0.58	13975	0.47	0.55	0.51
15494	0.83	0.47	0.65	14577	0.68	0.47	0.57	15238	0.33	0.69	0.51

15026	0.64	0.65	0.65	14821	0.56	0.59	0.57	14722	0.83	0.19	0.51
15099	0.80	0.49	0.65	14762	0.55	0.60	0.57	15077	0.40	0.61	0.51
14698	0.69	0.60	0.65	2301	0.64	0.51	0.57	14682	0.45	0.56	0.51
15454	0.55	0.74	0.65	14853	0.61	0.53	0.57	14816	0.52	0.49	0.51
15217	0.36	0.93	0.65	15029	0.63	0.52	0.57	15432	0.35	0.66	0.51
14786	0.75	0.53	0.64	14952	0.80	0.34	0.57	14746	0.46	0.55	0.51
14772	0.62	0.67	0.64	15305	0.41	0.74	0.57	15430	0.58	0.43	0.50
15350	0.38	0.91	0.64	14666	0.76	0.39	0.57	15243	0.53	0.48	0.50
14866	0.76	0.52	0.64	15328	0.36	0.78	0.57	14769	0.43	0.58	0.50
14732	0.58	0.70	0.64	14710	0.77	0.37	0.57	15310	0.42	0.59	0.50
15288	0.41	0.87	0.64	14808	0.63	0.51	0.57	13974	0.56	0.45	0.50
14802	0.69	0.59	0.64	14581	0.59	0.55	0.57	15388	0.33	0.67	0.50
14771	0.80	0.48	0.64	15283	0.45	0.69	0.57	14928	0.37	0.64	0.50
15226	0.74	0.54	0.64	15308	0.58	0.56	0.57	14870	0.44	0.56	0.50
15137	0.79	0.49	0.64	14819	0.63	0.51	0.57	15002	0.68	0.32	0.50
15078	0.40	0.88	0.64	14971	0.57	0.58	0.57	14672	0.43	0.57	0.50
14793	0.66	0.61	0.64	15079	0.42	0.73	0.57	15000	0.35	0.66	0.50
14850	0.74	0.53	0.64	13937	0.50	0.64	0.57	15404	0.37	0.63	0.50
15370	0.77	0.51	0.64	14641	0.74	0.40	0.57	15053	0.35	0.65	0.50
15450	0.79	0.49	0.64	15213	0.34	0.80	0.57	14773	0.47	0.52	0.50
15222	0.81	0.46	0.64	15340	0.40	0.74	0.57	15421	0.38	0.62	0.50
15262	0.66	0.61	0.64	14863	0.61	0.53	0.57	15231	0.45	0.55	0.50
14939	0.42	0.85	0.64	15329	0.56	0.58	0.57	15446	0.59	0.40	0.50
15324	0.82	0.45	0.63	15113	0.72	0.41	0.57	15019	0.43	0.57	0.50
15434	0.81	0.46	0.63	14963	0.58	0.55	0.57	15144	0.51	0.48	0.50
15194	0.40	0.87	0.63	14859	0.53	0.60	0.57	15253	0.35	0.64	0.50
15245	0.74	0.53	0.63	15159	0.44	0.69	0.57	14984	0.32	0.67	0.50
14849	0.73	0.54	0.63	14715	0.40	0.73	0.57	15312	0.37	0.62	0.50
14756	0.79	0.47	0.63	15010	0.62	0.51	0.57	15440	0.37	0.62	0.50

Tabela 32. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3L4D, para amastigotas de *L. infantum*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
15195	0.73	0.98	0.85	14826	0.47	0.73	0.60	14995	0.77	0.31	0.54
14688	0.63	1.00	0.81	14869	0.70	0.49	0.59	14792	0.58	0.49	0.54
15071	0.55	0.99	0.77	14954	0.65	0.54	0.59	15506	0.51	0.56	0.53
14983	0.82	0.70	0.76	15425	0.57	0.61	0.59	14736	0.61	0.45	0.53
15396	0.56	0.92	0.74	15200	0.70	0.47	0.59	15000	0.68	0.38	0.53
14851	0.57	0.89	0.73	15345	0.68	0.50	0.59	13992	0.49	0.58	0.53
14996	0.81	0.63	0.72	15329	0.51	0.66	0.59	14740	0.61	0.46	0.53
15327	0.62	0.81	0.71	15279	0.50	0.68	0.59	15198	0.58	0.49	0.53
14803	0.57	0.86	0.71	15040	0.35	0.82	0.58	15442	0.57	0.49	0.53
14744	0.53	0.90	0.71	15406	0.58	0.59	0.58	14607	0.58	0.49	0.53
15115	0.49	0.93	0.71	15214	0.69	0.47	0.58	15485	0.51	0.55	0.53
15013	0.57	0.84	0.70	13984	0.56	0.60	0.58	14970	0.40	0.66	0.53
14998	0.76	0.64	0.70	15217	0.56	0.60	0.58	14963	0.54	0.52	0.53
15431	0.69	0.71	0.70	15139	0.56	0.60	0.58	15033	0.56	0.50	0.53
15448	0.67	0.73	0.70	14772	0.52	0.64	0.58	14959	0.54	0.52	0.53
14861	0.52	0.86	0.69	14864	0.53	0.63	0.58	14953	0.58	0.48	0.53
15512	0.52	0.86	0.69	15016	0.55	0.60	0.58	14955	0.53	0.52	0.53
15005	0.51	0.86	0.69	15367	0.52	0.63	0.57	14841	0.56	0.49	0.52
15103	0.70	0.67	0.69	13937	0.70	0.45	0.57	14822	0.58	0.47	0.52
14759	0.55	0.81	0.68	14923	0.54	0.60	0.57	15125	0.50	0.55	0.52
14749	0.53	0.84	0.68	15291	0.57	0.57	0.57	14972	0.41	0.63	0.52
15012	0.55	0.82	0.68	14659	0.59	0.55	0.57	15472	0.56	0.49	0.52
14746	0.53	0.82	0.67	14765	0.63	0.51	0.57	14883	0.64	0.40	0.52
15308	0.56	0.78	0.67	15173	0.60	0.54	0.57	14807	0.52	0.53	0.52
15027	0.70	0.63	0.67	14794	0.49	0.65	0.57	15264	0.70	0.34	0.52
14858	0.56	0.77	0.67	14756	0.58	0.55	0.56	14865	0.57	0.48	0.52
14821	0.46	0.87	0.67	14951	0.53	0.60	0.56	14997	0.70	0.34	0.52
14728	0.56	0.77	0.66	14762	0.50	0.63	0.56	14999	0.75	0.29	0.52
15370	0.59	0.74	0.66	14969	0.55	0.57	0.56	14796	0.58	0.46	0.52
14845	0.57	0.75	0.66	15432	0.74	0.38	0.56	14625	0.52	0.52	0.52
14900	0.57	0.75	0.66	15049	0.67	0.45	0.56	15028	0.56	0.47	0.52
15450	0.63	0.68	0.66	14757	0.57	0.56	0.56	15131	0.65	0.39	0.52
14871	0.67	0.64	0.65	14644	0.61	0.51	0.56	14843	0.56	0.47	0.52
14943	0.65	0.65	0.65	14932	0.63	0.49	0.56	13974	0.51	0.53	0.52
14814	0.53	0.76	0.65	14745	0.57	0.55	0.56	13973	0.54	0.49	0.52
14815	0.54	0.76	0.65	14844	0.57	0.55	0.56	15440	0.70	0.33	0.52
14761	0.57	0.73	0.65	14855	0.58	0.54	0.56	14967	0.51	0.53	0.52
14859	0.48	0.81	0.65	14947	0.68	0.44	0.56	14820	0.56	0.47	0.51
15134	0.53	0.76	0.64	14699	0.52	0.60	0.56	15010	0.50	0.53	0.51
14695	0.70	0.59	0.64	14747	0.57	0.55	0.56	14797	0.55	0.48	0.51
14603	0.56	0.73	0.64	15269	0.48	0.64	0.56	15099	0.35	0.68	0.51
14912	0.50	0.76	0.63	15231	0.53	0.58	0.56	14672	0.36	0.66	0.51
15263	0.70	0.56	0.63	15439	0.43	0.68	0.55	15227	0.56	0.46	0.51
14734	0.56	0.70	0.63	14863	0.53	0.58	0.55	14692	0.39	0.63	0.51
15249	0.53	0.72	0.63	15032	0.51	0.60	0.55	14760	0.52	0.50	0.51
14717	0.50	0.75	0.63	14809	0.52	0.59	0.55	15286	0.55	0.47	0.51
15154	0.56	0.69	0.62	15444	0.57	0.53	0.55	14862	0.55	0.47	0.51
14748	0.58	0.66	0.62	15135	0.51	0.60	0.55	14842	0.57	0.45	0.51
14791	0.55	0.69	0.62	14830	0.58	0.52	0.55	14880	0.66	0.36	0.51
14707	0.55	0.69	0.62	15018	0.56	0.54	0.55	14848	0.54	0.48	0.51
15354	0.72	0.52	0.62	15242	0.51	0.59	0.55	2249	0.42	0.59	0.50
14732	0.66	0.58	0.62	14670	0.45	0.65	0.55	14805	0.58	0.43	0.50
14825	0.52	0.71	0.61	15470	0.62	0.48	0.55	14795	0.58	0.43	0.50
2342	0.55	0.67	0.61	15156	0.57	0.52	0.55	14980	0.55	0.46	0.50
15520	0.52	0.70	0.61	15262	0.56	0.53	0.55	15026	0.54	0.46	0.50
15017	0.57	0.65	0.61	14691	0.38	0.72	0.55	14729	0.56	0.45	0.50
14766	0.54	0.67	0.60	14829	0.50	0.60	0.55	14663	0.41	0.59	0.50
14915	0.53	0.68	0.60	1859	0.38	0.71	0.54	15102	0.52	0.49	0.50
15009	0.58	0.63	0.60	15101	0.49	0.60	0.54	14768	0.58	0.42	0.50
15343	0.71	0.49	0.60	15038	0.48	0.60	0.54	14601	0.54	0.46	0.50
14743	0.52	0.68	0.60	15172	0.56	0.52	0.54	15015	0.53	0.47	0.50
14960	0.60	0.61	0.60	15229	0.53	0.55	0.54	15141	0.75	0.25	0.50
14030	0.39	0.81	0.60	14971	0.43	0.65	0.54	14673	0.54	0.45	0.50
15430	0.41	0.79	0.60	14961	0.44	0.64	0.54	14755	0.52	0.48	0.50
15409	0.69	0.51	0.60	14622	0.47	0.61	0.54	15446	0.57	0.42	0.50
15218	0.54	0.65	0.60	14763	0.54	0.54	0.54	14750	0.52	0.47	0.50
14801	0.56	0.64	0.60								

Tabela 33. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3L4D, para promastigotas de *L. infantum*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
15195	0.59	0.98	0.78	15370	0.43	0.74	0.58	15101	0.46	0.60	0.53
14688	0.56	1.00	0.78	14825	0.46	0.71	0.58	14971	0.41	0.65	0.53
15396	0.63	0.92	0.78	14734	0.46	0.70	0.58	14632	0.53	0.52	0.53
15071	0.53	0.99	0.76	15249	0.44	0.72	0.58	14743	0.37	0.68	0.53
15040	0.69	0.82	0.75	14912	0.40	0.76	0.58	15242	0.46	0.59	0.53
15115	0.50	0.93	0.71	15012	0.34	0.82	0.58	14762	0.42	0.63	0.53
15327	0.58	0.81	0.70	14858	0.38	0.77	0.58	15329	0.39	0.66	0.52
14983	0.66	0.70	0.68	14691	0.44	0.72	0.58	2342	0.38	0.67	0.52
14821	0.47	0.87	0.67	15520	0.44	0.70	0.57	15102	0.56	0.49	0.52
15512	0.45	0.86	0.66	15134	0.38	0.76	0.57	15156	0.52	0.52	0.52
14851	0.42	0.89	0.66	15023	0.52	0.63	0.57	14801	0.40	0.64	0.52
14943	0.65	0.65	0.65	15367	0.51	0.63	0.57	14748	0.38	0.66	0.52
14803	0.42	0.86	0.64	14791	0.45	0.69	0.57	15263	0.48	0.56	0.52
14900	0.52	0.75	0.63	14761	0.41	0.73	0.57	15032	0.44	0.60	0.52
14861	0.41	0.86	0.63	14717	0.38	0.75	0.57	15506	0.48	0.56	0.52
15431	0.56	0.71	0.63	14815	0.38	0.76	0.57	15148	0.62	0.42	0.52
15005	0.40	0.86	0.63	14759	0.32	0.81	0.57	14670	0.39	0.65	0.52
14996	0.63	0.63	0.63	15030	0.53	0.60	0.56	15049	0.58	0.45	0.52
14728	0.48	0.77	0.63	14845	0.38	0.75	0.56	15354	0.52	0.52	0.52
14749	0.41	0.84	0.62	14863	0.54	0.58	0.56	15485	0.48	0.55	0.51
15430	0.45	0.79	0.62	14959	0.60	0.52	0.56	15091	0.51	0.51	0.51
14998	0.60	0.64	0.62	2249	0.53	0.59	0.56	15016	0.42	0.60	0.51
14746	0.41	0.82	0.62	14707	0.42	0.69	0.55	15343	0.53	0.49	0.51
14915	0.55	0.68	0.62	15345	0.60	0.50	0.55	14972	0.39	0.63	0.51
14859	0.42	0.81	0.62	14766	0.42	0.67	0.55	14947	0.58	0.44	0.51
15154	0.54	0.69	0.61	14932	0.60	0.49	0.55	14970	0.36	0.66	0.51
15013	0.39	0.84	0.61	14794	0.45	0.65	0.55	15009	0.39	0.63	0.51
15103	0.56	0.67	0.61	14603	0.36	0.73	0.55	15441	0.44	0.58	0.51
15425	0.61	0.61	0.61	15448	0.36	0.73	0.54	14679	0.38	0.64	0.51
15279	0.53	0.68	0.60	14864	0.45	0.63	0.54	2302	0.48	0.53	0.51
15217	0.61	0.60	0.60	15269	0.45	0.64	0.54	14732	0.44	0.58	0.51
15027	0.57	0.63	0.60	15017	0.44	0.65	0.54	14951	0.41	0.60	0.51
15218	0.54	0.65	0.60	15286	0.60	0.47	0.54	15231	0.42	0.58	0.50
14744	0.29	0.90	0.59	15135	0.47	0.60	0.53	14829	0.41	0.60	0.50
14814	0.42	0.76	0.59	15214	0.59	0.47	0.53	14960	0.40	0.61	0.50
15308	0.40	0.78	0.59	15200	0.59	0.47	0.53	14609	0.51	0.49	0.50
14826	0.44	0.73	0.59	15409	0.55	0.51	0.53	15439	0.31	0.68	0.50

Tabela 34. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 4APN, para amastigotas de *L. infantum*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14995	0.77	1.00	0.88	14847	0.54	0.70	0.62	14731	0.57	0.51	0.54
14996	0.81	0.92	0.86	15167	0.67	0.57	0.62	15351	0.54	0.54	0.54
15234	0.73	0.90	0.82	14973	0.70	0.54	0.62	14943	0.65	0.43	0.54
15214	0.69	0.93	0.81	15141	0.75	0.49	0.62	15173	0.60	0.48	0.54
14974	0.76	0.85	0.81	15424	0.58	0.65	0.62	15124	0.52	0.56	0.54
14985	0.80	0.81	0.81	15257	0.57	0.67	0.62	15498	0.59	0.49	0.54
14993	0.71	0.91	0.81	15263	0.70	0.53	0.61	15468	0.60	0.48	0.54
14986	0.62	0.96	0.79	15115	0.49	0.74	0.61	15212	0.57	0.52	0.54
14997	0.70	0.85	0.77	15410	0.68	0.55	0.61	14734	0.56	0.52	0.54
15036	0.57	0.96	0.76	15404	0.57	0.66	0.61	14671	0.56	0.52	0.54
14937	0.61	0.92	0.76	14915	0.53	0.70	0.61	14980	0.55	0.53	0.54
14994	0.82	0.69	0.76	14871	0.67	0.56	0.61	14922	0.56	0.52	0.54
15076	0.58	0.93	0.76	15364	0.56	0.67	0.61	14694	0.55	0.52	0.54
15421	0.63	0.88	0.75	15268	0.53	0.69	0.61	15061	0.54	0.54	0.54
15343	0.71	0.79	0.75	15296	0.54	0.68	0.61	15283	0.59	0.49	0.54
15327	0.62	0.89	0.75	14891	0.64	0.58	0.61	15486	0.54	0.54	0.54
15427	0.55	0.96	0.75	15065	0.50	0.72	0.61	14917	0.54	0.53	0.54
15342	0.71	0.79	0.75	15284	0.59	0.63	0.61	15322	0.65	0.43	0.54
15348	0.57	0.93	0.75	15267	0.55	0.67	0.61	15109	0.51	0.56	0.54
14987	0.60	0.89	0.75	15416	0.59	0.63	0.61	15244	0.46	0.62	0.54
15260	0.62	0.87	0.74	14869	0.70	0.52	0.61	15406	0.58	0.50	0.54
15363	0.74	0.74	0.74	14924	0.57	0.65	0.61	15149	0.66	0.41	0.54
15191	0.57	0.91	0.74	14895	0.60	0.62	0.61	15291	0.57	0.50	0.53
15183	0.71	0.77	0.74	15256	0.51	0.71	0.61	14649	0.37	0.70	0.53
15328	0.64	0.83	0.74	15294	0.48	0.73	0.61	14851	0.57	0.50	0.53
15419	0.57	0.89	0.73	14715	0.72	0.49	0.61	14868	0.67	0.40	0.53
15197	0.74	0.72	0.73	15238	0.65	0.56	0.60	15120	0.60	0.47	0.53
15195	0.73	0.73	0.73	14888	0.63	0.58	0.60	15293	0.48	0.59	0.53
15052	0.74	0.71	0.72	15054	0.55	0.66	0.60	13984	0.56	0.51	0.53
15480	0.56	0.89	0.72	14908	0.55	0.66	0.60	15371	0.51	0.56	0.53
15039	0.54	0.90	0.72	15265	0.57	0.63	0.60	15081	0.51	0.56	0.53
14978	0.65	0.78	0.72	15417	0.61	0.59	0.60	15014	0.59	0.48	0.53
15078	0.56	0.88	0.72	14905	0.58	0.63	0.60	15022	0.43	0.64	0.53
15411	0.75	0.68	0.72	2364	0.62	0.59	0.60	15033	0.56	0.50	0.53
14947	0.68	0.76	0.72	15179	0.57	0.63	0.60	14756	0.58	0.49	0.53
14932	0.63	0.80	0.71	15170	0.58	0.62	0.60	14972	0.41	0.65	0.53
15103	0.70	0.73	0.71	15075	0.57	0.63	0.60	14828	0.54	0.52	0.53
15389	0.55	0.87	0.71	15089	0.55	0.65	0.60	14883	0.64	0.42	0.53
15477	0.65	0.76	0.71	14681	0.50	0.70	0.60	15139	0.56	0.50	0.53
15201	0.74	0.68	0.71	15223	0.57	0.63	0.60	14894	0.51	0.55	0.53
15106	0.58	0.83	0.70	15239	0.54	0.65	0.60	15181	0.55	0.51	0.53
15000	0.68	0.72	0.70	14979	0.58	0.61	0.60	14645	0.62	0.44	0.53
14998	0.76	0.64	0.70	15053	0.70	0.49	0.60	15400	0.65	0.41	0.53
15290	0.57	0.83	0.70	14887	0.71	0.48	0.59	15504	0.52	0.54	0.53
15344	0.66	0.75	0.70	14935	0.57	0.62	0.59	15027	0.70	0.36	0.53
15246	0.70	0.71	0.70	14981	0.64	0.54	0.59	15360	0.47	0.59	0.53
15235	0.55	0.85	0.70	15122	0.50	0.69	0.59	15044	0.54	0.51	0.53
15312	0.64	0.76	0.70	15319	0.55	0.63	0.59	14742	0.51	0.55	0.53
14910	0.60	0.79	0.69	15056	0.49	0.69	0.59	15464	0.53	0.53	0.53
15379	0.58	0.81	0.69	15492	0.53	0.65	0.59	15489	0.50	0.56	0.53
15318	0.56	0.82	0.69	15506	0.51	0.67	0.59	14747	0.57	0.49	0.53
14976	0.56	0.82	0.69	1985	0.58	0.60	0.59	15252	0.54	0.51	0.53
15286	0.55	0.82	0.69	15301	0.52	0.66	0.59	15325	0.53	0.52	0.53
15032	0.51	0.87	0.69	15176	0.60	0.57	0.59	14897	0.47	0.57	0.52
14889	0.72	0.64	0.68	14842	0.57	0.60	0.59	14818	0.67	0.38	0.52
15200	0.70	0.66	0.68	15461	0.50	0.67	0.58	14730	0.61	0.44	0.52
14977	0.58	0.78	0.68	15108	0.59	0.58	0.58	15455	0.53	0.52	0.52
15467	0.68	0.68	0.68	15285	0.46	0.71	0.58	14697	0.69	0.36	0.52
15445	0.68	0.68	0.68	15428	0.59	0.58	0.58	15436	0.60	0.45	0.52
15382	0.75	0.62	0.68	15008	0.60	0.57	0.58	14793	0.60	0.45	0.52
15422	0.55	0.81	0.68	15051	0.61	0.56	0.58	14898	0.57	0.47	0.52
15415	0.75	0.61	0.68	15375	0.57	0.60	0.58	14759	0.55	0.49	0.52
15031	0.65	0.70	0.68	15199	0.53	0.63	0.58	14988	0.63	0.42	0.52
2343	0.61	0.75	0.68	15193	0.58	0.58	0.58	15352	0.53	0.51	0.52
15247	0.54	0.81	0.68	15303	0.55	0.61	0.58	14031	0.55	0.49	0.52
14999	0.75	0.60	0.67	14982	0.84	0.32	0.58	15131	0.65	0.39	0.52
15503	0.51	0.84	0.67	15215	0.55	0.61	0.58	15258	0.62	0.42	0.52
15236	0.54	0.80	0.67	15452	0.57	0.59	0.58	15104	0.64	0.40	0.52
2312	0.60	0.73	0.67	15255	0.55	0.60	0.57	15251	0.56	0.48	0.52
15187	0.51	0.83	0.67	15140	0.54	0.61	0.57	15439	0.43	0.61	0.52

15399	0.52	0.82	0.67	15490	0.52	0.63	0.57	15381	0.56	0.48	0.52
15302	0.59	0.74	0.67	15365	0.52	0.63	0.57	14732	0.66	0.38	0.52
15507	0.76	0.58	0.67	15297	0.53	0.61	0.57	15005	0.51	0.52	0.52
15440	0.70	0.62	0.66	2353	0.53	0.61	0.57	14843	0.56	0.47	0.52
15511	0.53	0.79	0.66	15349	0.53	0.61	0.57	15153	0.55	0.48	0.52
15431	0.69	0.63	0.66	14936	0.49	0.65	0.57	14648	0.32	0.71	0.52
14983	0.82	0.50	0.66	14949	0.57	0.58	0.57	14872	0.70	0.33	0.51
14930	0.53	0.79	0.66	15334	0.50	0.64	0.57	14695	0.70	0.33	0.51
15147	0.64	0.68	0.66	15134	0.53	0.61	0.57	15102	0.52	0.51	0.51
15426	0.55	0.77	0.66	15487	0.51	0.63	0.57	14610	0.54	0.49	0.51
15425	0.57	0.75	0.66	14902	0.62	0.52	0.57	14928	0.53	0.50	0.51
14939	0.62	0.69	0.65	15497	0.55	0.59	0.57	14644	0.61	0.42	0.51
15311	0.56	0.75	0.65	15499	0.61	0.53	0.57	14691	0.38	0.65	0.51
14941	0.64	0.67	0.65	15159	0.56	0.57	0.57	14953	0.58	0.45	0.51
15064	0.57	0.74	0.65	15333	0.73	0.41	0.57	15182	0.55	0.48	0.51
15418	0.68	0.62	0.65	15314	0.57	0.56	0.57	13942	0.63	0.40	0.51
15521	0.64	0.66	0.65	15216	0.58	0.56	0.57	14768	0.58	0.45	0.51
13936	0.73	0.57	0.65	15112	0.58	0.56	0.57	14763	0.54	0.49	0.51
14836	0.57	0.73	0.65	14750	0.52	0.61	0.57	13937	0.70	0.33	0.51
14890	0.71	0.59	0.65	14938	0.54	0.59	0.57	14929	0.51	0.52	0.51
15289	0.53	0.76	0.65	14839	0.57	0.56	0.57	15017	0.57	0.45	0.51
15386	0.54	0.76	0.65	14975	0.73	0.40	0.56	15502	0.43	0.59	0.51
15451	0.58	0.71	0.65	15305	0.49	0.64	0.56	15478	0.53	0.49	0.51
15396	0.56	0.73	0.64	15259	0.56	0.57	0.56	14607	0.58	0.44	0.51
15213	0.57	0.72	0.64	15282	0.50	0.63	0.56	14933	0.62	0.40	0.51
15460	0.71	0.57	0.64	14984	0.55	0.58	0.56	2251	0.60	0.42	0.51
15050	0.70	0.59	0.64	14736	0.61	0.51	0.56	15175	0.55	0.47	0.51
15380	0.58	0.71	0.64	15055	0.52	0.60	0.56	15226	0.55	0.47	0.51
15519	0.63	0.65	0.64	15376	0.56	0.57	0.56	14837	0.61	0.41	0.51
14854	0.69	0.59	0.64	14916	0.50	0.62	0.56	14923	0.54	0.48	0.51
15250	0.57	0.71	0.64	15496	0.67	0.45	0.56	15035	0.52	0.50	0.51
15026	0.54	0.74	0.64	15450	0.63	0.49	0.56	15316	0.43	0.59	0.51
15111	0.55	0.73	0.64	15429	0.51	0.61	0.56	15196	0.67	0.34	0.51
14885	0.70	0.58	0.64	15150	0.63	0.48	0.56	14711	0.50	0.51	0.51
15432	0.74	0.53	0.64	14969	0.55	0.56	0.56	14866	0.63	0.38	0.51
15413	0.70	0.58	0.64	14900	0.57	0.55	0.56	2129	0.52	0.50	0.51
15330	0.61	0.67	0.64	14692	0.39	0.72	0.56	15495	0.51	0.50	0.51
15484	0.40	0.87	0.64	14879	0.69	0.42	0.56	15241	0.47	0.54	0.51
15420	0.61	0.66	0.63	15287	0.57	0.55	0.56	14971	0.43	0.58	0.51
15388	0.73	0.54	0.63	15279	0.50	0.62	0.56	14826	0.47	0.55	0.51
14690	0.47	0.79	0.63	15326	0.56	0.56	0.56	14721	0.57	0.44	0.50
15332	0.54	0.72	0.63	14852	0.53	0.59	0.56	14765	0.63	0.38	0.50
15397	0.59	0.67	0.63	15079	0.56	0.56	0.56	14716	0.53	0.48	0.50
15186	0.67	0.60	0.63	14955	0.53	0.58	0.56	15100	0.47	0.54	0.50
14680	0.48	0.78	0.63	15358	0.52	0.59	0.55	14893	0.57	0.44	0.50
15387	0.57	0.69	0.63	14909	0.57	0.54	0.55	15155	0.56	0.45	0.50
14904	0.54	0.72	0.63	15066	0.57	0.54	0.55	15105	0.54	0.46	0.50
15476	0.75	0.51	0.63	13938	0.72	0.39	0.55	14863	0.53	0.47	0.50
15028	0.56	0.70	0.63	15444	0.57	0.54	0.55	15361	0.55	0.46	0.50
14906	0.62	0.64	0.63	15110	0.53	0.58	0.55	15372	0.60	0.40	0.50
14931	0.68	0.58	0.63	14864	0.53	0.58	0.55	14831	0.57	0.44	0.50
14990	0.54	0.72	0.63	15341	0.60	0.51	0.55	15145	0.49	0.52	0.50
15161	0.55	0.71	0.63	15254	0.51	0.60	0.55	15148	0.55	0.45	0.50
15354	0.72	0.54	0.63	14688	0.63	0.48	0.55	15443	0.42	0.57	0.50
15391	0.60	0.66	0.63	15225	0.63	0.47	0.55	14913	0.47	0.53	0.50
15350	0.63	0.62	0.63	15300	0.51	0.59	0.55	15107	0.54	0.46	0.50
14896	0.55	0.71	0.63	14830	0.58	0.52	0.55	14819	0.53	0.47	0.50
15165	0.59	0.67	0.63	14903	0.50	0.60	0.55	15262	0.56	0.44	0.50
15261	0.53	0.72	0.62	14954	0.65	0.46	0.55	14807	0.52	0.48	0.50
15488	0.53	0.72	0.62	14728	0.56	0.54	0.55	15016	0.55	0.45	0.50
15233	0.58	0.67	0.62	15462	0.54	0.56	0.55	2352	0.61	0.39	0.50
15390	0.55	0.70	0.62	15442	0.57	0.53	0.55	14970	0.40	0.59	0.50
15237	0.65	0.60	0.62	15162	0.56	0.54	0.55	15370	0.59	0.40	0.50
15393	0.57	0.67	0.62	14861	0.52	0.57	0.55	14855	0.58	0.41	0.50
15409	0.69	0.55	0.62	15185	0.51	0.58	0.55	14951	0.53	0.46	0.50
14892	0.55	0.69	0.62	15198	0.58	0.51	0.54	15049	0.67	0.32	0.50
15281	0.55	0.69	0.62	14792	0.58	0.51	0.54	14653	0.34	0.65	0.50
15331	0.54	0.70	0.62	14850	0.59	0.50	0.54	15013	0.57	0.42	0.50
2300	0.55	0.69	0.62	15063	0.57	0.52	0.54	15308	0.56	0.43	0.50
15451	0.58	0.71	0.65	14847	0.54	0.70	0.62	14731	0.57	0.51	0.54
15396	0.56	0.73	0.64	15167	0.67	0.57	0.62	15351	0.54	0.54	0.54
15213	0.57	0.72	0.64	14973	0.70	0.54	0.62	14943	0.65	0.43	0.54
15460	0.71	0.57	0.64	15141	0.75	0.49	0.62	15173	0.60	0.48	0.54
15050	0.70	0.59	0.64	15424	0.58	0.65	0.62	15124	0.52	0.56	0.54
15380	0.58	0.71	0.64	15257	0.57	0.67	0.62	15498	0.59	0.49	0.54

15519	0.63	0.65	0.64	15263	0.70	0.53	0.61	15468	0.60	0.48	0.54
14854	0.69	0.59	0.64	15115	0.49	0.74	0.61	15212	0.57	0.52	0.54
15250	0.57	0.71	0.64	15410	0.68	0.55	0.61	14734	0.56	0.52	0.54
15026	0.54	0.74	0.64	15404	0.57	0.66	0.61	14671	0.56	0.52	0.54
15111	0.55	0.73	0.64	14915	0.53	0.70	0.61	14980	0.55	0.53	0.54
14885	0.70	0.58	0.64	14871	0.67	0.56	0.61	14922	0.56	0.52	0.54
15432	0.74	0.53	0.64	15364	0.56	0.67	0.61	14694	0.55	0.52	0.54
15413	0.70	0.58	0.64	15268	0.53	0.69	0.61	15061	0.54	0.54	0.54
15330	0.61	0.67	0.64	15296	0.54	0.68	0.61	15283	0.59	0.49	0.54
15484	0.40	0.87	0.64	14891	0.64	0.58	0.61	15486	0.54	0.54	0.54
15420	0.61	0.66	0.63	15065	0.50	0.72	0.61	14917	0.54	0.53	0.54
15388	0.73	0.54	0.63	15284	0.59	0.63	0.61	15322	0.65	0.43	0.54
14690	0.47	0.79	0.63	15267	0.55	0.67	0.61	15109	0.51	0.56	0.54
15332	0.54	0.72	0.63	15416	0.59	0.63	0.61	15244	0.46	0.62	0.54
15397	0.59	0.67	0.63	14869	0.70	0.52	0.61	15406	0.58	0.50	0.54
15186	0.67	0.60	0.63	14924	0.57	0.65	0.61	15149	0.66	0.41	0.54
14680	0.48	0.78	0.63	14895	0.60	0.62	0.61	15291	0.57	0.50	0.53
15387	0.57	0.69	0.63	15256	0.51	0.71	0.61	14649	0.37	0.70	0.53
14904	0.54	0.72	0.63	15294	0.48	0.73	0.61	14851	0.57	0.50	0.53
15476	0.75	0.51	0.63	14715	0.72	0.49	0.61	14868	0.67	0.40	0.53
15028	0.56	0.70	0.63	15238	0.65	0.56	0.60	15120	0.60	0.47	0.53
14906	0.62	0.64	0.63	14888	0.63	0.58	0.60	15293	0.48	0.59	0.53
14931	0.68	0.58	0.63	15054	0.55	0.66	0.60	13984	0.56	0.51	0.53
14990	0.54	0.72	0.63	14908	0.55	0.66	0.60	15371	0.51	0.56	0.53
15161	0.55	0.71	0.63	15265	0.57	0.63	0.60	15081	0.51	0.56	0.53
15354	0.72	0.54	0.63	15417	0.61	0.59	0.60	15014	0.59	0.48	0.53
15391	0.60	0.66	0.63	14905	0.58	0.63	0.60	15022	0.43	0.64	0.53
15350	0.63	0.62	0.63	2364	0.62	0.59	0.60	15033	0.56	0.50	0.53
14896	0.55	0.71	0.63	15179	0.57	0.63	0.60	14756	0.58	0.49	0.53
15165	0.59	0.67	0.63	15170	0.58	0.62	0.60	14972	0.41	0.65	0.53
15261	0.53	0.72	0.62	15075	0.57	0.63	0.60	14828	0.54	0.52	0.53
15488	0.53	0.72	0.62	15089	0.55	0.65	0.60	14883	0.64	0.42	0.53
15233	0.58	0.67	0.62	14681	0.50	0.70	0.60	15139	0.56	0.50	0.53
15390	0.55	0.70	0.62	15223	0.57	0.63	0.60	14894	0.51	0.55	0.53
15237	0.65	0.60	0.62	15239	0.54	0.65	0.60	15181	0.55	0.51	0.53
15393	0.57	0.67	0.62	14979	0.58	0.61	0.60	14645	0.62	0.44	0.53
15409	0.69	0.55	0.62	15053	0.70	0.49	0.60	15400	0.65	0.41	0.53
14892	0.55	0.69	0.62	14887	0.71	0.48	0.59	15504	0.52	0.54	0.53
15281	0.55	0.69	0.62	14935	0.57	0.62	0.59	15027	0.70	0.36	0.53
15331	0.54	0.70	0.62	14981	0.64	0.54	0.59	15360	0.47	0.59	0.53
2300	0.55	0.69	0.62	15122	0.50	0.69	0.59	15044	0.54	0.51	0.53

Tabela 35. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 4APN, para promastigotas de *L. infantum*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14995	0.67	1.00	0.83	14915	0.55	0.70	0.63	15490	0.47	0.63	0.55
14986	0.68	0.96	0.82	15387	0.55	0.69	0.62	14984	0.52	0.58	0.55
15234	0.67	0.90	0.79	15200	0.59	0.66	0.62	15063	0.59	0.52	0.55
14987	0.67	0.89	0.78	15268	0.55	0.69	0.62	15314	0.54	0.56	0.55
15427	0.61	0.96	0.78	14904	0.52	0.72	0.62	15365	0.47	0.63	0.55
14996	0.63	0.92	0.78	14896	0.53	0.71	0.62	15468	0.62	0.48	0.55
14993	0.64	0.91	0.77	14998	0.60	0.64	0.62	15051	0.54	0.56	0.55
15348	0.61	0.93	0.77	15111	0.51	0.73	0.62	15297	0.48	0.61	0.55
15036	0.58	0.96	0.77	15330	0.57	0.67	0.62	15251	0.61	0.48	0.55
15214	0.59	0.93	0.76	15460	0.66	0.57	0.62	15462	0.53	0.56	0.55
15076	0.57	0.93	0.75	15461	0.56	0.67	0.62	14909	0.55	0.54	0.54
14937	0.59	0.92	0.75	15393	0.56	0.67	0.62	15150	0.60	0.48	0.54
15419	0.62	0.89	0.75	15115	0.50	0.74	0.62	2353	0.47	0.61	0.54
15191	0.60	0.91	0.75	15285	0.53	0.71	0.62	14988	0.67	0.42	0.54
14681	0.80	0.70	0.75	15256	0.53	0.71	0.62	14691	0.44	0.65	0.54
15260	0.62	0.87	0.75	14847	0.53	0.70	0.62	15358	0.49	0.59	0.54
15421	0.62	0.88	0.75	15391	0.57	0.66	0.62	15159	0.51	0.57	0.54
14976	0.66	0.82	0.74	15350	0.61	0.62	0.62	15293	0.50	0.59	0.54
14974	0.62	0.85	0.74	15050	0.64	0.59	0.62	14989	0.70	0.38	0.54
15327	0.58	0.89	0.74	15404	0.57	0.66	0.62	15432	0.55	0.53	0.54
15480	0.58	0.89	0.73	14650	0.62	0.61	0.62	14917	0.54	0.53	0.54
14978	0.67	0.78	0.73	15257	0.56	0.67	0.62	15055	0.47	0.60	0.54
14985	0.63	0.81	0.72	15193	0.64	0.58	0.61	14692	0.36	0.72	0.54
15078	0.56	0.88	0.72	15089	0.57	0.65	0.61	14943	0.65	0.43	0.54
15183	0.67	0.77	0.72	15488	0.50	0.72	0.61	15496	0.62	0.45	0.54
15484	0.56	0.87	0.72	14892	0.53	0.69	0.61	15079	0.52	0.56	0.54
14997	0.59	0.85	0.72	15065	0.51	0.72	0.61	14894	0.52	0.55	0.54
15342	0.64	0.79	0.72	15024	0.66	0.57	0.61	15102	0.56	0.51	0.54
15286	0.60	0.82	0.71	15413	0.64	0.58	0.61	15252	0.56	0.51	0.54
15247	0.62	0.81	0.71	15294	0.48	0.73	0.61	14900	0.52	0.55	0.54
14977	0.65	0.78	0.71	15502	0.62	0.59	0.61	15148	0.62	0.45	0.53
15328	0.59	0.83	0.71	15028	0.52	0.70	0.61	15300	0.47	0.59	0.53
15290	0.58	0.83	0.71	15521	0.55	0.66	0.61	15061	0.52	0.54	0.53
15379	0.61	0.81	0.71	15075	0.57	0.63	0.60	14973	0.53	0.54	0.53
15389	0.54	0.87	0.70	14906	0.56	0.64	0.60	15212	0.55	0.52	0.53
14932	0.60	0.80	0.70	15507	0.63	0.58	0.60	14975	0.66	0.40	0.53
15477	0.64	0.76	0.70	15056	0.52	0.69	0.60	15225	0.59	0.47	0.53
14910	0.60	0.79	0.70	14895	0.59	0.62	0.60	15497	0.48	0.59	0.53
15039	0.50	0.90	0.70	15265	0.56	0.63	0.60	15443	0.49	0.57	0.53
15106	0.56	0.83	0.70	15319	0.56	0.63	0.60	15360	0.47	0.59	0.53
15235	0.54	0.85	0.69	15239	0.54	0.65	0.60	15486	0.52	0.54	0.53
15318	0.56	0.82	0.69	15122	0.50	0.69	0.60	14716	0.58	0.48	0.53
15236	0.58	0.80	0.69	14908	0.53	0.66	0.60	15109	0.49	0.56	0.53
15197	0.66	0.72	0.69	15416	0.56	0.63	0.60	15124	0.50	0.56	0.53
15312	0.62	0.76	0.69	15431	0.56	0.63	0.59	15504	0.52	0.54	0.53
15302	0.63	0.74	0.69	15223	0.55	0.63	0.59	14632	0.53	0.52	0.53
15246	0.67	0.71	0.69	14935	0.56	0.62	0.59	15287	0.50	0.55	0.53
15311	0.63	0.75	0.69	15388	0.65	0.54	0.59	15322	0.62	0.43	0.53
14690	0.57	0.79	0.68	15364	0.51	0.67	0.59	15026	0.31	0.74	0.53
15396	0.63	0.73	0.68	15179	0.55	0.63	0.59	14888	0.47	0.58	0.53
2312	0.63	0.73	0.68	15167	0.60	0.57	0.59	15354	0.52	0.54	0.53
15426	0.59	0.77	0.68	2364	0.59	0.59	0.59	15053	0.56	0.49	0.53
15425	0.61	0.75	0.68	15375	0.57	0.60	0.59	15182	0.57	0.48	0.53
15451	0.64	0.71	0.67	15281	0.48	0.69	0.59	14929	0.53	0.52	0.52
14994	0.66	0.69	0.67	14936	0.52	0.65	0.59	2129	0.55	0.50	0.52
15503	0.51	0.84	0.67	15428	0.59	0.58	0.59	15283	0.56	0.49	0.52
14680	0.56	0.78	0.67	15417	0.57	0.59	0.58	15351	0.50	0.54	0.52
15411	0.66	0.68	0.67	15303	0.56	0.61	0.58	14898	0.57	0.47	0.52
15187	0.52	0.83	0.67	15054	0.50	0.66	0.58	14972	0.39	0.65	0.52
15064	0.60	0.74	0.67	15296	0.49	0.68	0.58	15181	0.54	0.51	0.52
14947	0.58	0.76	0.67	15238	0.60	0.56	0.58	15464	0.52	0.53	0.52
15467	0.66	0.68	0.67	15255	0.56	0.60	0.58	14928	0.54	0.50	0.52
15344	0.59	0.75	0.67	14905	0.53	0.63	0.58	14653	0.39	0.65	0.52
15399	0.52	0.82	0.67	15305	0.52	0.64	0.58	15149	0.62	0.41	0.52
15289	0.57	0.76	0.67	15066	0.62	0.54	0.58	15153	0.55	0.48	0.52
15363	0.59	0.74	0.67	15492	0.51	0.65	0.58	14688	0.56	0.48	0.52
15422	0.52	0.81	0.67	15030	0.53	0.63	0.58	14893	0.60	0.44	0.52
15213	0.61	0.72	0.66	15023	0.52	0.64	0.58	15381	0.56	0.48	0.52
15511	0.53	0.79	0.66	15216	0.60	0.56	0.58	14889	0.39	0.64	0.52
15343	0.53	0.79	0.66	14902	0.63	0.52	0.58	15140	0.42	0.61	0.52

15332	0.59	0.72	0.66	14983	0.66	0.50	0.58	14864	0.45	0.58	0.52
2343	0.57	0.75	0.66	15499	0.62	0.53	0.58	15081	0.47	0.56	0.52
15250	0.61	0.71	0.66	15334	0.52	0.64	0.58	15325	0.51	0.52	0.52
15201	0.64	0.68	0.66	15301	0.49	0.66	0.58	14773	0.84	0.18	0.51
15195	0.59	0.73	0.66	1985	0.56	0.60	0.58	15292	0.41	0.62	0.51
14939	0.62	0.69	0.66	15452	0.56	0.59	0.58	15333	0.62	0.41	0.51
14930	0.52	0.79	0.65	15440	0.52	0.62	0.57	15489	0.47	0.56	0.51
15397	0.63	0.67	0.65	15279	0.53	0.62	0.57	14728	0.48	0.54	0.51
15032	0.44	0.87	0.65	15487	0.52	0.63	0.57	15244	0.41	0.62	0.51
15420	0.64	0.66	0.65	15199	0.52	0.63	0.57	2249	0.53	0.49	0.51
14836	0.56	0.73	0.65	15476	0.64	0.51	0.57	14959	0.60	0.42	0.51
15390	0.59	0.70	0.65	15259	0.58	0.57	0.57	14730	0.58	0.44	0.51
15386	0.53	0.76	0.65	14938	0.56	0.59	0.57	14863	0.54	0.47	0.51
15418	0.67	0.62	0.64	14981	0.60	0.54	0.57	14941	0.35	0.67	0.51
15382	0.67	0.62	0.64	15506	0.48	0.67	0.57	15371	0.46	0.56	0.51
15103	0.56	0.73	0.64	15341	0.63	0.51	0.57	14750	0.41	0.61	0.51
15331	0.57	0.70	0.64	15349	0.52	0.61	0.57	15198	0.50	0.51	0.51
15380	0.56	0.71	0.64	14916	0.51	0.62	0.57	15114	0.60	0.41	0.51
15415	0.67	0.61	0.64	15215	0.52	0.61	0.56	15042	0.57	0.44	0.51
14990	0.56	0.72	0.64	15108	0.55	0.58	0.56	14897	0.43	0.57	0.50
15519	0.62	0.65	0.64	15112	0.57	0.56	0.56	15263	0.48	0.53	0.50
15165	0.60	0.67	0.63	15254	0.52	0.60	0.56	14854	0.42	0.59	0.50
15233	0.59	0.67	0.63	15110	0.54	0.58	0.56	15217	0.61	0.40	0.50
14931	0.68	0.58	0.63	15282	0.50	0.63	0.56	14933	0.60	0.40	0.50
15031	0.56	0.70	0.63	14651	0.48	0.64	0.56	14842	0.41	0.60	0.50
15261	0.55	0.72	0.63	15376	0.55	0.57	0.56	14671	0.48	0.52	0.50
15186	0.66	0.60	0.63	15326	0.56	0.56	0.56	14827	0.50	0.50	0.50
14979	0.65	0.61	0.63	15429	0.50	0.61	0.56	15006	0.46	0.55	0.50
15052	0.55	0.71	0.63	15237	0.52	0.60	0.56	15498	0.51	0.49	0.50
2300	0.57	0.69	0.63	15185	0.53	0.58	0.56	15000	0.27	0.72	0.50
15147	0.59	0.68	0.63	14903	0.51	0.60	0.56	15060	0.54	0.45	0.50
15161	0.55	0.71	0.63	15410	0.56	0.55	0.55	15134	0.38	0.61	0.50
15424	0.61	0.65	0.63	15162	0.57	0.54	0.55	15022	0.36	0.64	0.50
14924	0.61	0.65	0.63	14949	0.53	0.58	0.55	14828	0.47	0.52	0.50
15284	0.63	0.63	0.63	14649	0.40	0.70	0.55	14971	0.41	0.58	0.50
15267	0.58	0.67	0.63	15409	0.55	0.55	0.55	14826	0.44	0.55	0.50
15445	0.57	0.68	0.63	14852	0.51	0.59	0.55	13936	0.42	0.57	0.50
14999	0.66	0.60	0.63								
15170	0.63	0.62	0.63								

Tabela 36. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3H4V, para promastigotas de *L. major*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
1859	0.84	0.53	0.73	14584	0.64	0.42	0.56	14667	0.56	0.45	0.52
2343	0.70	0.76	0.72	14724	0.51	0.67	0.56	14715	0.51	0.53	0.52
2352	0.70	0.72	0.71	14725	0.51	0.67	0.56	14892	0.43	0.69	0.52
2129	0.75	0.62	0.71	14660	0.57	0.55	0.56	14642	0.59	0.40	0.52
2353	0.70	0.71	0.70	14692	0.54	0.60	0.56	15299	0.36	0.82	0.52
2249	0.75	0.59	0.69	14905	0.43	0.81	0.56	14709	0.52	0.53	0.52
2300	0.72	0.63	0.69	14691	0.54	0.60	0.56	15258	0.36	0.81	0.52
2251	0.73	0.57	0.67	15405	0.33	0.99	0.56	15256	0.36	0.80	0.52
2312	0.71	0.57	0.66	15162	0.38	0.89	0.56	14674	0.56	0.45	0.52
2301	0.72	0.55	0.66	14608	0.61	0.45	0.56	14939	0.42	0.71	0.52
13938	0.69	0.59	0.65	14847	0.45	0.76	0.56	14658	0.57	0.41	0.52
13936	0.69	0.58	0.65	2364	0.69	0.30	0.55	14684	0.55	0.46	0.52
14638	0.59	0.76	0.65	14641	0.59	0.50	0.55	14678	0.55	0.45	0.52
14681	0.55	0.79	0.64	14896	0.43	0.78	0.55	14646	0.58	0.39	0.52
2342	0.70	0.52	0.64	14706	0.52	0.62	0.55	14982	0.41	0.72	0.52
13942	0.68	0.56	0.64	15166	0.38	0.88	0.55	14707	0.52	0.52	0.52
14716	0.51	0.85	0.63	14659	0.57	0.52	0.55	15343	0.35	0.83	0.52
13973	0.68	0.55	0.63	14686	0.54	0.57	0.55	14699	0.53	0.49	0.52
13985	0.66	0.56	0.63	14607	0.61	0.44	0.55	15281	0.36	0.80	0.52
14656	0.58	0.72	0.63	14685	0.55	0.55	0.55	14700	0.53	0.49	0.52
14655	0.58	0.71	0.62	14917	0.42	0.78	0.55	14738	0.50	0.55	0.52
13975	0.67	0.52	0.62	14695	0.53	0.59	0.55	15378	0.34	0.85	0.52
2313	0.71	0.46	0.62	14625	0.60	0.46	0.55	14711	0.52	0.51	0.51
13974	0.68	0.51	0.62	14894	0.43	0.76	0.55	15452	0.30	0.91	0.51
13937	0.69	0.48	0.62	15296	0.36	0.90	0.55	14647	0.58	0.38	0.51
13972	0.68	0.50	0.62	14623	0.60	0.45	0.55	14677	0.55	0.44	0.51
1985	0.79	0.30	0.62	14904	0.43	0.77	0.55	15342	0.35	0.82	0.51
14574	0.66	0.53	0.62	15111	0.39	0.84	0.55	14726	0.50	0.52	0.51
14680	0.55	0.73	0.61	14622	0.60	0.44	0.55	15066	0.39	0.73	0.51
14030	0.66	0.53	0.61	14697	0.53	0.57	0.54	14694	0.53	0.47	0.51
14575	0.66	0.52	0.61	14936	0.42	0.78	0.54	15163	0.38	0.76	0.51
13941	0.68	0.46	0.61	14723	0.51	0.61	0.54	14665	0.56	0.40	0.51
2302	0.71	0.40	0.60	14627	0.60	0.44	0.54	15224	0.37	0.76	0.51
2250	0.74	0.35	0.60	14679	0.55	0.52	0.54	15412	0.33	0.84	0.51
14597	0.63	0.55	0.60	14673	0.56	0.51	0.54	15063	0.39	0.72	0.51
14609	0.61	0.57	0.60	14669	0.56	0.51	0.54	15254	0.36	0.77	0.51
14576	0.66	0.49	0.60	14643	0.58	0.46	0.54	15064	0.39	0.72	0.51
13943	0.68	0.45	0.60	14654	0.58	0.47	0.54	14631	0.60	0.34	0.51
14577	0.66	0.49	0.60	14662	0.57	0.48	0.54	15116	0.39	0.72	0.50
14718	0.51	0.75	0.60	14693	0.54	0.55	0.54	15164	0.38	0.74	0.50
14590	0.64	0.52	0.60	14675	0.56	0.51	0.54	15155	0.38	0.73	0.50
13976	0.67	0.46	0.60	14714	0.51	0.58	0.54	14914	0.42	0.65	0.50
13984	0.67	0.46	0.59	14908	0.43	0.74	0.54	14614	0.61	0.32	0.50
15130	0.38	0.99	0.59	14637	0.59	0.44	0.54	14989	0.40	0.69	0.50
15106	0.39	0.97	0.59	15223	0.37	0.84	0.54	14737	0.50	0.52	0.50
13977	0.67	0.44	0.59	14633	0.59	0.43	0.54	14741	0.49	0.53	0.50
14579	0.64	0.48	0.59	14907	0.43	0.74	0.54	14757	0.48	0.53	0.50
14583	0.64	0.49	0.59	14977	0.41	0.77	0.53	14749	0.49	0.53	0.50
14603	0.62	0.53	0.59	14653	0.58	0.45	0.53	15502	0.23	1.00	0.50
2360	0.70	0.39	0.59	14610	0.61	0.39	0.53	14632	0.60	0.33	0.50
14031	0.66	0.45	0.59	14640	0.59	0.43	0.53	14730	0.50	0.50	0.50
14722	0.51	0.74	0.59	14979	0.41	0.76	0.53	14676	0.55	0.40	0.50
14719	0.51	0.72	0.58	14985	0.41	0.76	0.53	14888	0.43	0.63	0.50
14690	0.54	0.66	0.58	14713	0.51	0.56	0.53	14900	0.43	0.63	0.50
14602	0.62	0.50	0.58	14581	0.64	0.33	0.53	14739	0.50	0.51	0.50
14657	0.57	0.59	0.58	15225	0.37	0.83	0.53	15380	0.34	0.80	0.50
14591	0.64	0.48	0.58	15185	0.37	0.81	0.53	15259	0.36	0.75	0.50
14578	0.64	0.45	0.58	15297	0.36	0.85	0.53	14734	0.50	0.49	0.50
14589	0.64	0.46	0.58	14916	0.42	0.72	0.53	15247	0.37	0.74	0.50
14601	0.62	0.49	0.58	14689	0.54	0.50	0.53	14717	0.51	0.48	0.50
14598	0.63	0.48	0.58	15112	0.39	0.79	0.53	15217	0.37	0.73	0.50
14668	0.56	0.60	0.57	14604	0.62	0.36	0.53	14787	0.47	0.55	0.50
13992	0.66	0.41	0.57	14683	0.55	0.48	0.53	15279	0.36	0.75	0.50
14650	0.58	0.56	0.57	14636	0.59	0.40	0.53	14807	0.46	0.56	0.50
14592	0.63	0.46	0.57	14666	0.56	0.46	0.53	14919	0.42	0.64	0.50
15123	0.38	0.91	0.57	14606	0.62	0.36	0.52	15031	0.40	0.68	0.50
14580	0.64	0.43	0.57	14663	0.57	0.44	0.52	15075	0.39	0.69	0.50
14651	0.58	0.54	0.57	14652	0.58	0.42	0.52	14704	0.52	0.44	0.50
14906	0.43	0.83	0.57	14988	0.40	0.74	0.52	14931	0.42	0.64	0.50
14661	0.57	0.56	0.57	15152	0.38	0.79	0.52	14639	0.59	0.32	0.50

15117	0.39	0.90	0.57	15032	0.40	0.76	0.52	14820	0.46	0.57	0.50
14644	0.58	0.53	0.57	14628	0.60	0.38	0.52	14755	0.48	0.51	0.50
14648	0.58	0.53	0.56	14682	0.55	0.47	0.52	14773	0.48	0.53	0.50
14688	0.54	0.60	0.56	14626	0.60	0.38	0.52	15235	0.37	0.73	0.50
14649	0.58	0.53	0.56								
14645	0.58	0.52	0.56								

Tabela 37. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3KFL, para promastigotas de *L. major*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14855	0.64	0.96	0.80	14842	0.58	0.58	0.58	14858	0.43	0.64	0.54
14814	0.57	0.90	0.74	2342	0.54	0.62	0.58	14827	0.51	0.57	0.54
14649	0.70	0.75	0.72	15015	0.35	0.82	0.58	15019	0.41	0.66	0.53
15023	0.62	0.80	0.71	14848	0.51	0.65	0.58	15443	0.41	0.66	0.53
14653	0.84	0.55	0.69	14673	0.54	0.61	0.58	14825	0.45	0.62	0.53
15030	0.79	0.60	0.69	14960	0.42	0.74	0.58	15495	0.45	0.62	0.53
15415	0.41	0.97	0.69	14749	0.38	0.77	0.58	14878	0.54	0.53	0.53
14650	0.75	0.62	0.68	14801	0.47	0.68	0.58	14759	0.45	0.62	0.53
14961	0.52	0.84	0.68	15391	0.41	0.74	0.58	15005	0.41	0.65	0.53
15268	0.36	1.00	0.68	14803	0.40	0.75	0.58	15001	0.55	0.51	0.53
14971	0.39	0.95	0.67	15178	0.41	0.75	0.58	15423	0.37	0.69	0.53
15072	0.38	0.96	0.67	15512	0.34	0.81	0.57	14659	0.45	0.61	0.53
14972	0.47	0.86	0.67	15120	0.56	0.59	0.57	15031	0.57	0.49	0.53
15040	0.68	0.65	0.66	14844	0.47	0.68	0.57	14980	0.37	0.69	0.53
15263	0.37	0.96	0.66	14912	0.39	0.76	0.57	15482	0.60	0.46	0.53
14953	0.50	0.83	0.66	14826	0.48	0.66	0.57	14697	0.50	0.56	0.53
14850	0.60	0.72	0.66	14785	0.41	0.74	0.57	14598	0.47	0.59	0.53
15392	0.37	0.93	0.65	14840	0.58	0.57	0.57	14841	0.47	0.59	0.53
14661	0.57	0.73	0.65	14761	0.51	0.63	0.57	14813	0.43	0.63	0.53
15264	0.47	0.82	0.65	14745	0.59	0.56	0.57	14604	0.56	0.49	0.53
15370	0.47	0.81	0.64	14734	0.33	0.82	0.57	14614	0.49	0.56	0.53
15026	0.52	0.76	0.64	15197	0.44	0.71	0.57	14607	0.41	0.65	0.53
14970	0.37	0.91	0.64	14742	0.42	0.72	0.57	14883	0.70	0.35	0.53
14678	0.53	0.75	0.64	14772	0.50	0.64	0.57	15000	0.49	0.56	0.53
14954	0.75	0.53	0.64	14744	0.41	0.73	0.57	14957	0.39	0.66	0.52
14644	0.60	0.68	0.64	14647	0.42	0.72	0.57	15475	0.43	0.62	0.52
15262	0.48	0.79	0.64	15013	0.42	0.71	0.57	14781	0.49	0.55	0.52
15014	0.53	0.74	0.64	15313	0.56	0.57	0.57	15429	0.33	0.71	0.52
15077	0.42	0.85	0.63	14747	0.49	0.65	0.57	14625	0.37	0.67	0.52
14746	0.41	0.86	0.63	14815	0.37	0.76	0.57	15022	0.33	0.71	0.52
15139	0.66	0.61	0.63	14891	0.62	0.51	0.57	15078	0.36	0.68	0.52
15024	0.74	0.52	0.63	15308	0.43	0.70	0.57	14831	0.62	0.42	0.52
14693	0.68	0.59	0.63	14787	0.50	0.62	0.56	15004	0.48	0.55	0.52
15448	0.42	0.84	0.63	15441	0.30	0.83	0.56	15212	0.39	0.65	0.52
14648	0.60	0.65	0.63	14829	0.52	0.61	0.56	14689	0.39	0.63	0.51
15138	0.66	0.60	0.63	14964	0.48	0.65	0.56	15126	0.45	0.58	0.51
15438	0.53	0.72	0.63	14622	0.46	0.67	0.56	15407	0.33	0.70	0.51
14862	0.58	0.67	0.62	14626	0.39	0.74	0.56	14655	0.46	0.56	0.51
15017	0.46	0.79	0.62	14755	0.51	0.61	0.56	14967	0.43	0.60	0.51
14802	0.54	0.70	0.62	14763	0.47	0.65	0.56	15080	0.37	0.66	0.51
15372	0.39	0.85	0.62	15092	0.52	0.61	0.56	14603	0.43	0.60	0.51
15245	0.59	0.65	0.62	15034	0.34	0.78	0.56	14944	0.58	0.44	0.51
14736	0.66	0.57	0.62	14768	0.43	0.70	0.56	15446	0.39	0.64	0.51
14688	0.59	0.64	0.62	14845	0.46	0.66	0.56	15472	0.40	0.63	0.51
15134	0.56	0.67	0.61	14784	0.46	0.66	0.56	14859	0.40	0.63	0.51
15406	0.45	0.78	0.61	15199	0.36	0.76	0.56	15125	0.34	0.68	0.51
2302	0.45	0.77	0.61	14828	0.51	0.61	0.56	15478	0.26	0.76	0.51
14969	0.44	0.79	0.61	14680	0.59	0.53	0.56	15136	0.63	0.39	0.51
14864	0.46	0.76	0.61	14807	0.52	0.60	0.56	14707	0.43	0.59	0.51
15283	0.40	0.82	0.61	14645	0.50	0.61	0.56	14602	0.38	0.63	0.51
15227	0.64	0.58	0.61	14681	0.70	0.41	0.56	14724	0.50	0.52	0.51
15465	0.51	0.71	0.61	14769	0.44	0.67	0.56	15033	0.53	0.49	0.51
14767	0.60	0.62	0.61	15041	0.70	0.41	0.56	14770	0.44	0.58	0.51
14966	0.50	0.72	0.61	14756	0.48	0.63	0.56	13985	0.44	0.58	0.51
15485	0.47	0.74	0.61	14793	0.49	0.62	0.55	14712	0.36	0.65	0.51
14965	0.41	0.80	0.61	14762	0.45	0.66	0.55	14834	0.51	0.51	0.51
15140	0.64	0.57	0.61	14623	0.47	0.63	0.55	2313	0.40	0.61	0.51
14820	0.56	0.65	0.61	15491	0.52	0.59	0.55	14692	0.40	0.62	0.51
14691	0.69	0.52	0.60	14822	0.64	0.46	0.55	14633	0.45	0.57	0.51
15016	0.38	0.83	0.60	14808	0.43	0.67	0.55	15228	0.58	0.43	0.51
13984	0.44	0.76	0.60	14926	0.64	0.47	0.55	15458	0.29	0.72	0.51
15009	0.48	0.73	0.60	14601	0.42	0.68	0.55	14942	0.59	0.42	0.51
15450	0.45	0.75	0.60	14628	0.40	0.70	0.55	15356	0.45	0.56	0.50
14631	0.44	0.77	0.60	14683	0.46	0.64	0.55	15363	0.42	0.59	0.50
15501	0.47	0.73	0.60	14838	0.44	0.66	0.55	14799	0.40	0.61	0.50
14748	0.60	0.60	0.60	14750	0.41	0.69	0.55	14952	0.49	0.52	0.50
15474	0.48	0.71	0.60	15427	0.39	0.71	0.55	14741	0.69	0.31	0.50
14806	0.44	0.75	0.60	14740	0.59	0.50	0.55	14867	0.70	0.31	0.50
14849	0.50	0.69	0.60	15099	0.43	0.66	0.55	15422	0.34	0.67	0.50
14743	0.51	0.68	0.59	14766	0.56	0.53	0.55	15260	0.36	0.64	0.50

15329	0.43	0.76	0.59	14679	0.56	0.53	0.54	15037	0.48	0.53	0.50
14851	0.47	0.72	0.59	15048	0.40	0.69	0.54	14738	0.41	0.59	0.50
15061	0.35	0.83	0.59	14843	0.43	0.66	0.54	14590	0.47	0.53	0.50
14791	0.48	0.71	0.59	14810	0.48	0.61	0.54	14797	0.46	0.54	0.50
15494	0.58	0.60	0.59	13942	0.72	0.36	0.54	14861	0.38	0.61	0.50
15020	0.46	0.72	0.59	15437	0.57	0.51	0.54	14857	0.37	0.63	0.50
14963	0.44	0.74	0.59	14865	0.72	0.36	0.54	15444	0.37	0.63	0.50
15309	0.58	0.60	0.59	15177	0.42	0.67	0.54	14597	0.42	0.57	0.50
14795	0.56	0.62	0.59	15484	0.18	0.90	0.54	14651	0.55	0.44	0.50
14863	0.50	0.67	0.59	15231	0.46	0.62	0.54	15273	0.49	0.50	0.50
15222	0.63	0.54	0.59	15018	0.32	0.76	0.54	14574	0.46	0.53	0.50
14837	0.55	0.62	0.59	14786	0.50	0.58	0.54	14652	0.44	0.56	0.50
15029	0.39	0.78	0.58	13975	0.38	0.70	0.54	14818	0.52	0.47	0.50
15430	0.49	0.68	0.58	14663	0.38	0.70	0.54	15098	0.35	0.65	0.50
13992	0.45	0.71	0.58	15180	0.35	0.73	0.54	14816	0.43	0.57	0.50
14817	0.44	0.73	0.58	15108	0.41	0.67	0.54	15229	0.47	0.53	0.50
14771	0.73	0.44	0.58	13974	0.43	0.64	0.54	15007	0.54	0.45	0.50
14821	0.44	0.72	0.58	14757	0.64	0.43	0.54	2360	0.55	0.44	0.50
14794	0.43	0.73	0.58								
15173	0.40	0.77	0.58								

Tabela 38. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 3MHU, para promastigotas de *L. major*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14887	0.67	0.81	0.74	14787	0.50	0.67	0.59	14953	0.50	0.57	0.53
13973	0.59	0.87	0.73	15002	0.56	0.61	0.59	14802	0.54	0.52	0.53
14870	0.69	0.75	0.72	14834	0.51	0.67	0.59	14759	0.45	0.61	0.53
14771	0.73	0.70	0.71	14890	0.69	0.48	0.58	14824	0.50	0.56	0.53
14859	0.40	1.00	0.70	14833	0.50	0.67	0.58	14609	0.52	0.54	0.53
14650	0.75	0.64	0.70	14866	0.68	0.48	0.58	15003	0.49	0.57	0.53
14925	0.53	0.86	0.70	14781	0.49	0.67	0.58	14906	0.41	0.65	0.53
14653	0.84	0.55	0.70	14930	0.35	0.81	0.58	15073	0.68	0.38	0.53
14907	0.43	0.95	0.69	15012	0.55	0.60	0.58	15041	0.70	0.36	0.53
14575	0.47	0.90	0.68	15014	0.53	0.63	0.58	14800	0.40	0.65	0.53
14902	0.49	0.87	0.68	14628	0.40	0.76	0.58	14707	0.43	0.63	0.53
14855	0.64	0.70	0.67	13937	0.60	0.55	0.58	14670	0.46	0.59	0.53
14649	0.70	0.65	0.67	14964	0.48	0.68	0.58	14795	0.56	0.50	0.53
14921	0.66	0.68	0.67	14955	0.57	0.58	0.58	15238	0.46	0.60	0.53
14741	0.69	0.63	0.66	14850	0.60	0.55	0.57	14590	0.47	0.58	0.53
14851	0.47	0.85	0.66	15008	0.58	0.56	0.57	14651	0.55	0.50	0.53
14829	0.52	0.80	0.66	14579	0.50	0.64	0.57	14796	0.48	0.57	0.52
14844	0.47	0.85	0.66	13941	0.64	0.51	0.57	14766	0.56	0.49	0.52
14654	0.71	0.61	0.66	15227	0.64	0.51	0.57	14639	0.41	0.64	0.52
14681	0.70	0.61	0.66	14820	0.56	0.58	0.57	14758	0.48	0.56	0.52
14865	0.72	0.59	0.66	14697	0.50	0.64	0.57	14574	0.46	0.59	0.52
13936	0.53	0.77	0.65	14644	0.60	0.54	0.57	14725	0.44	0.60	0.52
14757	0.64	0.66	0.65	14753	0.40	0.75	0.57	14636	0.41	0.63	0.52
15030	0.79	0.52	0.65	2360	0.55	0.59	0.57	14658	0.40	0.64	0.52
14849	0.50	0.80	0.65	14908	0.38	0.77	0.57	14660	0.39	0.64	0.52
14693	0.68	0.62	0.65	14604	0.56	0.58	0.57	14818	0.52	0.51	0.52
15024	0.74	0.56	0.65	14858	0.43	0.71	0.57	14610	0.46	0.58	0.52
14886	0.62	0.67	0.65	14668	0.56	0.57	0.57	14671	0.48	0.55	0.52
14922	0.58	0.71	0.65	14690	0.57	0.56	0.57	14997	0.38	0.65	0.52
14927	0.39	0.90	0.64	14975	0.36	0.77	0.57	15023	0.62	0.42	0.52
14861	0.38	0.90	0.64	14711	0.53	0.60	0.56	14947	0.46	0.58	0.52
15031	0.57	0.70	0.64	14680	0.59	0.54	0.56	14828	0.51	0.53	0.52
14848	0.51	0.76	0.64	15007	0.54	0.59	0.56	14683	0.46	0.57	0.52
14883	0.70	0.57	0.64	14942	0.59	0.54	0.56	14809	0.40	0.63	0.52
14954	0.75	0.52	0.64	14918	0.27	0.86	0.56	14603	0.43	0.61	0.52
14608	0.49	0.78	0.63	14718	0.51	0.61	0.56	15040	0.68	0.35	0.51
14884	0.67	0.60	0.63	14724	0.50	0.63	0.56	14832	0.38	0.65	0.51
14823	0.53	0.73	0.63	14756	0.48	0.64	0.56	14847	0.34	0.69	0.51
14888	0.66	0.60	0.63	13975	0.38	0.74	0.56	14746	0.41	0.62	0.51
14715	0.58	0.68	0.63	14696	0.46	0.65	0.56	14778	0.40	0.63	0.51
14827	0.51	0.76	0.63	14836	0.38	0.74	0.56	14738	0.41	0.61	0.51
14831	0.62	0.64	0.63	14797	0.46	0.66	0.56	14798	0.43	0.60	0.51
14852	0.36	0.89	0.63	14961	0.52	0.59	0.56	14770	0.44	0.59	0.51
15032	0.48	0.77	0.63	14719	0.55	0.56	0.56	14622	0.46	0.57	0.51
14839	0.68	0.56	0.62	15346	0.28	0.84	0.56	14750	0.41	0.61	0.51

14633	0.45	0.80	0.62	14816	0.43	0.69	0.56	15016	0.38	0.64	0.51
14819	0.51	0.74	0.62	14929	0.35	0.77	0.56	14762	0.45	0.57	0.51
15491	0.52	0.73	0.62	14879	0.54	0.57	0.55	14601	0.42	0.61	0.51
14745	0.59	0.66	0.62	14837	0.55	0.55	0.55	15005	0.41	0.61	0.51
14910	0.41	0.83	0.62	14655	0.46	0.64	0.55	14843	0.43	0.59	0.51
14986	0.38	0.86	0.62	14931	0.45	0.66	0.55	14714	0.40	0.62	0.51
14679	0.56	0.69	0.62	14614	0.49	0.62	0.55	14951	0.47	0.55	0.51
14631	0.44	0.80	0.62	14607	0.41	0.70	0.55	15324	0.51	0.51	0.51
14857	0.37	0.87	0.62	13985	0.44	0.67	0.55	14786	0.50	0.52	0.51
14773	0.68	0.56	0.62	14965	0.41	0.69	0.55	14713	0.40	0.62	0.51
14648	0.60	0.63	0.62	14661	0.57	0.53	0.55	15009	0.48	0.54	0.51
14867	0.70	0.54	0.62	14869	0.66	0.44	0.55	14709	0.42	0.60	0.51
14814	0.57	0.66	0.61	14846	0.58	0.53	0.55	15119	0.47	0.55	0.51
14812	0.55	0.67	0.61	14578	0.52	0.58	0.55	14817	0.44	0.58	0.51
14923	0.36	0.86	0.61	14842	0.58	0.51	0.55	15482	0.60	0.41	0.51
14860	0.43	0.80	0.61	14623	0.47	0.62	0.55	14769	0.44	0.57	0.51
14863	0.50	0.73	0.61	14736	0.66	0.44	0.55	14764	0.40	0.62	0.51
14645	0.50	0.72	0.61	14792	0.50	0.60	0.55	14811	0.47	0.54	0.51
14871	0.51	0.71	0.61	13977	0.36	0.74	0.55	14752	0.47	0.54	0.51
14748	0.60	0.63	0.61	14952	0.49	0.60	0.55	15137	0.59	0.41	0.50
14810	0.48	0.74	0.61	14700	0.47	0.62	0.55	14988	0.43	0.58	0.50
15021	0.63	0.59	0.61	13984	0.44	0.65	0.55	14807	0.52	0.49	0.50
14912	0.39	0.83	0.61	14584	0.58	0.51	0.55	14031	0.46	0.55	0.50
14691	0.69	0.53	0.61	14926	0.64	0.45	0.54	15006	0.40	0.61	0.50
13972	0.55	0.67	0.61	14900	0.37	0.72	0.54	14581	0.45	0.56	0.50
13938	0.71	0.50	0.61	14761	0.51	0.57	0.54	14825	0.45	0.56	0.50
14916	0.35	0.87	0.61	14765	0.48	0.61	0.54	2302	0.45	0.55	0.50
14928	0.37	0.84	0.61	14793	0.49	0.60	0.54	14806	0.44	0.56	0.50
14889	0.64	0.58	0.61	14941	0.61	0.48	0.54	14785	0.41	0.59	0.50
14868	0.67	0.54	0.60	14845	0.46	0.63	0.54	2364	0.41	0.60	0.50
14641	0.54	0.67	0.60	14791	0.48	0.61	0.54	2301	0.48	0.52	0.50
14840	0.58	0.63	0.60	14805	0.52	0.57	0.54	14708	0.40	0.61	0.50
14924	0.38	0.83	0.60	14835	0.40	0.69	0.54	14577	0.42	0.58	0.50
14666	0.58	0.62	0.60	15309	0.58	0.50	0.54	15225	0.48	0.52	0.50
14966	0.50	0.70	0.60	14821	0.44	0.64	0.54	14899	0.34	0.66	0.50
14944	0.58	0.62	0.60	14904	0.34	0.74	0.54	14967	0.43	0.57	0.50
14822	0.64	0.56	0.60	15001	0.55	0.53	0.54	14737	0.46	0.54	0.50
14740	0.59	0.61	0.60	15017	0.46	0.63	0.54	14721	0.38	0.63	0.50
14872	0.58	0.61	0.60	14642	0.49	0.59	0.54	14689	0.39	0.61	0.50
14688	0.59	0.60	0.60	13992	0.45	0.62	0.54	14960	0.42	0.58	0.50
14694	0.56	0.63	0.60	14677	0.51	0.56	0.54	15004	0.48	0.52	0.50
14760	0.55	0.64	0.60	15013	0.42	0.66	0.54	14591	0.27	0.72	0.50
14880	0.66	0.53	0.60	14743	0.51	0.56	0.54	14862	0.58	0.42	0.50
14673	0.54	0.65	0.60	14755	0.51	0.56	0.54	14692	0.40	0.60	0.50
14905	0.35	0.85	0.60	14841	0.47	0.60	0.54	14938	0.37	0.63	0.50
14739	0.60	0.59	0.59	14878	0.54	0.53	0.54	15050	0.35	0.64	0.50
14891	0.62	0.56	0.59	14638	0.43	0.64	0.54	14744	0.41	0.59	0.50
14885	0.67	0.52	0.59	15139	0.66	0.41	0.53	14972	0.47	0.52	0.50
14920	0.26	0.93	0.59	14830	0.44	0.63	0.53	14940	0.37	0.63	0.50
13942	0.72	0.46	0.59	15026	0.52	0.55	0.53	15175	0.61	0.38	0.50
14917	0.42	0.76	0.59	14913	0.29	0.78	0.53	14682	0.38	0.61	0.50
14826	0.48	0.69	0.59	14794	0.43	0.64	0.53	14669	0.40	0.59	0.50
14767	0.60	0.58	0.59	14656	0.42	0.65	0.53	14643	0.46	0.53	0.50
14853	0.37	0.80	0.59								

Tabela 39. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 4CGL, para promastigotas de *L. major*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
15041	0.70	0.69	0.69	14955	0.57	0.54	0.56	14829	0.52	0.52	0.52
14650	0.75	0.64	0.69	14757	0.64	0.48	0.56	15036	0.38	0.65	0.52
14653	0.84	0.54	0.69	15073	0.68	0.44	0.56	15415	0.41	0.63	0.52
15247	0.41	0.94	0.68	15322	0.45	0.67	0.56	14833	0.50	0.54	0.52
14988	0.43	0.90	0.67	14958	0.39	0.73	0.56	14604	0.56	0.47	0.52
14933	0.41	0.91	0.66	15120	0.56	0.55	0.56	15286	0.39	0.65	0.52
15235	0.36	0.96	0.66	14680	0.59	0.52	0.56	14761	0.51	0.52	0.52
14691	0.69	0.62	0.65	15494	0.58	0.53	0.56	15225	0.48	0.55	0.52
15260	0.36	0.94	0.65	14718	0.51	0.60	0.56	14826	0.48	0.55	0.52
14982	0.30	1.00	0.65	14862	0.58	0.54	0.56	14868	0.67	0.36	0.52
14939	0.37	0.93	0.65	15108	0.41	0.70	0.56	15472	0.40	0.64	0.52
14736	0.66	0.63	0.65	15241	0.46	0.64	0.55	15199	0.36	0.67	0.52
15040	0.68	0.61	0.64	15178	0.41	0.70	0.55	14850	0.60	0.43	0.51
14649	0.70	0.58	0.64	14884	0.67	0.44	0.55	14824	0.50	0.53	0.51
15201	0.43	0.84	0.63	14739	0.60	0.51	0.55	15037	0.48	0.55	0.51
14681	0.70	0.56	0.63	15414	0.38	0.73	0.55	14810	0.48	0.55	0.51
15445	0.40	0.86	0.63	14930	0.35	0.75	0.55	15456	0.31	0.72	0.51
15078	0.36	0.90	0.63	14688	0.59	0.51	0.55	14984	0.39	0.64	0.51
13942	0.72	0.53	0.63	15366	0.38	0.73	0.55	15234	0.44	0.59	0.51
14741	0.69	0.56	0.63	15302	0.42	0.69	0.55	15061	0.35	0.68	0.51
13973	0.59	0.63	0.61	14766	0.56	0.54	0.55	15449	0.47	0.56	0.51
15238	0.46	0.76	0.61	14902	0.49	0.62	0.55	15491	0.52	0.51	0.51
15496	0.41	0.80	0.61	14609	0.52	0.59	0.55	15179	0.40	0.63	0.51
14690	0.57	0.64	0.61	15232	0.48	0.61	0.55	14978	0.38	0.65	0.51
15355	0.41	0.81	0.61	14921	0.66	0.44	0.55	15270	0.42	0.60	0.51
15326	0.39	0.82	0.60	15228	0.58	0.52	0.55	14786	0.50	0.52	0.51
15421	0.42	0.79	0.60	14947	0.46	0.64	0.55	14837	0.55	0.47	0.51
14773	0.68	0.53	0.60	14584	0.58	0.51	0.55	14694	0.56	0.46	0.51
14954	0.75	0.45	0.60	14812	0.55	0.54	0.55	15000	0.49	0.53	0.51
14693	0.68	0.53	0.60	14804	0.54	0.55	0.55	14772	0.50	0.52	0.51
15136	0.63	0.57	0.60	15353	0.42	0.67	0.55	15004	0.48	0.54	0.51
14890	0.69	0.51	0.60	15012	0.55	0.54	0.55	14578	0.52	0.50	0.51
15196	0.40	0.79	0.60	15117	0.37	0.72	0.55	15307	0.46	0.56	0.51
14771	0.73	0.46	0.60	14866	0.68	0.41	0.55	14679	0.56	0.47	0.51
15180	0.35	0.85	0.60	14925	0.53	0.56	0.55	14841	0.47	0.55	0.51
14998	0.40	0.80	0.60	14748	0.60	0.50	0.55	15231	0.46	0.56	0.51
15350	0.40	0.79	0.59	14839	0.68	0.41	0.55	2301	0.48	0.54	0.51
15032	0.48	0.71	0.59	15391	0.41	0.68	0.55	15474	0.48	0.54	0.51
15021	0.63	0.56	0.59	15244	0.55	0.54	0.55	15342	0.19	0.82	0.51
14888	0.66	0.52	0.59	14819	0.51	0.58	0.55	15059	0.38	0.64	0.51
15001	0.55	0.63	0.59	15237	0.47	0.62	0.55	15359	0.45	0.57	0.51
15226	0.61	0.57	0.59	15354	0.40	0.69	0.54	15427	0.39	0.63	0.51
14995	0.33	0.85	0.59	15033	0.53	0.56	0.54	15271	0.43	0.59	0.51
14999	0.40	0.78	0.59	15423	0.37	0.72	0.54	15140	0.64	0.37	0.51
15139	0.66	0.52	0.59	14942	0.59	0.50	0.54	14805	0.52	0.50	0.51
15042	0.61	0.56	0.59	14974	0.36	0.73	0.54	15483	0.47	0.54	0.51
15259	0.35	0.82	0.59	14985	0.29	0.80	0.54	15508	0.27	0.74	0.51
15026	0.52	0.65	0.59	14863	0.50	0.59	0.54	15126	0.45	0.57	0.51
2300	0.33	0.85	0.59	15066	0.40	0.69	0.54	14834	0.51	0.51	0.51
14880	0.66	0.50	0.58	14661	0.57	0.52	0.54	15174	0.39	0.62	0.51
15031	0.57	0.59	0.58	14648	0.60	0.48	0.54	14964	0.48	0.54	0.51
15349	0.38	0.79	0.58	15268	0.36	0.72	0.54	14840	0.58	0.43	0.51
14996	0.32	0.85	0.58	15002	0.56	0.52	0.54	14579	0.50	0.51	0.51
15361	0.56	0.60	0.58	15324	0.51	0.57	0.54	13938	0.71	0.30	0.51
14822	0.64	0.52	0.58	14670	0.46	0.62	0.54	15020	0.46	0.55	0.51
14865	0.72	0.44	0.58	15498	0.39	0.69	0.54	14781	0.49	0.52	0.51
15264	0.47	0.69	0.58	14745	0.59	0.49	0.54	15343	0.26	0.75	0.51
15285	0.49	0.68	0.58	15218	0.36	0.72	0.54	15080	0.37	0.64	0.51
15175	0.61	0.54	0.58	14807	0.52	0.56	0.54	14651	0.55	0.46	0.51
15376	0.37	0.79	0.58	14846	0.58	0.50	0.54	14598	0.47	0.54	0.50
15519	0.33	0.83	0.58	15138	0.66	0.42	0.54	14673	0.54	0.46	0.50
15176	0.57	0.59	0.58	15267	0.38	0.69	0.54	15263	0.37	0.64	0.50
14909	0.40	0.76	0.58	15166	0.40	0.68	0.54	14827	0.51	0.50	0.50
15027	0.37	0.78	0.58	14895	0.34	0.73	0.54	14722	0.38	0.63	0.50
14938	0.37	0.78	0.58	14760	0.55	0.52	0.54	14821	0.44	0.57	0.50
14937	0.35	0.80	0.58	15478	0.26	0.81	0.54	14961	0.52	0.48	0.50
15194	0.45	0.71	0.58	15381	0.37	0.70	0.54	15191	0.34	0.67	0.50
15437	0.57	0.58	0.58	14802	0.54	0.53	0.54	15455	0.31	0.69	0.50
15497	0.40	0.75	0.58	14943	0.45	0.63	0.54	15303	0.38	0.63	0.50
14922	0.58	0.57	0.58	15438	0.53	0.54	0.54	15485	0.47	0.53	0.50

14926	0.64	0.51	0.57	14814	0.57	0.50	0.54	14787	0.50	0.50	0.50
14997	0.38	0.77	0.57	14952	0.49	0.58	0.54	14697	0.50	0.50	0.50
14724	0.50	0.65	0.57	14932	0.37	0.70	0.53	14801	0.47	0.53	0.50
15072	0.38	0.77	0.57	14767	0.60	0.47	0.53	14889	0.64	0.37	0.50
15227	0.64	0.51	0.57	2342	0.54	0.53	0.53	15009	0.48	0.53	0.50
15222	0.63	0.51	0.57	14654	0.71	0.36	0.53	14678	0.53	0.47	0.50
14883	0.70	0.44	0.57	15378	0.40	0.67	0.53	15123	0.28	0.73	0.50
15393	0.39	0.76	0.57	14644	0.60	0.47	0.53	14966	0.50	0.50	0.50
15460	0.44	0.70	0.57	15134	0.56	0.51	0.53	14811	0.47	0.53	0.50
15404	0.37	0.78	0.57	15214	0.46	0.61	0.53	15467	0.42	0.58	0.50
14983	0.30	0.84	0.57	15058	0.36	0.71	0.53	15242	0.42	0.58	0.50
15128	0.62	0.52	0.57	2360	0.55	0.51	0.53	15479	0.25	0.75	0.50
14831	0.62	0.52	0.57	14944	0.58	0.48	0.53	15408	0.40	0.60	0.50
15030	0.79	0.35	0.57	15104	0.36	0.70	0.53	15301	0.24	0.76	0.50
15482	0.60	0.54	0.57	14737	0.46	0.60	0.53	14794	0.43	0.57	0.50
14823	0.53	0.61	0.57	15245	0.59	0.48	0.53	14860	0.43	0.57	0.50
15181	0.37	0.77	0.57	15221	0.51	0.56	0.53	14719	0.55	0.44	0.50
15076	0.39	0.75	0.57	13972	0.55	0.51	0.53	15057	0.37	0.63	0.50
15436	0.71	0.43	0.57	15401	0.38	0.68	0.53	14574	0.46	0.54	0.50
15008	0.58	0.55	0.57	15007	0.54	0.52	0.53	15198	0.34	0.65	0.50
15288	0.40	0.74	0.57	15313	0.56	0.50	0.53	14655	0.46	0.53	0.50
15447	0.61	0.52	0.57	14869	0.66	0.40	0.53	13936	0.53	0.46	0.50
14740	0.59	0.54	0.57	15119	0.47	0.58	0.52	15141	0.64	0.35	0.50
14885	0.67	0.46	0.57	14854	0.66	0.39	0.52	14990	0.38	0.62	0.50
15344	0.23	0.89	0.56	15412	0.34	0.71	0.52	15402	0.37	0.63	0.50
15392	0.37	0.76	0.56	15156	0.37	0.68	0.52	14940	0.37	0.63	0.50
15345	0.44	0.69	0.56	14915	0.38	0.67	0.52	14820	0.56	0.43	0.50
15428	0.37	0.75	0.56	15024	0.74	0.31	0.52	14951	0.47	0.52	0.50
14919	0.40	0.73	0.56	14878	0.54	0.51	0.52	15452	0.37	0.63	0.50
14994	0.30	0.83	0.56	15360	0.46	0.59	0.52	14887	0.67	0.32	0.50
2343	0.34	0.78	0.56	14934	0.47	0.58	0.52	15130	0.38	0.61	0.50
14867	0.70	0.43	0.56	14758	0.48	0.56	0.52	15468	0.38	0.61	0.50
15363	0.42	0.70	0.56	15403	0.33	0.71	0.52	15432	0.39	0.60	0.50
14855	0.64	0.48	0.56	14755	0.51	0.53	0.52	14825	0.45	0.55	0.50
14891	0.62	0.50	0.56	14836	0.38	0.66	0.52	14747	0.49	0.51	0.50
15420	0.41	0.72	0.56	15003	0.49	0.56	0.52	15434	0.40	0.59	0.50
15137	0.59	0.53	0.56	15453	0.37	0.67	0.52	15145	0.44	0.55	0.50
14842	0.58	0.54	0.56	15309	0.58	0.46	0.52	14726	0.35	0.64	0.50
15060	0.36	0.76	0.56	15154	0.35	0.69	0.52	15160	0.35	0.64	0.50
14896	0.38	0.74	0.56								

Tabela 40. Flavonoides classificados como ativos pela probabilidade combinada (p_c) de uma triagem virtual baseada na estrutura do ligante e baseada na estrutura da enzima 4CGL, para promastigotas de *L. major*.

ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c	ID	p	ps	p_c
14681	0.70	0.75	0.72	15519	0.33	0.83	0.58	14781	0.49	0.58	0.53
15476	0.45	0.94	0.69	15288	0.40	0.77	0.58	15092	0.52	0.54	0.53
14688	0.59	0.78	0.69	15037	0.48	0.69	0.58	15310	0.39	0.67	0.53
14839	0.68	0.68	0.68	14661	0.57	0.59	0.58	15199	0.36	0.70	0.53
14649	0.70	0.66	0.68	15054	0.39	0.77	0.58	15453	0.37	0.68	0.53
15181	0.37	0.98	0.68	15363	0.42	0.74	0.58	14598	0.47	0.58	0.53
14930	0.35	1.00	0.68	15402	0.37	0.79	0.58	15464	0.36	0.69	0.52
14938	0.37	0.97	0.67	15498	0.39	0.76	0.57	14696	0.46	0.58	0.52
14691	0.69	0.65	0.67	15419	0.37	0.77	0.57	15107	0.25	0.80	0.52
14736	0.66	0.68	0.67	15403	0.33	0.81	0.57	15264	0.47	0.57	0.52
15238	0.46	0.87	0.66	14937	0.35	0.79	0.57	15000	0.49	0.55	0.52
15024	0.74	0.57	0.65	14958	0.39	0.75	0.57	14578	0.52	0.51	0.52
15247	0.41	0.89	0.65	14760	0.55	0.58	0.57	15250	0.38	0.66	0.52
15466	0.43	0.87	0.65	15305	0.31	0.83	0.57	14745	0.59	0.45	0.52
14929	0.35	0.95	0.65	15410	0.38	0.76	0.57	15072	0.38	0.66	0.52
15467	0.42	0.87	0.64	15227	0.64	0.49	0.56	15303	0.38	0.66	0.52
14711	0.53	0.76	0.64	15232	0.48	0.64	0.56	14979	0.36	0.68	0.52
15423	0.37	0.91	0.64	15430	0.49	0.63	0.56	14953	0.50	0.54	0.52
14653	0.84	0.44	0.64	14767	0.60	0.53	0.56	14758	0.48	0.55	0.52
15059	0.38	0.90	0.64	15301	0.24	0.89	0.56	15235	0.36	0.67	0.52
14995	0.33	0.95	0.64	15108	0.41	0.72	0.56	15031	0.57	0.45	0.51
14928	0.37	0.89	0.63	15105	0.40	0.72	0.56	15324	0.51	0.52	0.51
15376	0.37	0.89	0.63	15283	0.40	0.72	0.56	15228	0.58	0.45	0.51
15372	0.39	0.87	0.63	14651	0.55	0.56	0.56	14757	0.64	0.39	0.51
14940	0.37	0.89	0.63	15041	0.70	0.41	0.55	15273	0.49	0.54	0.51
14650	0.75	0.50	0.63	14690	0.57	0.53	0.55	15456	0.31	0.72	0.51
14983	0.30	0.95	0.63	15391	0.41	0.69	0.55	14642	0.49	0.54	0.51
15042	0.61	0.64	0.62	14954	0.75	0.35	0.55	14910	0.41	0.61	0.51
15174	0.39	0.86	0.62	14836	0.38	0.72	0.55	14841	0.47	0.55	0.51
15147	0.42	0.83	0.62	15287	0.36	0.74	0.55	15367	0.27	0.75	0.51
15060	0.36	0.89	0.62	15023	0.62	0.48	0.55	13992	0.45	0.57	0.51
15239	0.40	0.85	0.62	15326	0.39	0.70	0.55	14679	0.56	0.47	0.51
15030	0.79	0.45	0.62	14766	0.56	0.53	0.55	14861	0.38	0.64	0.51
15080	0.37	0.87	0.62	15178	0.41	0.69	0.55	14834	0.51	0.52	0.51
14949	0.40	0.84	0.62	15411	0.40	0.69	0.54	15393	0.39	0.63	0.51
15057	0.37	0.86	0.61	14997	0.38	0.71	0.54	15212	0.39	0.63	0.51
15040	0.68	0.55	0.61	15445	0.40	0.69	0.54	15507	0.37	0.65	0.51
15349	0.38	0.85	0.61	14721	0.38	0.71	0.54	14796	0.48	0.53	0.51
15058	0.36	0.86	0.61	15196	0.40	0.69	0.54	14720	0.30	0.71	0.51
14680	0.59	0.63	0.61	15417	0.41	0.67	0.54	14692	0.40	0.62	0.51
15167	0.46	0.75	0.61	14939	0.37	0.72	0.54	14673	0.54	0.47	0.51
15180	0.35	0.86	0.60	14850	0.60	0.49	0.54	15194	0.45	0.57	0.51
15237	0.47	0.73	0.60	15486	0.36	0.73	0.54	15455	0.31	0.69	0.50
14994	0.30	0.90	0.60	15150	0.43	0.66	0.54	15099	0.43	0.58	0.50
15340	0.35	0.85	0.60	14944	0.58	0.50	0.54	15334	0.28	0.73	0.50
14996	0.32	0.88	0.60	14737	0.46	0.62	0.54	15306	0.37	0.64	0.50
15053	0.44	0.76	0.60	15159	0.38	0.70	0.54	15067	0.38	0.63	0.50
14982	0.30	0.89	0.60	15420	0.41	0.67	0.54	13972	0.55	0.45	0.50
14854	0.66	0.53	0.59	15253	0.36	0.72	0.54	14986	0.38	0.62	0.50
15521	0.39	0.80	0.59	15051	0.39	0.69	0.54	15035	0.38	0.63	0.50
15109	0.39	0.79	0.59	14872	0.58	0.49	0.54	15325	0.34	0.66	0.50
15026	0.52	0.66	0.59	15408	0.40	0.67	0.54	14909	0.40	0.60	0.50
14648	0.60	0.58	0.59	14985	0.29	0.78	0.54	14972	0.47	0.53	0.50
15138	0.66	0.53	0.59	15097	0.39	0.68	0.54	15300	0.24	0.76	0.50
15454	0.48	0.70	0.59	15317	0.33	0.74	0.53	15413	0.34	0.66	0.50
15118	0.36	0.81	0.59	15289	0.41	0.66	0.53	15074	0.34	0.66	0.50
14974	0.36	0.81	0.59	14955	0.57	0.49	0.53	15091	0.39	0.60	0.50
14973	0.45	0.72	0.58	15268	0.36	0.70	0.53	15012	0.55	0.44	0.50
15079	0.38	0.79	0.58	15322	0.45	0.62	0.53	15014	0.53	0.46	0.50
14842	0.58	0.58	0.58	14855	0.64	0.42	0.53	15366	0.38	0.62	0.50

ANEXOS II

Produção científica

1. **Ligand-based and Structure-based Virtual Screening to Select Compounds with Potential Leishmanicidal Activity from an Asteraceae Sesquiterpene Lactones Database**
Artigo será submetido na revista *Medicinal Chemistry*
2. **Virtual screening of natural products to select compounds with potential anticancer activity**
Artigo será submetido na revista *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*
3. **Self-Organizing Maps of Molecular Descriptors for Flavonoids and Their Application to the Chemotaxonomy of the Asteraceae Family**
Artigo submetido na revista *Biochemical Systematics and Ecology*, 2018.
4. **Application of Self-Organizing Maps generated from Molecular Descriptors of Flavonoid in the Chemotaxonomy of the Asteraceae Family**
Resumo expandido aceito e publicado na *International Conference Series on Multidisciplinary Sciences*. MOL2NET, 2017, 3, doi:10.3390/mol2net-03-05063.
5. **Flavonoids From Asteraceae as Multitarget Source of Compounds Against Protozoal Diseases.**
Capítulo publicado no livro *Multi-Scale Approaches in Drug Discovery*. 1ed.: Elsevier, 2017, p. 149-190.
6. **Self-Organizing Maps of Molecular Fragment Descriptors for Flavonoids and Their Application to the Chemotaxonomy of the Asteraceae**
Resumo publicado no Congresso IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry, 2017, São Paulo.
7. **Antitumor Essential Oils.**
Capítulo publicado no livro *Bioactive Essential Oils and Cancer*. 1ed.: Springer International Publishing, 2015, p. 135-174.
8. **Spectroscopic studies on the *in vitro* antioxidant capacity of isopentyl ferulate.**
Artigo publicado na revista *Chemico-Biological Interactions* (Print), v. 225, p. 47-53, 2015.
9. **Antitumor Phenylpropanoids Found in Essential Oils.**
Artigo publicado na revista *BioMed Research International*, v. 2015, p. 1-21, 2015.
10. **Anti-Ulcer Activity of Essential Oil Constituents.**
Artigo publicado na revista *Molecules* (Basel. Online), v. 19, p. 5717-5747, 2014.