

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

GISLAINE PUCHOLOBEK

**CONTRIBUIÇÃO AO CONHECIMENTO QUÍMICO DA ESPÉCIE**  
*Hovenia dulcis*

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CAMPO MOURÃO

2016

GISLAINE PUCHOLOBEK

**CONTRIBUIÇÃO AO CONHECIMENTO QUÍMICO DA ESPÉCIE**  
***Hovenia dulcis***

Trabalho de conclusão de curso apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, do Curso Superior de Licenciatura em Química do Departamento Acadêmico de Química – DAQUI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientador: Prof. Msc. Adriano Lopes Romero

CAMPO MOURÃO  
2016



---

TERMO DE APROVAÇÃO

**CONTRIBUIÇÃO AO CONHECIMENTO QUÍMICO DA  
ESPÉCIE *Hovenia dulcis***

por

**GISLAINE PUCHOLOBEK**

Este trabalho foi apresentado em 23 de novembro de 2016 como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciado em Química. O Candidato foi argüido pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação a Banca Examinadora considerou o trabalho APROVADO.

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Aline Barancelli

(UTFPR)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Estela dos Reis Crespan

(UTFPR)

---

Prof. Msc. Adriano Lopes Romero

(UTFPR)

*À todos aqueles que estiveram ao meu lado durante essa caminhada,  
em especial família e amigos.*

## **AGRADECIMENTOS**

Durante o desenvolvimento deste trabalho e da graduação foram muitos os que compartilharam momentos especiais comigo, os quais agradeço imensamente:

À Deus, por me amparar nos momentos de fraqueza colocando anjos em minha vida.

Aos meus pais Eli e Wilson, pelo amor incondicional e apoio ao longo da graduação.

À minha irmã Giselle, meu cunhado Mateus e minhas sobrinhas Maria Isabel, Maria Elisa e Maria Cecília por me confortarem sempre com o amor que despertam em meu coração.

Aos meus queridos amigos que tornaram meus dias mais leves e por todo o companheirismo, Taís Fernanda, Ana Paula, Jéssica, Aiane, Pedro Elias, Tamara e aqueles que fiz ao longo da graduação Manoel, Helaine, Roberta, Alex, Wellinton, Tiago, Jacqueline, Mirele, Helen, Stefanie, Amarana, Bruna e Kamila.

Ao professor Adriano Lopes Romero o qual sempre será uma referência de profissional, pela paciência e orientação deste trabalho e por todo o conhecimento compartilhado ao longo da graduação.

Aos meus professores do departamento de Química que tanto contribuíram em minha formação, os quais admiro muito: Rafaelle, Estela, Daniela, Gustavo, Francielen, Natália, Piza, Marcilene, Nelson, Patrícia, Ethiene, Ricardo e Letícia. Em especial à minha banca maravilhosa pelas contribuições, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Aline Barancelli e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Estela dos Reis Crespan.

Ao professor Dr. Adley F. Rubira da UEM, pelas contribuições nas análises realizadas no trabalho.

À Universidade Tecnológica Federal do Paraná, pela oportunidade.

À todos aqueles que serão sempre muito importantes para mim e que de alguma maneira contribuíram imensamente nessa vitória. Palavras são insuficientes para agradecer a ajuda de todos vocês, lhes retribuo com todo meu carinho e eterna gratidão, essa conquista é nossa.

*“A persistência é o caminho do êxito”.*  
*Charles Chaplin*

## RESUMO

PUCHOLOBEK, Gislaine. Contribuição ao conhecimento Químico da espécie *Hovenia dulcis*. 2016. 61 f. TCC (Curso de Licenciatura em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Campo Mourão, 2016.

O uso de produtos naturais para o tratamento de várias doenças permeia a história da humanidade, contribuindo desde o conhecimento empírico de uso das mais variadas plantas medicinais até o uso de substâncias químicas como material de partida ou inspiração para a síntese de fármacos. Da casca da árvore *Hovenia dulcis*, por exemplo, há registros de sua utilização no tratamento de doenças do reto, constipação, convulsão infantil, antispasmódico, febrífugo. Além desses efeitos estão também relatados na literatura atividade antitumoral, tratamento de doenças neurodegenerativas, diabetes e outros. Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo contribuir ao conhecimento químico da espécie *H. dulcis*. Para isto, obteve-se extratos a partir da casca desta espécie, tendo como propósito a caracterização de compostos que possuam caráter farmacológico, assim como realizou-se estudos *in silico* para avaliar propriedades farmacocinéticas e toxicológicas de compostos relatados na literatura para a espécie *H. dulcis*. A tentativa de isolar fitoquímicos dos extratos das cascas de *H. dulcis*, devido ao curto espaço de tempo disponível para este trabalho, foi frustrada. A única fração, obtida das colunas cromatográficas realizadas, que apresentou apenas uma mancha em CCD, não pôde ser caracterizada pelas análises de ressonância magnética nuclear por se tratar de uma mistura de substâncias químicas. Nos estudos *in silico* observou-se que a maioria dos compostos avaliados apresentaram propriedades farmacocinéticas esperadas para fármacos de administração oral e predição de bioatividades concordantes com os que são relatados na literatura. Em termos de toxicidade observou-se que a maioria dos compostos avaliados não apresentaram efeitos mutagênico, tumorigênico, efeitos na reprodução e irritante. Desta forma, os resultados obtidos neste trabalho indicam a relevância da continuidade de estudos fitoquímicos da espécie *H. dulcis*, assim como estudos computacionais de substâncias reportadas para esta planta, para a busca de compostos com potencial farmacológico,

**Palavras-chave:** Produtos naturais. *Hovenia dulcis*. Estudos *in silico*.

## ABSTRACT

PUCHOLOBEK, Gislaine. Contribution to the chemical knowledge of the species *Hovenia dulcis*. 2016. 61 f. Completion of Course Work (in Chemistry), Federal University of Technology - Paraná. Campo Mourão, 2016.

The use of natural products for the treatment of various diseases has permeated the history of humanity, contributing from the empirical knowledge of the use of various medicinal plants to the use of chemical substances as starting material or inspiration for a synthesis of drugs. The bark of the *Hovenia dulcis*, for example, there are records of its use in the treatment of diseases of the rectum, constipation, infantile convulsion, antispasmodic, febrifuge. In addition to the related effects also in the literature antitumor activity, treatment of neurodegenerative diseases, diabetes and others. In this context, the present work aimed to contribute to the chemical knowledge of *H. dulcis*. For this, obtaining from the shell of this species, having as objective the characterization of compounds that have pharmacological character, as well as in silicon study to evaluate the pharmacokinetic and toxicological properties of compounds reported in the literature for *H. dulcis*. The attempt to isolate phytochemicals of the extracts of bark of *H. dulcis*, due to the short time available for this work, was frustrated. The single fraction obtained from the chromatographic columns, which showed only one spot in TLC, could not be characterized by nuclear magnetic resonance analysis because it was a mixture of chemical chemicals. In the *in silico* studies it was observed that most of the compounds tested showed pharmacokinetic properties expected for drugs of oral administration and prediction of bioatividades consistent with those reported in the literature. In terms of toxicity observed that most of the compounds tested showed no mutagenic effects, tumorigênico, effects on reproduction and irritating. In this way, the results obtained in this study indicate the relevance of the continuity of studies phytochemicals of *H. dulcis*, as well as computational studies of substances reported for this plant, to search for compounds with potential pharmacological treatment.

**Keywords:** Natural products. *Hovenia dulcis*. Studies *in silico*.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Fotografia da árvore da espécie <i>H. dulcis</i> no município de Nova Tebas.....	16
<b>Figura 2:</b> Estrutura molecular dos compostos: Hovetrichosideo A (1), Hovetrichosideo B (2), Hovetrichosideo C (3), Hovetrichosideo D (4), Hovetrichosideo E (5), Hovetrichosideo F (6), Hovetrichosideo G (7), Hovetrichosideo H (8), ácido ceanotérico (9) e Ácido Hovenico (10).....	19
<b>Figura 3:</b> Estruturas químicas dos compostos: ácido vanílico (11); ácido ferúlico (12); 3, 5 diidroxiestilbeno (13); (+)-aromadendrina (14); vanilato de metila (15); (-)-catequina (16); ácido 2, 3, 4- triidroxibenzóico(17); (+)-afzelequina (18) e diidromiricetina (19).....	20
<b>Figura 4:</b> Estruturas químicas dos compostos: floretina (20), 5-(4'-hidroxifenil)-1-valerolactona (21), (-)-epiafzelequina (22) e maesopsina (23).....	21
<b>Figura 5:</b> Fotografia da casca da <i>H. dulcis</i> após serem secas e trituradas.....	27
<b>Figura 6:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da fração FH-6.....	28
<b>Figura 7:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da fração FH-6.....	28
<b>Figura 8:</b> Estrutura da florizina.....	30
<b>Figura 9:</b> Distribuição calculada dos scores de atividade para inibidores de enzimas (a), atividade para ligantes de receptores nucleares (b), atividade para ligantes de GPCR (c), atividade para moduladores de canal iônico (d), atividade para inibidores de quinase (e) e atividade para inibidores de protease (f).....	39

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Avaliação pelo <i>SwissADME</i> , da absorção e metabolização dos compostos isolados de <i>H. dulcis</i> .....	35
<b>Tabela 2:</b> Propriedades moleculares calculadas pelo <i>Molinspiration</i> para os compostos isolados da espécie <i>H. dulcis</i> .....	38
<b>Tabela 3:</b> Predição da bioatividade calculadas no <i>Molinspiration</i> dos compostos isolados da <i>H. dulcis</i> .....	40
<b>Tabela 4:</b> Predição de toxicidade calculada pelo software Osiris para os compostos isolados da <i>H. dulcis</i> .....	42

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO TEÓRICA</b> .....	<b>13</b>
2.1 Química dos Produtos Naturais .....	13
2.2 A Espécie <i>Hovenia Dulcis</i> .....	15
2.3 Estudos Químicos, Biológicos e Farmacológicos de <i>H. Dulcis</i> .....	17
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>23</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	23
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	23
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
4.1 Obtenção de extratos de <i>H. dulcis</i> .....	24
4.2 Isolamento dos Constituintes Químicos.....	24
4.3 Caracterização Estrutural.....	25
4.4 Estudos <i>in silico</i> .....	25
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
5.1 Obtenção de Extratos de <i>H. Dulcis</i> .....	27
5.2 Caracterização estrutural .....	28
5.3 Estudos <i>in silico</i> .....	29
5.3.1 <i>SwissTargetPrediction</i> .....	29
5.3.2 <i>SwissADME</i> .....	34
5.3.3 <i>Molinspiration</i> .....	37
5.3.4 <i>Osiris</i> .....	41
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>44</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas e produtos naturais vem sendo utilizada há muito tempo para fins medicinais, inúmeras civilizações ao longo da história da humanidade fizeram uso de plantas para o tratamento de doenças (VIEGAS; BOLZANI, 2006).

O Brasil, devido sua vasta extensão territorial e diversidade de plantas, caracteriza-se como uma região com grande potencial para o estudo de produtos naturais como fonte de fármacos. Por volta de 1808, com a vinda da Corte Real ao Brasil, a exploração da cultura indígena para obter os conhecimentos e técnicas utilizadas para o tratamento de doenças pelo uso de fontes naturais foi de grande interesse para os colonizadores da época (PINTO et al., 2002, p. 45).

Atualmente, grande parte dos medicamentos comercializados possui como material de partida no desenvolvimento de fármacos, direta ou indiretamente, os produtos naturais. Tal afirmativa pode ser evidenciada pelos dados a seguir:

“entre os anos de 1981 e 2006, dos 847 fármacos de baixo peso molecular (micromoléculas) lançados no mercado, 43 eram produtos naturais, 232 produzidos por hemi-síntese a partir de produtos naturais e 572 obtidos por síntese total. No entanto, 262 entre estas últimas substâncias possuíam um grupo farmacofórico inspirado em produtos naturais ou poderiam ser considerados análogos de produtos naturais” (COSTA, 2009, p. 62).

Devido ao conhecimento popular muitas plantas, consideradas medicinais, são utilizadas de forma empírica, ou seja, utilizadas sem possuir comprovações científicas relacionadas à segurança para seu uso e quanto à eficácia (VEIGA et al., 2005).

Em escala mundial, apenas 17% das plantas com algum emprego medicinal foram estudadas e, na maioria dos casos, sem grande aprofundamento nos aspectos fitoquímicos e farmacológicos, tais dados demonstram o enorme potencial das plantas para a descoberta de novos fitoterápicos e fitomedicamentos (FLOGIO et al., 2006).

*Hovenia dulcis*, planta da família Rhamnaceae, conhecida popularmente como uva-do-Japão, é uma planta exótica originária da China, Coréia, Japão e algumas regiões do Himalaia (GUPTA; SAFUI, 1984). Popularmente há relatos que esta planta vem sendo utilizada terapeuticamente em distúrbios estomacais. Do ponto de vista etnofarmacológico, dentre outras utilidades, a *H. dulcis* tem sido empregada como diurético, antipirético e para doenças do fígado, asma, bronquite e diarreia (CASTRO et al., 2002). No entanto, após consulta à base de dados SciFinder verificou-se 1205 produções (artigos e patentes) sobre *H. dulcis*, mas somente quatro destas produções sobre espécimes coletadas/estudadas no Brasil e nenhuma objetivando o estudo fitoquímico da planta.

Com base no contexto apresentado, o objetivo deste trabalho foi contribuir para o estudo químico da espécie *H. dulcis*, resultando na identificação de fitoquímicos que possam ser correlacionados aos efeitos farmacológicos relatados na literatura para esta planta.

## 2 REVISÃO TEÓRICA

### 2.1. Química dos Produtos Naturais

Desde os primórdios da história os produtos naturais vêm sendo utilizados terapeuticamente pela humanidade, até o final do século XIX sua utilização era feita através de infusões e chás, dentre outras formulações (COSTA, 2009). Diversas culturas acreditavam que o surgimento de doenças que assolavam a humanidade era advindo de entidades divinas, nesse sentido o uso de plantas medicinais era utilizado em rituais religiosos e no tratamento de certas patologias. Dentre essas culturas é válido citar a cultura egípcia, no final do século XIX foi encontrado um papiro pelo egiptólogo Yorg Ebers datado de 1500 antes da Era Cristã. Este papiro é um dos registros mais antigos sobre plantas medicinais, o qual veio a se tornar um dos mais importantes documentos da cultura médica, nele constava a descrição de inúmeras espécies vegetais tais como Mirra, utilizada como adstringente e anti-inflamatório, látex do Olíbano, utilizado para inflamações bucais e Sândalo, utilizado como antidiarréico. A Papoula - de onde deriva-se o ópio, morfina, codeína e papaverina - era denominada como “remédio para curar choradeira” e utilizada como sedativo e antiespasmódico (ALMEIDA, 2011).

Paralelamente inúmeras culturas desenvolveram e aprimoraram, ao longo da história, o conhecimento da utilização terapêutica de produtos naturais. Durante o desenvolvimento das civilizações greco-romanas, as plantas medicinais começaram a ser registradas de forma sistemática. Pedacius Dioscórides, por exemplo, escreveu uma obra que foi posteriormente traduzida para o latim por humanistas do século XV, denominada de *Matéria Médica*, a qual foi por mais de 1500 anos, durante o período greco-romano e Idade Média, considerada a Bíblia dos médicos e farmacêuticos. Na referida obra Dioscórides descreve a origem, características e uso terapêutico de mais de 500 drogas, aproximadamente 100 de origens vegetais e diversas de origem mineral (ALMEIDA, 2011).

Por volta de 1500, durante a descoberta do Brasil, a cultura indígena chamou a atenção dos portugueses em diferentes quesitos, dentre os costumes indígenas as pinturas corporais os impressionavam, elas eram feitas com as sementes de uma planta cujo fruto foi denominado pelos portugueses como ouriços, que posteriormente foi identificada como *Bixa orellana*, da família das bixáceas conhecida como urucum, cujo principal corante é o norcarotenóide bixina. Além do uso de corantes, outro costume indígena que ressaltou aos olhos de colonizadores que passavam por terras brasileiras era o uso de flechas envenenadas com curare, drogas obtidas de diversas espécies de *Strychnos* e *Chondodendron*, para caça e pesca. A primeira planta curare estudada foi dos Ticunas (provavelmente de *Strychnos castelnaeana*), grande parte dos *Strychnos* localiza-se na região amazônica. Gottlieb e Mors descrevem em um trecho a importância que o curare teve para os indígenas brasileiros (VIEGAS; BOLZANI, 2006).

“Os curares constituem talvez o exemplo mais perfeito da argúcia, do engenho, da perspicácia do índio sul-americano. Em quase todos os recônditos do grande vale, descobriu ele aquelas plantas que embora botanicamente diversas, podiam fornecer-lhe o veneno, inócuo por via oral, do qual uma gota, injetada, permitia prostrar a caça em fração de segundos.” (GOTTLIEB, MORS, 1978, p. 252)

No entanto, somente no século XIX Boehm isolou o principal constituinte ativo do curare americano (*Chondrodendron tomentosum*), a (+)-tubocurarina. Outros constituintes alcaloídicos ativos do curare de *Chondrodendron* foram posteriormente isolados, como a (-)-curina e a isochondrodendrina. De outra planta de curare, a *Strychnos toxifera*, foram isoladas as toxiferinas, alcalóides diméricos com esqueletos tipo-estricnina, como a toxiferina-C. O curare foi também responsável pelo início dos estudos, ainda em 1869, sobre a relação entre estrutura química e atividade biológica (SAR), (VIEGAS; BOLZANI, 2006). Atualmente os curares e seus derivados naturais e sintéticos são utilizados como anestésicos locais ou relaxantes musculares pré-anestésicos (ALMEIDA, 2011).

A influência de diversas culturas no Brasil contribuiu significativamente para o conhecimento da diversidade botânica do país, uma vez que além de berço de uma cultura indígena rica em conhecimentos medicinais, acolheu

também desde a colonização as culturas africanas e europeias, as quais juntas enriqueceram a medicina popular brasileira com os conhecimentos de seus antepassados. Durante muitos anos a atenção dos pesquisadores em etnofarmacologia esteve voltada para a Amazônia, devido à vasta variedade de sua flora e biodiversidade, constituída de um infinito número de espécies vegetais (MONTANARI, 2001).

Ao longo da história, a detenção e disseminação de conhecimentos relacionados às plantas medicinais se deram pelas observações populares sobre seu uso e eficácia, o que contribuiu de forma relevante para a divulgação das virtudes terapêuticas dos vegetais. Apesar de serem prescritos com frequência, pelos efeitos medicinais que produzem, os constituintes químicos de muitas plantas medicinais ainda são desconhecidos. Dessa forma, usuários de plantas medicinais de todo o mundo, mantém em voga a prática do consumo de fitoterápicos, tornando válidas informações terapêuticas que foram acumuladas durante séculos. De maneira indireta, este tipo de cultura medicinal desperta o interesse de pesquisadores em estudos envolvendo áreas multidisciplinares, como por exemplo, botânica, farmacologia e fitoquímica, que juntas enriquecem os conhecimentos sobre a inesgotável fonte medicinal natural: a flora mundial (MACIEL, 2002).

## 2.2. A espécie *Hovenia dulcis*

Vulgarmente conhecida como banana-do-apão, caju-do-japão, chico-magro, uva-do-japão, a *H. dulcis* é uma planta pertencente a família Rhamnaceae, do gênero *Hovenia* e espécie *dulcis* (Figura 1). O nome *Hovenia* origina-se de uma homenagem ao senador alemão David Hove (1724-1787) o qual ajudou Thunberg a financiar sua expedição ao sul da África, Java e Japão; já o nome “*Dulcis*” provém do latim *dulcis*, doce, devido ao sabor adocicado de seus frutos (CARVALHO, 2004 apud SELLE, 2009).





**Figura 1: Fotografia da árvore da espécie *H. dulcis* no município de Nova Tebas.  
Fonte: Autoria própria.**

A família Rhamnaceae é composta por plantas angiospermas, que possuem distribuição cosmopolita, cuja disseminação é comum em zonas tropicais e subtropicais, possuindo 58 gêneros e aproximadamente 600 espécies (LIMA, 2006 apud ALVARENGA, 2012).

Há indícios de que a *H. dulcis* foi introduzida no Brasil em 1987, quando o Centro Nacional de Pesquisa de Florestas da Empresa Brasileira de Pesquisa em Agropecuária (CNPFlorestas/EMBRAPA), recebeu da Academia Chinesa de Florestas sementes de *H. dulcis* de duas localidades da República Popular da China para fins ornamentais e de reflorestamento (CARVALHO, 2004 apud SELLE, 2009).

*H. dulcis* possui ocorrência natural em regiões do centro-sul e centro-oeste da China, em algumas ilhas do Japão e na Coreia; espontaneamente ou cultivada é possível encontrar esta espécie desde o Nepal até a Índia, no norte da Argentina e no Paraguai (CARVALHO, 1994).

Uma vez que a espécie *H. dulcis* tem ocorrência em regiões diferentes de sua região de origem, esta pode ser classificada como uma planta exótica, no entanto, sua alta potencialidade de dispersão caracteriza a *H. dulcis* como uma espécie exótica invasora. No Brasil, de acordo com portaria nº 125, de 07 de agosto de 2009, plantas exóticas invasoras são espécies exóticas cuja introdução ou dispersão ameaça ecossistemas, ambientes, populações,

espécies e causa impactos ambientais, econômicos, sociais ou culturais. Com base nesta portaria, a espécie *H. dulcis* se enquadra na categoria II, ou seja, possui uso restrito em sistema de produção e com valor comercial, pode ser criada ou cultivada em condições controladas sob regulamentação específica (BRASIL, 2009).

### 2.3 Estudos Químicos, Biológicos e Farmacológicos de *H. dulcis*

A *H. dulcis* é utilizada na medicina tradicional chinesa e coreana no tratamento de doenças do fígado e como agente detoxificante para intoxicação alcoólica e está listada no compêndio pioneiro da medicina tradicional chinesa “Tang Materia Medica” datado de 659 depois da Era Crista (SHEN et al., 2012). Há relatos etnofarmacológicos de que diferentes partes da espécie *H. dulcis*, tais como os frutos, folhas, sementes, raízes e casca vêm sendo utilizados no tratamento de algumas patologias, dentre elas é possível citar sua utilização como diurético, antipirético, doenças do fígado, asma, bronquite e diarreia (CASTRO et al., 2002). Há registros do uso da casca dessa árvore no tratamento de doenças do reto, constipação, convulsão infantil, antiespasmódico e febrífugo (KOLLER et al., 1997 apud ALVARENGA, 2012).

Estudos recentes vêm mostrando que o gênero *Hovenia* contém produtos naturais farmacologicamente ativos, tais como triterpenóides, flavonóides, alcalóides e polissacárideos responsáveis por suas propriedades de desintoxicação por álcool, anti-mutagênica, anti-tumoral, anti-hipertensiva e anti-oxidativa (KENNEDY et al., 1988; LEE et al, 1999 apud XU, et al., 2003).

Hirota et al. (2003) registraram a patente de um suplemento alimentar que possui atividade hipoglicemiante, dentre outros o composto possui, o extrato das sementes de *H. dulcis*. Outro estudo, coreano, comprovou atividade de *H. dulcis* na patologia da diabetes. Camundongos hiperglicêmicos, induzidos com streptozocina e tratados com extrato de *H. dulcis*, apresentaram maior tolerância à glicose. A análise histopatológica do pâncreas mostrou que as Ilhotas de Langerhans foram parcialmente regeneradas quando comparadas ao grupo doente não tratado (ALVARENGA, 2012).

De acordo com Yoshikawa et al. (1998) foram isolados e elucidados estruturalmente de *Hovenia trichocarpa*, espécie encontrada no Japão, oito glicosídeos fenólicos denominados hovetrichosídeos A-H, um novo triterpeno lupano o ácido hovênico (**10**), e um glicosídeo abeolupano o hovetrichsídeo H (**8**) juntamente com o ácido ceanotérico (**9**) (Figura 2) (YOSHIKAWA et al., 1998).

Li et al. (2005), identificaram a partir do extrato metanólico da casca da *H. dulcis*, que a fração acetato de etila possui atividade neuroprotetora ( $71,3 \pm 8\%$ ) em modelo de neurotoxicidade induzida por glutamato ( $5 \mu\text{g/mL}$ ), em células do hipocampo de camundongos (HT22). Oito compostos fenólicos foram isolados desta fração e identificados por técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN): o ácido vanílico (**11**), o ácido ferúlico (**12**), 3,5 diidroxiestilbeno (**13**), (+)-aromadendrina (**14**), vanilato de metila (**15**), (-)-catequina (**16**), ácido 2,3,4-triidrobenzóico (**17**) e (+)-afzelequina (**18**) ( figura 3). A (-)-catequina e a (+)-afzelequina, testadas isoladamente, também exibiram atividade neuroprotetora ( $78,0 \pm 6,0\%$  e  $73,0 \pm 7,8\%$ ), respectivamente. Ambas exerceram atividade antioxidante e sequestradoras de radicais livres, sendo tal atividade sugerida como mecanismo de ação neuroprotetora (LI et al., 2005).

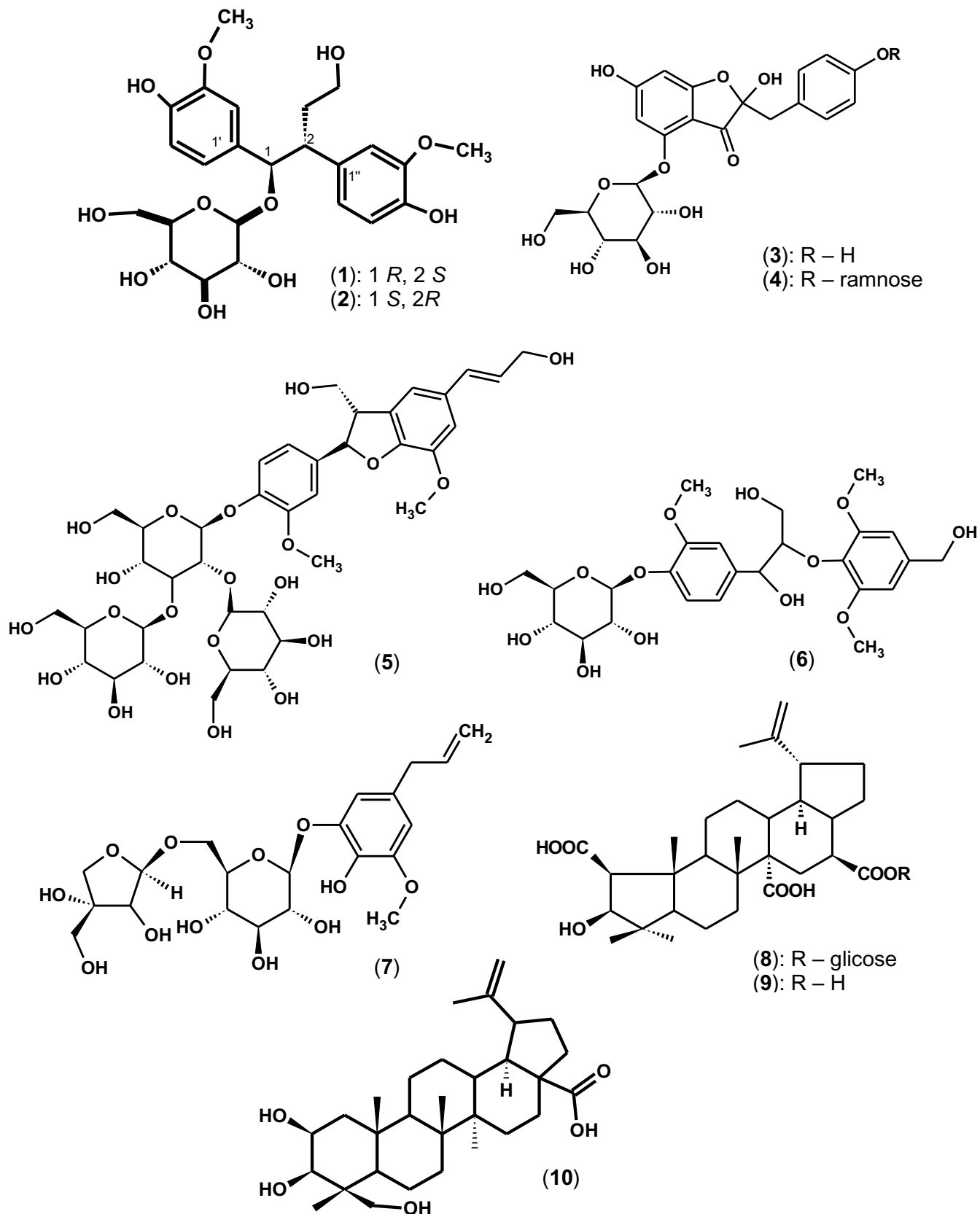


Figura 2: Estrutura molecular dos compostos: Hovetrichosideo A (1), Hovetrichosideo B (2), Hovetrichosideo C (3), Hovetrichosideo D (4), Hovetrichosideo E (5), Hovetrichosideo F (6), Hovetrichosideo G (7), Hovetrichosideo H (8), ácido ceanotérico (9) e Ácido Hovenico (10).

Fonte: Autoria própria.

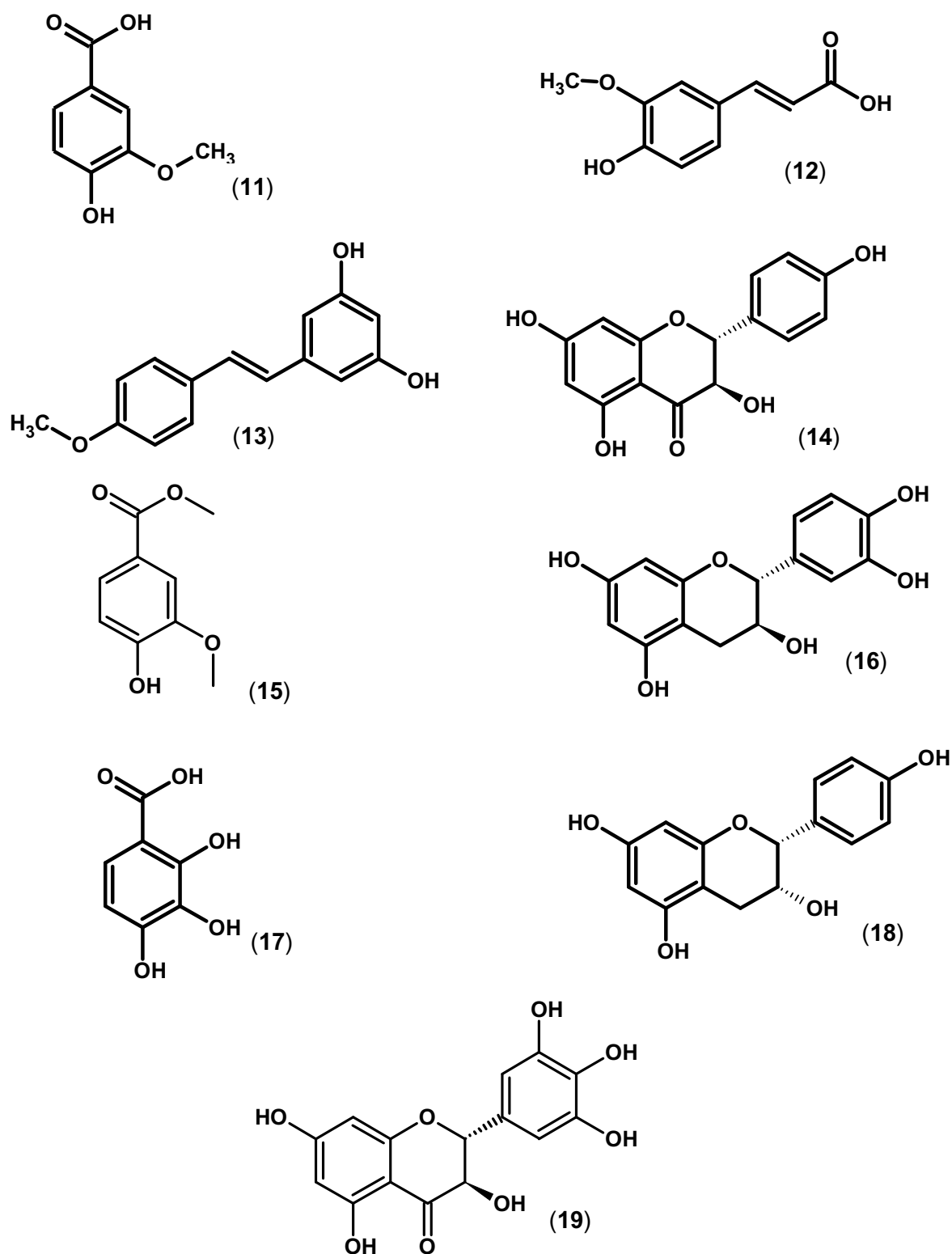


Figura 3: Estruturas químicas dos compostos: ácido vanílico (11); ácido ferúlico (12); 3, 5 diidroxiestilbeno (13); (+)-aromadendrina (14); vanilato de metila (15); (-)-catequina (16); ácido 2, 3, 4- triidroxibenzóico(17); (+)- afzelequina (18) e diidromiricetina (19).  
 Fonte: Autoria própria.

Os efeitos antialcoólicos da *H. dulcis* foram atribuídos a diidromiricetina (19), que foi sugerida como candidata a um medicamento contra o alcoolismo, que poderia prevenir e diminuir a dependência do álcool (SHEN et al., 2012).

De acordo com Renbo et al. (2007), em uma investigação fitoquímica do extrato etanólico de *Hoveniae Lignum* (nome comercial das cascas de *H. dulcis* na Coreia e China), foram identificados quatro compostos: floretina (20), 5-(4'-hidroxifenil)-1-valerolactona (21), (-)-epiafzelequina (22) e maesopsina (23), (figura 4). A floretina exibiu efeito citoprotetor contra toxicidade induzida por tacrina em células de fígado humano (Hep G2), e reduziu significativamente a citotoxicidade induzida em hepatócitos primários de ratos (RENBO et al., 2007).

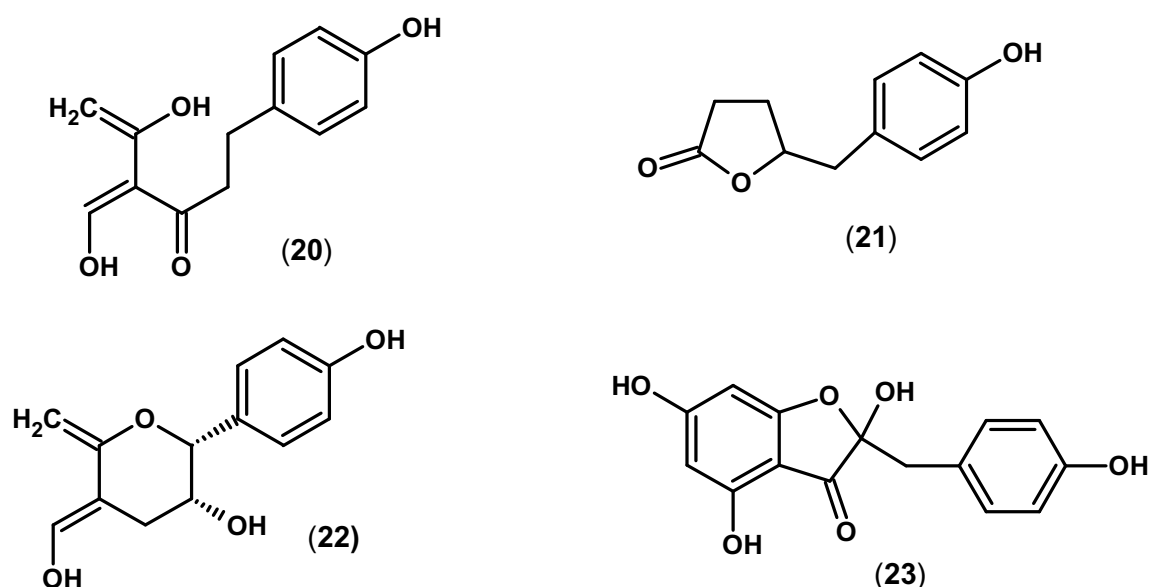


Figura 4: Estruturas químicas dos compostos: floretina (20), 5-(4'-hidroxifenil)-1-valerolactona (21), (-)-epiafzelequina (22) e maesopsina (23).  
Fonte: Autoria própria.

Do extrato metanólico das cascas de *H. dulcis* foram isoladas, por cromatografia de contra-corrente, saponinas que foram denominadas hovenosídeos C, D, G, G" e H (HOGIHARA et al., 1976 apud INOUE et al., 1978). O mesmo grupo de pesquisadores definiu posteriormente a sequência de carboidratos das sapogeninas, denominadas jujubogeninas, correspondentes às saponinas D, G e I, sendo esta última isolada por Inoue et al. (1978).

#### 2.4. Estudos *in silico* de compostos isolados da espécie *H. dulcis*

Levando em consideração o desenvolvimento de novas substâncias com caráter farmacológico, as ferramentas computacionais têm ganhado espaço relevante uma vez que contribuem significativamente na avaliação de propriedades que são fundamentais para substância com caráter farmacológico eficaz nesse contexto, vale ressaltar o estudo *in silico* de moléculas promissoras advindas de fontes naturais (FARIAS, 2016).

A expressão *in silico* foi utilizada pela primeira vez em 1989, no entanto, até hoje traduz dados gerados e analisados utilizando modelagem computacional ou de tecnologias da informação (IUPAC, 2013).

Os modelos computacionais atuais podem proporcionar mais informações e em tempo hábil para que o pesquisador possa direcionar suas investigações sobre novas moléculas. Tais estudos podem fornecer recursos desde a identificação das mais prováveis propriedades físico-químicas e farmacológicas (EKINS et al., 2007) de uma molécula, até a predição de seus possíveis eventos adversos (LABUTE et al., 2014).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

Buscando contribuir ao conhecimento químico da espécie *H. dulcis* o presente trabalho teve por objetivo o isolamento, caracterização estrutural e estudos *in silico* de compostos com potencial atividade farmacológica.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtenção do extrato bruto (alcoólico) da casca da espécie *H. dulcis*;
- Estudo químico dos extratos *n*-hexânico e acetato de etila das cascas de *H. dulcis*;
- Caracterização estrutural dos compostos isolados;
- Estudos *in silico* de predição de alvos biológicos, propriedades farmacocinéticas, predição de bioatividade e efeitos tóxicos de compostos já isolados da espécie *H. dulcis*.



## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. Obtenção de extratos de *H. dulcis*

O material estudado foi extraído da casca do caule da árvore da espécie *H. dulcis*, localizada no município de Nova Tebas – PR, a uma latitude 24°26'16' sul e a uma longitude 51°56'42' oeste, estando a uma altitude de 650 m. A coleta foi realizada entre os dias 16 e 17 de julho de 2016.

O material coletado foi seco e depois triturado em pequenos pedaços e colocado 250 g para maceração em 600 mL de álcool etílico P.A. Após uma semana de maceração, o solvente foi removido em rotaevaporador a temperatura de 40° a 50° C. Na sequência o extrato bruto (23,51 g) foi particionado em *n*-hexano e acetato de etila, foram secos com sulfato de sódio anidro e os solventes foram removidos em rotaevaporador, resultando em 850 mg de extrato hexânico e 4,99 g de acetato de etila.

### 4.2. Isolamento dos Constituintes Químicos

O extrato hexânico (840 mg) foi submetido a cromatografia em coluna (CC), utilizando sílica gel e os eluentes com gradiente de polaridade hexano:acetato de etila (2,5%, 5%, 10%, 15% e 20%), respectivamente 100 mL para cada proporção, os quais foram coletados em tubos de ensaio de 10 mL. As frações foram analisadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) em diferentes proporções de eluentes e juntadas de acordo com o perfil cromatográfico. A Fração Hexânica do tubo 6 (FH – 6) (125 mg) apresentou apenas um mancha em CCD e foi analisada por RMN.

O extrato acetato de etila (4,99 g) foi submetido a CC, utilizando eluentes com gradiente de polaridade hexano:acetato de etila (20% e 50%), sendo utilizados 200 mL e 400 mL para as respectivas proporções de polaridade, os quais foram coletados em tubos de ensaio de 10 mL. As frações

foram analisadas por CCD e juntadas de acordo com o perfil cromatográfico. Nenhuma das frações obtidas apresentaram perfil cromatográfico e/ou quantidade que justificasse a realização de análises de RMN.

#### 4.3. Caracterização Estrutural

A caracterização estrutural dos compostos isolados foi realizada a partir de suas propriedades espectroscópicas (Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e DEPT). As análises de RMN foram realizadas na Universidade Estadual de Maringá, por intermédio do prof. Dr. Adley Forti Rubira.

#### 4.4. Estudos *in silico*

A predição de alvos biológicos (relacionados à espécie *Homo sapiens*) foi avaliada utilizando o servidor *SwissTargetPrediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>). A predição é realizada através de uma combinação de medidas de similaridade 2D e 3D, a qual compara a molécula de consulta com uma biblioteca de 280.000 compostos ativos em mais de 2000 alvos de 5 organismos diferentes.

As propriedades farmacocinéticas foram avaliadas pela ferramenta *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/>).

A avaliação da biodisponibilidade oral foi realizada através da ferramenta computacional *Molinspiration Online Property Calculation Toolkit* ([www.molinspiration.com/](http://www.molinspiration.com/)), que é fundamentada nas pesquisas de Lipinski et al. (1997) e Veber et al. (2002). Os parâmetros calculados foram: coeficiente de partição octanol/água (miLogP), área superficial topológica polar (TPSA), a massa molar (MM), número de aceptores e de doadores de ligação de hidrogênio (nALH e nDLH) e número de violações. Esses parâmetros estruturais são de grande importância na predição do perfil de

biodisponibilidade oral, que estão associados a absorção e a permeabilidade de xenobióticos. Também foi calculado os percentuais teóricos de absorção oral das substâncias **1-23** com o auxílio da equação  $\%ABS = 109 - (0,345 \times TPSA)$ .

O servidor *Osiris Property Explorer* ([www.organicchemistry.org/prog/peo/](http://www.organicchemistry.org/prog/peo/)) foi utilizado para a avaliação de efeitos mutagênicos, tumorigênicos, irritantes e sobre a reprodução, os quais foram classificados em alto risco, baixo risco e sem risco.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. Obtenção de extratos de *H. dulcis*

Após secas e trituradas as cascas apresentaram aspecto de pó fino e de cor acastanhada (Figura 5). A maceração em etanol resultou em um extrato bruto de 23,5 g, correspondente a 9,3% da massa inicial do pó da casca. A partição do extrato etanólico resultou nos extratos *n*-hexânico (840 mg, 3,6 %) e acetato de etila (4,99 g, 21,2%).



**Figura 5: Fotografia da casca da *H. dulcis* após serem secas e trituradas.**  
Fonte: Autoria própria.

A cromatografia em coluna do extrato *n*-hexânico resultou em apenas uma fração com viabilidade de estudo, a fração FH-6, que apresentou apenas uma mancha em CCD, mas, não pôde ser caracterizada pelas análises de ressonância magnética nuclear (figuras 6 e 7) por se tratar de uma mistura de substâncias químicas.

## 5.2. Caracterização estrutural

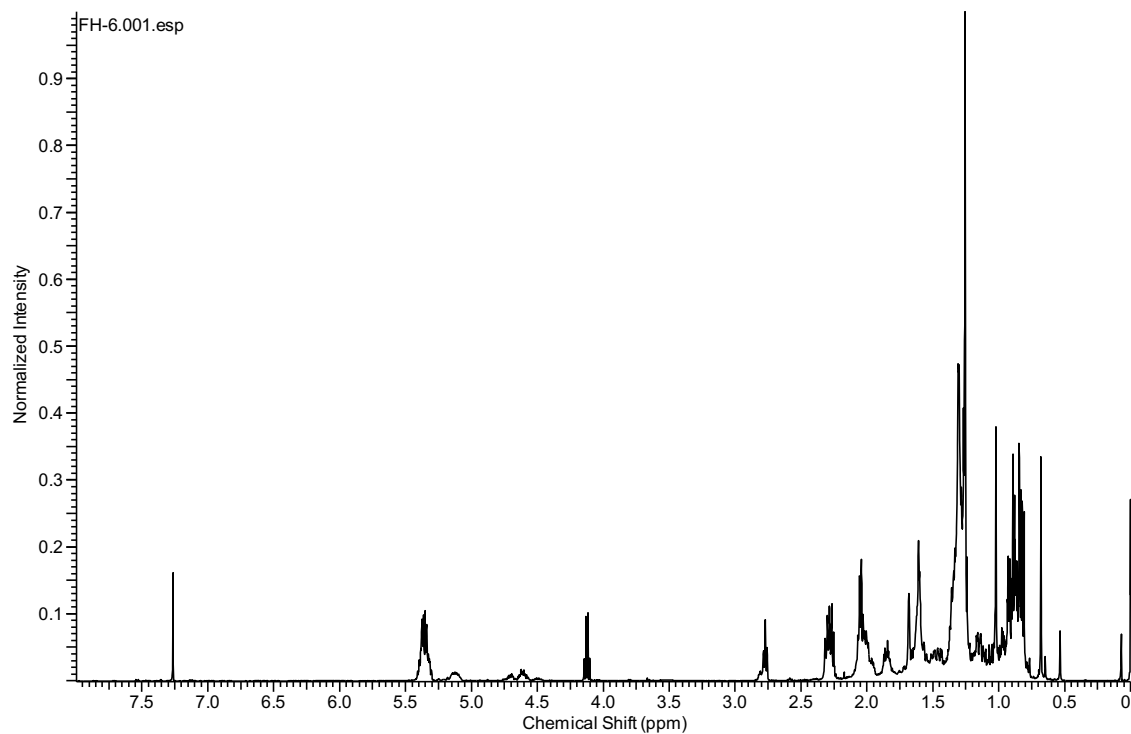


Figura 6: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da fração FH-6.  
Fonte: Autoria própria.

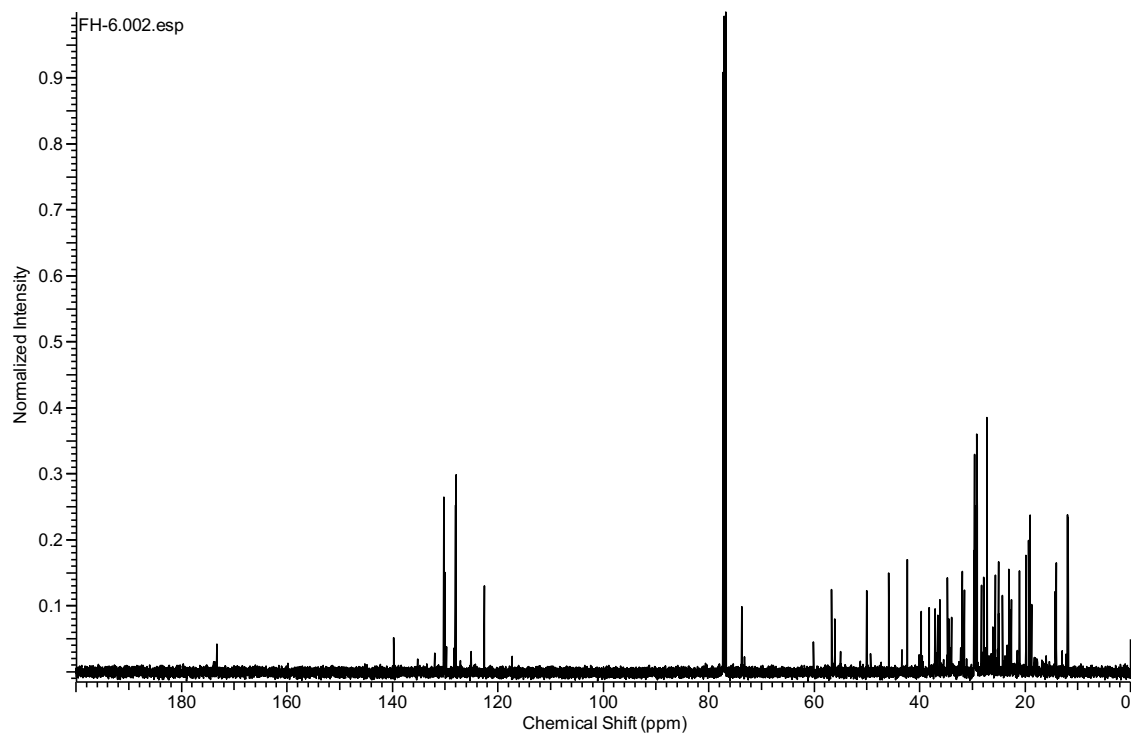


Figura 7: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da fração FH-6.  
Fonte: Autoria própria.

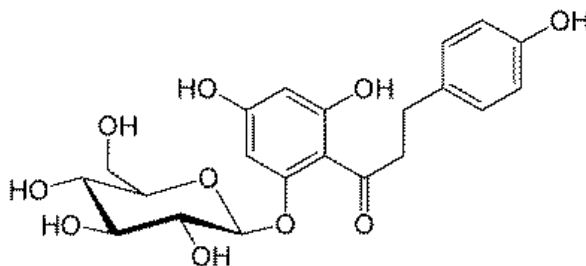
### 5.3. Estudos *in silico*

#### 5.3.1. *SwissTargetPrediction*

Através da análise realizada pela ferramenta *SwissTargetPrediction*, foi possível pré-determinar alguns alvos biológicos para os compostos relatados na literatura para a espécie *H. dulcis* (anexo A). A partir dos resultados obtidos foi possível estabelecer correlações com os efeitos relatados na literatura para a espécie *H. dulcis*.

As substâncias **1**, **2**, **4** e **3**, dentre os alvos biológicos identificados apresentaram grande probabilidade de atuação em proteínas cotransportadoras de sódio/glicose tipo 1 (SGLT1) e cotransportadoras de sódio/glicose tipo 2 (SGLT2), que atuam no transporte de glicose acoplado ao íon sódio. A absorção intestinal de glicose é mediada pela SGLT1 onde há o co-transporte de um íon sódio para cada molécula de glicose, esse transportador tem alta afinidade pela glicose, mas baixa capacidade. A reabsorção renal de glicose é feita pela SGLT1 e SGLT2, esta última possui baixa afinidade pela molécula de glicose, porém alta capacidade, realizando o co-transporte de dois íons de sódio para cada molécula de glicose. Defeitos em SGLT1 ocorrem por expressão de um gene autossômico recessivo, causando diarreia, desidratação, glicosúria pediátrica. O tratamento é feito com a substituição de glicose por frutose e galactose na dieta, sendo os sinais clínicos minimizados (SILVA, 2005). Desta forma, substâncias inibidoras de SGLT-2 podem atuar como medicamentos anti-diabéticos, pois reduzem a reabsorção da glicose pelo rim, aumentando a excreção de glicose e reduzindo os níveis de açúcar no sangue. No entanto, a inibição de SGLT-1 pode causar desconfortos gastrointestinais (FERREIRA e CAMPOS, 2014).

Do ponto de vista da relação estrutura - atividade este resultado é concordante com dados da literatura (FERREIRA E CAMPOS, 2014), que indicam que substâncias naturais, tais como a florizina (figura 8), que possui estrutura análoga aos compostos **3** e **4**, atuam como inibidores não seletivos da SGLT1 e SGLT2.



**Figura 8: Estrutura da florizina.**

Já as substâncias **5** e **6**, demonstram maior probabilidade de inibição dos receptores de adenosina A2a e A2b. Os receptores A2a são sensores de uma inflamação tecidual excessiva, e conhecidos pelo seu importante efeito anti-inflamatório e de resolução da inflamação, reduzindo reações flogísticas, a síntese de citocinas pró-inflamatórias e a adesão de neutrófilos. Também causam aumento da comunicação neuronal, vasodilatação coronariana e ação antiplaquetária, além de ter efeito anti-psicótico. Os receptores A2b são bastante similares aos A2a, embora sejam os menos caracterizados até o momento. São encontrados em mastócitos e têm sido relevantes no tratamento da asma (FIGUEIREDO, 2016).

Antagonistas de receptores de adenosina A2b têm sido sugeridos para tratamento de diabetes melito do tipo-2, assim como parecem ter um papel no tratamento da doença de Parkinson (TAVARES E SAKATA, 2012).

As substâncias **5**, **18** e **23** demonstraram probabilidade de atuarem como inibidoras dos alvos biológicos prostaglandinas sintetases 1 e 2, também conhecidas como COX-1 e COX-2. Embora sejam muito semelhantes na sua estrutura proteica, essas enzimas são codificadas por genes diferentes. A COX-1 e a COX-2 têm aproximadamente 60% de homologia genética (semelhanças entre estruturas de diferentes organismos que possuem a mesma origem embriológica) e seus genes estão localizados nos cromossomos 9 e 1, respectivamente (BRUNE, 2004).

As enzimas COX-1 e COX-2 têm pequenas diferenças, o que lhes confere funções distintas. A COX-1 está presente em quase todos os tecidos (vasos sanguíneos, plaquetas, estômago, intestino, rins) e é, por isso, denominada de enzima constitutiva, está associada à produção de prostaglandinas e resulta em diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, agregação plaquetária, homeostase vascular e manutenção do fluxo

sanguíneo renal. Já a COX-2 está presente nos locais de inflamação, sendo, por isso, denominada de enzima indutiva. Ela é expressa primariamente por células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos, monócitos e sinoviócitos. Entretanto, sabe-se que ela também se encontra em outros tecidos e órgãos, como rins, cérebro, ovário, útero, cartilagem, ossos e endotélio vascular (HILÁRIO et al., 2006).

A substância **7** apresentou maior probabilidade como alvo biológico para as enzima ácido 5,6-diidroxiindol-2-carboxílico oxidase e tirosinase, ambas relacionadas à produção de melanina. Muitos dos distúrbios da pigmentação humana envolvem de certa forma a enzima tirosinase, como albinismo e vitiligo; o albinismo, por exemplo, resulta de mutações no gene da tirosinase. No soro de pacientes portadores de vitiligo, doença que se caracteriza pela presença de manchas brancas na pele, foram encontrados anticorpos anti-tirosinase, demonstrando erros no processamento e endereçamento dessa proteína (OLIVEIRA et al., 2004).

A substância **9** apresentou maior probabilidade de alvo biológico a proteína Tau associada ao microtúbulo. O gene tau humano, MAPT (proteína Tau associada ao microtúbulo - *Microtubule Associated Protein Tau*) está localizado no cromossomo 17q21.3, é expressada principalmente em neurônios tanto no sistema nervoso central como no periférico e em quantidades muito menores nos oligodendrócitos e astrócitos. Uma vez hiperfosforilada esta proteína torna-se insolúvel, modifica sua estrutura e se acumula na célula neuronal formando os emaranhados neurofibrilares notoriamente envolvidos na patogênese das taupatias, uma classe de doenças neurodegenerativas caracterizadas por esta agregação patológica (VALENÇA, 2015).

Esta proteína possui uma importante relação com a doença de Alzheimer. Entre as causas mais evidentes da gênese da doença está a formação de placas ricas em proteína  $\beta$ -amiloide que se depositam entre as células neuronais e a formação errática de emaranhados neurofibrilares intracelulares através da hiperfosforilação da proteína Tau. Esta situação danifica as conexões existentes entre os neurônios e impossibilita a sua comunicação, traduzindo-se nos vários sintomas da doença como, por exemplo, a incapacidade de recordar a informação (AFONSO, 2014). Desta forma, segundo (AFONSO, 2014), estratégias que visam ativar a eliminação



dos agregados, inibir a hiperfosforilação da proteína Tau e inibir a sua agregação são úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer.

As substâncias **9** e **10** apresentaram dentre os alvos biológicos de maior probabilidade a enzima aldo-ceto redutase pertencente a família 1 membro B10 (AKR1B10), a qual se apresenta como potencial marcador de vários tipos de câncer, tais como o câncer de pulmão, intestino e fígado, bem como doenças hepáticas crônicas (ENDO et al., 2010). Desta forma, segundo Huang et al. (2016) inibidores de AKR1B10 têm sido pesquisadas para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da câncer.

Dentre as probabilidades de alvo mais relevantes para a substância **10**, há também a enzima aldose redutase, esta enzima normalmente tem a função de reduzir aldeídos tóxicos na célula em alcoóis inativos, porém, quando a concentração de glicose aumenta (como no *Diabetes mellitus*), ela também reduz a molécula a sorbitol, que posteriormente é oxidada à frutose (ROSELINO, 2012). Segundo (SCHMID, 2007), o uso de inibidores da aldose-redutase bloquearam a formação de sorbitol e, portanto, impediram a depleção de NADPH, prevenindo o aparecimento de neuropatia diabética em ratos com diabetes por estreptozotocina.

As substâncias **11**, **12**, **15**, **16** e **17** revelaram maior probabilidade de alvo a enzima anidrase carbônica, a qual tem um papel importante no transporte do CO<sub>2</sub> e no controle do pH do sangue. Esta enzima catalisa a conversão de dióxido de carbono e água em ácido carbônico. Essa reação ocorreria naturalmente na água, mas tão devagar, que seria incompatível com as trocas de gases que ocorrem constantemente para a manutenção da vida. A enzima anidrase carbônica acelera essa reação a uma taxa de 10<sup>4</sup> a 10<sup>6</sup> reações por segundo. O ácido carbônico acaba por se dissociar espontaneamente em prótons (H<sup>+</sup>) e íons bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Essencial para a reabsorção óssea e diferenciação dos osteoclastos (por semelhança). Pode hidratar cianamida em uréia. Envolvida na regulação da secreção de fluidos para dentro da câmara anterior do olho. Pode estar envolvida no controle da proliferação e transformação celular (FILHO, 1992). Segundo Brunton; Chabner e Knollmann (2012, p. 677) substâncias inibidoras de enzima anidrase carbônica atuam como potenciais antidiuréticos.

A substância **13** apresentou maior probabilidade de alvo o receptor de estrogênio. Os receptores são proteínas que em determinadas células podem se ligar a determinadas substâncias, como hormônios, que circulam no sangue, por exemplo, as células mamárias normais e algumas células do câncer de mama contêm receptores que se ligam ao estrogênio e à progesterona. Estes dois hormônios muitas vezes estimulam o crescimento das células cancerosas da mama (MORAES et al., 2006).

As substâncias **14** e **19** apresentaram maior probabilidade de alvo as metaloproteinases de matriz. As metaloproteinases de matriz (MMPs) formam um grupo de enzimas com a habilidade comum de degradar vários componentes da matriz extracelular, principalmente colágeno, elastina, laminina, fibronectina e proteoglicanos. As MMPs estão envolvidas em vários processos fisiológicos, como, por exemplo, o desenvolvimento embrionário, a ovulação e a renovação e remodelação da matriz extracelular. Entretanto, elas também estão presentes em situações patológicas, tais como a tumorigênese, a metástase e a artrite reumatóide. Tem sido demonstrado que uma alta expressão de MMPs está diretamente associada ao potencial invasivo e metastático de vários tumores malignos humanos, como os de mama, cólio do útero, pulmão e próstata (FELISBINO, 2004).

A substâncias **8** e **20** apresentaram maior probabilidade de alvo biológico as proteínas MBNLs, as quais pertencem a uma família de reguladores do metabolismo específicos de tecido, que nos mamíferos são codificadas por três genes MBNL1, MBNL2 e MBNL3. Todos os três membros da família partilham semelhanças estruturais, mas diferem amplamente no padrão de distribuição. MBNL1 e 2 são ambigualmente expressas, mas MBNL1 é a que desempenha funções primárias na maioria dos tecidos, com a exceção do cérebro onde MBNL2 é predominantemente expressa. Uma das tarefas celulares mais importantes dos MBNLs é a regulação de splicing alternativo de tecido específico, em que MBNL1 e 2 têm papéis predominantemente compensatórios (DANSITHONG et al., 2005). Segundo Hoskins et al. (2014), são substâncias inibidoras de proteínas MBNLs atuam em desordens neuromuscular.

A substância **21**, apresentou dentre as probabilidades de alvo a enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 3 (gene HSD17B3), que é responsável

pela conversão do hormônio androstenediona em testosterona, reação realizada na última etapa da biossíntese da testosterona. Mutações nesse gene podem causar alterações que levam à não produção ou à síntese defeituosa da enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 3, promovendo deficiência na virilização de indivíduos (CALAIS, 2010).

Segundo Bedani e Rossi (2005) os cânceres da mama e da próstata são inicialmente hormônio-dependente, assim, qualquer dos compostos que podem alterar tanto o metabolismo como a biodisponibilidade dos hormônios sexuais podem influenciar o desenvolvimento dessas doenças.

### 5.3.2 *SwissADME*

A absorção de um fármaco especialmente por via oral consiste na introdução deste no organismo, ou seja, administração de tal substância, para que a partir daí ocorra a absorção chegando à corrente sanguínea até atingir o sítio específico de ação (distribuição). Através do metabolismo o princípio ativo de uma substância pode também se biotransformar em outras substâncias químicas e por fim ser excretado pelo organismo (MODA, 2011). Sendo assim, nota-se a importância em avaliar tais características de substâncias com possíveis atividades farmacológicas.

Através do servidor *SwissADME*, foram calculadas as propriedades farmacocinéticas dos compostos isolados da espécie *H. dulcis*, as quais estão dispostas na tabela 1.

Após a administração oral, o fármaco deve ser dissolvido e solubilizado no trato gastrointestinal para que possa ser absorvido no estômago ou através do intestino, dentre as principais características moleculares que influenciam este tipo de absorção estão solubilidade e lipofilia (MODA, 2011). Analisando os resultados da tabela 1, nota-se que no primeiro parâmetro analisado sobre absorção gastrointestinal, grande parte dos compostos apresentaram alta absorção, sendo estes os compostos **10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22 e 23**; enquanto que o restante dos compostos apresentaram baixa absorção gastrointestinal.

**Tabela 1 – Avaliação pelo SwissADME, da absorção e metabolização dos compostos isolados de *H. dulcis*.**

Comp.	Abs. GI	Perm. Hem.	Sub. P – gp.	In. CYP1A2	In. CYP2C19	In. CYP2C9	In. CYP2D6	In. CYP3A4	Log Kp (cm/s)
1	B	N	S	N	N	N	N	N	-9,24
2	B	N	S	N	N	N	N	N	-9,24
3	B	N	N	N	N	N	N	N	-9,17
4	B	N	N	N	N	N	N	N	-10,99
5	B	N	S	N	N	N	N	N	-13,64
6	B	N	S	N	N	N	N	N	-10,33
7	B	N	N	N	N	N	N	N	-10,14
8	B	N	S	N	N	N	N	N	-6,42
9	B	N	S	N	N	S	N	N	-5,13
10	A	N	S	N	N	N	N	N	-4,62
11	A	N	N	N	N	N	N	N	-6,31
12	A	S	N	N	N	N	N	N	-6,41
13	A	S	N	S	N	S	N	S	-5,33
14	A	N	N	N	N	N	N	N	-7,13
15	A	S	N	N	N	N	N	N	-6,16
16	A	N	S	N	N	N	N	N	-7,82
17	A	N	N	N	N	N	N	S	-6,59
18	A	N	S	N	N	N	N	N	-7,46
19	B	N	N	N	N	N	N	N	-7,83
20	A	S	N	N	N	N	N	N	-6,21
21	A	S	N	N	N	N	N	N	-6,16
22	A	S	N	N	N	N	N	N	-6,93
23	A	N	S	N	N	N	N	N	-6,51

Abs. GI: Absorção Gastrointestinal; Perm. Hem.: Permeabilidade hematoencefálica; Sub. P – gp: Substrato para glicoproteína-P; In. CYP1A2: inibidor de CYP1A2; In. CYP2C19: inibidor de CYP2C19; In. CYP2C9: inibidor de CYP2C9; In. CYP2D6: inibidor de CYP2D6; In. CYP3A4: inibidor de CYP3A4; Log Kp: Permeação cutânea.

A – Alto; B – Baixo ; S – Sim; N – Não.

**Fonte: A autoria própria.**

Diante do parâmetro de permeabilidade hematoencefálica, os compostos **12, 13, 15, 20, 21 e 22** foram os que indicaram resultados positivos em relação permeabilidade à barreira hematoencefálica, já o restante dos compostos, demonstraram resultado negativo para permeabilidade. A permeabilidade da barreira hematoencefálica (do inglês, *blood brain barrier* - BBB) é uma propriedade fundamental para os fármacos que atuam no sistema nervoso central, no tratamento de doenças como epilepsia, mal de Alzheimer e esquizofrenia. Por outro lado, encontra também importância no desenvolvimento de fármacos que não atuam no sistema nervoso central, pois os mesmos devem apresentar limitada capacidade de transpor a BBB, minimizando assim, possíveis efeitos adversos (BRYAN, 2004).

Dentre as propriedades farmacocinéticas relevantes na avaliação da atividade de uma substância com possível atividade farmacológica, estão alguns fatores coadjuvantes que também podem influenciar, por exemplo, algumas membranas biológicas, proteínas metabolizadoras e transportadoras.

Nesta última classificação está a glicoproteína-P (P-gp), que é uma proteína transportadora ATP – dependente (HUANG et al., 2007). O funcionamento desta proteína consiste em retirar substratos para fora da célula com a importante função biológica de proteger o organismo contra substâncias nocivas, além de detectada em vários tecidos humanos, a P-gp também é super expressada em vários tumores de sistema como os de colón, rins, pulmões, dentre outros. A P-gp reconhece e transporta compostos químicos com grande variedade estrutural, em um fenômeno conhecido como resistência múltipla a fármacos (do inglês, *multidrug resistance* - MDR), responsável por grande parte dos insucessos de quimioterápicos no tratamento de câncer (MODA, 2011). Analisando os resultados da tabela 1 os compostos **1, 5, 6, 8, 9, 10, 16, 18 e 23** se apresentam como substrato para a P-gp.

O metabolismo de fármacos no organismo está diretamente relacionado na fase inicial, à grande família de isoformas do citocromo P450, o qual é abreviado como CYP, são enzimas oxidativas que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo de drogas e síntese de colesterol, esteróides e outros lípidos. existem 57 isoformas de CYP, sendo 7 destas (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C18 e CYP2E1) responsáveis por mais de 90% do metabolismo de fármacos. Diante dos resultados da tabela 1, nota-se que apenas os compostos **9, 13 e 17** apresentaram atividade inibitória para as isoformas CYP1A2, CYP2C9 e CYP3A4.

Outro parâmetro utilizado através do servidor *SwissAdme* é o log Kp o qual analisa a permeação cutânea, o log Kp de acordo com Potts e Guy (1992), a avaliação deste parâmetro fornece dados para a possibilidade de uma alternativa na administração de fármacos no caso, administração transdérmica. A equação utilizada para o cálculo deste parâmetro consiste em um algoritmo que correlaciona valores de um banco de dados extenso com o peso molecular e o coeficiente octanol/água da substância química, apresentando-se como uma ferramenta fácil para prever o fluxo percutâneo de compostos farmacológicos e substâncias tóxicas a partir de algumas propriedades físico-químicas (POTTS; GUY, 1992).

### 5.3.3 Molinspiration

De acordo com Lipinski (1997), para que um fármaco possua boa disponibilidade oral, ele deve apresentar os seguintes valores:

- $\text{miLogP}$  menor ou igual a 5,00;
- massa molar (MM) menor ou igual a  $500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;
- $n_{\text{ON}}$  (número de aceptores de hidrogênio) menor ou igual a 10, que é expresso pela soma de átomos de N e O;
- $n_{\text{OHNH}}$  (número de doadores de ligações de hidrogênio) menor ou igual a 5, que é expresso pela soma de OH e NH na mol.

Esta regra ficou conhecida como “Regra dos cinco” devido aos valores de fronteira múltiplos de cinco (MARIÑO, 2014).

Outro fator para caracterização e absorção de um fármaco que é utilizado é a área de superfície topológica (TPSA), incluindo a absorção no intestino, em células caco-2 que correspondem a uma importante célula de carcinoma do cólon humano que mimetizam o epitélio gastrointestinal, a barreira hematoencefálica e a biodisponibilidade (ERTL et al., 2000). Os valores de TPSA devem apresentar valor menor ou igual a  $140 \text{ \AA}^2$  os quais também foram utilizados para obtenção dos percentuais teóricos de absorção oral dos candidatos a fármacos. Utilizando a ferramenta *Molinspiration* foram calculadas estas propriedades e os valores estão dispostos na tabela 2.

Observando os resultados ilustrados na tabela 2, nota-se que os compostos **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9** e **19** violam propriedades da Regra dos Cinco de Lipinski, no entanto os compostos **9** e **19** violam apenas um dos parâmetros, o composto **9** apresenta massa molecular maior que  $500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  e o composto **19** possui número de grupos doadores de hidrogênio maior que 5. Sendo assim, por violarem apenas um parâmetro de Lipinski esses compostos não tendem a apresentar problemas de biodisponibilidade oral. Analisando a porcentagem de absorção oral o composto **21** apresentou melhor resultado de 92,9%.

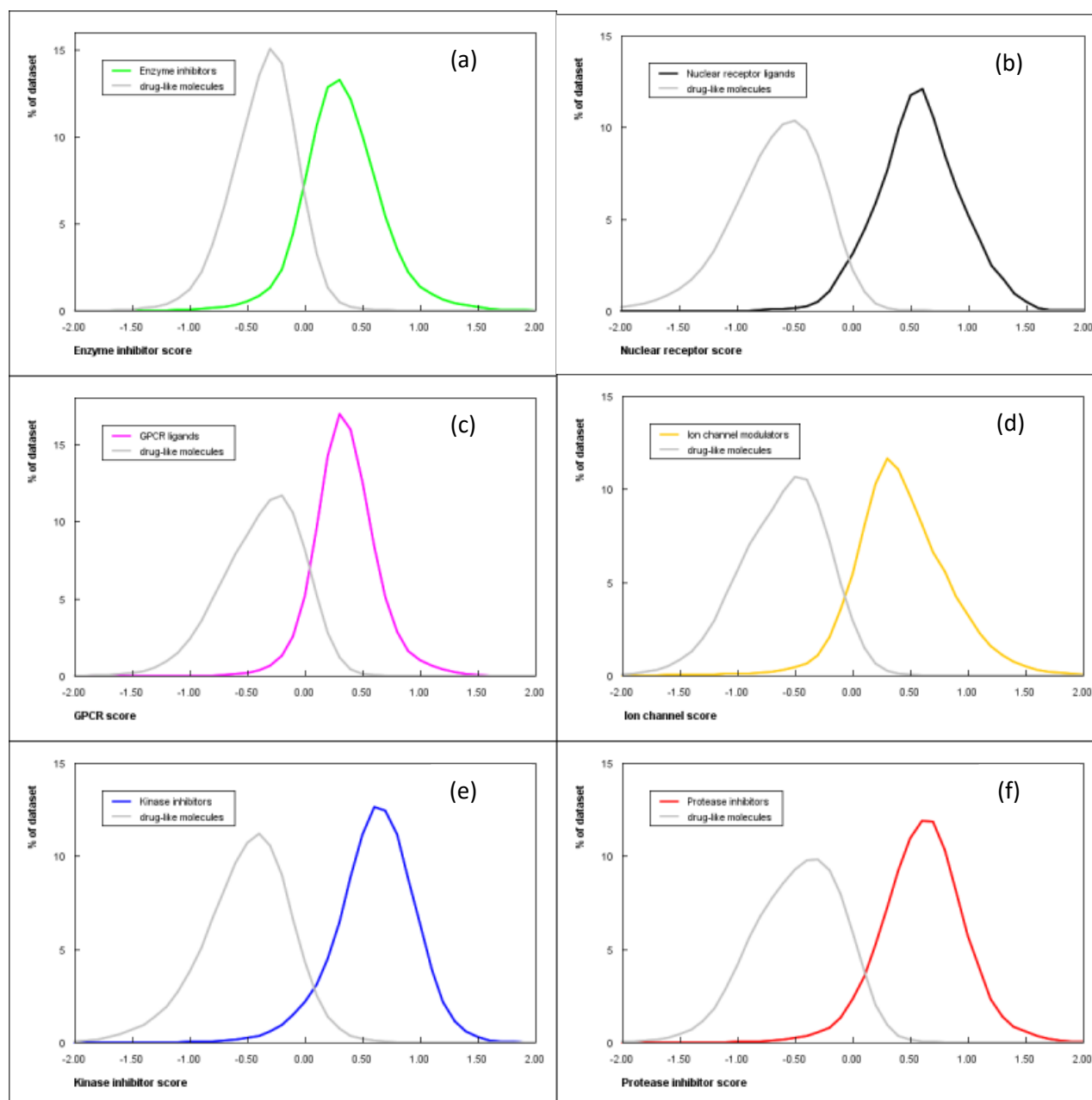
**Tabela 2 – Propriedades moleculares calculadas pelo *Molinspiration* para os compostos isolados da espécie *H. dulcis*.**

Composto	miLogP	MM	Non	nOHNH	n.v.	TPSA	%Abs.
1	-0,06	496,51	11	7	2	178,53	47,4
2	-0,06	496,51	11	7	2	178,53	47,4
3	-0,77	450,40	11	7	2	186,37	44,7
4	-1,55	596,54	15	9	3	245,29	24,0
5	-3,72	844,81	21	12	3	325,84	0
6	-1,60	542,53	13	7	3	197,00	41,0
7	-1,62	474,46	12	7	2	187,77	44,2
8	3,99	662,82	11	6	3	191,05	43,1
9	4,82	516,67	7	4	1	132,12	63,4
10	4,95	488,71	5	4	0	97,98	75,2
11	1,19	168,15	4	2	0	66,76	85,9
12	1,25	194,19	4	2	0	66,76	85,9
13	3,52	242,27	3	2	0	49,69	91,8
14	1,20	288,25	6	4	0	107,22	72,0
15	1,45	182,18	4	1	0	55,77	89,7
16	1,37	290,27	6	5	0	110,37	70,9
17	0,90	170,12	5	4	0	97,98	75,2
18	1,86	274,27	5	4	0	90,15	77,2
19	0,42	320,25	8	6	1	147,67	58,05
20	1.12	234.25	4	3	0	77,75	82,2
21	0.49	192.21	3	1	0	46,53	92,9
22	1.31	234.25	4	3	0	69,92	84,9
23	1.48	288.25	6	4	0	107,22	72,0

Fonte: Autoria própria.

Singh, Gupta e Verma (2013), utilizando-se da ferramenta *Molinspiration* atribuem a probabilidade da molécula ser bioativa se o *score* for maior do que zero, se o *score* estiver entre 0,00 e -5,00 a probabilidade de bioatividade é moderada e *score* menor do que -5,00 a molécula é considerada inativa. No entanto, de acordo com os gráficos exemplificados na figura 9, nota-se que é possível atribuir valores diferentes, sendo que para *score* de -0,5 até zero a molécula apresenta bioatividade moderada, valores maiores que zero a molécula é considerada ativa e valores menores do que -0,5 a molécula é considerada inativa.

Esses gráficos apresentam a distribuição dos *scores* para as seis classes de medicamentos mais importantes de acordo com o *molinspiration*, os quais são os inibidores de enzimas, atividade para ligantes de receptores nucleares, atividade para ligantes de GPCR, atividade para moduladores de canal iônico, atividade para inibidores de quinase e atividade para inibidores de protease.



**Figura 9:** Distribuição calculada dos scores de atividade para inibidores de enzimas (a), atividade para ligantes de receptores nucleares (b), atividade para ligantes de GPCR (c), atividade para moduladores de canal iônico (d), atividade para inibidores de quinase (e) e atividade para inibidores de protease (f).

Fonte: Autoria própria.

As linhas coloridas representam a distribuição da maioria das moléculas que possuem atividade para as suas respectivas classes, enquanto que as linhas em cinza representam a distribuição das moléculas inativas que também fazem parte do banco de dados da ferramenta *molinspiration*, a partir desses dados e do cruzamento de tais informações são obtidos as respectivas contribuições com base na presença ou na ausência de grupos que



caracterizem a bioatividade para cada molécula analisada, resultando no *score* obtido para cada análise.

**Tabela 3 – Predição da bioatividade calculadas no *Molinspiration* dos compostos isolados da *H. dulcis*.**

Composto	Ligante GPRC	Modulador de canal de ion	Inibidor de quinase	Ligante de receptor nuclear	Inibidor de protease	Inibidor de enzima
1	0,23	0,05	0,07	0,10	0,14	0,44
2	0,23	0,05	0,07	0,10	0,14	0,44
3	0,10	0,05	-0,07	0,22	0,04	0,35
4	0,00	-0,37	-0,23	-0,04	0,02	0,10
5	-1,95	-3,20	-2,99	-2,99	-1,62	-2,29
6	-0,12	-0,09	-0,01	0,05	0,06	0,33
7	0,17	0,15	-0,01	-0,01	0,13	0,50
8	-0,20	-0,96	-0,93	-0,13	0,07	-0,10
9	0,20	-0,09	-0,43	0,73	0,17	0,38
10	0,23	-0,13	-0,47	0,95	0,20	0,54
11	-0,85	-0,42	-0,99	-0,61	-1,12	-0,35
12	-0,47	-0,30	-0,72	-0,14	-0,81	-0,12
13	-0,19	-0,06	-0,18	-0,03	-0,40	-0,01
14	0,05	0,03	-0,07	0,26	0,03	0,29
15	-0,94	-0,48	-0,97	-0,79	-1,17	-0,50
16	0,41	0,14	0,09	0,60	0,26	0,47
17	-0,71	-0,18	-0,84	-0,64	-0,92	-0,15
18	0,38	0,15	0,05	0,57	0,25	0,47
19	0,09	0,03	0,01	0,27	0,08	0,32
20	-0,44	0,01	-0,95	-0,05	-0,28	0,17
21	-0,38	-0,11	-0,68	-0,13	-0,52	0,00
22	-0,29	0,06	-0,54	0,16	-0,22	0,45
23	-0,04	0,00	-0,10	0,30	-0,13	0,17

Fonte: Autoria própria.

Observando os dados da tabela 3 e baseando-se nas considerações de Singh, Gupta e Verma (2013), todos os compostos analisados possuem bioatividade moderada, sendo que os compostos que apresentam mais de um parâmetro com valor acima de zero de bioatividade estão destacados os dois valores mais relevantes; a maioria dos compostos analisados apresentou bioatividade como ligante de receptor nuclear e inibidores de enzima e alguns compostos, em menores quantidades, apresentaram bioatividade para Ligante GPRC e Inibidor de protease.

Os receptores nucleares são uma classe de proteínas encontradas no interior das células e que são responsáveis por “sentir” a presença de hormonas e outras moléculas, a propriedade única dos receptores nucleares, que os diferencia de outras classes de receptores, é a habilidade de diretamente interagir e controlar a expressão do DNA consequentemente, os receptores nucleares assumem um papel no desenvolvimento e na homeostase do organismo; quando interagem com seus ligantes, os RN são ativados e sofrem uma mudança conformacional que permite que eles se

desloquem ao núcleo e alterem a expressão de genes alvos na forma de monômeros, homodímeros ou heterodímeros (MAGLICH et al., 2001). Analisando os resultados da tabela 3, nota-se que os compostos **9, 10, 14, 16, 18, 19, 22 e 23** apresentaram bioatividade como receptores nucleares.

Já os compostos **1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 14, 16, 18,19, 22 e 23** demonstraram predição com valores mais significativos à bioatividade de inibidores de enzimas. O conceito biológico de inibidor enzimático diz respeito à substância que é capaz de interferir, de maneira específica, na taxa de uma reação de catálise enzimática, retardando ou reduzindo o processo ou a especificidade biológica da reação. Os processos de inibição de enzimas estão divididos em dois tipos, inibição reversível e inibição irreversível. A diferença básica está na formação do complexo enzima-inibidor, que pode ou não ser desfeito por etapas de diluição ou diálise, dependendo do processo (MARQUES e YAMANAKA, 2008).

Os compostos que apresentaram mesmo que em menores quantidades, predição de bioatividade como ligantes de GPCR foram os compostos **1, 2, 3 e 7**, os receptores acoplados a proteína G (do inglês, *G protein-coupled receptors* – GPCR), são uma grande família proteica de receptores transmembranares que captam sinais extracelulares e ativam vias de transdução de sinal no interior da célula, podem ser ativados por seus ligantes como, por exemplo, hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento, odorantes e fótons de luz.

#### 5.3.4 *Osiris*

Através da ferramenta *Osiris* foi possível avaliar a toxicidade dos compostos analisados, os quais foram classificados em mutagênico, tumorigênico, reprodução e irritante, sendo analisados os riscos de cada parâmetro para cada composto, como consta na tabela 4.

O funcionamento deste servidor é fundamentado no uso de bases de dados contendo moléculas tóxicas e não tóxicas, esse modelo é calibrado com as moléculas fragmentadas, a partir da quebra de ligações simples, resultando em fragmentos que inserem o efeito indesejado a molécula.

**Tabela 4 – Predição de toxicidade calculada pelo software Osiris para os compostos isolados da *H. dulcis*.**

Composto	Mutagênico	Tumorigênico	Reprodução	Irritante
1	Sem risco	Sem risco	Alto risco	Sem risco
2	Sem risco	Sem risco	Alto risco	Sem risco
3	Sem risco	Sem risco	Baixo risco	Sem risco
4	Sem risco	Sem risco	Baixo risco	Sem risco
5	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Alto risco
6	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
7	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
8	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
9	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
10	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
11	Alto risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
12	Alto risco	Alto risco	Alto risco	Sem risco
13	Sem risco	Sem risco	Alto risco	Sem risco
14	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
15	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
16	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
17	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
18	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
19	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
20	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
21	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Baixo risco
22	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco
23	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco

Fonte: Autoria própria.

A partir dos resultados obtidos nota-se que grande maioria dos compostos não apresentou toxicidade pelos parâmetros avaliados, no entanto, os compostos **1, 2, 3, 4, 12 e 13** foram classificados com risco à reprodução, os compostos **5 e 21** classificados como irritantes, os compostos **11 e 12** como mutagênicos, sendo que o composto **12** também apresentou alto risco como tumorigênico.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tentativa de isolar fitoquímicos dos extratos das cascas de *H. dulcis*, devido ao curto espaço de tempo disponível para este trabalho, foi frustrada. A única fração, obtida das colunas cromatográficas realizadas, que apresentou apenas uma mancha em CCD, não pôde ser caracterizada pelas análises de ressonância magnética nuclear por se tratar de uma mistura de substâncias químicas.

A maioria dos compostos avaliados apresentaram propriedades farmacocinéticas esperadas para fármacos de administração oral, com exceção dos compostos **1-8**, que violam mais de um dos parâmetros da Regra dos cinco de Lipinski, fato que demonstra concordância entre o número de violações e a percentual teórico de absorção de tais compostos.

Em relação à toxicidade apenas os compostos **1, 2, 11, 12 e 13** apresentaram alto risco para os efeitos à reprodução, irritante, mutagênico e tumorigênico. Em termos de alvos biológicos, observou-se que parte dos alvos, tais como as proteínas cotransportadoras de sódio/glicose tipo 1 e 2 e a enzima aldose redutase associadas à diabetes, são concordantes com estudos farmacológicos realizados para *H. dulcis*.

Diante dos resultados obtidos, a *H. dulcis* mostrou-se uma planta com grande potencial farmacológico uma vez que a partir dos estudos *in silico* realizados grande parte dos compostos relatados na literatura apresentaram resultados satisfatórios.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Mara Z. **Plantas medicinais**. 3a ed. Salvador: EDUFBA, 2011.

ALVARENGA, Luana F. **Avaliação da toxicidade pré-clínica da *Hovenia dulcis***. 2012. 168 f. Tese (Doutorado em Bioquímica Agrícola) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, 2012.

AFONSO, Ana I. S. Doença de Alzheimer: Novas abordagens terapêuticas e Preventivas. Disponível em <[http://imgs.santacasa.viatecla.com/share/2014-10/2014-10-22111237\\_f7664ca7-3a1a-4b25-9f46-2056eef44c33\\$72f445d4-8e31-416a-bd01-d7b980134d0f\\$5FDC3686-2D94-4DD2-A638-530F7CD8185D\\$\\$storage\\_image\\$\\$pt\\$\\$1.pdf](http://imgs.santacasa.viatecla.com/share/2014-10/2014-10-22111237_f7664ca7-3a1a-4b25-9f46-2056eef44c33$72f445d4-8e31-416a-bd01-d7b980134d0f$5FDC3686-2D94-4DD2-A638-530F7CD8185D$$storage_image$$pt$$1.pdf)> Acesso em: 18 de nov. 2016.

BRUNE, K.; HINZ B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. **Scand. J. Rheumatol.**, v. 33, n. 1, p. 1-6, 2004.

BRASIL. Instituto Ambiental do Paraná. Portaria N° 125, de 07 de Agosto de 2009. Disponível em: <[http://www.iap.pr.gov.br/arquivos/File/Legislacao\\_ambiental/Legislacao\\_estadual/PORTARIAS/PORTARIA\\_IAP\\_125\\_2009\\_ESPECIES\\_EXOTICAS](http://www.iap.pr.gov.br/arquivos/File/Legislacao_ambiental/Legislacao_estadual/PORTARIAS/PORTARIA_IAP_125_2009_ESPECIES_EXOTICAS)>. Acesso em: abr. 2016.

BEDANI, Raquel; ROSSI, Elizeu A. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. **Boletim Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**. São Paulo, v. 23, n. 2, p. 231-264, jul./dez. 2005.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12a ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CARVALHO, Paulo E. R. **Ecologia, silvicultura e usos da uva-do-japão (*Hovenia dulcis* Thunberg)**. Colombo: EMBRAPA-CNP Florestas, 1994. Circular Técnica, 23.

CALAIS, Flavia L. **Estudo dos genes SRD5A2 e 17BHSD3 em casos de ambiguidade genital em pacientes com cariótipo 46,XY**. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade de Campinas, Campinas, 2010.

CASTRO, Tatiana C., et al. Atividade antineoplásica e tripanocida de *Hovenia dulcis* Thunb. cultivada *in vivo* e *in vitro*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Maringá, v. 12, supl. 1, p. 96-99, 2002.

COSTA, Paulo R. R. Produtos naturais como ponto de partida para a descoberta de novas substâncias bioativas: Candidatos a fármacos com ação antiofídica, anticâncer e antiparasitária. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 58-66, fev. 2009.

DANSITHONG, W. et al. MBNL1 is the primary determinant of focus formation and aberrant insulin receptor splicing in DM1. **The Journal of Biological Chemistry**. Los Angeles, v. 280, n. 7, p. 5773-5780, fev. 2005.

ENDO, Satoshi. et al. Selective inhibition of the tumor marker AKR1B10 by antiinflammatory *n*-phenylanthranilic acids and glycyrrhetic acid. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. Australia, v. 33, n. 5, p. 886-890, fev. 2010.

FLOGIO, Mary A. et al. Plantas medicinais como fonte de recursos terapêuticos: um modelo multidisciplinar. **MultiCiência: Construindo a História dos Produtos Naturais**, São Paulo, v.7, out. 2006.

FIGUEIREDO, Amanda B. **Recrutamento do receptor de adenosina A2B e ativação da via de AMPc-PI3K-ERK1/2 inibem a resposta de células dendríticas infectadas por *Leishmania amazonensis***. 128 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas). Universidade Federal de Ouro Preto. Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Ouro Preto, 2016.

FERREIRA, Valceir A.; CAMPOS, Simone M. B. Avanços farmacológicos no tratamento do diabetes tipo 2. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. Sarandi, v. 8, n. 3, p. 72-78, set. 2014.

FILHO, Paulo L. **Investigação da atividade e da concentração da anidrase carbônica eritrocitária em pacientes com quadro clínico sugestivo da doença de Alzheimer**. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade de Campinas, Campinas 1992.

GOTTLIEB, O. R., MORS, W. Fitoquímica Amazônica: uma apreciação em perspectiva. **Interciência**, v. 3, n.4, p. 252-63, 1978.

GUPTA, G. S.; SAFUI, B. The genus *Hovenia* (Rhamnaceae) in the Indian subcontinent. **The Bulletin of the Botanical Survey of India**, Howrah, India, v. 26, n. 1-2, p. 52-56, 1984.

HUANG, L. et al. Aldo-keto reductase family 1 member B10 inhibitors: potential drugs for cancer treatment. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**. China, v. 11, n. 2, p. 184-196, 2016.

HOSKINS, Jason S. et al. Lomofungin and dilomofungin: inhibitors of MBNL1-CUG RNA binding with distinct cellular effects. **Nucleic Acids Research**. Oxford, v. 42, n. 10, p. 6591-6602, maio 2014.

LI, Gao, et al. Neuroprotective and free radical scavenging activities of phenolic compounds from *Hovenia dulcis*. **Archives of Pharmacal Research**, China, v. 28, n. 7, p. 804-809, jun. 2005.

MONTANARI, Carlos A.; BOLZANI, Vanderlan S. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. **Química Nova**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 105-111, out. 2001.

MACIEL, Maria Aparecida M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudo multidisciplinares. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 429-438, jul. 2002.

OLIVEIRA, Lorena J. N.; ROCHA, Irene M.; GUILLO. Ensaio radiométrico de tirosinase. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 1, p. 5-6, out. 2004.

PINTO, Angelo C. et al. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, Supl. 1, p. 45-61, 2002.

PINTO, Angelo C. O Brasil dos viajantes e dos exploradores e a química de produtos naturais brasileira. **Química Nova**, São Paulo, v. 18, n. 6, p. 608-615, set. 1995.

SELLE, Gerson L. **Guias de densidade e índices de sítios para *Hovenia dulcis* Thunberg na região central do Rio Grande do Sul, Brasil**. 2009. 100 f. Tese (Doutorado em Engenharia Florestal) – Universidade de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2009.

SCHMID, Helena. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 51, n. 2, p. 232-243, mar. 2007.

SHEN, Yi, et al. Dihydromyricetin: as a novel anti-alcohol intoxication medication. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 1, p. 390-401, jan. 2012.

SILVA, Cássio E. **Transportadores de glicose: tecidos dependentes e independentes de insulina**. In: Seminário apresentado na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Segundo semestre de 2005.

TAVARES, Cristina; SAKATA, Rioko K. Cafeína para o tratamento de dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 62, n. 3, p. 387-401, mai./jun. 2012.

VALENÇA, Guilherme T. **Influência dos haplótipos, expressão total e *splicing* alternativo do gene MAPT parkinsonismo em idosos**. 2015, 80 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade da Bahia, Salvador, Bahia 2015.

VIEGAS, Claudio J.; BOLZANI, Vanderlan S.; BARREIRO, Eliezer J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 326-337, jan. 2006.

VEIGA, Valdir F. J.; PINTO, Angela C.; MACIEL, Maria Aparecida M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, São Paulo, v. 28 n. 3, p. 519-528, mai./jun. 2005.

YOSHIKAWA, Kazuko, et al. Hovetrichosides C-G, five new glycosides of two auronols, two neolignans, and a phenylpropanoid from the bark of *Hovenia trichocarea*. **Jornal Of Natural Products**, Japão, v. 61, n. 6, p. 786-790, fev. 1998.

XU, Bao-jun; DENG, Yu-qiu; LEE, Jeong-hyun; MO, Eun-kyoung; SUNG, Chang-keun. Chemical compositions of the genus *Hovenia*. **Natural Product Sciences**, Coréia, v. 9 n. 3, p. 143-153, ago. 2003.



**ANEXOS**

## ANEXO A – Predições de alvos biológicos para o composto Hovetrichosideo A (1)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Sodium/glucose cotransporter 1	SLC5A1	P13866	CHEMBL4979		171 / 163	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 2	SLC5A2	P31639	CHEMBL3884		171 / 163	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter 2 (by homology)	SLC5A11	Q8WWX8	CHEMBL1744524		171 / 162	Unclassified
Low affinity sodium-glucose cotransporter (by homology)	SLC5A4	Q9NY91	CHEMBL1770047		171 / 163	Unclassified
Sodium/glucose cotransporter 5 (by homology)	SLC5A10	A0PJK1			171 / 162	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter (by homology)	SLC5A3	P53794			171 / 162	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 4 (by homology)	SLC5A9	Q2M3M2			171 / 162	Transporter
Adenosine receptor A2a (by homology)	ADORA2A	P29274	CHEMBL251		187 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A1	ADORA1	P30542	CHEMBL226		268 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A2b (by homology)	ADORA2B	P29275	CHEMBL255		127 / 1	Membrane receptor
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		20 / 18	Unclassified
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		2 / 15	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	P35354	CHEMBL230		2 / 15	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		21 / 16	Enzyme
Protein kinase C gamma type	PRKCG	P05129	CHEMBL2938		9 / 19	Ser_Thr Kinase

## ANEXO B – Predições de alvos biológicos para o composto Hovetrichosideo B (2)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Sodium/glucose cotransporter 1	SLC5A1	P13866	CHEMBL4979		171 / 163	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 2	SLC5A2	P31639	CHEMBL3884		171 / 163	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter 2 (by homology)	SLC5A11	Q8WWX8	CHEMBL1744524		171 / 162	Unclassified
Low affinity sodium-glucose cotransporter (by homology)	SLC5A4	Q9NY91	CHEMBL1770047		171 / 163	Unclassified
Sodium/glucose cotransporter 5 (by homology)	SLC5A10	A0PJK1			171 / 162	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter (by homology)	SLC5A3	P53794			171 / 162	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 4 (by homology)	SLC5A9	Q2M3M2			171 / 162	Transporter
Adenosine receptor A1	ADORA1	P30542	CHEMBL226		272 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A2a (by homology)	ADORA2A	P29274	CHEMBL251		192 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A2b (by homology)	ADORA2B	P29275	CHEMBL255		136 / 1	Membrane receptor
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		21 / 18	Unclassified
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		1 / 15	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	P35354	CHEMBL230		1 / 15	Enzyme
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2	PTPN2	P17706	CHEMBL3807		5 / 10	Tyr Phosphatase
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1	PTPN1	P18031	CHEMBL335		5 / 10	Tyr Phosphatase

## ANEXO C – Predições de alvos biológicos para o composto Hovetrichosideo C (3)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Sodium/glucose cotransporter 1	SLC5A1	P13866	CHEMBL4979		171 / 163	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 2	SLC5A2	P31639	CHEMBL3884		171 / 163	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter 2 (by homology)	SLC5A11	Q8WWX8	CHEMBL1744524		171 / 162	Unclassified
Low affinity sodium-glucose cotransporter (by homology)	SLC5A4	Q9NY91	CHEMBL1770047		171 / 163	Unclassified
Sodium/glucose cotransporter 5 (by homology)	SLC5A10	A0PJK1			171 / 162	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter (by homology)	SLC5A3	P53794			171 / 162	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 4 (by homology)	SLC5A9	Q2M3M2			171 / 162	Transporter
Adenosine receptor A2a (by homology)	ADORA2A	P29274	CHEMBL251		187 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A1	ADORA1	P30542	CHEMBL226		268 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A2b (by homology)	ADORA2B	P29275	CHEMBL255		127 / 1	Membrane receptor
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		20 / 18	Unclassified
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		2 / 15	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	P35354	CHEMBL230		2 / 15	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		21 / 16	Enzyme
Protein kinase C gamma type	PRKCG	P05129	CHEMBL2938		9 / 19	Ser_Thr Kinase

## ANEXO D – Predições de alvos biológicos para o composto 4

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Sodium/glucose cotransporter 1	SLC5A1	P13866	CHEMBL4979		0 / 48	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 2 (by homology)	SLC5A2	P31639	CHEMBL3884		0 / 48	Transporter
Low affinity sodium-glucose cotransporter (by homology)	SLC5A4	Q9NY91	CHEMBL1770047		0 / 48	Unclassified
Sodium/glucose cotransporter 5 (by homology)	SLC5A10	A0PJK1			0 / 48	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter (by homology)	SLC5A3	P53794			0 / 48	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 4 (by homology)	SLC5A9	Q2M3M2			0 / 48	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter 2 (by homology)	SLC5A11	Q8WWX8	CHEMBL1744524		0 / 48	Unclassified
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		0 / 13	Unclassified
Solute carrier family 28 member 3	SLC28A3	Q9HAS3	CHEMBL5707		0 / 1	Unclassified
Sodium/nucleoside cotransporter 1 (by homology)	SLC28A1	O00337	CHEMBL5551		0 / 1	Unclassified
Sodium/nucleoside cotransporter 2 (by homology)	SLC28A2	O43868	CHEMBL5780		0 / 1	Unclassified
Tyrosinase	TYR	P14679	CHEMBL1973		2 / 6	Enzyme
5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid oxidase (by homology)	TYRP1	P17643			2 / 6	Enzyme
L-dopachrome tautomerase (by homology)	DCT	P40126			2 / 6	Enzyme
Quinone oxidoreductase (by homology)	CRYZ	Q08257	CHEMBL6118		0 / 4	Enzyme

## ANEXO E – Predições de alvos biológicos para o composto Hovetrichosideo E (5)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Adenosine receptor A2a	ADORA2A	P29274	CHEMBL251		1 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A2b	ADORA2B	P29275	CHEMBL255		1 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A1	ADORA1	P30542	CHEMBL226		1 / 1	Membrane receptor
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		0 / 6	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	P35354	CHEMBL230		0 / 6	Enzyme
Carbonic anhydrase 12	CA12	O43570	CHEMBL3242		7 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	CHEMBL261		8 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	CHEMBL205		8 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 3	CA3	P07451	CHEMBL2885		8 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 5A, mitochondrial	CA5A	P35218	CHEMBL4789		8 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 7	CA7	P43166	CHEMBL2326		8 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 13	CA13	Q8N1Q1	CHEMBL3912		8 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 14	CA14	Q9ULX7	CHEMBL3510		7 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 5B, mitochondrial	CA5B	Q9Y2D0	CHEMBL3969		8 / 2	Enzyme
Protein kinase C gamma type	PRKCG	P05129	CHEMBL2938		7 / 4	Ser_Thr Kinase

## ANEXO F – Predições de alvos biológicos para o composto Hovetrichosideo F (6)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Adenosine receptor A2a	ADORA2A	P29274	CHEMBL251		111 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A2b (by homology)	ADORA2B	P29275	CHEMBL255		81 / 1	Membrane receptor
Adenosine receptor A1	ADORA1	P30542	CHEMBL226		202 / 2	Membrane receptor
Tyrosinase	TYR	P14679	CHEMBL1973		6 / 6	Enzyme
5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid oxidase (by homology)	TYRP1	P17643			6 / 6	Enzyme
L-dopachrome tautomerase (by homology)	DCT	P40126			6 / 6	Enzyme
Sodium/glucose cotransporter 1 (by homology)	SLC5A1	P13866	CHEMBL4979		55 / 144	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 2	SLC5A2	P31639	CHEMBL3884		55 / 144	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter 2 (by homology)	SLC5A11	Q8WWX8	CHEMBL1744524		55 / 143	Unclassified
Low affinity sodium-glucose cotransporter (by homology)	SLC5A4	Q9NY91	CHEMBL1770047		55 / 144	Unclassified
Sodium/glucose cotransporter 5 (by homology)	SLC5A10	A0PJK1			55 / 143	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter (by homology)	SLC5A3	P53794			55 / 143	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 4 (by homology)	SLC5A9	Q2M3M2			55 / 143	Transporter
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		9 / 17	Enzyme
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2 (by homology)	PTPN2	P17706	CHEMBL3807		5 / 3	Tyr Phosphatase

## ANEXO G – Predições de alvos biológicos para o composto Hovetrichosideo G (7)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Tyrosinase	TYR	P14679	CHEMBL1973		4 / 6	Enzyme
5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid oxidase (by homology)	TYRP1	P17643			4 / 6	Enzyme
L-dopachrome tautomerase (by homology)	DCT	P40126			4 / 6	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		11 / 8	Enzyme
Adenosine receptor A1	ADORA1	P30542	CHEMBL226		232 / 2	Membrane receptor
Adenosine receptor A2a (by homology)	ADORA2A	P29274	CHEMBL251		144 / 1	Membrane receptor
Aldose reductase	AKR1B1	P15121	CHEMBL1900		9 / 6	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member B15 (by homology)	AKR1B15	C9JR28			9 / 6	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member B10 (by homology)	AKR1B10	O60218	CHEMBL5983		9 / 6	Enzyme
Adenosine receptor A2b	ADORA2B	P29275	CHEMBL255		88 / 1	Membrane receptor
Sodium/glucose cotransporter 1	SLC5A1	P13866	CHEMBL4979		85 / 85	Transporter
Sodium/glucose cotransporter 2	SLC5A2	P31639	CHEMBL3884		85 / 85	Transporter
Low affinity sodium-glucose cotransporter	SLC5A4	Q9NY91	CHEMBL1770047		85 / 85	Unclassified
Sodium/glucose cotransporter 5 (by homology)	SLC5A10	A0PJK1			85 / 85	Transporter
Sodium/myo-inositol cotransporter (by homology)	SLC5A3	P53794			85 / 85	Transporter

## ANEXO H – Predições de alvos biológicos para o composto 8

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Activation peptide fragment 1	F2	P00734	CHEMBL204		12 / 11	Serine Protease
Muscleblind-like protein 1	MBNL1	Q9NR56	CHEMBL1293317		3 / 4	Unclassified
Muscleblind-like protein 2 (by homology)	MBNL2	Q5VZF2			3 / 4	Unclassified
Muscleblind-like protein 3 (by homology)	MBNL3	Q9NUK0			3 / 4	Unclassified
Mu-type opioid receptor (by homology)	OPRM1	P35372	CHEMBL233		74 / 21	Membrane receptor
Delta-type opioid receptor	OPRD1	P41143	CHEMBL236		74 / 21	Membrane receptor
Kappa-type opioid receptor	OPRK1	P41145	CHEMBL237		32 / 21	Membrane receptor
Nociceptin receptor (by homology)	OPRL1	P41146	CHEMBL2014		28 / 21	Membrane receptor
Platelet-activating factor receptor (by homology)	PTAFR	P25105	CHEMBL250		0 / 44	Membrane receptor
Alpha-2A adrenergic receptor	ADRA2A	P08913	CHEMBL1867		1 / 2	Membrane receptor
D(2) dopamine receptor	DRD2	P14416	CHEMBL217		1 / 3	Membrane receptor
Alpha-2B adrenergic receptor	ADRA2B	P18089	CHEMBL1942		1 / 2	Membrane receptor
Alpha-2C adrenergic receptor	ADRA2C	P18825	CHEMBL1916		1 / 2	Membrane receptor
D(1A) dopamine receptor	DRD1	P21728	CHEMBL2056		1 / 2	Membrane receptor
D(3) dopamine receptor	DRD3	P35462	CHEMBL234		1 / 3	Membrane receptor

## ANEXO I – Predições de alvos biológicos para o composto ácido ceanotérico (9)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		2 / 15	Unclassified
Aldo-keto reductase family 1 member B10	AKR1B10	O60218	CHEMBL5983		4 / 8	Enzyme
Aldose reductase	AKR1B1	P15121	CHEMBL1900		4 / 8	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member B15 (by homology)	AKR1B15	C9JRZ8			4 / 8	Enzyme
Alcohol dehydrogenase [NADP(+)] (by homology)	AKR1A1	P14550	CHEMBL2246		3 / 8	Enzyme
1,5-anhydro-D-fructose reductase (by homology)	AKR1E2	Q96JD6			3 / 8	Enzyme
DNA polymerase beta (by homology)	POLB	P06746	CHEMBL2392		0 / 11	Enzyme
Complex	SAE1/UBA2	Q9UBE0/Q9UBT2	CHEMBL2095174		0 / 1	Unclassified / Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		1 / 15	Enzyme
Angiotensin-converting enzyme	ACE	P12821	CHEMBL1808		62 / 6	Metallo Protease
Angiotensin-converting enzyme 2 (by homology)	ACE2	Q9BYF1	CHEMBL3736		62 / 6	Metallo Protease
Angiotensin-converting enzyme (by homology)	ACE	L7MUH0			61 / 6	Metallo Protease
Bile acid receptor	NR1H4	Q96R11	CHEMBL2047		0 / 13	Transcription Factor
Prostaglandin E2 receptor EP2 subtype (by homology)	PTGER2	P43116	CHEMBL1881		5 / 25	Membrane receptor
Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1	HSD11B1	P28845	CHEMBL4235		0 / 16	Enzyme

## ANEXO J – Predições de alvos biológicos para o composto Ácido Hovenico (10)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Aldo-keto reductase family 1 member B10	AKR1B10	O60218	CHEMBL5983		6 / 8	Enzyme
Aldose reductase (by homology)	AKR1B1	P15121	CHEMBL1900		6 / 8	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member B15 (by homology)	AKR1B15	C9JRZ8			6 / 8	Enzyme
Alcohol dehydrogenase [NADP(+)] (by homology)	AKR1A1	P14550	CHEMBL2246		6 / 8	Enzyme
1,5-anhydro-D-fructose reductase (by homology)	AKR1E2	Q96JD6			6 / 8	Enzyme
DNA polymerase beta	POLB	P06746	CHEMBL2392		6 / 11	Enzyme
Complex	SAE1/UBA2	Q9UBE0/Q9UBT2	CHEMBL2095174		1 / 1	Unclassified / Enzyme
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		5 / 14	Unclassified
Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1	HSD11B1	P28845	CHEMBL4235		4 / 15	Enzyme
Hydroxysteroid 11-beta-dehydrogenase 1-like protein (by homology)	HSD11B1L	Q7Z5J1			4 / 15	Enzyme
Bile acid receptor	NR1H4	Q96R11	CHEMBL2047		6 / 13	Transcription Factor
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		1 / 15	Enzyme
M-phase inducer phosphatase 1	CDC25A	P30304	CHEMBL3775		2 / 10	Ser_Thr_Tyr Phosphatase
M-phase inducer phosphatase 2	CDC25B	P30305	CHEMBL4804		2 / 10	Ser_Thr_Tyr Phosphatase
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2	PTPN2	P17706	CHEMBL3807		14 / 32	Tyr Phosphatase

## ANEXO K – Predições de alvos biológicos para o composto ácido vanílico (11)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Carbonic anhydrase 12	CA12	O43570	CHEMBL3242		3 / 10	Enzyme
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	CHEMBL261		6 / 23	Enzyme
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	CHEMBL205		6 / 23	Enzyme
Carbonic anhydrase 3	CA3	P07451	CHEMBL2885		6 / 23	Enzyme
Carbonic anhydrase 5A, mitochondrial	CA5A	P35218	CHEMBL4789		6 / 23	Enzyme
Carbonic anhydrase 7	CA7	P43166	CHEMBL2326		6 / 23	Enzyme
Carbonic anhydrase 9	CA9	Q16790	CHEMBL3594		2 / 9	Enzyme
Carbonic anhydrase 14	CA14	Q9ULX7	CHEMBL3510		3 / 10	Enzyme
Carbonic anhydrase 5B, mitochondrial (by homology)	CA5B	O9Y2D0	CHEMBL3969		6 / 23	Enzyme
Carbonic anhydrase 13 (by homology)	CA13	Q8N1Q1	CHEMBL3912		6 / 23	Enzyme
Carbonic anhydrase 6	CA6	P23280	CHEMBL3025		2 / 6	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		3 / 17	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member C3	AKR1C3	P42330	CHEMBL4681		2 / 20	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member C2	AKR1C2	P52895	CHEMBL5847		2 / 20	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member C1	AKR1C1	Q04828	CHEMBL5905		2 / 20	Enzyme

## ANEXO L – Predições de alvos biológicos para o composto ácido ferúlico (12)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Carbonic anhydrase 12	CA12	O43570	CHEMBL3242		7 / 10	Enzyme
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	CHEMBL261		15 / 12	Enzyme
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	CHEMBL205		15 / 12	Enzyme
Carbonic anhydrase 3 (by homology)	CA3	P07451	CHEMBL2885		15 / 12	Enzyme
Carbonic anhydrase 6	CA6	P23280	CHEMBL3025		3 / 7	Enzyme
Carbonic anhydrase 5A, mitochondrial	CA5A	P35218	CHEMBL4789		15 / 12	Enzyme
Carbonic anhydrase 7	CA7	P43166	CHEMBL2326		15 / 12	Enzyme
Carbonic anhydrase 9	CA9	Q16790	CHEMBL3594		7 / 10	Enzyme
Carbonic anhydrase 13 (by homology)	CA13	Q8N1Q1	CHEMBL3912		15 / 12	Enzyme
Carbonic anhydrase 14	CA14	Q9ULX7	CHEMBL3510		7 / 10	Enzyme
Carbonic anhydrase 5B, mitochondrial (by homology)	CA5B	O9Y2D0	CHEMBL3969		15 / 12	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		10 / 21	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member B10	AKR1B10	O60218	CHEMBL5983		40 / 22	Enzyme
Aldose reductase	AKR1B1	P15121	CHEMBL1900		40 / 22	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member B15 (by homology)	AKR1B15	C9JRZ8			40 / 22	Enzyme

## ANEXO M – Predições de alvos biológicos para o composto 3,5-diidroxiestilbeno (13)

Target	Common name	Uniprot ID	CHEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Estrogen receptor	ESR1	P03372	CHEMBL206		233 / 24	Transcription Factor
Estrogen receptor beta	ESR2	Q92731	CHEMBL242		233 / 24	Transcription Factor
FAD-linked sulfhydryl oxidase ALR	GFER	P55789	CHEMBL1741189		99 / 4	Enzyme
Tubulin beta-1 chain	TUBB1	Q9H4B7	CHEMBL1915		8 / 28	Structural
Uncharacterized protein (by homology)		I3L2F9			9 / 30	Structural
Tubulin beta-8 chain (by homology)	TUBB8	Q3ZCM7	CHEMBL4024		8 / 28	Structural
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		44 / 37	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2 (by homology)	PTGS2	P35354	CHEMBL230		44 / 37	Enzyme
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	CHEMBL261		125 / 9	Enzyme
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	CHEMBL205		125 / 9	Enzyme
Carbonic anhydrase 3	CA3	P07451	CHEMBL2885		125 / 9	Enzyme
Carbonic anhydrase 5A, mitochondrial	CA5A	P35218	CHEMBL4789		125 / 9	Enzyme
Carbonic anhydrase 7	CA7	P43166	CHEMBL2326		125 / 9	Enzyme
Carbonic anhydrase 13	CA13	Q8N1Q1	CHEMBL3912		125 / 9	Enzyme
Carbonic anhydrase 5B, mitochondrial	CA5B	Q9Y2D0	CHEMBL3969		125 / 9	Enzyme

## ANEXO N – Predições de alvos biológicos para o composto (+)-aromadendrina (14)

Target	Common name	Uniprot ID	CHEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
22 kDa interstitial collagenase (by homology)	MMP1	P03956	CHEMBL332		6 / 2	Metallo Protease
Stromelysin-1 (by homology)	MMP3	P08254	CHEMBL283		6 / 2	Metallo Protease
Macrophage metalloelastase	MMP12	P39900	CHEMBL4393		6 / 2	Metallo Protease
Collagenase 3	MMP13	P45452	CHEMBL280		6 / 2	Metallo Protease
Stromelysin-2 (by homology)	MMP10	P09238	CHEMBL4270		6 / 2	Metallo Protease
Matrix metalloproteinase-27 (by homology)	MMP27	Q9H306			6 / 2	Metallo Protease
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		11 / 24	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		2 / 19	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2 (by homology)	PTGS2	P35354	CHEMBL230		2 / 19	Enzyme
Adenosine receptor A1 (by homology)	ADORA1	P30542	CHEMBL226		25 / 3	Membrane receptor
Hepatocyte growth factor receptor	MET	P08581	CHEMBL3717		3 / 4	Tyr Kinase
Mast/stem cell growth factor receptor Kit	KIT	P10721	CHEMBL1936		3 / 3	Tyr Kinase
Fibroblast growth factor receptor 1	FGFR1	P11362	CHEMBL3650		3 / 3	Tyr Kinase
Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	SRC	P12931	CHEMBL267		7 / 3	Tyr Kinase
Vascular endothelial growth factor receptor 1 (by homology)	FLT1	P17948	CHEMBL1868		7 / 10	Tyr Kinase



## ANEXO O – Predições de alvos biológicos para o composto vanilato de metila (15)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Carbonic anhydrase 9	CA9	Q16790	CHEMBL3594		5 / 9	Enzyme
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	CHEMBL261		17 / 19	Enzyme
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	CHEMBL205		17 / 19	Enzyme
Carbonic anhydrase 3 (by homology)	CA3	P07451	CHEMBL2885		17 / 19	Enzyme
Carbonic anhydrase 4	CA4	P22748	CHEMBL3729		12 / 4	Enzyme
Carbonic anhydrase 5A, mitochondrial (by homology)	CA5A	P35218	CHEMBL4789		17 / 19	Enzyme
Carbonic anhydrase 7 (by homology)	CA7	P43166	CHEMBL2326		17 / 19	Enzyme
Carbonic anhydrase 5B, mitochondrial (by homology)	CA5B	Q9Y2D0	CHEMBL3969		17 / 19	Enzyme
Carbonic anhydrase 13 (by homology)	CA13	Q8N1Q1	CHEMBL3912		17 / 19	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		18 / 13	Enzyme
Carbonic anhydrase 12	CA12	O43570	CHEMBL3242		3 / 10	Enzyme
Carbonic anhydrase 14 (by homology)	CA14	Q9ULX7	CHEMBL3510		3 / 10	Enzyme
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		43 / 37	Unclassified
FAD-linked sulfhydryl oxidase ALR	GFER	P55789	CHEMBL1741189		10 / 5	Enzyme
Squalene monooxygenase (by homology)	SQLE	Q14534	CHEMBL3592		1 / 7	Enzyme

## ANEXO P – Predições de alvos biológicos para o composto (-)-catequina (16)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Carbonic anhydrase 12	CA12	O43570	CHEMBL3242		1 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	CHEMBL261		7 / 4	Enzyme
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	CHEMBL205		7 / 4	Enzyme
Carbonic anhydrase 3	CA3	P07451	CHEMBL2885		7 / 4	Enzyme
Carbonic anhydrase 4	CA4	P22748	CHEMBL3729		1 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 6	CA6	P23280	CHEMBL3025		1 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 5A, mitochondrial	CA5A	P35218	CHEMBL4789		7 / 4	Enzyme
Carbonic anhydrase 7	CA7	P43166	CHEMBL2326		7 / 4	Enzyme
Carbonic anhydrase 9	CA9	Q16790	CHEMBL3594		2 / 1	Enzyme
Carbonic anhydrase 13 (by homology)	CA13	Q8N1Q1	CHEMBL3912		7 / 4	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		12 / 20	Enzyme
Carbonic anhydrase 5B, mitochondrial	CA5B	Q9Y2D0	CHEMBL3969		7 / 4	Enzyme
Carbonic anhydrase 14 (by homology)	CA14	Q9ULX7	CHEMBL3510		1 / 2	Enzyme
Beta-secretase 1	BACE1	P56817	CHEMBL4822		2 / 13	Aspartic Protease
Beta-secretase 2 (by homology)	BACE2	Q9Y5Z0	CHEMBL2525		2 / 13	Aspartic Protease

## ANEXO Q – Predições de alvos biológicos para o composto ácido 2,3,4-triidroxibenzóico (17)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Carbonic anhydrase 12	CA12	O43570	CHEMBL3242		1 / 10	Enzyme
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	CHEMBL261		1 / 28	Enzyme
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	CHEMBL205		1 / 28	Enzyme
Carbonic anhydrase 3	CA3	P07451	CHEMBL2885		1 / 28	Enzyme
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		2 / 26	Unclassified
Carbonic anhydrase 4	CA4	P22748	CHEMBL3729		1 / 4	Enzyme
Carbonic anhydrase 6	CA6	P23280	CHEMBL3025		1 / 5	Enzyme
Carbonic anhydrase 5A, mitochondrial	CA5A	P35218	CHEMBL4789		1 / 28	Enzyme
Carbonic anhydrase 7	CA7	P43166	CHEMBL2326		1 / 28	Enzyme
Carbonic anhydrase 9	CA9	Q16790	CHEMBL3594		1 / 9	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		1 / 25	Enzyme
Carbonic anhydrase 14	CA14	Q9ULX7	CHEMBL3510		1 / 10	Enzyme
Carbonic anhydrase 5B, mitochondrial	CA5B	Q9Y2D0	CHEMBL3969		1 / 28	Enzyme
Carbonic anhydrase 13 (by homology)	CA13	Q8N1Q1	CHEMBL3912		1 / 28	Enzyme
FAD-linked sulfhydryl oxidase ALR	GFER	P55789	CHEMBL1741189		0 / 3	Enzyme

## ANEXO R – Predições de alvos biológicos para o composto (+)- afzelequina (18)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		4 / 11	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2 (by homology)	PTGS2	P35354	CHEMBL230		4 / 11	Enzyme
Carbonic anhydrase 12	CA12	O43570	CHEMBL3242		1 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 1	CA1	P00915	CHEMBL261		11 / 3	Enzyme
Carbonic anhydrase 2	CA2	P00918	CHEMBL205		11 / 3	Enzyme
Carbonic anhydrase 3	CA3	P07451	CHEMBL2885		11 / 3	Enzyme
Carbonic anhydrase 4	CA4	P22748	CHEMBL3729		2 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 6	CA6	P23280	CHEMBL3025		1 / 2	Enzyme
Carbonic anhydrase 5A, mitochondrial	CA5A	P35218	CHEMBL4789		11 / 3	Enzyme
Carbonic anhydrase 7	CA7	P43166	CHEMBL2326		11 / 3	Enzyme
Carbonic anhydrase 9	CA9	Q16790	CHEMBL3594		1 / 1	Enzyme
Carbonic anhydrase 13 (by homology)	CA13	Q8N1Q1	CHEMBL3912		11 / 3	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		15 / 18	Enzyme
Carbonic anhydrase 5B, mitochondrial	CA5B	Q9Y2D0	CHEMBL3969		11 / 3	Enzyme
Carbonic anhydrase 14 (by homology)	CA14	Q9ULX7	CHEMBL3510		1 / 2	Enzyme

## ANEXO S – Predições de alvos biológicos para o composto diidromiricetina (19)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
22 kDa interstitial collagenase (by homology)	MMP1	P03956	CHEMBL332		2 / 4	Metallo Protease
Stromelysin-1 (by homology)	MMP3	P08254	CHEMBL283		2 / 4	Metallo Protease
Macrophage metalloelastase	MMP12	P39900	CHEMBL4393		2 / 4	Metallo Protease
Collagenase 3	MMP13	P45452	CHEMBL280		2 / 4	Metallo Protease
Stromelysin-2 (by homology)	MMP10	P09238	CHEMBL4270		2 / 4	Metallo Protease
Matrix metalloproteinase-27 (by homology)	MMP27	Q9H306			2 / 4	Metallo Protease
Matrix metalloproteinase-20 (by homology)	MMP20	O60882	CHEMBL1938226		1 / 1	Enzyme
Hepatocyte growth factor receptor	MET	P08581	CHEMBL3717		2 / 4	Tyr Kinase
Mast/stem cell growth factor receptor Kit	KIT	P10721	CHEMBL1936		2 / 3	Tyr Kinase
Fibroblast growth factor receptor 1	FGFR1	P11362	CHEMBL3650		2 / 3	Tyr Kinase
Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	SRC	P12931	CHEMBL267		2 / 3	Tyr Kinase
Vascular endothelial growth factor receptor 1 (by homology)	FLT1	P17948	CHEMBL1868		2 / 10	Tyr Kinase
Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	P35968	CHEMBL279		2 / 10	Tyr Kinase
Macrophage colony-stimulating factor 1 receptor (by homology)	CSF1R	P07333	CHEMBL1844		2 / 3	Tyr Kinase
Fibroblast growth factor receptor 2 (by homology)	FGFR2	P21802	CHEMBL4142		2 / 3	Tyr Kinase

## ANEXO T – Predições de alvos biológicos para o composto floretina (20)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Muscleblind-like protein 1	MBNL1	Q9NR56	CHEMBL1293317		8 / 2	Unclassified
Muscleblind-like protein 2 (by homology)	MBNL2	Q5VZF2			8 / 2	Unclassified
Muscleblind-like protein 3 (by homology)	MBNL3	Q9NUK0			8 / 2	Unclassified
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		15 / 17	Unclassified
Arachidonate 5-lipoxygenase	ALOX5	P09917	CHEMBL215		1 / 14	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase (by homology)	ALOX15	P16050	CHEMBL2903		1 / 14	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12S-type (by homology)	ALOX12	P18054	CHEMBL3687		1 / 14	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase B (by homology)	ALOX15B	O15296	CHEMBL2457		1 / 14	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12R-type (by homology)	ALOX12B	O75342			1 / 10	Enzyme
Epidemis-type lipoxygenase 3 (by homology)	ALOXE3	Q9BYJ1			1 / 14	Enzyme
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	Q9NUW8	CHEMBL1075138		18 / 11	Enzyme
Estrogen receptor	ESR1	P03372	CHEMBL206		6 / 22	Transcription Factor
Estrogen receptor beta	ESR2	Q92731	CHEMBL242		6 / 22	Transcription Factor
Vascular endothelial growth factor receptor 1	FLT1	P17948	CHEMBL1868		3 / 5	Tyr Kinase
Vascular endothelial growth factor receptor 3	FLT4	P35916	CHEMBL1955		3 / 5	Tyr Kinase
















ANEXO U – Predições de alvos biológicos para o composto 5-(4'-hidroxifenil)-1-valerolactona (21)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Testosterone 17-beta-dehydrogenase 3	HSD17B3	P37058	CHEMBL4234		31 / 12	Enzyme
Estradiol 17-beta-dehydrogenase 12 (by homology)	HSD17B12	Q53GQ0	CHEMBL5998		31 / 12	Enzyme
Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	CHEMBL1978		70 / 6	Enzyme
Sodium-dependent noradrenaline transporter	SLC6A2	P23975	CHEMBL222		50 / 250	Transporter
Sodium-dependent serotonin transporter (by homology)	SLC6A4	P31645	CHEMBL228		45 / 152	Transporter
Sodium-dependent dopamine transporter	SLC6A3	Q01959	CHEMBL238		50 / 250	Transporter
Sodium- and chloride-dependent glycine transporter 1 (by homology)	SLC6A9	P48067	CHEMBL2337		38 / 105	Transporter
Sodium-dependent proline transporter (by homology)	SLC6A7	Q99884			38 / 105	Transporter
Sodium- and chloride-dependent neutral and basic amino acid transporter B(0+) (by homology)	SLC6A14	Q9UN76			38 / 105	Transporter
Sodium- and chloride-dependent glycine transporter 2 (by homology)	SLC6A5	Q9Y345	CHEMBL3060		38 / 105	Transporter
Estrogen receptor	ESR1	P03372	CHEMBL206		113 / 30	Transcription Factor
Estrogen receptor beta	ESR2	Q92731	CHEMBL242		113 / 30	Transcription Factor
Mu-type opioid receptor	OPRM1	P35372	CHEMBL233		22 / 34	Membrane receptor
Delta-type opioid receptor	OPRD1	P41143	CHEMBL236		22 / 34	Membrane receptor
Kappa-type opioid receptor	OPRK1	P41145	CHEMBL237		21 / 27	Membrane receptor

ANEXO V – Predições de alvos biológicos para o composto (-)-epiafzelequina (22)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		6 / 5	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	P35354	CHEMBL230		6 / 5	Enzyme
Arachidonate 5-lipoxygenase	ALOX5	P09917	CHEMBL215		1 / 5	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase B (by homology)	ALOX15B	O15296	CHEMBL2457		1 / 5	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12R-type (by homology)	ALOX12B	O75342			1 / 5	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase (by homology)	ALOX15	P16050	CHEMBL2903		1 / 5	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12S-type (by homology)	ALOX12	P18054	CHEMBL3687		1 / 5	Enzyme
Epidemis-type lipoxygenase 3 (by homology)	ALOXE3	Q9BYJ1			1 / 5	Enzyme
Platelet-activating factor receptor	PTAFR	P25105	CHEMBL250		1 / 14	Membrane receptor
Estrogen receptor	ESR1	P03372	CHEMBL206		8 / 1	Transcription Factor
Estrogen receptor beta	ESR2	Q92731	CHEMBL242		8 / 1	Transcription Factor
D(2) dopamine receptor (by homology)	DRD2	P14416	CHEMBL217		5 / 1	Membrane receptor
Sodium-dependent noradrenaline transporter	SLC6A2	P23975	CHEMBL222		2 / 2	Transporter
Sodium-dependent serotonin transporter	SLC6A4	P31645	CHEMBL228		2 / 2	Transporter
Sodium-dependent dopamine transporter	SLC6A3	Q01959	CHEMBL238		2 / 2	Transporter

## ANEXO X – Predições de alvos biológicos para o composto maesopsina (23)

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Probability*	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219	CHEMBL221		1 / 34	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	P35354	CHEMBL230		1 / 34	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase B (by homology)	ALOX15B	O15296	CHEMBL2457		3 / 20	Enzyme
Arachidonate 5-lipoxygenase	ALOX5	P09917	CHEMBL215		3 / 20	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase (by homology)	ALOX15	P16050	CHEMBL2903		3 / 20	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12S-type (by homology)	ALOX12	P18054	CHEMBL3687		3 / 20	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12R-type (by homology)	ALOX12B	O75342			3 / 16	Enzyme
Epidermis-type lipoxygenase 3 (by homology)	ALOXE3	Q9BYJ1			3 / 20	Enzyme
Estrogen receptor	ESR1	P03372	CHEMBL206		37 / 32	Transcription Factor
Estrogen receptor beta	ESR2	Q92731	CHEMBL242		37 / 32	Transcription Factor
Cytochrome P450 19A1	CYP19A1	P11511	CHEMBL1978		1 / 27	Enzyme
Microtubule-associated protein tau	MAPT	P10636	CHEMBL1293224		4 / 25	Unclassified
Hepatocyte growth factor receptor	MET	P08581	CHEMBL3717		1 / 3	Tyr Kinase
Mast/stem cell growth factor receptor Kit	KIT	P10721	CHEMBL1936		1 / 2	Tyr Kinase
Fibroblast growth factor receptor 1	FGFR1	P11362	CHEMBL3650		1 / 2	Tyr Kinase