

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

RODRIGO SOUZA SILVA VALLE DOS REIS

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE FÁRMACOS COMERCIAIS PARA  
REPOSICIONAMENTO NA TERAPÊUTICA DA TUBERCULOSE

BRASÍLIA

2020

Rodrigo Souza Silva Valle Dos Reis

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE FÁRMACOS COMERCIAIS PARA  
REPOSICIONAMENTO NA TERAPÊUTICA DA TUBERCULOSE

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador(a): Prof. Dr. Mauricio Homem de Mello

BRASÍLIA

2020

S375a

Souza Silva Valle dos Reis, Rodrigo  
AVALIAÇÃO IN SILICO DE FÁRMACOS COMERCIAIS PARA  
REPOSICIONAMENTO NA TERAPÊUTICA DA TUBERCULOSE / Rodrigo  
Souza Silva Valle dos Reis; orientador Maurício Homem de  
Mello. -- Brasília, 2020.  
175 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências  
Farmacêuticas) -- Universidade de Brasília, 2020.

1. Bioinformática. 2. Modelagem Molecular. 3. Docagem  
Molecular. 4. Virtual Screening. 5. Mycobacterium  
tuberculosis. I. Homem de Mello, Maurício, orient. II. Título.

Rodrigo Souza Silva Valle Dos Reis

**AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE FÁRMACOS COMERCIAIS PARA  
REPOSICIONAMENTO NA TERAPÊUTICA DA TUBERCULOSE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 27 de Agosto de 2020.

**Banca Examinadora**

---

Prof. Dr. Maurício Homem de Mello – Universidade de Brasília

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Pérola de Oliveira Magalhães – Universidade de Brasília

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Márcia Renata Mortari – Universidade de Brasília

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Maurício, pela oportunidade de conhecer uma área completamente nova e diferente de tudo o que já havia tido contado na graduação, pela orientação fantástica, sempre disposto a ajudar e a sanar qualquer dúvida e principalmente por me acalmar e motivar, muito mais vezes do que imagina.

À minha mãe, dona Lúcia, que sempre acredita em mim e me motiva em tudo o que decido fazer.

Às todas as minhas colegas de InSiliTox, pelo companheirismo nos poucos momentos que pudemos interagir pessoalmente, mas principalmente à Adriana e a Giulia, com quem eu aprendi muito e sem as quais esse trabalho teria sido muito mais árduo e sem graça.

Aos professores que tive o prazer de participar das aulas durante o programa, muitos os quais já conhecia desde a graduação e que pude reencontrar e descobrir uma didática completamente nova, mais desafiadora e enriquecedora.

Aos meus ex-colegas de trabalho da Coordenação de Doenças em Eliminação, por toda parceria e por todo conhecimento que me transmitiram no curto período que estivemos juntos, mas principalmente à Marquinhos e minhas ex-chefes Carmelita e Jean-Marie por acreditarem no meu potencial e me darem uma oportunidade que me fez crescer muito como profissional.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo fomento.

*“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less.”*

*Marie Curie*

## Resumo

A Tuberculose é uma doença infecciosa causada pela *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico que foi descoberto em 1882 por Robert Koch e que até os dias atuais segue como um problema de saúde pública em diversos países, entre eles o Brasil. O reposicionamento de fármacos é um grande aliado na investigação por novas alternativas terapêuticas utilizando-se de substâncias que já passaram por todas as fases do desenvolvimento e já são aplicadas na clínica, reduzindo não só o tempo de pesquisa, mas também seus custos. Devido à grande capacidade computacional dos dias atuais e o vasto conhecimento das estruturas proteicas e seus comportamentos é possível através de uma série de diferentes algoritmos simular o comportamento de um alvo proteico ao contato com um ligante, duas técnicas que se utilizam disso são o *Virtual Screening* e o *Molecular Docking*. Neste trabalho submetidos à Virtual Screening 1813 fármacos comerciais, selecionados a partir base de dados integrity, em três alvos protéicos de interesse à terapia da tuberculose, RNA polimerase (alvo da rifampicina), enoil-ACP-redutase (alvo da isoniazida) e MmpL3 (*Mycobacterial membrane protein Large 3*). Os melhores resultados foram submetidos à docagem molecular e à comparação com as principais interações com os ligantes originais dos alvos; No total foram encontrados 28 candidatos com potencial atividade de inibição enzimática.

Palavras Chave: *Mycobacterium tuberculosis*; *Molecular Docking*; *Virtual Screening*..

## Abstract

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, their etiological agent that was discovered in 1882 by Robert Koch and nowadays remains a public health problem in several countries, including Brazil. Drug Repurposing is a great ally in the investigation for new therapeutic alternatives by using drugs that have already gone through all stages of development and are already applied in the clinic, reducing not only research time but also all their costs. Due to the great computational capacity of today and the vast knowledge of protein structures and their behaviors, it is possible through a series of different computational algorithms to simulate the behavior of a protein target upon their contact with a ligand. Two techniques use this, the Virtual Screening and Molecular Docking. In this work submitted to Virtual Screening 1813 commercial drugs, selected from the Cortellis Integrity database, in three protein targets of interest to tuberculosis therapy, RNA polymerase (target of rifampicin), enoil-ACP-reductase (target of isoniazid) and MmpL3 (Mycobacterial membrane protein Large 3). The best results were subjected to molecular docking and compared to the main interactions with the target's original ligands; In total 28 candidates were found with potential enzyme inhibiting activity.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*; Molecular Docking; Virtual Screening

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
1.1. Características gerais do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	14
1.1. Tratamento farmacológico .....	16
1.1.1. Esquema Básico de Tratamento da Tuberculose .....	18
1.1.1.1. Rifampicina (R) .....	19
1.1.1.2. Isoniazida (H) .....	22
1.1.1.3. Pirazinamida (Z) .....	26
1.1.1.4. Etambutol (E) .....	28
1.2. Reposicionamento de Fármacos .....	29
1.3. Virtual Screening .....	32
1.3.1. Bases de dados .....	33
1.3.2. Algoritmos de Virtual Screening .....	36
1.3.3. Genetic Optimisation for Ligand Docking – GOLD .....	38
1.3.4. Piecewise Linear Potential – PLP e ChemPLP .....	39
1.4. Docagem Molecular ( <i>Molecular Docking</i> ) .....	41
1.4.1. Root-Mean-Square Deviation (RMSD) .....	42
2. OBJETIVOS .....	44
2.1. Objetivo Geral .....	44
2.2. Objetivos .....	44
3. MATERIAL E MÉTODO .....	45
3.1. Criação do Banco de ligantes .....	45
3.2. Seleção dos alvos proteicos de <i>M. tuberculosis</i> .....	47
3.3. Virtual Screening .....	47
3.4. Docagem molecular .....	49
3.5. Validação .....	49

3.6. Construção dos diagramas 2D para visualização das interações entre ligante e proteína.....	50
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	51
4.1. Banco de ligantes.....	51
4.2. Seleção dos alvos proteicos.....	51
4.3. Virtual Screening.....	55
4.4. Validação.....	59
4.5. Docagem Molecular.....	61
4.5.1. RNA Polimerase.....	61
4.5.2. Enoil ACP redutase.....	63
4.5.3. Transportador de ácido micólico MmpL3.....	65
4.6. Interações ligante-proteína.....	68
4.6.1. 6CCV – RNA Polimerase .....	68
4.6.1.1. Coenzima Q10.....	68
4.6.1.2. Tocoretinato .....	70
4.6.1.3. Deferoxamina .....	72
4.6.1.4. Venetoclax.....	74
4.6.1.5. Nalbufina.....	76
4.6.1.6. Gadofosveset.....	78
4.6.1.7. Latanoprosteno.....	80
4.6.1.8. Daclastavir .....	82
4.6.1.9. Lomitapida .....	84
4.6.2. 4TRO – Enoil ACP Redutase .....	86
4.6.2.1. Fenilbutirato de Glicerol.....	86
4.6.2.2. Coenzima Q 10.....	88
4.6.2.3. Netarsudil.....	90
4.6.2.4. Colbicistat .....	92

4.6.2.5. Visomitin .....	94
4.6.2.6. Indinavir .....	96
4.6.2.7. Orlistat .....	97
4.6.2.8. Carfilzomib.....	100
4.6.3. 6AJG – Transportador de Ácido Micólico MMPL3.....	102
4.6.3.1. Filoquinona .....	102
4.6.3.2. Benzetônio.....	104
4.6.3.3. Nefazodona .....	106
4.6.3.4. Salmeterol.....	107
4.6.3.5. Otilônio.....	109
4.6.3.6. Carvedilol.....	111
4.6.3.8. Silodosina .....	116
4.6.3.9. Saroglitazar.....	118
4.6.3.10. Cetoconazol .....	120
5. CONCLUSÃO .....	122
Referências Bibliográficas .....	123
APÊNDICE.....	110

## 1. INTRODUÇÃO

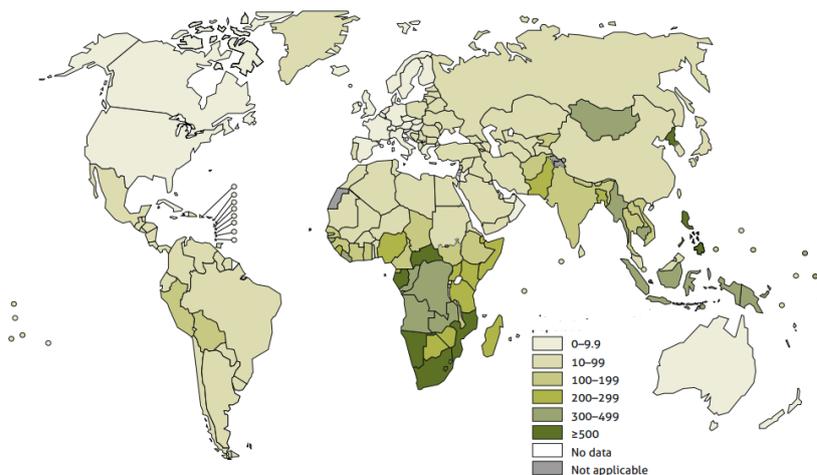
A tuberculose é uma das doenças transmissíveis mais antigas do mundo. Evidências observadas em 44 múmias bem preservadas que datam de 3.700 a 1.000 a.C em Tebas (Egito) mostram que a doença está presente na humanidade desde os tempos mais antigos (ROSEMBERG, 1999). Seu agente etiológico (*Mycobacterium tuberculosis*) foi isolado pela primeira vez em 1882 pelo cientista alemão Robert Koch, do qual recebeu o nome de Bacilo de Koch (SMITH, 1982; CAMPOS, et al.,2006; QUINCÓ, 2012).

Sua transmissão acontece através de aerossóis expelidos por espirros, tosse ou fala que acabam inalados pelas vias aéreas, atingindo os alvéolos e gerando uma reação inflamatória e exsudativa de tipo inespecífico (BRASIL, 2010, QUINCÓ, 2012).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2019), a situação epidemiológica da doença tem se mantido estável nos últimos anos. Em 2018 estima-se que houve 10 milhões de casos novos no mundo e 1,5 milhão de pessoas morreram em decorrência dela, sendo a TB a principal causa de morte por um único agente infeccioso. A doença afeta desproporcionalmente pessoas do sexo masculino, adultos jovens e países de baixa renda, apontando para a associação entre a ocorrência de TB e fatores socioeconômicos.

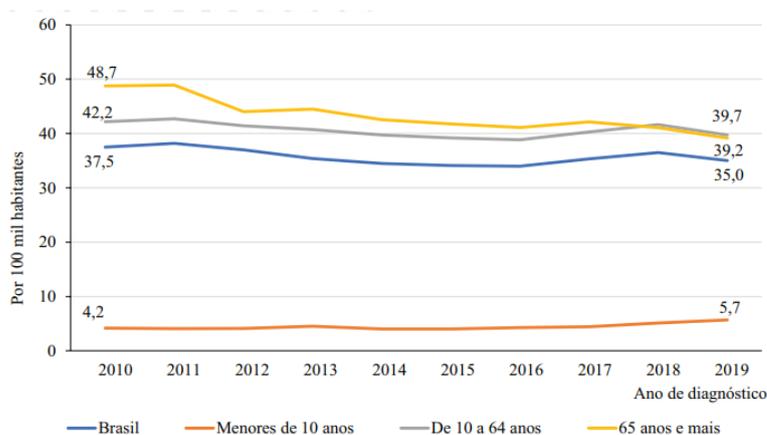
Geograficamente, a maioria dos casos de TB em 2018 ocorreram nas regiões do Sudeste Asiático (44%), África (24%) e Pacífico Ocidental (18%), com porcentagens menores em Mediterrâneo Oriental (8%), Américas (3%) e Europa (3%). Oito países representaram dois terços do total global: Índia (27%), China (9%), Indonésia (8%), Filipinas (6%), Paquistão (6%), Nigéria (4%), Bangladesh (4%) e África do Sul (3%). Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas estão infectadas com *M. tuberculosis* e correm, portanto, risco de desenvolver a doença (WHO, 2019).

Figura 1 - Estimativa da Incidência de Tuberculose em 2018 (WHO, 2019).



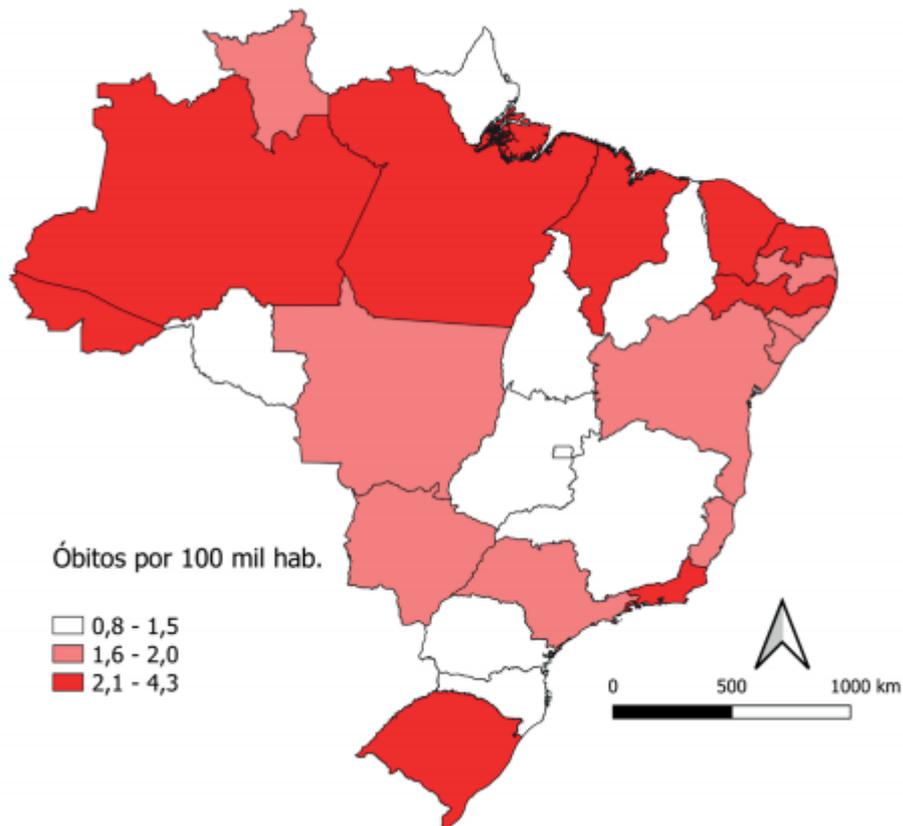
Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil ocupa a 20ª posição na lista de países com alta carga de TB e a 19ª na lista de países com alta carga da coinfeção de Tuberculose com Vírus da Imunodeficiência Humana. Em 2018, foram diagnosticados 76 mil casos novos de TB no Brasil. Embora, de 2009 a 2018, tenha sido observada uma queda média anual de 1,0%, o coeficiente de incidência aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período de 2014 a 2016. Cerca de 4,5 mil mortes por TB ocorreram em 2018. (BRASIL, 2019). Em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de TB, levando a um coeficiente de incidência de 35,0 casos/100 mil habitantes. Mesmo com a constante tendência de queda entre os anos de 2010 e 2016, o coeficiente de incidência da TB no país aumentou nos anos de 2017 e 2018 em relação ao período anterior. (BRASIL, 2020)

Figura 2 - Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil hab.) (BRASIL, 2020).



No entanto, o coeficiente de mortalidade da TB se apresenta maior que 3,0 óbitos/100 mil hab. em Capitais como: Recife, Rio de Janeiro, Manaus, Belém; o mesmo foi inferior a 1 óbito/100 mil hab. em Brasília, Palmas e Florianópolis (BRASIL, 2019).

Figura 3 - Coeficiente de Mortalidade por Tuberculose nas capitais brasileiras em 2018 (Brasil, 2019).



### 1.1. Características gerais do *Mycobacterium tuberculosis*

O *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo delgado com uma leve curvatura, mede entre 1,0 a 4,0  $\mu\text{m}$  de comprimento e 0,3 a 0,6  $\mu\text{m}$  de diâmetro. É um microrganismo intracelular facultativo, aflagelado e de metabolismo aeróbio estrito. Sua principal característica em meio de cultura sólido é uma taxa de crescimento lento de colônias esbranquiçadas que possuem aspecto rugoso e são capazes de duplicar

de população após 18 a 48 horas de cultivo, de acordo com a oferta de nutrientes e oxigênio (PASQUALOTTO, 2007, QUINCÓ 2012).

Uma das principais características para a patogenia e resistência inata do *M. tuberculosis* a diversas drogas é a estrutura de sua parede celular única que possui uma baixa permeabilidade e é rica em bombas de efluxo (JARLIER E NIKAIDO, 1994; BRENNAN E NIKAIDO 1995; MAITRA 2019).

Além de se tratar de uma característica definidora das bactérias, a parede celular possui diversos propósitos, entre eles o de manter a sua forma estrutural e resistir ao turgor. Existem diversas propriedades que se diferem entre as paredes celulares bacterianas uma delas em especial é a espessura da camada de peptidoglicano (PG). É importante ressaltar que o PG é essencial para a sobrevivência das células bacterianas na maioria dos ambientes, tornando-se um bom alvo para a terapia anti-infecciosa (MAITRA, 2019).

Pertencentes à família das Actinobacterias, as micobactérias possuem entre os principais componentes de sua parede celular o ácido micólico e a arabinogalactana. Sua estrutura se assemelha tanto ao envelope das bactérias Gram-Positivas quanto às Gram-negativas (MAITRA 2019). A parede celular da micobactéria desempenha um papel fundamental na virulência e resistência intrínseca aos antibióticos (FORRELLAD et al. 2013; BECKER e SANDER 2016, MAITRA 2019). Pode-se relacionar a capacidade de sobrevivência do *M. tuberculosis* no meio intracelular à presença dos ácidos micólicos na parede celular devido à sua contribuição na formação de biofilme, virulência e atividade imunoestimulatória de seus compostos derivados (MARRAKCHI et al, 2014). Fármacos como a isoniazida e etionamida, ao inibirem a biossíntese dos ácidos micólicos culminam em lise celular (BRENNAN, 1995; MOLLE 2010; QUINCÓ 2012). Outra importante característica relacionada aos ácidos micólicos é sua resistência à descoloração com álcool ácido que a micobactérias apresentam. A parede celular micobacteriana é capaz de reter o corante fucsina e uma vez corada, resiste à descoloração, característica que leva o bacilo *M. tuberculosis* a ser designado como Bacilo Álcool Ácido Resistente (BAAR) (BHATT, 2007; QUINCÓ 2012).

As moléculas de ácido micólico da parede celular fazem ligações covalentes com a arabinogalactana, macromolécula estrutural que funciona como uma ponte ligando o peptidoglicano aos ácidos micólicos. Tal estrutura gera uma alta impermeabilidade e camadas hidrofóbicas em torno da célula (MCNEIL, 1991; BRENNAN, 2003; QUINCÓ 2012).

O fator corda, componente essencial para a parede celular das micobactérias, também conhecido como trealose 6,6-dimicolato é um glicolípido é responsável por permitir a sobrevivência da micobactéria dentro das células hospedeiras, através da formação do granuloma pulmonar “in vivo” (ISHIKAWA, 2009; INDRIGO, 2002, QUINCÓ, 2012).

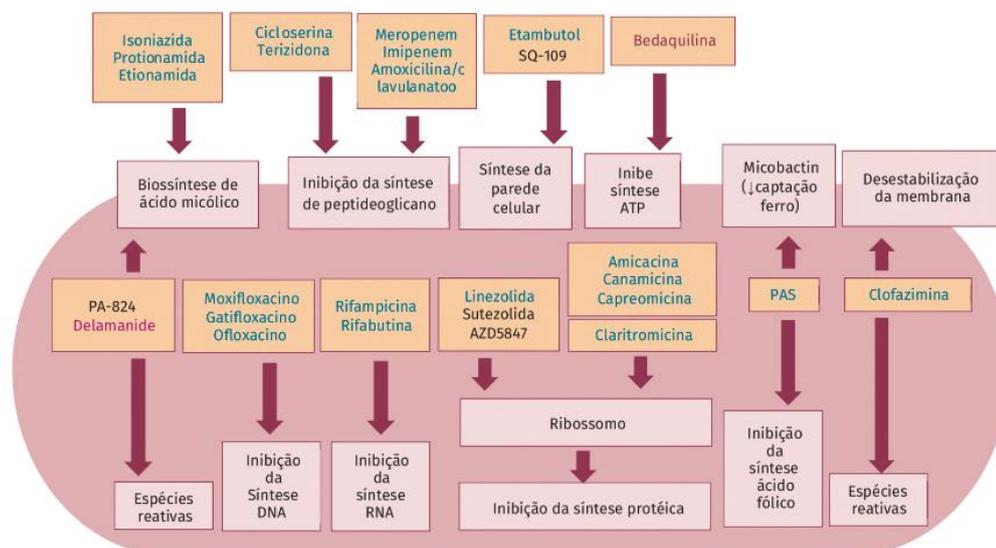
Outro componente importante da parede celular do *Mycobacterium tuberculosis* é a lipoarabinomanana (LAM) responsável pelo processo de inibição da maturação do fagossoma. Isso torna esse componente um alvo interessante para o desenvolvimento de vacinas visto que a inativação de genes envolvidos em sua biossíntese pode gerar cepas atenuadas do bacilo. (BRIKEN, 2004; ALDERWICK,2011, QUINCÓ 2012)

### 1.1. Tratamento farmacológico

Os regimes recomendados pela OMS para o tratamento de pacientes com TB é dividido em duas partes, primeiro se realiza a chamada de fase inicial ou intensiva de 2 meses de politerapia com antituberculosos, seguida de uma fase de continuação de 4 ou mais meses. Durante todo esse período de 6 meses deve-se manter a rifampicina no regime terapêutico, visto sua ação bactericida. A terapia de observação direta também é recomendada, especialmente durante a fase intensiva, se for prescrita a dose intermitente e para determinadas populações de pacientes. Um monitoramento periódico de pacientes para avaliar a resposta terapêutica deve ser feito (WHO, 2010).

De maneira geral, os fármacos para o tratamento da tuberculose têm sua ação através de processos de interferência no sistema enzimático do bacilo ou por bloquear completamente a síntese de algum composto essencial para o crescimento bacilar (BRASIL,2019). Os principais fármacos e alvos estão apresentados na Figura 4.

Figura 4 - Principais fármacos e seus alvos moleculares no *M. Tuberculosis* (BRASIL,2019).



É importante ressaltar que os fármacos apenas apresentam efeito quando o bacilo encontra-se em atividade metabólica. Quando em estado de latência a sua destruição só pode ser feita pelo sistema imune do hospedeiro, visto que não haverá ação do medicamento (BRASIL, 2019).

No Brasil, o tratamento da tuberculose é feito a partir de esquemas terapêuticos que variam de acordo com o histórico clínico e evolução da doença (BRASIL, 2017). Por mais que haja variações referidas ao histórico clínico e evolução da doença, o Ministério da saúde também conta com um esquema de tratamento padronizado que consta de duas fases: a intensiva (também conhecida como fase de ataque), e a de manutenção. O objetivo da fase intensiva é promover uma rápida redução da população bacilar e a eliminação daqueles bacilos que possuam resistência natural a algum tipo de antimicrobiano, tendo como principal consequência dessa fase a redução do potencial contagioso. Nesta fase se empregam medicamentos com elevada ação bactericida (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol). Já durante a fase de manutenção o objetivo é eliminar bacilos em estado latente para a redução da possibilidade de recidiva. Nesta fase a terapêutica conta com dois medicamentos de alto poder bactericida e esterelizante (Rifampicina e Isoniazida), tendo eficácia contra todas as populações bacilares (BRASIL, 2019).

Durante todo o processo de tratamento é realizado o acompanhamento do que consta com diversas atividades tais como: acompanhamento clínico para todos os casos; controle bacteriológico para os casos pulmonares; e controle radiológico, principalmente quando o exame de imagem tiver sido utilizado como parâmetro auxiliar para o diagnóstico (BRASIL, 2019).

O último boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (2020) mostrou que, em 2018, 71,9% dos casos novos de Tuberculose Pulmonar com confirmação laboratorial chegaram à cura. Já para os casos de TB pulmonares em retratamento após confirmação laboratorial, o percentual de cura do país foi de 51,9%, bastante abaixo do observado para os casos novos e do recomendado pela OMS para esse indicador (90%). Já entre os casos de TB multidrogarresistente e de resistência à rifampicina (MDR/RR), a proporção de cura/tratamentos completos em 2017 foi de 55,7% (BRASIL, 2020).

#### 1.1.1. Esquema Básico de Tratamento da Tuberculose

O Ministério da saúde (2019) padronizou um esquema terapêutico básico para o tratamento de tuberculose em adultos e adolescentes. O esquema básico é composto por quatro fármacos na fase intensiva e dois na fase de manutenção. O esquema (Quadro 1) conta com apresentação farmacológica de comprimidos em doses fixas combinadas sendo elas tipo 4 em 1 (RHZE – Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) e 2 em 1 (RH – Rifampicina e Isoniazida).

A indicação deste esquema básico é feita para os casos novos de tuberculose e em casos de retratamento, nos casos de recidiva pós alta ou por reingresso após abandono. É indicado para todas as apresentações clínicas (pulmonares e extrapulmonares), com exceção dos casos em que haja presença das formas meningoencefálica e osteoarticular (BRASIL,2019).

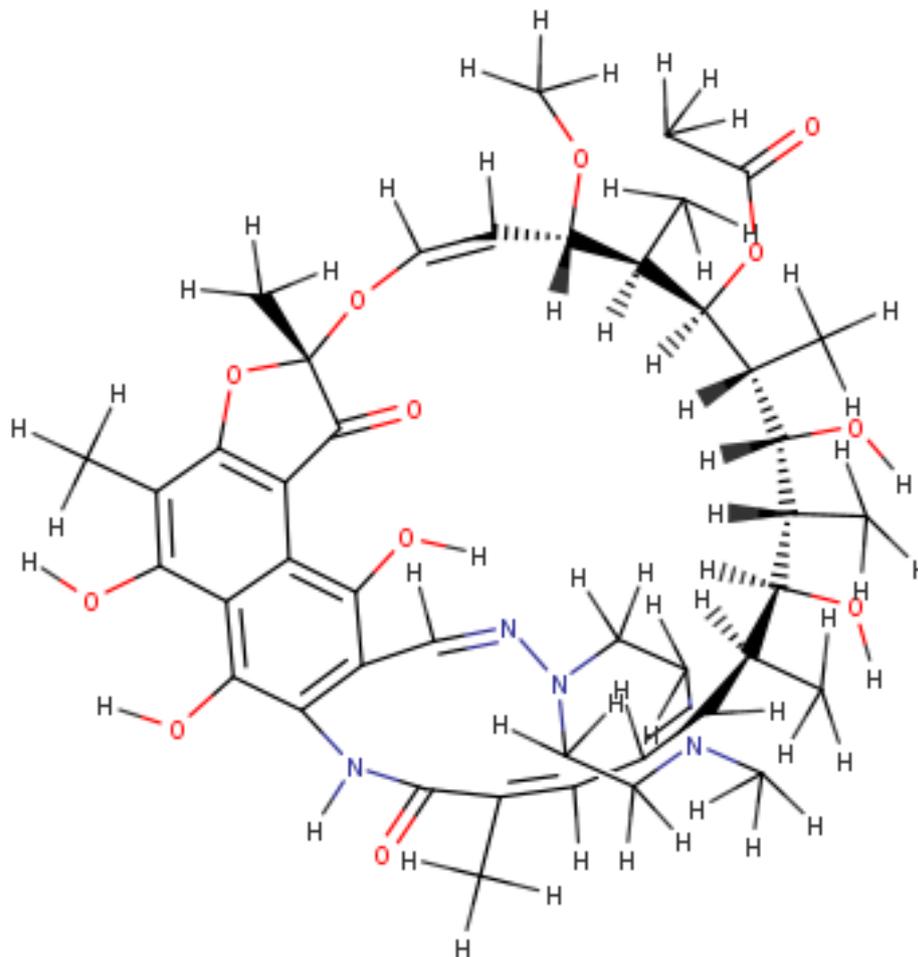
Quadro 1 – Esquema terapêutico básico para o tratamento da tuberculose padronizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2019).

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
<b>RHZE</b> 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
<b>RH</b> 300/150 mg <sup>1</sup> ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

#### 1.1.1.1. Rifampicina (R)

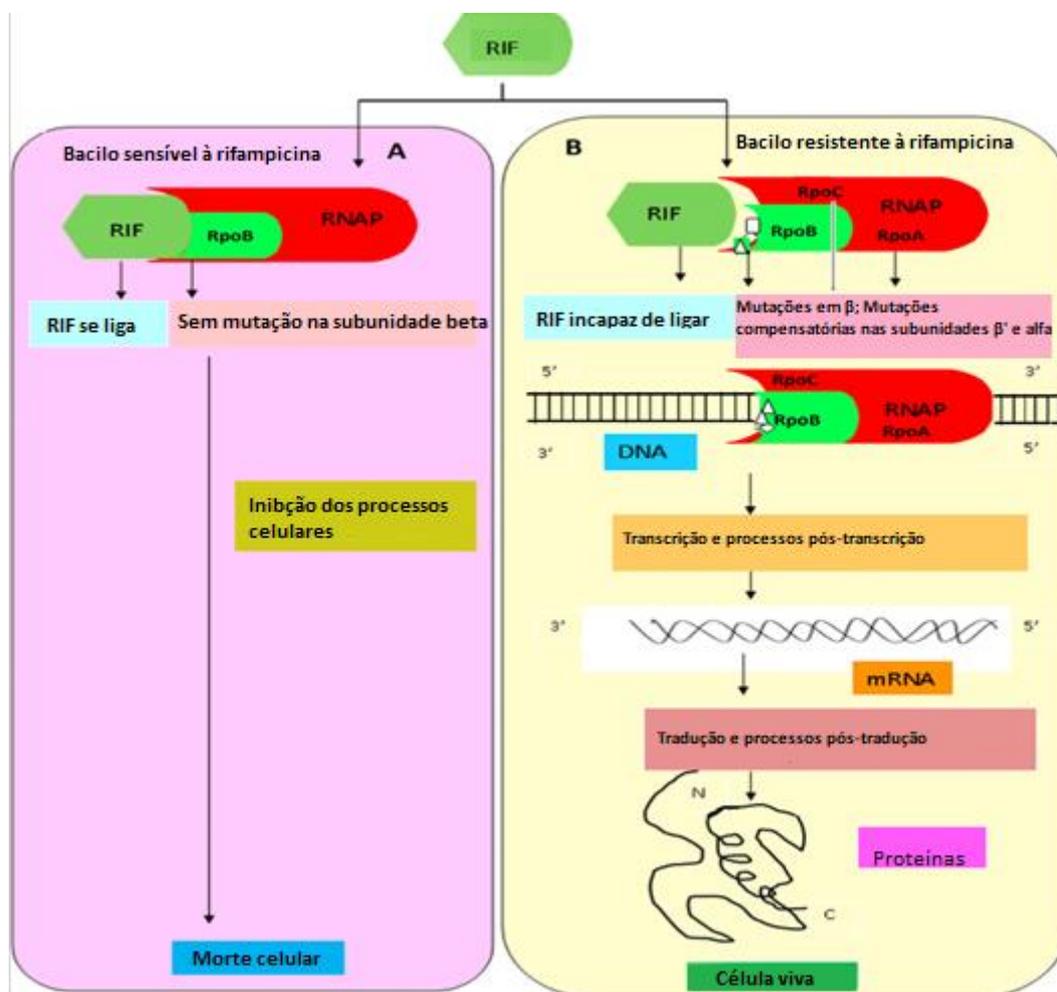
A Rifampicina (Figura 5) é um fármaco semisintético derivado da Rifamicina. Possui uma excelente atividade no combate ao *M. Tuberculosis*, apresentando concentração inibitória mínima (CIM) “in vitro” de 0,1-0,2 µg/mL o que a levou a ser utilizada como medicamento anti-TB desde a década de 70 do século XX (HEIFETS, 1994; UNISSA 2017).

Figura 5 – Estrutura molecular da Rifampicina.



O mecanismo de ação da rifampicina (Figura 6) está relacionado ao processo de inibição da RNA-polimerase DNA dependente (RNAP) cuja a função no organismo do bacilo é fazer a leitura da sequência de DNA catalizando assim a polimerização de uma cadeia de RNA com monômeros trifosfato de ribonucleotídios, processo conhecido como transcrição. O RNAP é uma enzima nuclear com 400 kDa de peso e se divide em cinco subunidades ( $\alpha$ -dimer( $\alpha_2$ ),  $\beta$ ,  $\beta'$  e subunidades  $\omega$ ) (ZHANG, 1999; BORUKHOV, 2003; BORUKHOV, 2008; UNISSA 2017).

Figura 6 – Mecanismo de ação da Rifampicina na RNA Polimerase (UNISSA, 2017 adaptado)



Legenda: A. O mecanismo de ação do RIF leva à morte dos bacilos suscetíveis. B. Mecanismo de resistência de RIF devido a mutações no gene *rpoB* em bacilos resistentes.

O efeito farmacológico da rifampicina ocorre devido à sua ligação com a subunidade  $\beta$  do RNAP, proximalmente ao canal RNA/DNA. Essa interação leva à inibição dessa subunidade gerando o bloqueio físico do alongamento da cadeia de RNA (CAMPBELL, 2001; UNISSA 2017)

Todavia, ainda não há uma descrição precisa do mecanismo de interferência transcricional, sendo assim o fator que culmina na morte celular ainda não está completamente elucidado (UNISSA 2017). Alguns estudos demonstram o papel dos

genes de RpoA e RpoC que codificam as subunidades  $\alpha 2$  e  $\beta'$  da RNAP na resistência à rifampicina (CASALI, 2012; CASALI, 2014; UNISSA 2017).

O centro do gene *rpoB* aloca maioria das mutações responsáveis pela resistência à Rifampicina, entre eles encontram-se três pontos distintos: RIF- cluster I (512–534), RIF-cluster II (563–574) e RIF-cluster III (687), perto do centro do gene *rpoB* (BURGESS, 1987, UNISSA 2017).

. A resistência ao RIF costuma ocorrer em etapa única. Geneticamente, na maioria dos casos (95%), o aparecimento da resistência ocorre devido à mutação na região determinante de resistência do RIF de 81 pb (RRDR) do gene *rpoB* do MTB. Esta região corresponde aos códons 426 a 452 no genoma MTB e códons 507-533 em *E.coli* (Figura 2 B), essas mutações inviabilizam a ligação da rifampicina com o receptor através de substituições de aminoácidos (UNISSA, 2017).

#### 1.1.1.2. Isoniazida (H)

A isoniazida (H ou INH) é um fármaco de elevada capacidade bactericida, baixo custo, alta biodisponibilidade e penetração intracelular e um espectro de ação estreito que a faz ser uma droga ideal para a terapia antimicrobiana (WHITNEY, 2002; UNISSA 2016). É uma substância sintética e foi descrita pela primeira vez em 1912 e sua utilização no tratamento anti-TB se iniciou na década de 50 (UNISSA, 2016).

A isoniazida é, primariamente, o pró-fármaco da molécula que consegue inibir a atividade da enzima enoil ACP redutase do *M. tuberculosis*, um aduto de NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo) com a isoniazida (Figura 8). A entrada da isoniazida no citoplasma ocorre por difusão simples (BARDOU,1998; UNISSA, 2016) e age levando a morte celular apenas das bactérias que se encontram em processo de divisão celular ativo, sendo assim não atinge as que estiverem em fase estacionária ou em crescimento em condições anaeróbicas tendo ação bacteriostática nas primeiras 24hrs e após isso apresenta ação bactericida (MITCHISON, 1956; SCHAEFER, 1954; UNISSA, 2016).

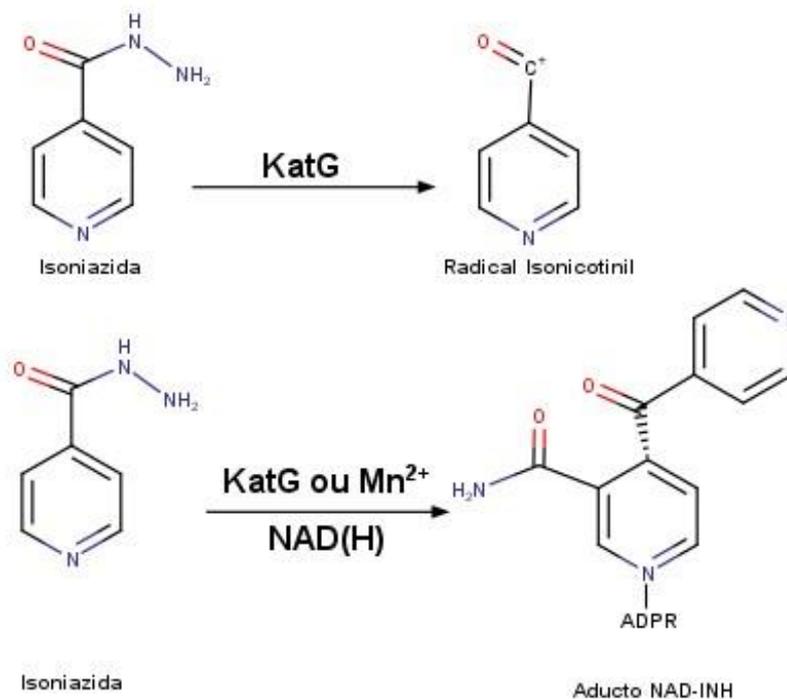
Um dos principais mecanismos de ação da isoniazida é a inibição da síntese de Ácido Micólico (pela inibição da enzima enoil ACP redutase) ocasionando a perda

da sua característica álcool-ácido resistente (MIDDLEBROOK, 1952, SCHAEFER, 1954; UNISSA 2016). Os ácidos micólicos são estruturas confinadas essencialmente às micobactérias e são um dos principais alvos de interesse na terapia anti-TB. Trata-se de ácidos graxos longos, ramificados,  $\beta$ -insaturados e que dão a característica de impermeabilidade do envelope celular (SLAYDEN, 2000; UNISSA, 2016).

Por mais que a isoniazida tenha diversos efeitos sobre o *Mycobacterium tuberculosis* a natureza da atividade que culmina na morte celular ainda não se encontra completamente elucidada. Contudo é conhecido que a ativação da isoniazida resulta em formação de vários radicais livres que possuem capacidade de desativar diversos processos celulares do bacilo (UNISSA, 2016).

Um dos primeiros mecanismos de ação sugeridos para a Isoniazida foi proposto por Winder na década de 60, sua proposta era que a isoniazida passava por ativação, formando radicais livres que inibiriam a biossíntese do Ácido Micólico, levando à morte celular (WINDER 1960, UNISSA, 2016). Sendo assim, este pró-fármaco necessita ativação celular pelas enzimas catalase e peroxidase (C e P) ou KatG para transformação na forma ativa que pode exercer efeito tóxico sobre o bacilo (Figura 8). É reconhecido que a resistência do *Mycobacterium tuberculosis* à isoniazida está relacionada com a perda da atividade das enzimas 'C' e 'P' em cepas resistentes (MIDDLEBROOK, 1952, MIDDLEBROOK, 1954, UNISSA, 2016). Observações iniciais sobre a correlação entre aquisição de resistência a INH e perda de atividade de enzimática (WINDER, 1960, MIDDLEBROOK, 1954, UNISSA, 2016) forneceu o impulso para a purificação da catalase de bacilos tuberculoídes, sendo purificada e descrita pela primeira vez em 1974, onde as atividades de catalase e peroxidase presentes eram capazes de reagir com a isoniazida (UNISSA, 2016).

Figura 7 – Reações de ativação da Isoniazida.



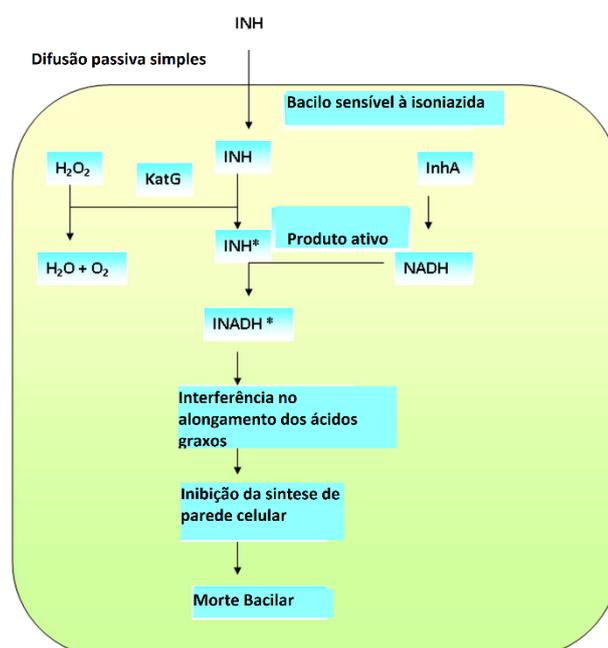
Um dos mecanismos mais importantes de ação da Isoniazida, ou seja, a formação de ácido isonicotínico durante a conversão de INH por KatG purificada, foi elucidada por Johnsson et al nos anos 90, a partir de estudos de marcação de isótopos estáveis (JOHNSSON E SCHULTZ, 1994, JOHNSSON ET AL., 1997, UNISSA, 2016). Os metabólitos obtidos nos sistemas enzimáticos purificados sugerem pequenas diferenças entre o que o espectro das reações mediadas por KatG *in vivo* e *in vitro* (SLAYDEN E BARRY, 2000, UNISSA, 2016). Por exemplo, é possível que em condições *in vivo*, como em células inteiras de MTB, possa ocorrer a redução do aldeído a álcool (YOUATT, 1962, UNISSA, 2016). Já em sistemas *in vitro*, na presença de Mn ++ o mesmo aldeído sofre oxidação em ácido, e após a adição de amins simples resultou na formação das amidas correspondentes (SLAYDEN E BARRY, 2000, JOHNSSON E SCHULTZ, 1994, UNISSA, 2016). O complexo processo de oxidação elucidado durante estudos *in vitro* sugere a possibilidade de uma situação semelhante ocorrer *in vivo*, possibilitando que múltiplas vias possam ser ativadas com diferentes alvos celulares (SLAYDEN E BARRY, 2000, UNISSA, 2016).

KatG é responsável por mediar a oxidação da Isoniazida em duas etapas. A primeira etapa envolve a formação do radical isonicotinoil, e a segunda etapa envolve sua reação com a amônia liberada para formar o produto primário isonicotinamida

(BODIGUEL et al., 2001, PIERATTELLI et al., 2004 , METCALFE et al., 2008 UNISSA, 2016).

Os íons de manganês são essenciais para a transformação de aldeídos em ácido nos sistemas *in vitro* (Johnsson e Schultz, 1994, UNISSA, 2016). O aduto INH-NADH é formado durante a conversão de Isoniazida (WILMING E JOHNSON, 1999, UNISSA, 2016) (Figura 8). Os dados estruturais revelaram que uma forma reativa da isoniazida, o radical acil isonicotínico, inibe InhA ao reagir com o cofator NAD (H) ligado ao sítio ativo da enzima e formar um aduto covalente (acil isonicotínico NADH ou INH-NADH) (ROZWARSKI et al., 1998, UNISSA, 2016). A formação deste aduto requer concentrações micromolares de NAD<sup>+</sup>, Mn<sup>++</sup>, bem como KatG, e sugere uma explicação para o baixo nível de resistência que foi observada em micobactérias com pools alterados de NAD + / NADH (SLAYDEN e BARRY, 2000, Miesel et al., 1998). Há também uma forte evidência que sugere que a oxidação de INH por KatG é mediada por Mn<sup>++</sup> atividade de peroxidase dependente na enzima homóloga de *M. smegmatis* (MAGLIOZZO e MARCINKEVICIENE, 1997, UNISSA, 2016). Foi demonstrado que a inclusão de Mn<sup>++</sup> exógeno à mistura de reação de ativação de INH melhorou significativamente a capacidade dos mutantes de KatG (de tipo selvagem) de produzir o inibidor InhA (WEI et al., 2003, UNISSA, 2016).

Figura 8 – Mecanismo de ação da isoniazida (UNISSA, 2016 adaptado)



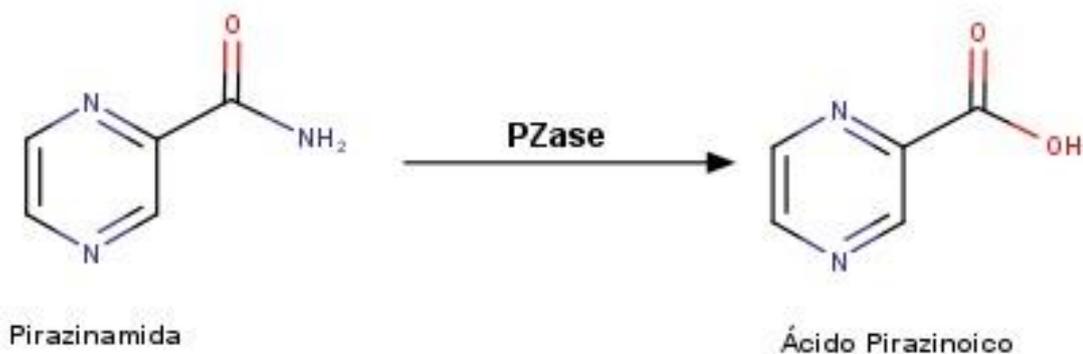
A KatG desempenha um papel na mediação da ativação da INH, culminando à morte dos bacilos. A formação do radical isonicotinil pela ativação oxidativa de KatG é um dos responsáveis por essa ativação. O aduto formado, a partir da interação com NADH (NADH: InhA), forma um complexo ternário *in vivo*, resultando na inativação da enoíl redutase seguida pela inibição da biossíntese do ácido micólico (RAMASWAMY E MUSSER, 1998, UNISSA, 2016) e, conseqüentemente, da síntese da parede celular resultando na morte dos bacilos suscetíveis (Figura 10). Contudo, tal mecanismo por si só não é capaz explicar completamente a natureza e complexa da ação do INH no MTB, entretanto, este tem sido aceito como o mecanismo mais reconhecido da ação da isoniazida (BERNARDES-GENISSON ET AL., 2013, UNISSA, 2016).

Em sua revisão, Ameeruddin Unissa (2016) e colaboradores citam as principais vias de síntese de macromoléculas que são afetadas pela ação da isoniazida, como a síntese de ácido nucleico (GANGADHARAM et al., 1963; ITO et al., 1992, MCCLATCHY, 1971), síntese proteica (TSUKAMURA, 1963), síntese lipídica (WINDER, 1982) e síntese de carboidratos (WINDER, 1970).

#### 1.1.1.3. Pirazinamida (Z)

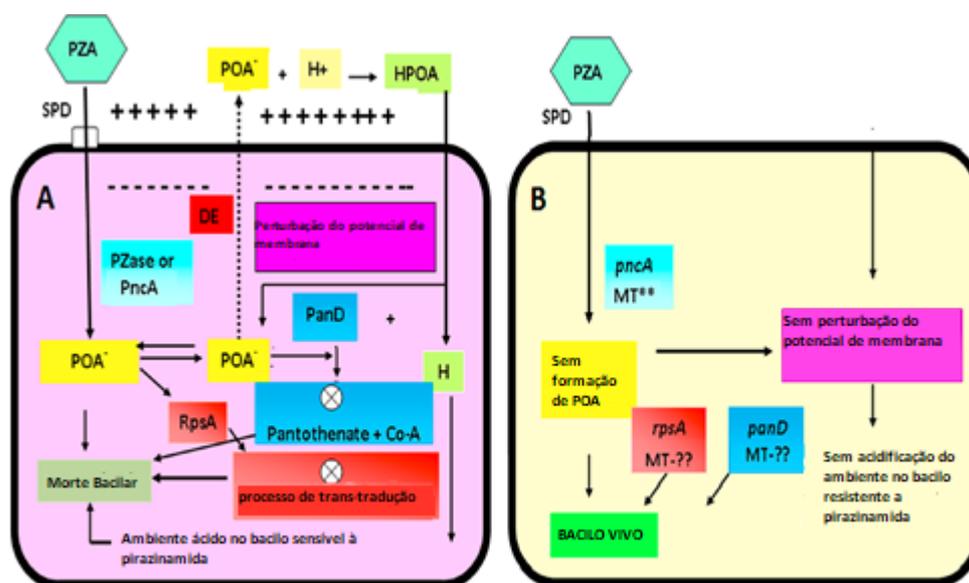
A pirazinamida (Z ou PZA) foi introduzida como medicamento de escolha para o tratamento da tuberculose nos anos 80 e desde então tem se mostrado essencial na terapia anti-TB. Ela possui como alvo os bacilos semi-dormentes que se localizam em um ambiente mais ácido cuja ação dos demais fármacos é baixa. Devido a essa redução na população dos bacilos semi-dormentes o tratamento pôde ser reduzido de 9 a 12 meses para 6 meses (ZHANG, 2003; UNISSA, 2017).

Figura 9 – Mecanismo de ação da Pirazinamida.



A pirazinamida (Figura 9) é um pró-fármaco que atravessa a membrana do bacilo por difusão passiva. Ao entrar no citoplasma é convertido em ácido pirazinoico (POA) pela enzima Pirazinamidase (Pzase ou PncA) de *Mycobacterium Tuberculosis*, antes mesmo de gerar um efeito tóxico (SOMOSKOVI, 2001; KONNO, 1967; UNISSA, 2017). Um mecanismo de efluxo deficiente retira o POA por difusão passiva mas um influxo facilitado por ácido é muito mais forte, levando ao seu acúmulo no citoplasma levando a uma acidificação e conjuntamente a inibição de enzimas essenciais e disfunção no transporte de membrana (KONNO, 1967; SCORPIO, 1996; ZHANG, 1999; UNISSA, 2017).

Figura 10 – Mecanismos de ação da Pirazinamida (UNISSA, 2017, adaptado)

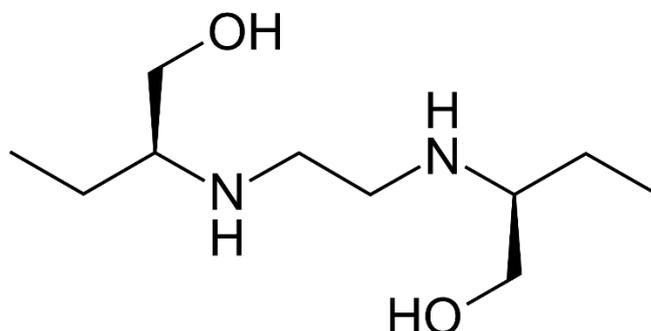


Legenda: **A.** Mecanismo de ação PZA em bacilos suscetíveis modificados. **B.** Mecanismo de resistência PZA em bacilos resistentes. SPD = Difusão Passiva Simples; MT = Proteína mutante; DE = Efflux defeituoso; X = Inibição; \*\* = Mutações encontradas em isolados resistentes; ?? = Não há dados suficientes para confirmar mutações em isolados resistentes e ainda não foi confirmado.

#### 1.1.1.4. Etambutol (E)

Os primeiros estudos que mostraram a atividade do etambutol datam dos anos 60. Devido sua eficácia e melhor tolerância ele acabou sendo escolhido para substituir o ácido-p-aminossalicílico no tratamento da tuberculose (MURRAY, 2015). O mecanismo de ação do etambutol se dá a partir a inibição da enzima micobacteriana arabinosil transferase, um componente essencial na biossíntese da parede celular. Em cepas de *Mycobacterium smegmatis* foram observadas alterações diretas em dois polímeros essenciais, a arabinogalactana (AG) e a lipoarabinomanana (LAM) (TUBERCULOSIS, 2008). A arabinogalactana faz parte da camada que irá ancorar a camada de peptidoglicano à camada mais externa de lipídio e ácido micólico. (DENG, 1995; TUBERCULOSIS, 2008).

Figura 11 – Estrutura molecular do Etambutol.



## 1.2. Reposicionamento de Fármacos

O processo de descoberta e desenvolvimento de um novo medicamento é longo, caro e depende de muitas etapas de regulação. Cada fármaco em desenvolvimento deve ter eficácia comprovada em todos os grupos raciais, em diversas faixas etárias e situações fisiopatológicas, além de ter sua segurança comprovada em cada caso (EICHBORN et al, 2011). O caminho para o lançamento de um fármaco inédito é longo e possui muitas etapas complexas. Entre 2 e 3 anos, em média, são gastos para a descoberta e validação da finalidade. Se o objetivo tiver sido bem traçado, em aproximadamente 1 ano são selecionados os protótipos com atividade biológica e mais 1 a 3 anos para otimizá-los. A etapa de determinação das propriedades farmacológicas e toxicocinéticas (absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade - ADMET) pode levar, com todos os resultados sendo positivos, mais 1 a 2 anos. A extrapolação dos modelos animais e as avaliações de segurança e eficácia em ensaios clínicos podem levar em média mais 5 anos. Após essas etapas, são necessários entre 1 e 2 anos para obter aprovação regulatória e efetuar o lançamento no mercado, totalizando entre 11 e 16 anos no desenvolvimento total até lançamento no mercado (LI, 2012). O investimento estimado para o desenvolvimento de um novo medicamento atualmente encontra-se entre 2 e 3 bilhões de dólares distribuídos num período de quase 15 anos. (NOSENGO, 2016).

Uma nova abordagem no desenvolvimento da terapêutica é identificar novas aplicações para medicamentos já aprovados para utilização em populações humanas.

Esta abordagem é nomeada reposicionamento de fármacos e baseia-se na suposição de que reutilizar medicamentos que já passaram por ensaios clínicos minimizará o risco de falha em futuros ensaios clínicos em estágio final e, assim, levará a aprovações mais rápidas de medicamentos (LI, 2012; VOGRINC, 2017).

De maneira geral é possível classificar o reposicionamento de drogas em seis rotas principais. 1) Medicamentos reposicionados que foram identificados acidentalmente como eficazes em outras doenças, durante testes clínicos. 2) Fármacos que apresentaram também uma nova atividade em outra doença. 3) Medicamentos aprovados que podem mostrar potencial para inibição de um determinado alvo que pode ser importante em outra patologia. 4) O reposicionamento também se torna possível quando uma nova função é revelada para uma proteína alvo existente e tal proteína é encontrada como um alvo importante em outra doença. 5) Em níveis metabólicos, diferentes doenças também podem compartilhar uma rota comum e, portanto, a mesma substância pode atuar nas duas patologias. 6) O reposicionamento está relacionado aos efeitos colaterais observados em ensaios clínicos. (LI, 2012; VOGRINC, 2017).

Com o reposicionamento se torna necessário apenas refazer as últimas etapas dos testes clínicos vistos que todos os seus parâmetros de segurança e toxicidade já foram elucidados nos primeiros ensaios antes de sua comercialização. Estima-se que o trabalho com reposicionamento custaria cerca de US\$ 300 milhões e teria tempo de duração de aproximadamente 6 anos (NOSENGO, 2016). O reposicionamento é uma estratégia atraente na busca por novas alternativas terapêuticas visto que mesmo depois de longos e rigorosos estudos (EMMERT-STREIB, 2013) apenas cerca de 10% geram resultados que são aprovados por agências regulatórias. (WANG, 2013; SILVA, 2015)

Quanto às novas alternativas terapêuticas para o tratamento da tuberculose, um exemplo de reposicionamento é o uso das fluorquinolonas, utilizadas com muito sucesso como antibióticos potentes, de amplo espectro. Seu mecanismo de ação é através da inibição das enzimas topoisomerase II e IV, causando a interrupção da replicação do DNA. Alguns estudos com moxifloxacino e gatifloxacino, têm demonstrado propriedades bactericidas contra *M. tuberculosis in vitro* e *in vivo* e, atualmente, fazem parte da segunda linha para a TB (MAITRA, 2015; SILVA, 2015).

Uma alternativa de tratamento da tuberculose que não pertence à classe dos antimicrobianos e tem sido estudada como possibilidade terapêutica é a tioridazina, um antipsicótico de primeira geração da classe das fenotiazinas, antigo no mercado, que tem mostrado atividade *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* contra o *M. tuberculosis* e já foi utilizada com sucesso em um número limitado de doentes com formas graves de resistência a fármacos, com resultados positivos (MAITRA, 2015; SILVA, 2015). As fenotiazinas são conhecidas por promoverem inibição de ligações cálcio-cálcio dependentes em células eucarióticas, entre elas os macrófagos que fagocitam bactérias cuja sinalização é mediada por cálcio. Estudos *in vivo* com camundongos infectados com *M. tuberculosis* obtiveram cura a partir da inibição da bomba de efluxo de potássio e cálcio, isso se deu devido a necessidade de acidificação do fagolisossomo através do potássio para subsequente degradação da micobactéria. (AMARAL, 2012).

Nos últimos anos houve um aumento de abordagens computacionais auxiliares ao processo de reposicionamento, tanto na produção científica quanto na própria indústria farmacêutica. A formação de uma linguagem translacional a fim de permitir uma interlocução entre as bases de dados para a busca de novas alternativas de tratamento através do reposicionamento de fármacos tem tido como ferramentas fundamentais a bioinformática e a quimioinformática (LOGING et al 2011; ANDRONIS et al 2011; SILVA, 2015).

A ligação de um medicamento a mais de um alvo farmacológico é um aspecto importante do reposicionamento de fármacos. Existem diversas formas de se avaliar a promiscuidade da molécula em relação a diferentes alvos. O reposicionamento de fármacos alvo-direcionados depende de técnicas de Química computacional como a docagem (*docking*) molecular, dinâmica molecular e modelagem QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), que são capazes de detectar efeitos off-target de compostos e fármacos já existentes e comercializados (LIU et al, 2013).

A abordagem de reposicionamento de fármacos com ferramentas computacionais, por mais que permita uma rápida triagem dos candidatos, ainda não possui um padrão-ouro para realizar a validação das predições *in silico* (VOGRINC, 2017).

### 1.3. Virtual Screening

O *virtual Screening* (VS) é uma técnica computacional na qual se realiza uma triagem, como já sugere o nome, dentro de uma grande biblioteca de compostos. A busca pode ser feita através de duas principais abordagens: 1 – “*structure-based VS*” – tem como intenção avaliar quais substâncias terão a capacidade de interagir com uma estrutura específica, normalmente uma enzima ou um receptor, ou 2 – “*ligand-based VS*” - busca moléculas que sejam similares aos ligantes farmacologicamente ativos conhecidos em termos de estrutura, funções químicas, distribuição de cargas, tamanho molecular e outras características físico-químicas relevantes. O *Virtual Screening* possui uma abordagem sequencial que gera um fluxo de trabalho podendo incorporar sequencialmente diferentes métodos que servirão como filtro para o descarte de compostos indesejáveis, permitindo o aproveitamento dos pontos fortes e evitando limitações de metodologias individuais (SCIOR, 2012; KUMAR, 2015; GIMENO, 2019).

Compostos triados pelo VS são geralmente denominados “*hits*”, referindo-se a moléculas com maior probabilidade de efeito biológico, mas que ainda precisam ser testadas experimentalmente para confirmar essa atividade (GIMENO, 2019). Ao contrário dos métodos experimentais, o VS por um lado é rápido e econômico, mas por outro lado, tem relativamente baixa precisão em relação às previsões e fácil acúmulo de erros (CHEN, 2018).

Existem vantagens e desvantagens no uso do VS. Maia e colaboradores (2020) elaboraram sobre esse tema (Quadro 2) em publicação recente, elucidando os principais pontos a serem observados em um VS.

## Quadro 2 - Vantagens e Desvantagens do Virtual Screening

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"><li>• O Virtual Screening permite a análise de milhares de compostos de forma computacional em um período curto, o que minimiza o tempo total e o custo no desenvolvimento de um fármaco.</li><li>• É possível testar ligantes de interesse antes mesmo de sua primeira síntese, permitindo que uma molécula seja analisada antes de "existir". Torna possível sua eliminação como candidata antes mesmo de sua síntese.</li><li>• Existem diversas ferramentas gratuitas e comerciais disponíveis para ajudar no VS</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A funcionalidade das ferramentas de VS podem variar em alguns casos específicos. Assim, o resultado pode ser diferente, dependendo da ferramenta utilizada.</li><li>• Definir os parâmetros das interações de ligação ligante-receptor é uma tarefa complexa. Isso torna desafiadora a previsão da posição de ligação correta dos compostos.</li><li>• Existe a possibilidade de falsos positivos e falsos negativos; assim, pode descartar ligantes promissores ou indicar um composto como um ligante ativo que se provará inativo em um estágio subsequente de desenvolvimento.</li></ul>

Fonte: Maia et al (2020).

Mesmo apresentando algumas desvantagens o VS tem tido uma ampla aplicação no processo de desenvolvimento de fármacos nos últimos anos, indicando principalmente suas vantagens em relação ao tempo reduzido e ao custo total do processo, sendo assim uma ferramenta muito promissora (MAIA et al, 2020).

### 1.3.1. Bases de dados

Para realizar o Virtual Screening é indispensável que se tenha acesso à uma estrutura tridimensional da proteína que servirá como alvo dos ligantes que serão testados (CAVASOTTO, 2011, MAIA et al, 2020). Várias bases de dados foram desenvolvidas na finalidade de armazenar estruturas 3D de moléculas (MAIA et al, 2020). Entre as bases de dados gratuitas, temos algumas bastante usadas no cenário nacional e internacional listadas no Quadro 3.

### Quadro 3 – Bases de dados

<b>Bases Gratuitas</b>		
<b>Protein Data Bank (PDB)</b>	<a href="https://www.rcsb.org/">https://www.rcsb.org/</a>	BERMAN et al, 2013
<b>PubChem</b>	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	KIM et al, 2016
<b>ChEMBL</b>	<a href="https://www.ebi.ac.uk/chembl/">https://www.ebi.ac.uk/chembl/</a>	BENTO et al, 2014
<b>ChemSpider</b>	<a href="http://www.chemspider.com/">http://www.chemspider.com/</a>	PENCE e WILLIAMS, 2010
<b>Zinc</b>	<a href="https://zinc.docking.org/">https://zinc.docking.org/</a>	STERLING e IRWIN, 2015
<b>Brazilian Malaria Molecular Targets (BraMMT)</b>	-	NUNES ET AL, 2019
<b>Drugbank</b>	<a href="https://www.drugbank.ca/">https://www.drugbank.ca/</a>	WISHART et al, 2018
<b>Our Own Molecular Targets (OOMT)</b>	-	CARREGAL et al., 2013.
<b>Integrity</b>	<a href="https://integrity.clarivate.com/">https://integrity.clarivate.com/</a>	CLARIVATE, 2020
<b>Base paga</b>		
<b>MDL Drug Data Report</b>	<a href="http://www.akosgmbh.eu/accelrys/databases/mddr.htm">http://www.akosgmbh.eu/accelrys/databases/mddr.htm</a>	MAIA et al, 2020

Fonte: Fonte: Maia et al (2020).

Cada uma dessas bases de dados apresenta peculiaridades intrínsecas, como demonstrado a seguir:

- **Protein Data Bank (PDB)** (BERMAN et al, 2013): Este banco de dados conta com estruturas tridimensionais de proteínas, ácidos nucleicos e moléculas complexas, depositadas desde a década de 70. A organização que gere o PDB disponibiliza os arquivos publicamente para a comunidade global. É uma das bases de dados mais amplamente utilizadas da academia e com o desenvolvimento das tecnologias para obtenção das estruturas cristalográficas

teve um grande crescimento nos últimos anos, aumentando de 48.169 para 147.604 entradas entre 2008 e 2018.

- **PubChem** (KIM et al, 2016): Promove uma coleção de informações advindas de bancos de dados menores e mais específicos e possui uma biblioteca de mais de 97 milhões de compostos.
- **ChEMBL** (BENTO et al, 2014): É uma base de dados de moléculas bioativas com propriedades farmacológicas mantido pelo Instituto Europeu de Bioinformática (EBI) do Laboratório Europeu de Biologia Molecular (EMBL), contando com 2,3 milhões de compostos e 15,2 milhões de atividades biológicas conhecidas.
- **Zinc** (STERLING e IRWIN, 2015): É uma base de dados gratuita que conta com compostos disponíveis comercialmente para VS. Possui mais de 230 milhões de compostos cadastrados no formato 3D. Sua manutenção é feita pelos Laboratórios Irwin e Shoichet do Departamento de Química Farmacêutica da Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF).
- **NatProDB** (PAIXÃO e PITA, 2016): É uma base de dados brasileira, disponibilizada pela Universidade Estadual de Feira de Santana e armazena estruturas 3D oriundas do bioma semiárido.
- **Our Own Molecular Target (OOMT)** (CARREGAL et al, 2013): Criado por um grupo de pesquisadores da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), consta de alvos moleculares especiais porque tem o ensaio biológico para todos os seus alvos moleculares, e inclui alvos específicos para câncer, dengue e malária.
- **Brazilian Malaria Molecular Targets (BraMMT)** (NUNES et al, 2019): Compreende trinta e cinco alvos moleculares para *Plasmodium falciparum* recuperados do banco de dados do PDB. Este banco de dados permite em experimentos de triagem virtual de alto rendimento *in silico* (vHTS – Virtual High Throughput Screening) contra um pool de alvos moleculares do *P. falciparum*.
- **Drugbank** (WISHART, 2018): Apresenta informações moleculares abrangentes sobre fármacos, seus mecanismos, suas interações e seus alvos. Possui mais de 11.900 entradas de medicamentos.

- **MDL Drug Data Report (MDDR)** (SCI TEGIC ACCELRY'S INC, 2019): Base de dados construída a partir de patentes, publicações e congressos. Tem mais de 260.000 compostos e estima-se um crescimento de 10.000 compostos por ano.
- **ChemSpider** (PENNY, 2010): Consta com substâncias pertencentes à Royal Society of Chemistry e estruturas químicas provenientes de mais de 250 fontes de dados.
- **Clarivate Analytics Integrity®** agrupa dados químicos, biológicos e farmacológicos de mais de 535.000 compostos com atividade biológica descrita, curados manualmente, formando uma detalhada fonte de informações de forma multidisciplinar (CLARIVATE, 2020).

### 1.3.2. Algoritmos de Virtual Screening

Durante o VS podem ser utilizados alvos proteicos com o objetivo de encontrar ligantes que serão capazes de interagir com boa afinidade a essa estrutura. Esse processo pode ser executado utilizando o acoplamento molecular (*Molecular docking*) que trata um processo computacional onde os ligantes são movidos no espaço 3D do alvo utilizando-se um algoritmo para encontrar a melhor configuração ou posição entre alvo e ligante que maximize uma função de pontuação (*scoring function*) previamente estabelecida. Feito isso é possível classificar a lista de possíveis ligantes de acordo com as pontuações obtidas para dar sequência a uma investigação mais aprofundada. (MAIA et al, 2020).

Existem diversos algoritmos que são utilizados para a determinação da interação entre ligante e alvo, cada um com uma característica própria (Maia et al 2020) Em sua revisão sobre a técnica de VS Maia et al (2020) lista os principais algoritmos utilizados listados no Quadro 4:

Quadro 4 - Algoritmos utilizados para Virtual Screening

<b>Algoritmos baseados em <i>machine learning</i></b>	Redes neurais artificiais ANNs	ASHTAWY E MAHAPATRA, 2018
	Máquinas vetoriais de suporte	SENGUPTA E BANDYOPADHYAY, 2014
	Técnicas bayesianas	ABDO et al, 2010
	Árvore da decisão	HO, 1998
	k-vizinhos mais próximos kNN	PETERSON et al, 2009
	OS SOMs de Kohonen e ANNs de contra propagação	SCHNEIDER et al, 2009
	Métodos de conjunto usando <i>machine learning</i>	KORKMAZ et al, 2015
<b>Algoritmos Evolutivos</b>	Algoritmos genéticos XIA et al, 2017;	XIA et al, 2017
	Evolução diferencial GOLD Surflex FlexX	FRIESNER et al, 2004, VERDONK et al, 2003, SPITZER e JAIN, 2012; HUI-FANG et al, 2010
	Otimização da colônia de formigas	KORB et al, 2009
	Pesquisa tabu	BAXTER et al, 1998
	Otimização do enxame de partículas PSOvina	GOWTHAMAN et al; 2015, NG et al 2015
<b>Pesquisa local</b>	Autodock Vina	TROTT E OLSON, 2009
	SwissDock/EADock	GROSDIDIER et al, 2011
	GlamDock	TIETZE e APOSTOLAKIS, 2007
<b>Pesquisa exaustiva</b>	eHiTS	ZSOLDOS et al, 2007
	Métodos de programação linear Simplex Method	RUIZ-CARMONA et al, 2014
<b>Métodos sistemáticos</b>	FlexX	RAREY et al 1996
	Surflex	SPITZER e JAIN, 2012
	Sybyl-X	CERTARA, 2016
<b>Métodos estatísticos</b>	Monte Carlo	HARRISON, 2010
	Annealing simulado (SA), Hatmal e Taha	DOUCET e PELLETIER, 2007, HATMAL e TAHA, 2017
	Ressarem espaço conformacional (CSA)	SHIN et al 2011
	Baseado em subestruturas Farmacoquímico	TRESADERN et al 2009 CRUZ-MONTEAGUDO et al 2014
<b>Algoritmos baseados em similaridade</b>	Volumes sobrepostos	LEACH et al 2010
	Campos de interação molecular (MIFs)	WILLETT, 2006
	Abordagem híbrida	MORRIS et al 2009; HAGA et al 2016

No presente trabalho utilizamos o algoritmo genético fornecido pela empresa Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), incluído no software GOLD.

### 1.3.3. Genetic Optimisation for Ligand Docking – GOLD

O software GOLD inclui um algoritmo genético para realizar o acoplamento (*docking*) de ligantes flexíveis em sítios de ligação de proteínas de interesse. É uma ferramenta que passou por diversos testes e tem se mostrado promissora com ótimos resultados para previsão de pose de interação do ligante e para o Virtual Screening. Ele usa a interface gráfica do programa Hermes e é distribuído como parte do ambiente CSD-Discovery da CCDC. A função do Hermes é auxiliar a construção das informações de entrada para a realização do *docking* com o GOLD e permitir a visualização de resultados de encaixe do ligante no alvo e o cálculo dos descritores. (CCDC, 2019)

O Algoritmo genético utiliza-se de população de indivíduos onde cada indivíduo representa uma possível solução para o problema a ser resolvido no caso do *docking* entre ligante-proteína a posição do ligante é o problema em questão. Portanto, a conformação de um ligante é representada por um cromossomo constituído por genes de valor real que representam os graus de liberdade translacional, orientação e conformacional do ligante. Os indivíduos são avaliados por uma função de aptidão, ou seja, a energia total de interação entre a proteína e a molécula do ligante e a energia do ligante intramolecular. Os indivíduos da população são selecionados para reprodução de acordo com sua aptidão e passam por operadores de mutação e reprodução cruzada para gerar novos indivíduos (MAGALHÃES, 2004). Esse algoritmo permite alterações na posição, orientação e conformação de um ligante para que haja encaixe em um ou mais estados de baixa energia do sítio alvo pré-estabelecido (CCDC, 2020).

O GOLD conta com uma variedade de funções de pontuação (GOLDScore, ChemScore, ASP e ChemPLP). Todas essas funções já foram bastante exploradas, e o ChemPLP foi o que apresentou melhores taxas médias de sucesso para os

experimentos de previsão de pose do ligante e VS utilizando diversos conjuntos de testes de validação. Isso levou o ChemPLP a ser considerado a pontuação padrão ouro para o software GOLD (CCDC, 2019).

As demais funções presentes no GOLD são também confiáveis. Contudo, para casos específicos é possível que uma das funções possa dar uma boa previsão e a outra não. Portanto, ao selecionar muitos compostos para realizar o VS, repetir poses de acoplamento com funções alternativas de pontuação e considerar os melhores resultados de cada um pode ter um impacto favorável na ordem geral de ligantes (CCDC,2019).

#### 1.3.4. Piecewise Linear Potential – PLP e ChemPLP

O ChemPLP (Piecewise Linear Potential) é uma função de pontuação empírica otimizada para a previsão de pose. Usa em seus termos as ligações de hidrogênio e numerosos potenciais para modelar interações de van der Waals e potenciais de repulsão. O potencial linear das partes é usado para modelar a complementaridade estérica entre a proteína e o ligante. A função é para acoplamento covalente, considerando cadeias laterais flexíveis e moléculas de água explícitas na proteína. (KORB,2009; CCDC,2019).

$$fitness_{PLP} = -(w_{PLP} \cdot f_{PLP} + W_{lig-clash} \cdot f_{lig-clash} + w_{lig-tors} \cdot f_{lig-tors} + f_{chem-cov} + w_{prot-fchem-prot} \cdot f_{chem-prot} + w_{cons-fcons}) \quad (1)$$

$$fitness_{ChemPLP} = fitness_{PLP} - (f_{chem-hb} + f_{chem-cho} + f_{chem-met}) \quad (2)$$

O PLP possui a capacidade de modelar tanto a atração quanto a repulsão entre os átomos de da proteína alvo e um ligante de interesse. Todas as proteínas e ligantes são considerados como doadores, aceptores, doadores/aceptores de elétrons ou não-polares (Quadro 5). A função que gera o score PLP é dependente de duas funções por partes diferentes, uma para interações repulsão / atração, a *plp*, e um para puramente interações de repulsão, a *rep* (Quadro 6) (KORB,2009; CCDC,2019).

Quadro 5 - Normas para classificação dos átomos. A classificação é utilizada para realizar uma seleção apropriada dos potenciais de interação de ligante-proteína. Para os grupos nitro, as atribuições de cobrança formal são substituídas e os aceptores são tratados como neutros (KORB, 2009).

<b>Classificação</b>	<b>Regra</b>
<b>Doador</b>	Átomos de <b>nitrogênio</b> com pelo menos um hidrogênio ligado e nenhum par solitário acessível
<b>Aceptor</b>	Átomos de <b>oxigênio</b> ou <b>nitrogênio</b> sem hidrogênios ligados com um ou dois vizinhos de átomo pesado, exceto -O- em grupos éster
<b>Doador/Aceptor</b>	Átomos de <b>oxigênio</b> e <b>nitrogênio</b> que podem atuar como ambos (por exemplo, hidroxil, água)
<b>Não Polar</b>	Átomos que <b>não</b> sejam de <b>Hidrogênio</b> e não se enquadrem como Doador ou Aceptor

Quadro 6 - Tipos de interação no PLP (KORB, 2009).

<b>Tipo de átomo do ligante</b>	<b>Tipo de átomo da proteína</b>				
	doador	Aceptor	doador/acceptor	não polar	metal
<b>doador</b>	Repulsão	Lig. H	Lig. H	buried	Repulsão
<b>acceptor</b>	Lig. H	Repulsão	Lig. H	buried	metal
<b>doador /acceptor</b>	Lig. H	Lig. H	Lig. H	buried	metal
<b>não polar</b>	buried	buried	buried	não polar	buried

Para todas as interações, exceto doador-doador, acceptor-acceptor e doador-metal, onde o potencial repulsivo de *rep* é usado, o potencial *plp* é avaliado. Para os casos em que átomos polares (doador, acceptor, doador / acceptor, metais) são indisponibilizados estericamente por átomos não-polares, é usado um potencial diferente do que no caso não polar, chamado “buried”. Essas interações são cruciais para a derivação de parametrizações de alta qualidade com relação à precisão da previsão da posição. (KORB, 2009)

#### 1.4. Docagem Molecular (*Molecular Docking*)

A docagem molecular é uma abordagem importante para diversos segmentos, como o design racional de fármacos ou na modelagem de processos químicos. Essa técnica ajuda os pesquisadores a caracterizar conformações e interações moleculares em termos de energia e afinidades de ligação, dando a possibilidade de pesquisar entre muitos compostos reais ou imaginários. O objetivo farmacológico depende do alvo, proteína ou enzima macromolecular escolhida. Partindo de uma substância conhecida com um mecanismo de ação e atividade biológica conhecido, podemos imaginar outros compostos relacionados como candidatos a fármacos com maior eficácia e menos efeitos adversos. Esse método *in silico* nos ajuda a identificar e selecionar entre grandes bibliotecas de compostos o agente terapêutico mais adequado antes mesmo de iniciar sua síntese química. Ajuda a reduzir o consumo de reagentes químicos, além de cooperar no desenvolvimento mais acelerado de resultados focados nos testes pré-clínicos e clínicos e tempo (STEFANIU, 2019).

De maneira geral, a docagem molecular torna possível prever a afinidade de ligação e a posição da ligação de do fármaco de interesse ao alvo, além de possibilitar a visualização das interações do complexo ligante-receptor com energia livre mínima (KUMAR, 2019).

O conceito de reconhecimento molecular do ligante no sítio ativo da proteína / enzima, é conhecido classicamente como modelo “chave e fechadura”, entretanto, considerando a flexibilidade da proteína e a adaptabilidade recíproca entre o receptor e o ligante, ele foi estendido ao conceito de “mão e luva”. (ŚLEDŹ, 2017) Os estudos de docagem molecular nos fornecem uma visão geral do tipo de interações que ocorrem nos complexos ligantes-proteína ou proteína-proteína e classificam as poses candidatas por sua função de pontuação de afinidade (STEFANIU, 2019).

Através da docagem molecular já foi possível determinar a identificação e o reposicionamento de diversos medicamentos originalmente utilizado no tratamento para doenças específicas para o estresse, incontinência, disfunção erétil, obesidade, psicose, transtorno do déficit de atenção, câncer, síndrome do intestino irritável, cessação do tabagismo, doença cardiovascular, doença de Parkinson (KUMAR, 2019).

#### 1.4.1. Root-Mean-Square Deviation (RMSD)

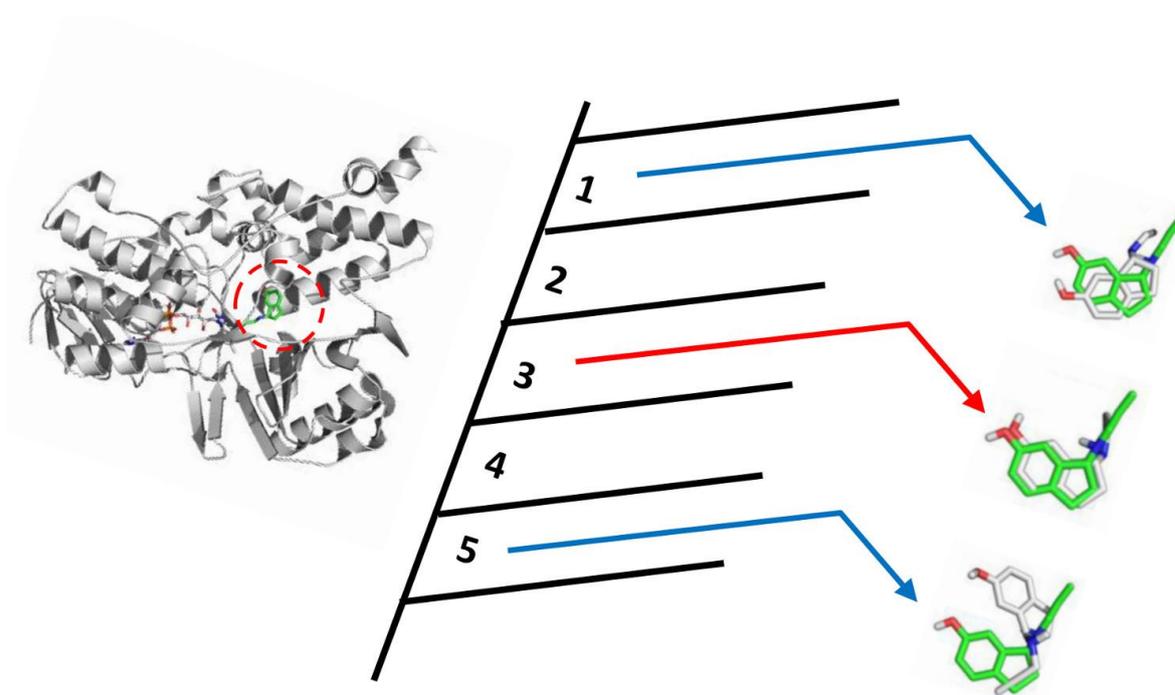
Os programas que realizam docagem buscam reproduzir a conformação gerada entre ligante-receptor em uma estrutura cristalográfica. A precisão da geometria gerada por esses programas é um dos principais pontos que pode se avaliar (JAIN, 2008; MAIA ET AL 2020). Tal avaliação é feita através do desvio do valor quadrático médio das coordenadas de corpos rígidos de duas estruturas. Esse desvio permite a quantificação das diferenças entre as estruturas que podem ter a mesma ou diferentes sequências de aminoácidos (SARGSYAN, 2017; MAIA 2020). Seu principal uso é avaliar a qualidade do processo de docagem executado por um programa (DING, 2016; MAIA 2020) e é calculado a partir da equação 3 (SARGSYAN, 2017; MAIA 2020).

$$RMSD(A, B) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n d_{Eu}^2 \quad (3)$$

Neste caso  $d$  representa a distância entre o átomo  $i$  nas duas estruturas e  $N$  é o número total de átomos equivalentes.

A partir do RMSD, é possível avaliar se a conformação gerada computacionalmente é confiável (similar à conformação cristalográfica), assim como suas respectivas interações intramoleculares. A verificação da capacidade de um determinado programa pode realizar essa tarefa é feita a partir de um processo de redocagem dos complexos ligantes-alvo (ligantes originais da estrutura cristalográfica docados na proteína utilizando-se o algoritmo proposto para o VS). Após a redocagem, a sobreposição do ligante cristalográfico com a conformação do ligante obtido pelo software é realizada (Figura 13). Em seguida, o cálculo do RMSD é usado para verificar a distância média entre os átomos correspondentes (MAIA ET AL 2020).

Figura 12 – Sobreposição das poses de ligação e cálculo do RMSD (Ramirez e Caballero, 2018).



O RMSD fornece o parâmetro para análise do algoritmo utilizado, e considera-se que quando se obtêm valores menores de 2,0 Å o desvio é aceitável (JAIN, 2008; MEIER ET AL 2010; GOWTHAMAN ET AL 2015; MAIA 2020).

A tuberculose é uma doença antiga e complexa. Atualmente, existem diversos esquemas terapêuticos de acordo com o quadro clínico. Ainda existem casos onde o tratamento não apresenta eficácia de 100%, e resistência é um quadro comum, o que torna necessário um maior número de estratégias terapêuticas eficazes. Visto que o uso das tecnologias *in silico* tem se tornado uma ferramenta muito eficaz e rápida na triagem de grandes bancos de ligantes este trabalho tem como objetivo utilizar de técnicas *in silico* como o *Virtual Screening* e a Docagem molecular para buscar fármacos que já estejam no mercado, que possam ser reposicionados para o tratamento da tuberculose.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo Geral

Avaliar, por metodologia *in silico*, a possibilidade de reposicionamento de fármacos comerciais para a terapêutica da tuberculose.

### 2.2. Objetivos específicos

Criar banco de ligantes composto por fármacos já aprovados para comercialização;

Identificar alvos proteicos viáveis e já utilizados do *Mycobacterium sp* (homólogos ao *Mycobacterium tuberculosis*) para estudos computacionais;

Definir os principais fármacos com potencial para reposicionamento;

Sugerir mecanismo de interação dos fármacos com os alvos selecionados.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. Criação do Banco de ligantes

A intenção do presente trabalho era buscar moléculas já disponíveis no mercado farmacêutico para fins de reposicionamento. Para seleção dos ligantes que compuseram os testes realizados foi utilizada a base de dados Integrity (Clarivate Analytics), que além de conter todas as moléculas utilizadas em medicamentos (além de muitas outras), possui a funcionalidade de busca por fase de desenvolvimento clínico. Dentro da plataforma (<https://integrity.clarivate.com/>), a partir da aba “Drugs and Biologics”, foram utilizados os critérios de Peso Molecular (0 a 1000 KDa - para focar em moléculas pequenas e evitar anticorpos e outros fármacos proteicos que são de difícil manipulação para um VS). e Maior Fase de Desenvolvimento (Lançado e Registrado – para trabalhar somente com moléculas que, pelo menos, já passaram pelas fases I, II e III de ensaios clínicos) (Figura 12). A listagem final, sem duplicatas, foi exportada em planilha Excel.

Figura 12- critérios utilizados para a seleção dos ligantes na base de dados Integrity.

The screenshot shows the Integrity 'Advanced Search' interface. The top navigation bar includes 'Integrity A Cortellis solution' and 'Drugs & Biologics'. The main search area is titled 'Advanced Search' and includes a 'Quick Search' bar. The search criteria are defined in the 'Product' section:

Product	Structure Search
<input type="checkbox"/> Lead Compounds <input type="checkbox"/> Under Active Development	
Molecular Weight	0 to 1000
Highest Phase	"Launched" or "Registered"
Optional Value	

The 'Reference' section includes:

Reference	Index	AND
Select Value		
Optional Value		
Optional Value		

A base de dados do Integrity não fornece, infelizmente, os arquivos das moléculas em formato .mol, .mol2 ou .sdf de maneira pronta para uso, e por isso a lista de moléculas gerada através da base de dados Integrity foi buscada na base de

dados PubChem, (NCBI/NIH – <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Todos os potenciais ligantes foram então baixados após busca do composto pelo nome genérico em língua inglesa e acessando o melhor resultado exibido na busca. (Figura 13).

Figura 13 - Seleção dos ligantes pelo PubChem

The screenshot displays the PubChem website interface. At the top, the search bar contains the text "Rifampicin". Below the search bar, the results section is titled "COMPOUND BEST MATCH" and lists "Rifampicin" as the primary result. The entry includes a chemical structure icon, the compound name, and various identifiers such as Compound CID (135398735), MF (C43H58N4O12), MW (822.9g/mol), and InChIKey (J200HWHPUNPQRI-WLSZYKJNSA-N). The IUPAC Name is also provided. Below the main result, there are tabs for "Summary", "Similar Structures Search", "Related Records", and "PubMed (MeSH Keyword)". The interface also shows a table of search results with columns for "Compounds (194)", "Substances (347)", "Proteins (1)", and "BioAssays (2,482)". A search filter section is visible on the right side of the results table.

Com auxílio da ferramenta Marvin Sketch versão 19.27 da companhia ChemAxon, os arquivos de todos os possíveis ligantes foram otimizados. Foram utilizados os comandos “Clean in 3D”, para conversão das estruturas 2D em 3D e otimização para o estado de menor energia, e na sequência foi usado o comando “Check Structure” para conferência química da estrutura.

### 3.2. Seleção dos alvos proteicos de *M. tuberculosis*

A seleção dos alvos proteicos foi pensada primariamente com base nas proteínas já conhecidas e bem detalhadas, reconhecidas como sítio de ligação dos fármacos utilizados no esquema terapêutico usual da tuberculose. Por isso, foram buscadas estruturas cristalográficas das enzimas RNA polimerase (alvo da rifampicina), enoil-ACP-redutase (alvo da isoniazida) e MmpL3 (*Mycobacterial membrane protein Large 3*, uma proteína transportadora de lipídeos, possível alvo do etambutol), todos de *Mycobacterium*. Não foram encontrados alvos cristalizados de *Mycobacterium* com a pirazinamida, por isso não haverá mais referência a este fármaco no presente trabalho.

Os critérios de escolha do alvo foram: resolução da estrutura cristalográfica (abaixo de 3 angstroms é o recomendado), e presença de ligante conhecido pela atividade farmacológica contra o *M. tuberculosis* na estrutura cristalizada. Com esses critérios em mente, o banco de dados de proteínas (PDB – <https://www.rcsb.org/>) foi acessado e a busca pelas proteínas cristalizadas foi realizada.

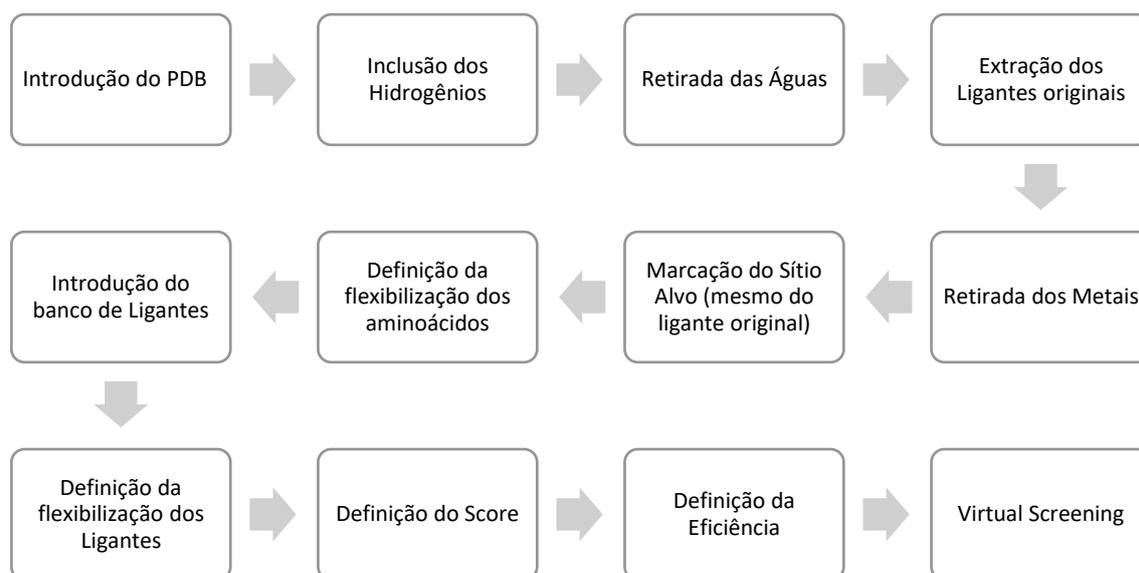
### 3.3. Virtual Screening

As proteínas alvo utilizadas foram obtidas através do Protein Data Bank e foram utilizadas nos processos de Virtual Screening e Docking utilizando o software GOLD 5.7.0 (Cambridge Crystallographic Data Center). A função de scoring definida foi o CHEMPLP.

Iniciando pela introdução do PDB no ambiente virtual e inicia-se o preparo da proteína pela inclusão dos hidrogênios visto que estes não são representados na forma cristalográfica (Figura 14). Após a inclusão dos hidrogênios foram retiradas todas as águas presentes na estrutura, do ligante com o qual a proteína foi cristalizada e de qualquer átomo metálico que estivesse presente na estrutura. Em seguida marcamos o sítio ativo onde o ligante testado irá se posicionar, utilizando como referência a localização do ligante cristalizado e para finalizar o preparo da proteína

se fez a definição da flexibilização dos aminoácidos. Após a proteína estar preparada inserimos todo o banco de ligantes, definimos sua flexibilização, o score a ser avaliado e a eficiência para então dar partida ao VS.

Figura 14 - Fluxograma dos passos para o Virtual Screening



Cada um dos alvos obtidos através da metodologia descrita no item 3.2 (PDB's 6CCV, 4TRO, 6AJG) foram tratados dentro dessa metodologia. O alvo 6AJG não possuía em sua estrutura cristalográfica moléculas de água ou átomos de metais, não sendo necessário portanto nenhuma alteração. O local de docagem foi determinado obedecendo o centro do ligante original, com um raio de 10 angstroms a partir desse centro. Para fins do VS, a flexibilização dos ligantes foi a padrão do programa, e os resíduos dos aminoácidos dos alvos foram mantidos rígidos. Adotamos o score CHEMPLP para avaliação e mantivemos a eficiência de análise em 100%, considerando que nossa biblioteca de ligantes não resultou tão grande.

### 3.4. Docagem molecular

Após a análise dos scores CHEMPLP do VS, foram separados os melhores potenciais ligantes através de uma análise comparativa. Foram separados os fármacos em ordem decrescente de acordo com o CHEMPLP obtido, e foi escolhido o quinto superior (Cut off 20%), para cada alvo. Foi construída uma planilha elencando todos os ligantes escolhidos para cada proteína, e foram então separados os 5 melhores resultados do CHEMPLP para cada alvo (eventualmente a mesma molécula poderia ser considerada boa ligante para mais de uma proteína). Foram inseridos também os 5 primeiros colocados “exclusivos” (ligantes que tiveram afinidade exclusiva por uma determinada proteína), buscando maior seletividade. Cada um dos pretensos ligantes filtrados foram então redocados individualmente, alterando a flexibilidade dos resíduos de aminoácido dos alvos e do próprio ligante. A eficiência de análise foi ampliada para 200%.

### 3.5. Validação

Para a validação, utilizamos a técnica da redocagem do ligante original cristalizado, para verificar a eficiência do algoritmo em encontrar a pose ideal nas mesmas condições da análise dos pretensos ligantes. A avaliação do processo se deu pela aferição do RMSD (*Root Mean Square Deviation*) entre o ligante na posição original e na posição docada pelo algoritmo do sistema.

### 3.6. Construção dos diagramas 2D para visualização das interações entre ligante e proteína.

Após a realização da docagem, utilizando o software GOLD 5.7.0 (Cambridge Crystallographic Data Center), a posição de melhor pontuação foi salva separadamente em um arquivo .pdb. Este arquivo foi inicializado com o programa LigPlot+ (LASKOWSKI, 2011) que gerou o diagrama automaticamente.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Banco de ligantes

A busca na base de dados Clarivate Integrity resultou em uma lista de 1942 medicamentos que constavam nos seus registros como lançados e/ou registrados. Após triagem manual (retirada de entradas duplicadas, sais e isômeros) foram elencadas 1813 moléculas distintas. A lista completa pode ser visualizada no Apêndice 1.

### 4.2. Seleção dos alvos proteicos

Foram selecionados três alvos de interesse que obedeceram aos critérios pré-estabelecidos (Quadro 7). A RNA polimerase (PDB: 6CCV) (PEEK, 2018) (Figura 17) de *Mycobacterium smegmatis*, que já foi demonstrada como sendo homóloga à mesma proteína de *M. tuberculosis* (BHAT et al, 2006). A Enoil-ACP redutase (PDB:4TRO) (CHOLLET, 2015) (Figura 15) de *Mycobacterium tuberculosis*, e o Transportador de Ácido Micólico MmpL3 (PDB: 6AJG) (Figura 19), de *M. smegmatis*, que também possui homologia com sua correlata de *M. tuberculosis*, assim como de outras micobactérias, já que essa MMPL é altamente conservada no gênero (ZHANG, 2019).

Quadro 7- Propriedades das proteínas alvo selecionadas

<b>Proteína</b>	<b>PDB</b>	<b>Resolução</b>	<b>Ligante Cristalizado</b>	<b>Microrganismo</b>
<b>RNA polimerase</b>	6CCV	3.05 Å	Rifampicina	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<b>Enoil-ACP redutase</b>	4TRO	1.40 Å	Aduto de Isoniazida e NAD	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>Transportador de ácido micólico MmpL3</b>	6AJG	2.60 Å	SQ-109 (fármaco em fase 2,3 de desenvolvimento clínico)	<i>Mycobacterium smegmatis</i>

É comum a utilização de proteínas homólogas de *Mycobacterium smegmatis* pelo fato de abarcarem muitas vezes alta semelhança / preservação, além de ser muito mais simples a obtenção de quantidades maiores de cultura para extração da proteína de interesse, necessário para a sua cristalografia. O *M. tuberculosis* cresce lentamente em cultura, apresentando um tempo de divisão entre 18 e 24h, enquanto o *M. smegmatis* apresenta taxa de crescimento mais acelerada, com tempo de divisão entre 2 e 6h. Outra vantagem é a menor patogenicidade do *M. smegmatis* frente ao *M. tuberculosis* (STEPHAN et al., 2005).

Figura 15: Interação da Rifampicina com a RNA Polimerase (PEEK, 2018)

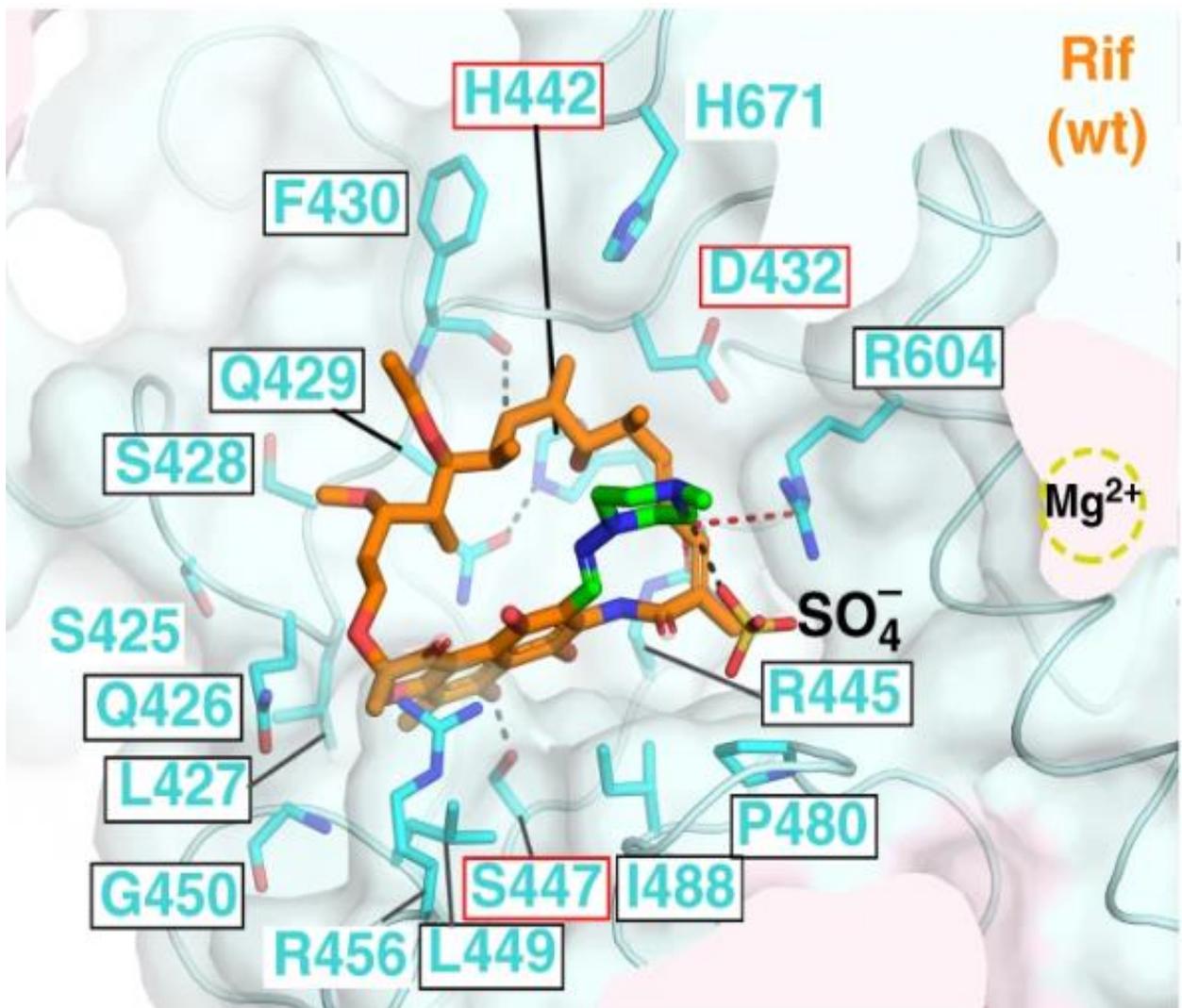


Figura 16: Estrutura do local ativo de InhA em complexo com NADH (CHOLLET, 2015)

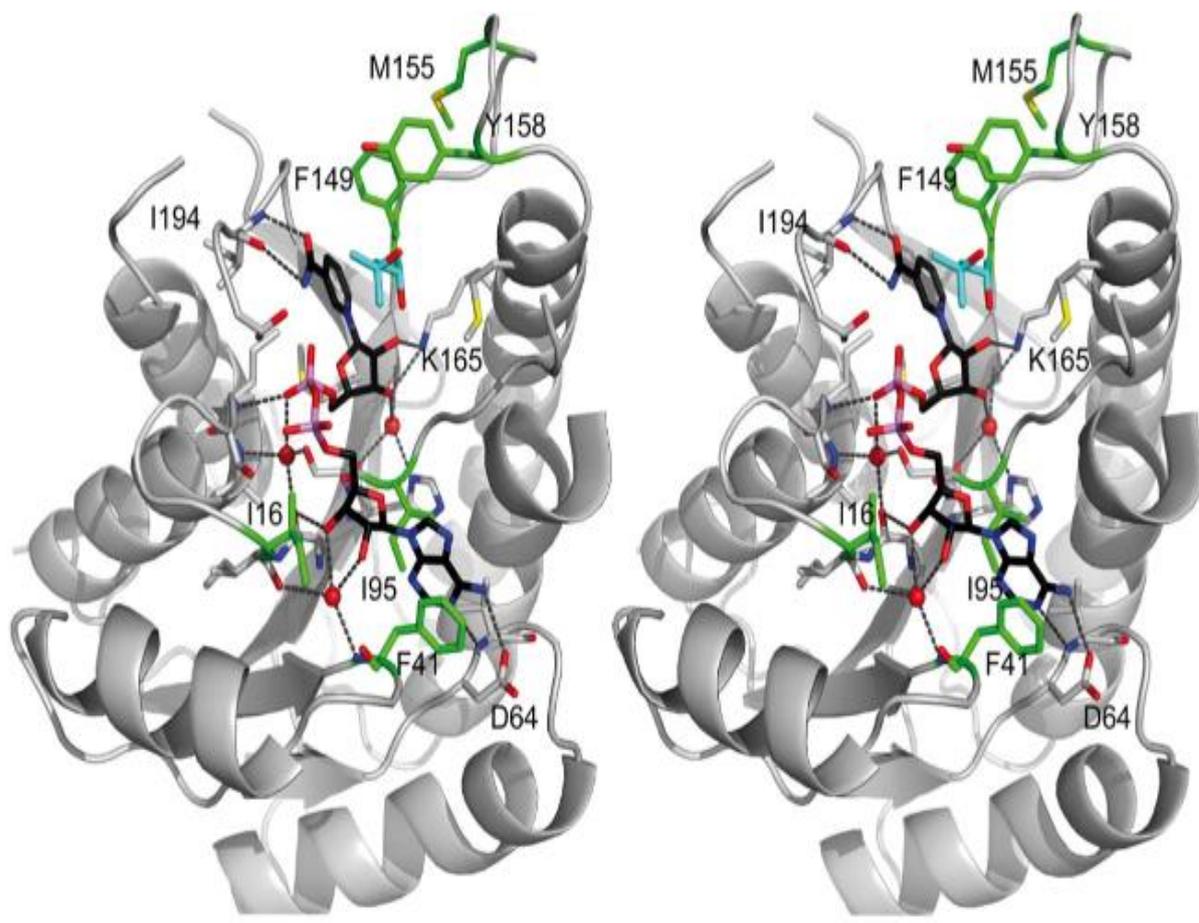
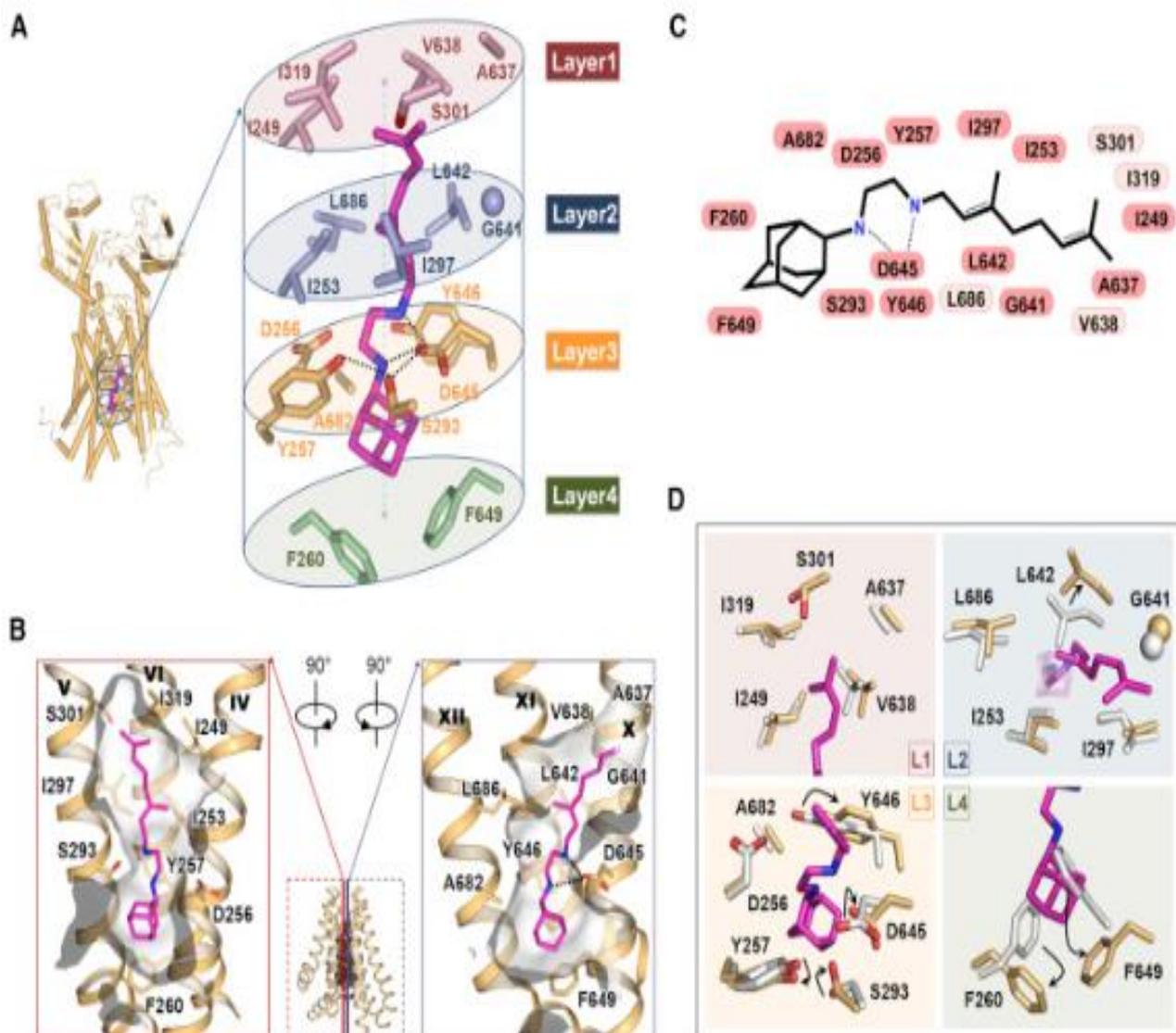


Figura 17 : Bolso de ligação do inibidor MmpL3 para SQ109 (ZHANG, 2019)



Legenda: (A) As quatro camadas de resíduos circundam SQ109 como um cilindro. As interações polares são representadas por linhas tracejadas. (B) O bolsão SQ109 mostrado na seção transversal entre TMN e TMC. Hélices e resíduos responsáveis pela formação de bolsões são mostrados como desenhos e representações em bastão, exceto que Gly é mostrado apenas como uma esfera. (C) Diagrama esquemático das interações MmpL3-SQ109. Os resíduos completamente conservados estão no salmão; os resíduos onde há variação de sequência são apresentados em tom mais claro. (D) Mudanças conformacionais após a ligação de SQ109. Cinza e dourado representam as estruturas não ligadas e ligadas, respectivamente. As setas indicam as principais mudanças.

### 4.3. Virtual Screening

Após a realização do VS dos potenciais 1813 ligantes para as três proteínas de interesse, os resultados foram tabulados e classificados em ordem decrescente de acordo com a pontuação obtida pelo algoritmo CHEMPLP. Destacou-se o fármaco Coenzima Q10 (ubiquinona, ubidecarenona), que apresentou o maior score para dois alvos, a RNA polimerase e a Enoil ACP redutase.

Como descrito anteriormente, os melhores resultados obtidos no VS seriam melhor analisados para verificação de exclusividade e promiscuidade. Foi utilizado um critério arbitrário de 20% dos melhores resultados (score CHEMPLP) para cada proteína. Quando foram verificados os valores obtidos, entretanto, observou-se que a Coenzima Q10 (primeira colocada) destacou-se muito do segundo colocado para as enzimas RNA polimerase e Enoil ACP redutase. Desta forma, para ampliar o escopo de análise e evitar que os resultados fossem balizados por um eventual outlier ou mesmo um falso positivo, utilizou-se o valor do CHEMPLP do segundo colocado para elencar os Cut off 20% potenciais ligantes para os alvos 6CCV e 4TRO.. Foram analisados, portanto, 74 potenciais ligantes para a RNA polimerase, 31 para a Enoil ACP Redutase e 89 ligantes de interesse para o Transportador de Ácido Micólico MmpL3, elencados nas Tabelas 1 a 3 :

Tabela 1 - Resultados do Virtual Screening com a proteína RNAPol (PDB: 6CCV)

#	Composto	CHEMPLP	#	Composto	CHEMPLP
1	Coenzima q10	102,71	38	Tocofersolan	78,66
2	Venetoclax	93,18	39	Alatrofloxacina	78,64
3	Tocoretinato	91,82	40	Irinotecano	78,43
4	Deferoxamina	91,62	41	Zafirlukast	78,12
5	Daclatasvir	90,95	42	Entrectinib	77,77
6	Elbasvir	89,9	43	Glimepirida	77,77
7	Gadofosveset	88,94	44	Doxorrubicina	77,41
8	Cobicistat	88,6	45	Digoxina	77,11
9	Nalbuphine	87,62	46	Naloxegol	76,98
10	Carbetocina	85,89	47	Rokitamicina	76,86
11	Latanoprosteno	85,4	48	Eluxadoline	76,77
12	Fenilbutirato de glicerol	85,04	49	Astaxantina	76,56
13	Lomitapida	84,45	50	Gliquidona	76,43
14	Dipiridamol	83,66	51	Mupirocina	76,25
15	Temoporfina	82,19	52	Telmisartan	76,23
16	Cangrelor	81,92	53	Fulvestrant	76,08
17	Posaconazol	81,7	54	Allisartan	76,02
18	Telitromicina	81,68	55	Selanc	75,91
19	Valrubicina	81,66	56	Carfilzomib	75,9
20	Isoglicirrizinato	81,59	57	Cefozopran	75,88
21	Mitoquinona	81,5	58	Mitoxantrona	75,74
22	Itraconazol	81,39	59	Ceftaroline	75,66
23	Palmitato de colfosceril	81,26	60	Neratinib	75,63
24	Semax	81,13	61	Ritonavir	75,49
25	Montelucaste	81,1	62	Hematoporfirina	75,4
26	Tirilazad	80,36	63	Danoprevir	75,35
27	Indocianina verde	80,12	64	Pirarubicina	75,33
28	Hialuronato	80,06	65	Landiolol	75,32
29	Licopeno	79,8	66	Franidipina	75,26
30	Lifitegrast	79,69	67	Nelfinavir	75,09
31	Saquinavir	79,6	68	Lomerizina	75,05
32	Acarbose	79,42	69	Pirotinib	74,9
33	Pralmorelin	79,19	70	Cefoperazona	74,77
34	Nilotinib	78,91	71	Conivaptan	74,73
35	Radotinib	78,82	72	Lercanidipina	74,57
36	Azelnidipina	78,74	73	Quizartinib	74,54

Tabela 2 - Resultados do Virtual Screening para Enoil-ACP reductase (PDB: 4TRO)

#	Composto	CHEMPLP	#	Composto	CHEMPLP
1	Coenzima q10	147,82	16	Octenidina	107,38
2	Cobicistat	125,99	17	Tocoretinato	106,8
3	Fenilbutirato de glicerol	118,69	18	Itraconazol	105,44
4	Visomitina	115,34	19	Lercanidipina	105,35
5	Carfilzomib	112,94	20	Saquinavir	105,1
6	Venetoclax	112,83	21	Selanc	105,09
7	Isavuconazonium	111,67	22	Posaconazol	104,88
8	Semax	111,35	23	Revefenacina	104,87
9	Indocianina verde	109,91	24	Indinavir	103,72
10	Pralmorelin	109,57	25	Vilazodone	103,07
11	Vibegron	109,41	26	Montelucaste	102,55
12	Netarsudil	109,05	27	Ritonavir	101,4
13	Elbasvir	108,79	28	Orlistat	101,26
14	Palmitato de colfosceril	107,62	29	Tocoferol	101,19
15	Cabozantinib	107,61	30	Latanoprost	100,9
			31	Tafluprost	100,85

Tabela 3 - Resultado do Virtual Screening para a proteína transportadora de ácido micólico mmp13 (PDB: 6AJG)

#	Composto	CHEMPLP	#	Composto	CHEMPLP	#	Composto	CHEMPLP
1	Filoquinona	120,42	31	Mebeverina	104,16	61	Canagliflozina	99,3
2	Silodosin	117,71	32	Florbetabeno	104,1	62	Delapril	99,02
3	Nefazodona	116,71	33	Hexoprenalina	103,75	63	Paliperidona	98,92
4	Amtolmetina guacil	115,69	34	Fenticonazol	102,81	64	Sitagliptina	98,91
5	Benzetônio	115,06	35	Bilastina	102,8	65	lloperidona	98,84
6	Menaquinon a-4	114,9	36	Pimozide	102,77	66	Darifenacina	98,35
7	Latanoprost	114,59	37	Perospirona	102,76	67	Verapamil	98,19

Tabela 3 - Resultado do Virtual Screening para a proteína transportadora de ácido micólico mmp13 (PDB: 6AJG) – Continuação.

<b>8</b>	Octenidina	113,37	<b>38</b>	Mirabegron	102,72	<b>68</b>	Revefenacina	98,15
<b>9</b>	Saroglitazar	113,22	<b>39</b>	Domperidona	102,6	<b>69</b>	Alprostadil	97,96
<b>10</b>	Salmeterol	112,89	<b>40</b>	Lapatinib	102,52	<b>70</b>	Pipamperona	97,91
<b>11</b>	Dopexamina	112,81	<b>41</b>	Naftopidil	101,66	<b>71</b>	Zofenopril	97,85
<b>12</b>	Otilônio	109,59	<b>42</b>	Tocoferol	101,64	<b>72</b>	Icosapent	97,62
<b>13</b>	Carvedilol	108,95	<b>43</b>	Nebivolol	101,61	<b>73</b>	Isavuconazonio	97,6
<b>14</b>	Cetoconazol	108,85	<b>44</b>	Tirofiban	101,4	<b>74</b>	Darolutamida	97,32
<b>15</b>	Ebastina	108,72	<b>45</b>	Tafluprost	101,39	<b>75</b>	N-acetil-S-farnesil-L-cisteína	97,32
<b>16</b>	Triglicerídeo caprílico	108,65	<b>46</b>	Lofepramina	101,1	<b>76</b>	Benperidol	97,22
<b>17</b>	Acidínio	107,6	<b>47</b>	Ácido iodofiltico	101,08	<b>77</b>	Nifekalant	97,16
<b>18</b>	Lafutidina	106,92	<b>48</b>	Droperidol	101,05	<b>78</b>	Levofolinato	97,03
<b>19</b>	Treprostina	106,36	<b>49</b>	Flibanserin	100,84	<b>79</b>	Olmutinib	97,03
<b>20</b>	Dabigatran	106,09	<b>50</b>	Pralatrexato	100,64	<b>80</b>	Indoramin	96,97
<b>21</b>	Oxatomida	105,97	<b>51</b>	Bevantol	100,58	<b>81</b>	Risperidona	96,89
<b>22</b>	Ziprasidona	105,79	<b>52</b>	Cinacalcet	100,54	<b>82</b>	Cinnarizina	96,86
<b>23</b>	Cetilistat	105,3	<b>53</b>	Sofalcona	100,23	<b>83</b>	Carpipramina	96,78
<b>24</b>	Clorexidina	105,06	<b>54</b>	Visomitina	100,21	<b>84</b>	Fumagillina	96,74
<b>25</b>	Fexofenadina	104,54	<b>55</b>	Ranolazina	99,85	<b>85</b>	Ibutilide	96,63
<b>26</b>	Vilazodone	104,51	<b>56</b>	Panobinostat	99,59	<b>86</b>	Cabozantinib	96,44
<b>27</b>	Vibegron	104,42	<b>57</b>	Moçavaptano	99,46	<b>87</b>	Alvimopan	96,44
<b>28</b>	Teprenona	104,42	<b>58</b>	Tandospirona	99,45	<b>88</b>	Metergolina	96,43
<b>29</b>	Brexpiprazol	104,33	<b>59</b>	Ribociclib	99,44	<b>89</b>	Ceritinib	96,33
<b>30</b>	Evocalcet	104,32	<b>60</b>	Docosanol	99,31			

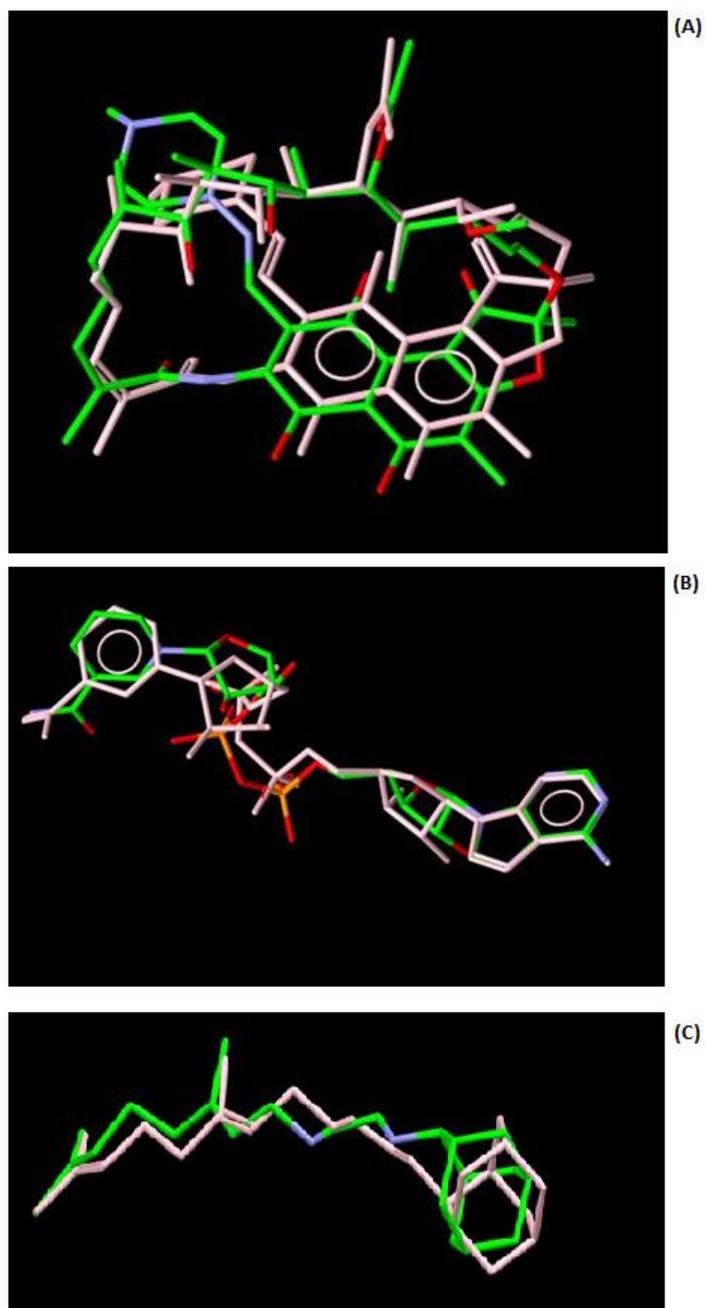
#### 4.4. Validação

A validação foi realizada com o ligante original da estrutura cristalizada. Os valores de RMSD obtidos estão descritos na Tabela 4. O valor representa o desvio médio da estrutura testada pelo algoritmo utilizado no presente trabalho, em comparação com a pose original cristalografada do ligante. O software GOLD considera que quando duas moléculas compartilham exatamente o mesmo nicho, seu RMSD é menor ou igual a 1,0 Å (CCDC, 2019). A literatura mostra que valores até 2 Å são aceitáveis (JAIN, 2008; MEIER ET AL., 2010; GOWTHAMAN ET AL., 2015; MAIA 2020). Os resultados mostram que o algoritmo utilizado foi eficaz e a posição obtida e comparada com o ligante original pode ser visualizada na Figura 20.

Tabela 4 – Resultados da validação para os três alvos.

Alvo (PDB)	Ligante	RMSD	CHEMPLP
<b>4TRO</b>	Aduto NAD – InH	1.3089	105,4199
<b>6CCV</b>	Rifampicina	1.05031	81,6128
<b>6AJG</b>	SQ109	1,12525	99,9676

Figura 18: - Pose do ligante obtido na validação (rosa) e cristalografado (verde). As proteínas não estão demonstradas para melhorar a visualização das poses (A) Aduto NAD-InH (proteína 4TRO). (B) Rifampicina (Proteína 6CCV). (C) SQ109 (Proteína: 6AJG).



#### 4.5. Docagem Molecular

Os Cut off 20% dos ligantes com melhor classificação no VS foram elencados e selecionados para análise mais aprofundada. Foram escolhidos, como já explicado anteriormente, os 5 pretensos ligantes com as melhores pontuações CHEMPLP, e também os 5 primeiros que foram exclusivos para o alvo avaliado. No total foram analisados por docagem molecular 28 diferentes fármacos.

##### 4.5.1. RNA Polimerase

Foram selecionados após as análises prévias 10 compostos que foram docados na RNA Polimerase (PDB: 6CCV). Destes, entre os 5 primeiros colocados, 2 foram encontrados exclusivamente entre os Cut off 20%, a Deferoxamina e o Gadofosveset. Os resultados CHEMPLP da docagem (Tabela: 5) variaram entre 73,47 e 104,47. Os ligantes Gadofosveset, Latanoprosteno, Declastavir e Lomitapida mostraram resultados inferiores ao ligante original cristalográfico (rifampicina), inferindo que a energia de ligação pode ser inferior, conferindo potencialmente menor atividade inibitória.

Tabela 5 – Resultado do CHEMPLP após docagem molecular – RNA Polimerase.

<b>Composto</b>	<b>CHEMPLP</b>	<b>Resultado do CHEMPLP no VS</b>
<b>Coenzima Q10</b>	104,52	102,71
<b>Tocoretinato</b>	88,56	91,82
<b>Deferoxamina</b>	86,63	91,62
<b>Venetoclax</b>	85,22	93,18
<b>Carbetocina</b>	84,98	85,89
<b>Nalbufina</b>	84,29	87,62
<b>Gadofosveset</b>	77,65	88,94
<b>Latanoprosteno</b>	75,66	85,4
<b>Daclatasvir</b>	74,65	90,95
<b>Lomitapida</b>	73,47	84,45

\*Ligante cristalográfico (rifampicina) obteve CHEMPLP = 81,6128

De forma geral, os principais ligantes dentro dos Cut off 20% para a RNA-Polimerase constam diversas classes farmacológicas, mecanismos de ação e características físico-químicas diferentes que podem ser observadas no quadro abaixo.

Quadro 8 - Informações gerais sobre os ligantes testados para a RNA-Polimerase (6CCV)

Composto	Fórmula Estrutural	Classe Farmacológica	Massa Molecular (g/mol)	pKa	LogP	Mecanismo de ação
Coenzima Q10	C59H90O4	Vitamina	863,32	-4,7	10	É um cofator essencial na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Ela atua como um agente redox móvel que transporta elétrons e prótons na cadeia de transporte de elétrons.
Tocoretinato	C49H76O3	Nutracêutico	713,1		14,98*	Estimula a formação de granulação do tecido e cicatrização de feridas, promove a cicatrização de úlceras cutâneas. Induz a diferenciação granulocítica de células de leucemia humana e inibe a proliferação celular.
Deferoxamina	C25H48N6O8	Agente Quelante	560,7	7,92	0,93	A deferoxamina atua no tratamento da toxicidade do ferro ligando-se ao ferro trivalente (férico) (pelo qual tem forte afinidade), formando ferrioxamina, um complexo estável
Venetoclax	C45H50ClN7O7S	inibidor da célula de linfoma B (Bcl-2)	868,45	4,19	6,92	Restaura o processo de apoptose ligando-se diretamente à proteína BCL-2, deslocando proteínas pró-apoptóticas, levando à permeabilização da membrana mitocondrial externa e à ativação de enzimas caspases.
Carbetocina	C45H69N11O12S	Análogo da ocitocina	988,161	11,42	0,14	A carbetocina se liga aos receptores de ocitocina presentes na musculatura lisa do útero, resultando em contrações rítmicas do útero, aumento da frequência das contrações existentes e aumento do tom uterino
Nalbufina	C21H27NO4	Analgésico Opioide	357,44	8,71 e 9,96 (forma ácida)	1,4	Seu mecanismo de ação exato é desconhecido, mas acredita-se que ele interaja com um local do receptor de opiáceos no SNC (provavelmente no sistema límbico ou associado a ele).
Gadofosveset	C33H38GdN3Na3O14P	Contraste	957,87	0,78	-1,2	Liga-se reversivelmente à albumina sérica endógena, resultando em um tempo de residência vascular mais longo do que os agentes de contraste que não se ligam a proteínas.
Latanoprosteno	C26H40O5	Análogo de Prostaglandina	432,59	7,93	2,18	Estimula seletivamente o receptor alfa da prostaglandina F2 e isso resulta em uma diminuição da pressão intraocular (PIO) por meio do aumento do fluxo de humor aquoso.
Daclatasvir	C40H50N8O6	Antiviral	738,89	11,15	4,67	Interrompe as proteínas NS5A hiperfosforiladas e, portanto, interfere na função de novos complexos de replicação do HCV. Também é relatado que o daclatasvir também bloqueia a síntese de RNA viral intracelular e a montagem / secreção do vírion in vivo
Lomitapida	C39H37F6N3O2	agente modificador dos lipídios	693,7204	10,35	7,7	Inibidor seletivo da proteína microsomal de transferência (MTP), uma proteína intracelular de transferência lipídica presente no lúmen do retículo endoplasmático, sendo responsável pela ligação de moléculas lipídicas individuais entre membranas.

Fonte: DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)\*Dado obtido pelo Marvin Sketch

#### 4.5.2. Enoil ACP redutase

Foram selecionados após as análises prévias 8 compostos que foram docados na Enoil ACP redutase (PDB: 4TRO). Destes, 3 foram encontrados exclusivamente entre os Cut off 20%. Os resultados CHEMPLP da docagem (Tabela 6) variaram entre 97,37 e 122,62. Com exceção do Carfilzomib todos os demais ligantes que passaram pela docagem apresentaram valores de CHEMPLP superiores aos do ligante original (aduto NAD-InH) obtido durante a validação. Desta forma, pode-se inferir que existe potencial de boa energia de ligação, gerando bons candidatos a inibidores. É digno de nota também a presença de ligantes não exclusivos no topo da tabela, o que pode indicar que são ligantes promíscuos, isto é podem interagir com muitas proteínas, não conferindo necessariamente potenciais inibitórios, ou pior, existindo interferência em muitas gerando efeitos adversos não diretamente associados à ação farmacológica pretendida, o que não é desejável.

Tabela 6 - Resultado do CHEMPLP após docagem molecular – Enoil ACP redutase

<b>Composto</b>	<b>CHEMPLP</b>	<b>Resultado do CHEMPLP no VS</b>
<b>Fenilbutirato de Glicerol</b>	122,62	118,69
<b>Coezima Q10</b>	119,36	147,82
<b>Netarsudil</b>	111,79	109,05
<b>Cobicistat</b>	111,38	125,99
<b>Visomitin</b>	111,13	115,34
<b>Indinavir</b>	108,57	103,72
<b>Orlistat</b>	106,98	101,26
<b>Carfilzomibe</b>	97,37	112,94

\*Ligante cristalográfico (aduto NAD-InH) obteve CHEMPLP=105,4199

De forma geral, os principais ligantes dentro dos Cut off 20% para a enoil-ACP-Redutase constam diversas classes farmacológicas, mecanismos de ação e características físico-químicas diferentes que podem ser observadas no quadro abaixo.

Quadro 9 - Informações gerais sobre os ligantes testados para a enoil-ACP- Redutase (4TRO).

Composto	Fórmula Estrutural	Classe Farmacológica	Massa Molecular	pKa	LogP	Mecanismo de ação
Fenilbutirato de Glicerol	C33H38O6	Agente de ligação ao nitrogênio	530,6512	-6,6	7,65	Seu principal metabólito, o fenilacetato (PAA), é a molécula que se liga ao nitrogênio. O PAA se conjuga com a glutamina via acetilação no fígado e rins para formar fenilacetilglutamina (PAGN), que é excretada pelos rins.
Netarsudil	C28H27N3O3	Inibidor da Rho-Kinase	453,542	13,49	3,77	Provável ação inibitória contra o transportador de norepinefrina (NET). Tal inibição da NET impede a recaptação da norepinefrina em sinapses noradrenérgicas, o que resulta em um aumento na força e duração da sinalização norpinefrina endógena.
Cobicistat	C40H53N7O5S2	Melhorador farmacocinético	776,03	14,18	4,36	Cobicistat é um inibidor baseado em mecanismo de isoformas citocromo P450 3A (CYP3A).
Visomitin	C36H42BrO2P	Antioxidante	617,6		10,28	1. penetração nas mitocôndrias — a principal fonte de espécies reativas de oxigênio (ROS) das células 2. inibição da ROS no local de sua formação de duas maneiras diferentes: neutralização direta da ROS devido à oxidação da plastoquinona, redução do potencial da membrana mitocondrial
Indinavir	C36H47N5O4	Antiviral	613,7895	13,19	3,26	inibe a enzima protease viral do HIV que previne o decote da poliproteína gag-pol, resultando em partículas virais não infecciosas e imaturas.
Orlistat	C29H53NO5	Inibidor da lipase pancreática	495,7348	12,74	7,61	Orlistat é um inibidor reversível de lipases. Forma uma ligação covalente com o local ativo de resíduos de serina de lipases gástricas e pancreáticas. As enzimas inativadas não estão disponíveis para hidrolisar a gordura dietética na forma de triglicérides em ácidos graxos livres absorvíveis e monoglicadas. Como os triglicérides não digeridos não são absorvidos, o déficit calórico resultante pode ter um efeito positivo no controle de peso.
Carfilzomibe	C40H57N5O7	Antineoplásico	719,9099	3,5	4,2	Liga-se irreversivelmente e seletivamente aos locais ativos contendo treonina n-terminal do proteasoma 20S, a partícula do núcleo proteolítico dentro do proteasoma 26S. Este núcleo 20S tem 3 locais ativos catalíticos: os locais de chimotripsina, tripsina e caspase. A inibição do local semelhante à chimotripsina por carfilzomibe (subunidades β5 e β5i) é o alvo mais eficaz na diminuição da proliferação celular, resultando em prisão do ciclo celular e apoptose de células cancerosas.

Fonte: DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)

#### 4.5.3. Transportador de ácido micólico MmpL3

Foram selecionados após as análises prévias 10 compostos que foram docados no Transportador de Ácido Micólico MmpL3 (PDB 6AJG). A seleção aqui deveria ter sido de somente 5 compostos, já que são todos exclusivos (nenhum aparece na listagem dos Cut off 20% obtida no VS das outras proteínas), e como foi observado que mesmo entre os 10 primeiros colocados do VS só estavam moléculas exclusivas, enxergou-se uma oportunidade de encontrar um ligante de alta seletividade e foi decidido que todos os 10 primeiros seriam então avaliados pela docagem molecular. Os resultados CHEMPLP da docagem (Tabela 7) variaram entre 111,26 e 132,15. Todos os valores de CHEMPLP obtidos foram superiores ao valor encontrado para o ligante cristalográfico original (SQ109). Pode-se inferir aqui que deve existir uma gama de vários ligantes potenciais a este alvo da *M. tuberculosis*, fornecendo uma boa perspectiva para análises futuras, principalmente considerando a importância deste alvo para a eliminação de bacilos dormentes ou resistentes a fármacos como a isoniazida e a rifampicina.

Tabela 7 - Resultado do CHEMPLP após docagem molecular – Transportador de Ácido Micólico MmpL3

<b>Composto</b>	<b>CHEMPLP</b>	<b>Resultado do CHEMPLP no VS</b>
<b>Filoquinona</b>	132,15	120,42
<b>Benzetônio</b>	119,61	115,06
<b>Nefazodona</b>	119,44	116,71
<b>Salmeterol</b>	117,4	112,89
<b>Otilônio</b>	116,09	109,59
<b>Carvedilol</b>	114,76	108,95
<b>Amtolmetina</b>	113,28	115,69
<b>Silodosina</b>	112,11	117,71
<b>Saroglitazar</b>	111,72	113,22
<b>Cetoconazol</b>	111,26	108,85

\*Ligante cristalográfico (SQ109) obteve CHEMPLP= 99,9676

De forma geral, os principais ligantes dentro dos Cut off 20% para a o Transportador de Ácido Micólico MmpL3 constam diversas classes farmacológicas, mecanismos de ação e características físico-químicas diferentes que podem ser observadas no quadro 10.

Quadro 10 - Informações gerais sobre os ligantes testados para a Transportador de Ácido Micólico MmpL3 (6AJG).

Composto	Fórmula Estrutural	Classe Farmacológica	Massa Molecular	pKa	LogP	Mecanismo de ação
Filoquinona	C31H46O2	Vitamina	450,6957	-7,2	9,3	Gamma-carboxilaation converte esses precursores inativos em fatores ativos de coagulação que são secretados por hepatócitos no sangue.
Benzetônio	C27H42NO2	Antiséptico/surfactante	412,637	17,31	3,13	Mecanismo não é completamente compreendido. Acredita-se que o benzetônio forme agregados de micela mistos com componentes de membrana hidrofóbica que solubilizam a membrana e lise as células, levando ao vazamento de conteúdo citoplasmático.
Nefazodona	C25H32ClN5O2	Antidepressivo	470,007	7,09	4,65	Antagonista na serotonina tipo 2 (5-HT2) receptores pós-sinápticos e, como antidepressivos do tipo fluoxetina, inibe a recaptção pré-sináptica de serotonina (5-HT).
Salmeterol	C25H37NO4	Agonista de receptor adrenérgico	415,5656	10,12	4,2	A estimulação do adrenoceptor beta-2 causa relaxamento do músculo liso brônquico, broncoatilação e aumento do fluxo de ar.
Otilônio	C29H43BrN2O4	Antagonista muscarínico	562,24062	14,88	1,88	Ligam-se, mas não ativam receptores muscarínicos, bloqueando assim as ações de acetilcolina endógena ou agonistas exógenos.
Carvedilol	C24H26N2O4	Beta-Bloqueador	406,4742	8,74	3,8	Induz taquicardia através de sua inibição de beta adrenoceptores. A ação de Carvedilol em receptores adrenérgicos alfa-1 relaxa o músculo liso na vasculatura, levando à redução da resistência vascular periférica e a uma redução geral da pressão arterial.
Amtolmetina	C24H24N2O5	AINE	420,5	15,21	4	Bloqueia a síntese de prostaglandinas inibindo a ciclooxigenase, que converte ácido aracdônico em endoperóxidos cíclicos, precursores de prostaglandinas.
Silodosina	C25H32F3N3O4	Antagonista seletivo alfa 1A-adrenoceptor	495,5345	14,87	2,96	Antagonista seletivo alfa 1A-adrenoceptor que inibe a estimulação do nervo simpático e o relaxamento do tônus muscular liso no trato urinário inferior que alivia a pressão da contração do músculo liso.
Saroglitazar	C25H29NO4S	Antidiabético	439,57	3,73	5,05	Agonista nos subtipos alfa e gama do receptor ativado por proliferador perófoxo (PPAR) com atividade PPARalpha predominante, é utilizado no tratamento do diabetes tipo 2.
Cetoconazol	C26H28Cl2N4O4	Antifungico	531,431	6,75	4,3	nterage com 14- $\alpha$ -esterol demetilase, uma enzima citocromo P-450 necessária para a conversão de lanosterol para ergosterol. Isso resulta na inibição da síntese de ergosterol e aumento da permeabilidade celular fúngica devido à redução das quantidades de ergosterol presentes na membrana celular fúngica

Fonte: DrugBank ( <https://go.drugbank.com/>)

## 4.6. Interações ligante-proteína

A partir da posição de melhor pontuação de cada ligante encontrada durante a docagem foram gerados diagramas 2D das interações proteína-ligante com o objetivo de observar quais foram os resíduos de aminoácido que interagiram com os ligantes utilizando o software LigPlot+.

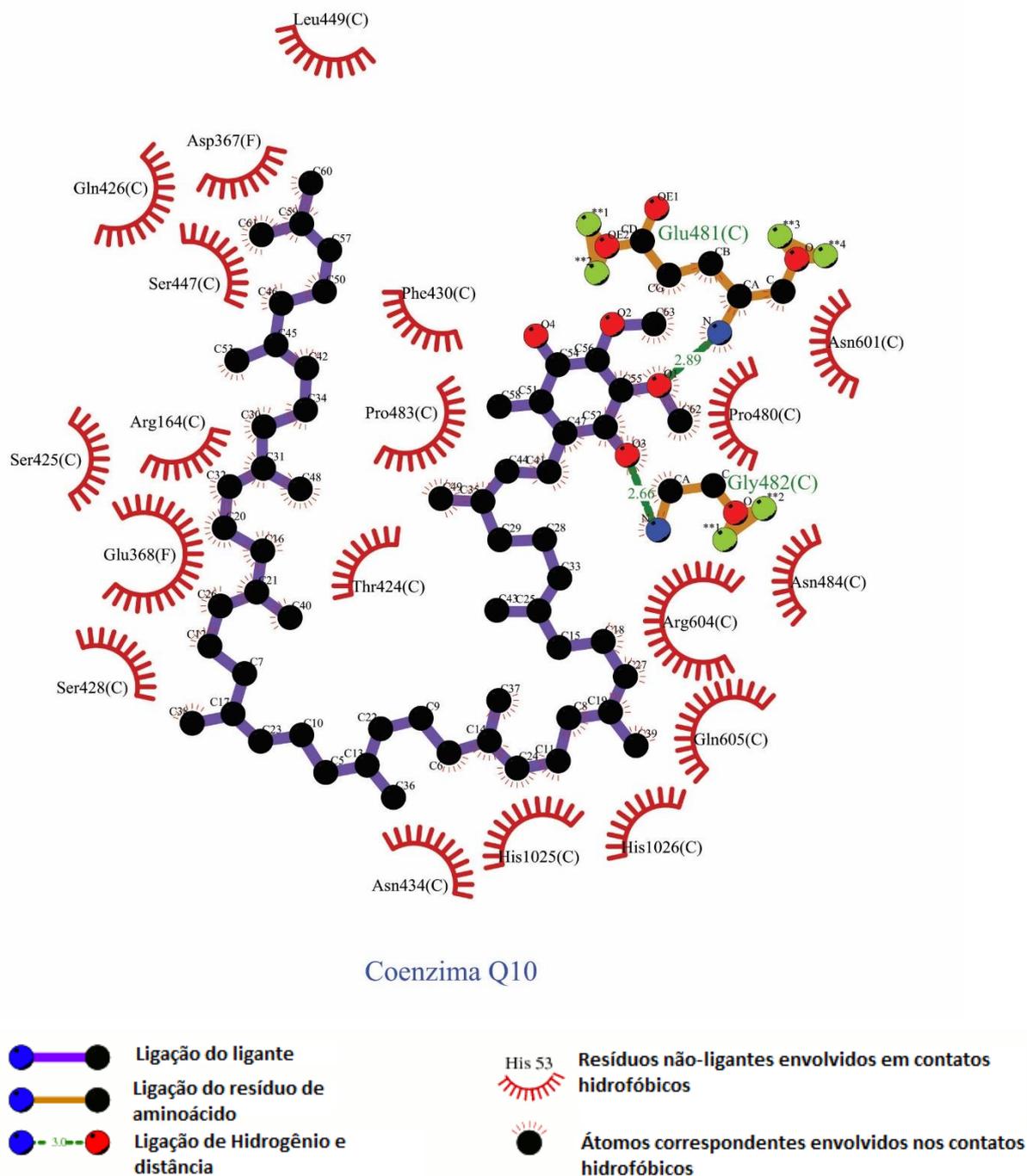
### 4.6.1. 6CCV – RNA Polimerase

Foram gerados diagramas de todos os ligantes que passaram pela docagem e feitas comparações com os resíduos de aminoácidos todos os aminoácidos apresentados por Peek (2018) na sua cristalização apresentados na Figura 17.

#### 4.6.1.1. Coenzima Q10

É possível observar a interação da Coenzima Q10 (Figura 19) com 20 resíduos, entre essas interações temos duas interações de hidrogênio com os resíduos Gly482 e Gln481 e as demais foram todas hidrofóbicas. Foram observadas interações com os resíduos Arg604, Ser428, Ser425, Ser 447, Gln426, Phe430, Pro480 similarmente aos resíduos encontrados na interação da rifampicina com a RNA polimerase, apontando um potencial efeito inibitório enzimático. Entre as interações apresentadas interações hidrofóbicas a Ser447 que está entre os resíduos da subunidade  $\beta$  RNAP cuja alterações estão relacionadas com a resistência à rifampicina (PEEK, 2018).

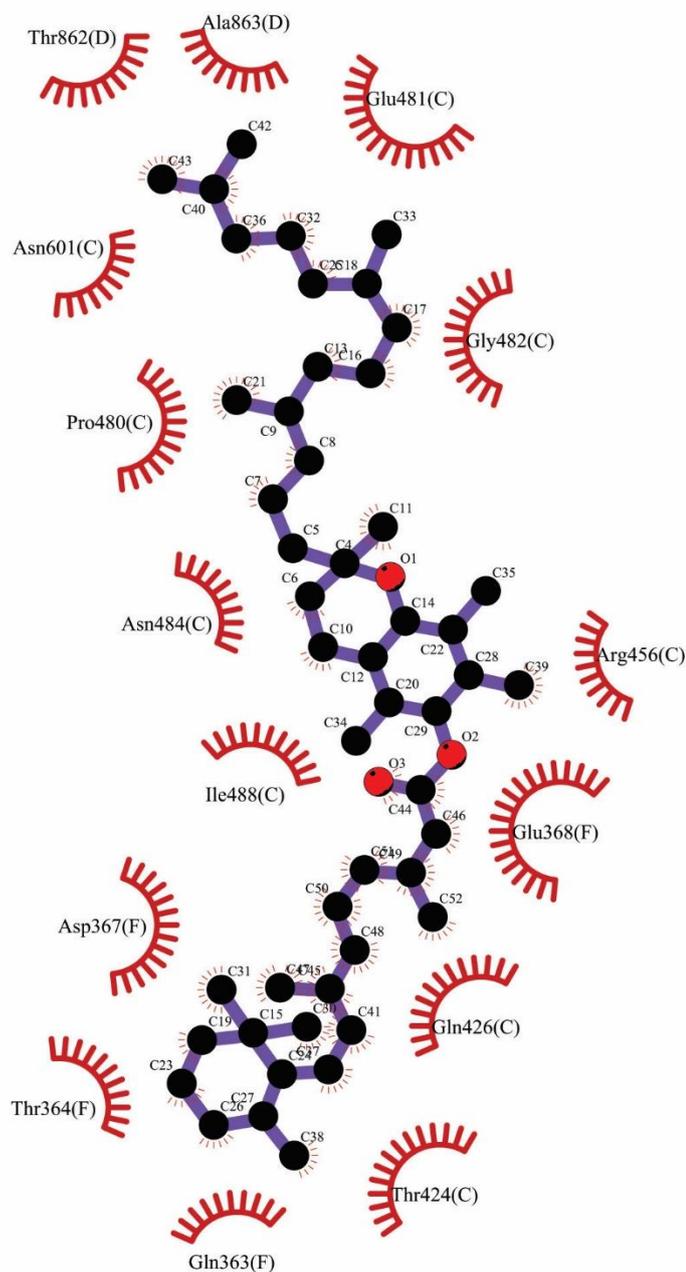
Figura 19 - Diagrama 2D da interação do Coenzima Q10 com o PDB 6CCV gerado no docking.



#### 4.6.1.2. Tocoretinato

Foram observadas no total 15 interações entre o tocoretinato (Figura 20) e a RNA Polimerase (Figura 22) e todas foram hidrofóbicas. Apresentando interação com os resíduos Ile488, Gln426, Arg456 e Pro 480 em comum aos resíduos apresentados por Peek (2018) na proteína cristalizada, apontando um potencial efeito inibitório enzimático.

Figura 20 - Diagrama 2D da interação do Tocoretinato com o PDB 6CCV gerado no docking.



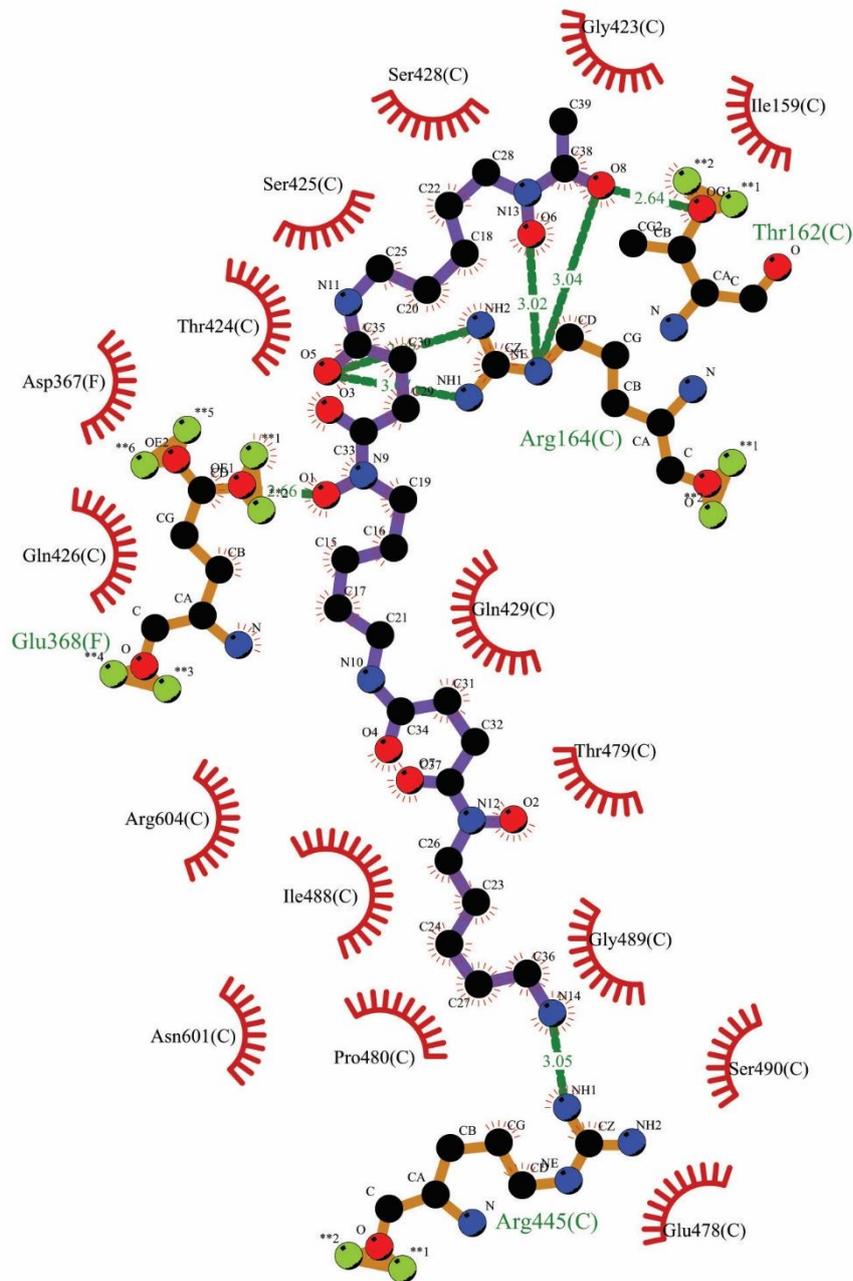
Tocoretinato

-  Ligação do ligante
-  His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos
-  Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos

#### 4.6.1.3. Deferoxamina

Entre a Deferoxamina (Figura 21) e a RNA Polimerase foi possível observar interação com 20 resíduos, dois deles Arg445 e Gln368 por interações de hidrogênio e as demais por interações hidrofóbicas. Destacam-se as interações com Arg445, Arg604, Pro 480, Gln426, Ser 428, Ser 425, Gln429, Ile488 que também estão presentes na estrutura cristalizada por Peek (2018) apontando um potencial efeito inibitório enzimático.

Figura 21 - Diagrama 2D da interação do deferoxamina com o PDB 6CCV gerado no docking.



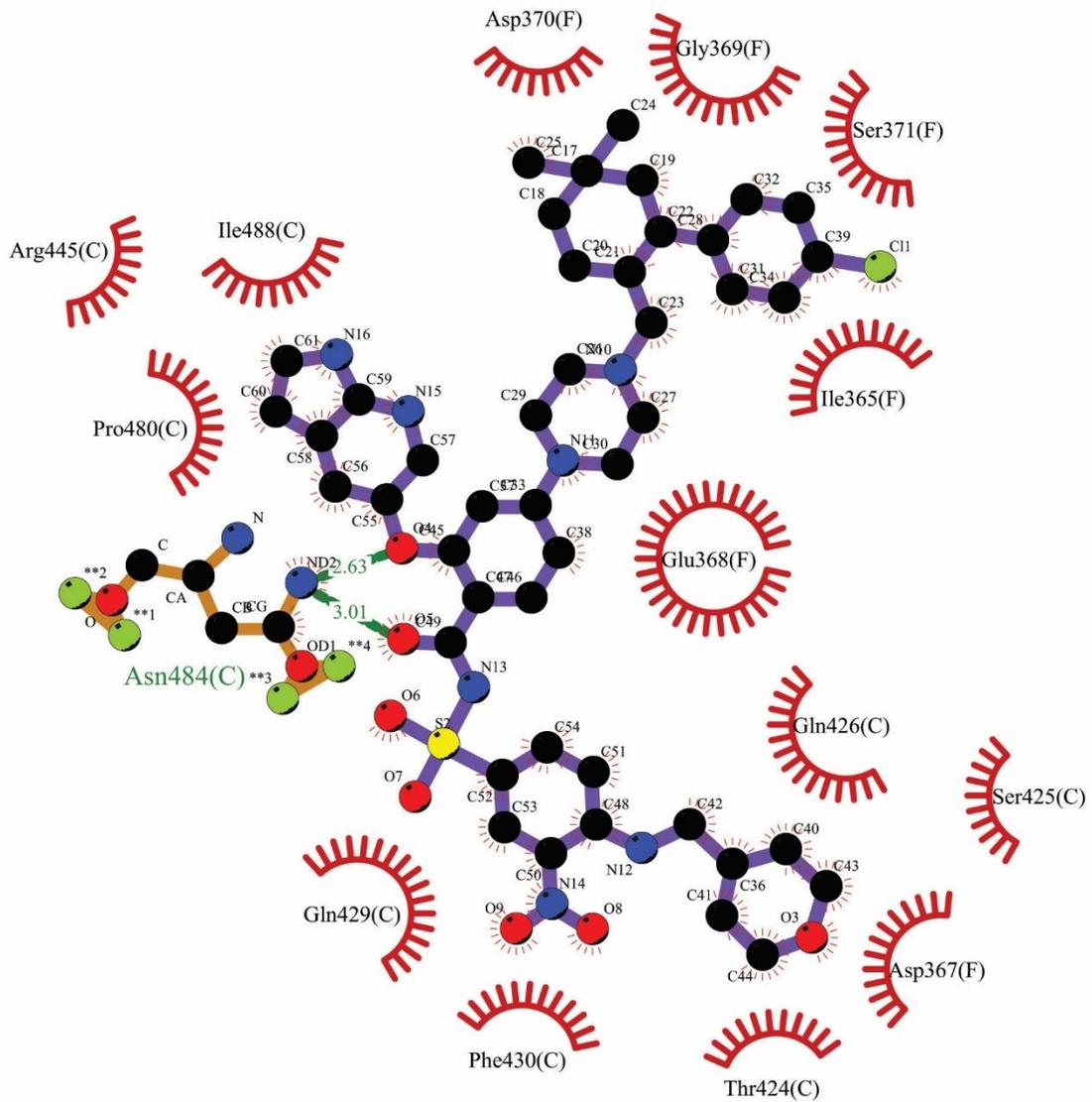
Deferoxamina

- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.1.4. Venetoclax

Entre o Venetoclax (Figura 22) e a RNA Polimerase foi possível observar interação com 15 resíduos, o resíduo ASN484 apresentou interação de hidrogênio e os demais interações hidrofóbicas. Entre os resíduos destacam-se Ser 425, Gln426, Phe430, Gln429, Pro480, Ile488, Arg445 que também são representados na estrutura cristalizada por Peek (2018) indicando uma potencial atividade inibitória.

Figura 22 - Diagrama 2D da interação do Venetoclax com o PDB 6CCV gerado no docking.



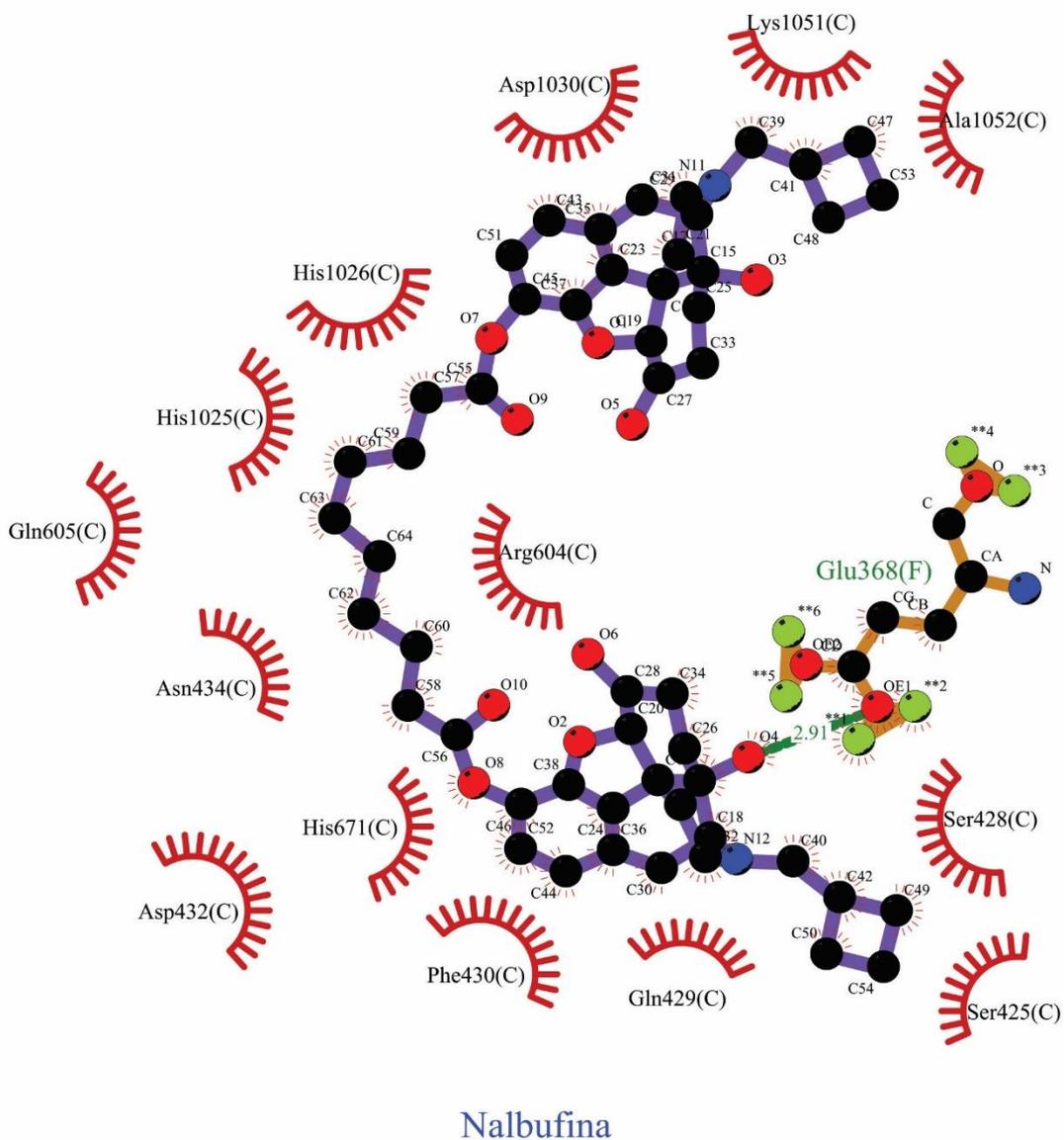
### Venetoclax

- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.1.5. Nalbufina

Entre a Nalbufina (Figura 23) e a RNA Polimerase é possível observar interações com 15 resíduos, sendo o GLU383 o único com uma interação de hidrogênio, os demais apresentam interações hidrofóbicas. Destacam-se as interações com os resíduos Ser425, Ser428, Gln429, Gln426, Arg456, Leu449 que também são interações mostradas por Peek (2018) o que indica uma potencial atividade inibitória.

Figura 23 - Diagrama 2D da interação do Nalbufina com o PDB 6CCV gerado no docking.

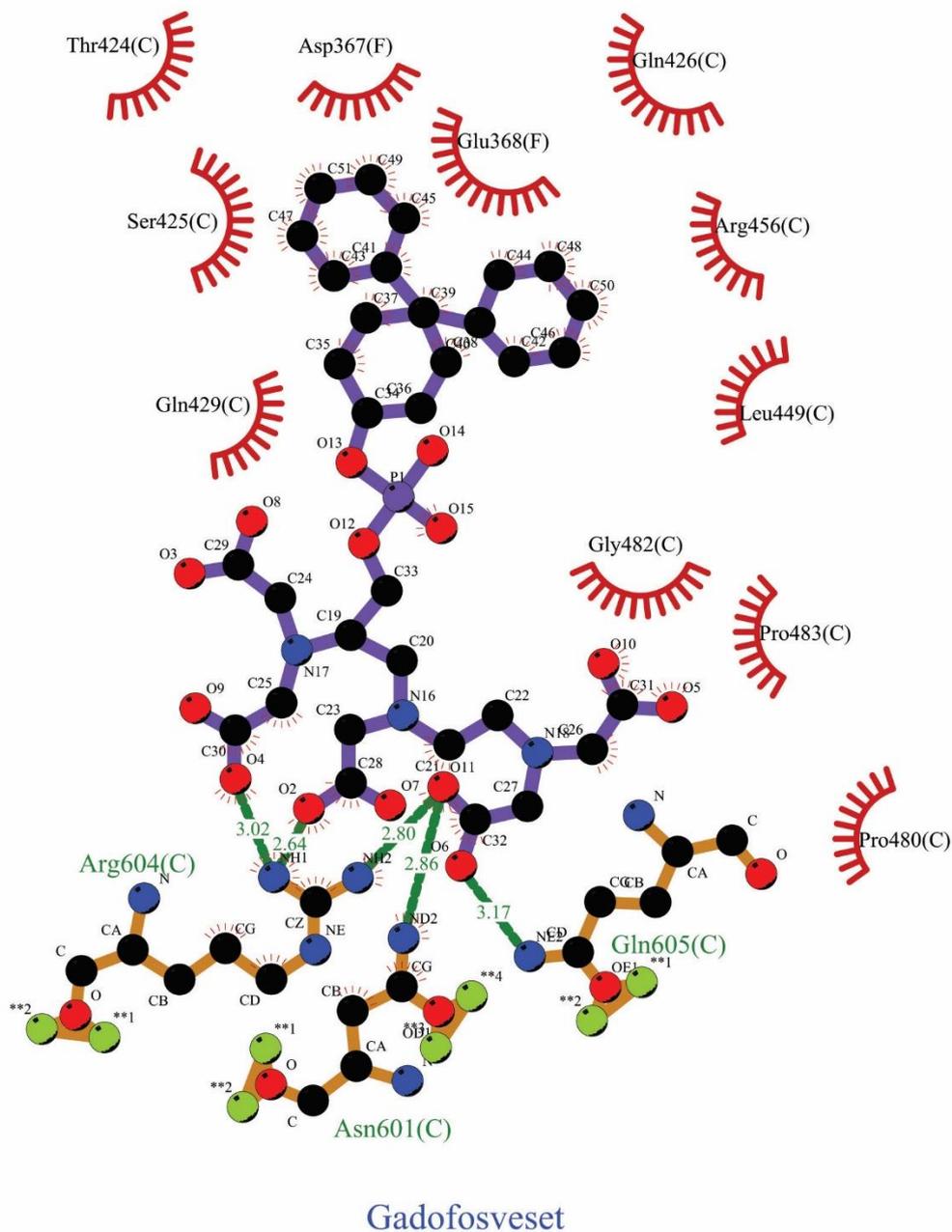


- |  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  | <b>Ligação do ligante</b>                |  | <b>Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos</b>   |
|  | <b>Ligação do resíduo de aminoácido</b>  |  | <b>Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos</b> |
|  | <b>Ligação de Hidrogênio e distância</b> |  |  |

#### 4.6.1.6. Gadofosveset

Entre o Gadofosveset (Figura 24) e a RNA Polimerase é possível observar interações com 14 resíduos, sendo GLN605, ASN601 e ARG604 apresentando interação de hidrogênio, os demais apresentam interações hidrofóbicas. Destacando-se as interações com ARG604, PRO480, GLN429, SER425, GLN426, ARG456 e LEU449 também presentes na interação entre rifampicina e a RNA Polimerase cristalizada por Peek (2018) indicando uma potencial ação inibitória enzimático.

Figura 24 - Diagrama 2D da interação do Gadofosveset com o PDB 6CCV gerado no docking.

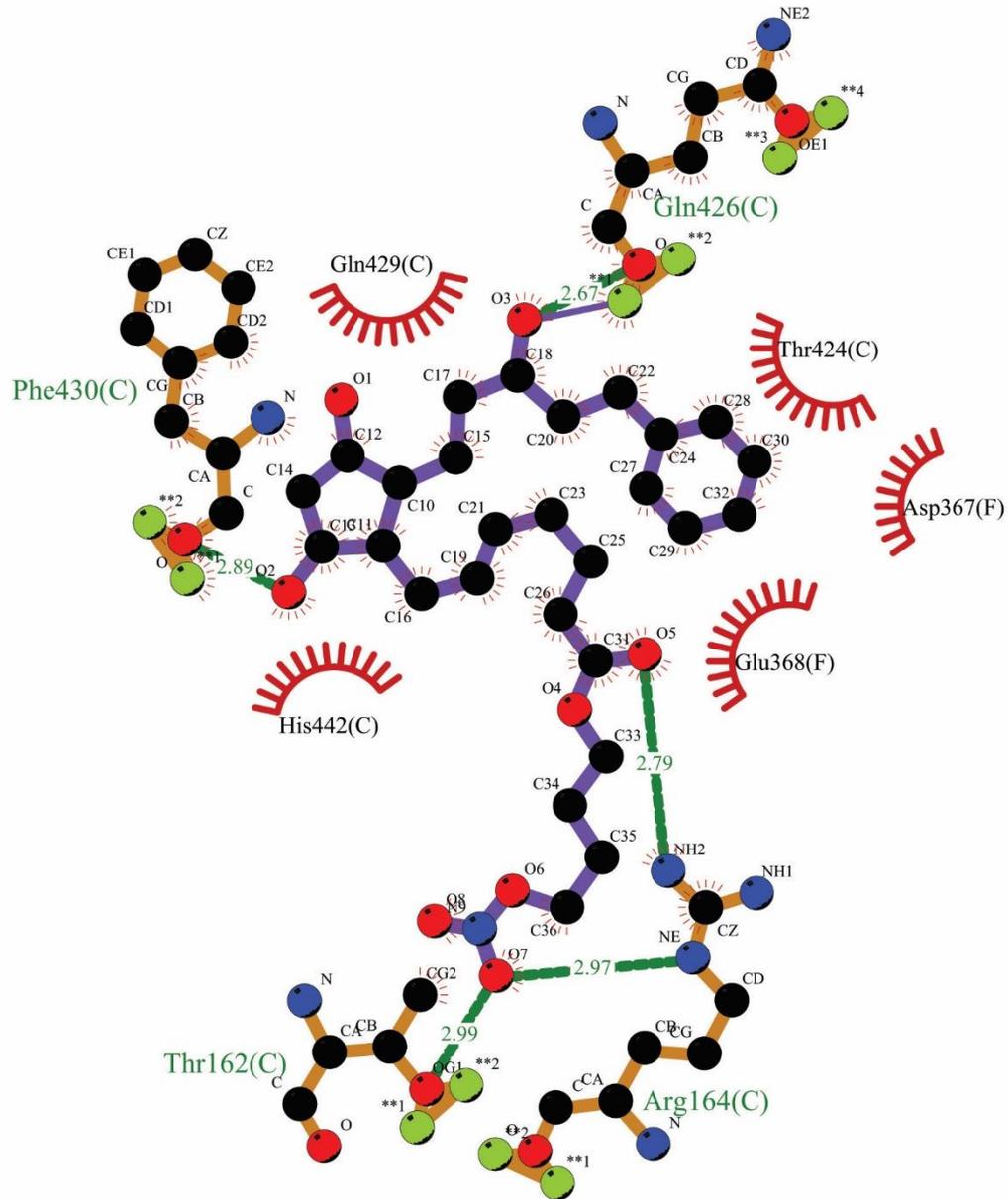


- |  |                                   |  |   |
|--|-----------------------------------|--|---|
|  | Ligação do ligante                |  | Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos   |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |   |

#### 4.6.1.7. Latanoprosteno

Entre o Latanoprosteno (Figura 25) e a RNA Polimerase é possível observar interações com 9 resíduos, sendo que PHE430, THR162, GLN 426 e ARG164 apresentaram interação de hidrogênio, os demais apresentam interações hidrofóbicas. Apenas o resíduo Gln429 também encontra-se na interação apresentada da estrutura cristalizada por Peek (2018), devido a grande diferença entre os resíduos isso pode ser um indicar um processo de inibição enzimática por uma interação diferente.

Figura 25 - Diagrama 2D da interação do Latanoprosteno com o PDB 6CCV gerado no docking.



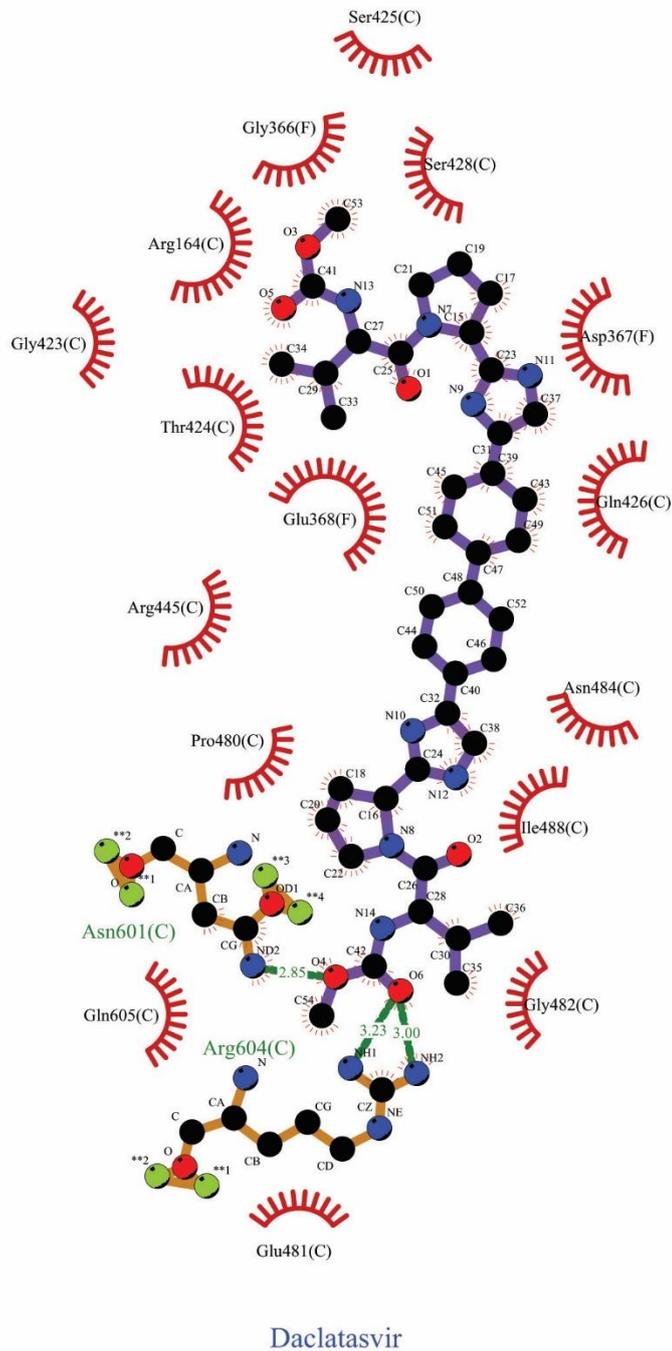
### Latanoprosteno

- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.1.8. Daclastavir

Entre o Daclastavir (Figura 26) e a RNA Polimerase é possível observar interações com 17 resíduos, sendo que Arg604 e Asn 601 apresentaram interação de hidrogênio, os demais apresentam interações hidrofóbicas. Destacam-se as interações com o Arg 604, Pro480, Arg445, Ile488, Gln426, Ser428 que são interações também apresentadas entre a rifampicina e a RNA polimerase (PEEK, 2018), apresentando assim uma potencial atividade inibitória enzimática.

Figura 26 - Diagrama 2D da interação do daclatasvir com o PDB 6CCV gerado no docking.

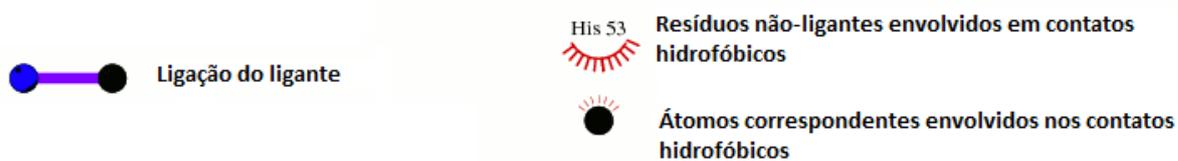
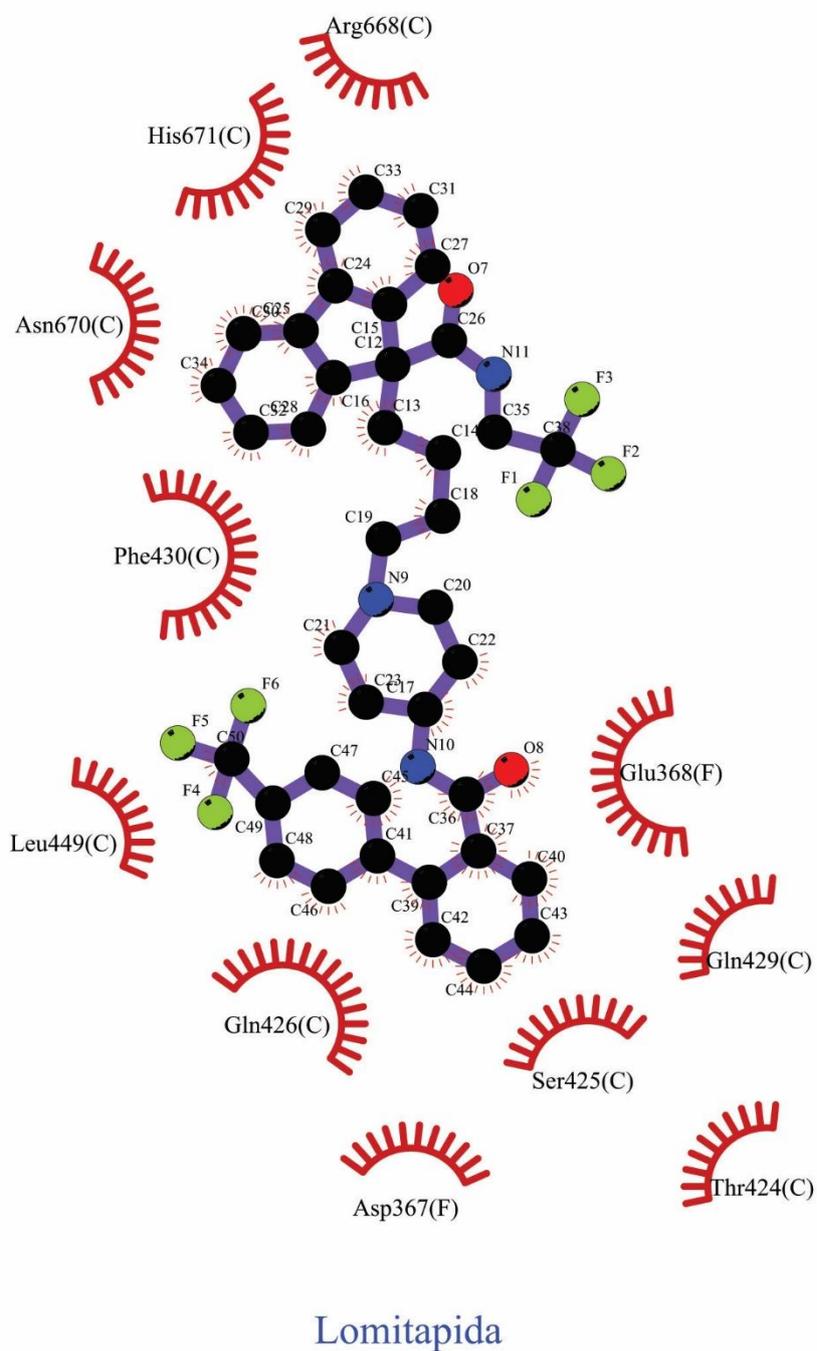


- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.1.9. Lomitapida

Todas as 11 interações observadas entre a Lomitapida (Figura 27) e a RNA Polimerase foram hidrofóbicas, com destaque para as interações com os resíduos Phe430, Ser425, Gln429, Gln426 e Leu 449 também presentes nas interações entre a Rifampicina e a RNA polimerase cristalizada por Peek (2018)

Figura 27 - Diagrama 2D da interação da lomitapida com o PDB 6CCV gerado no docking.



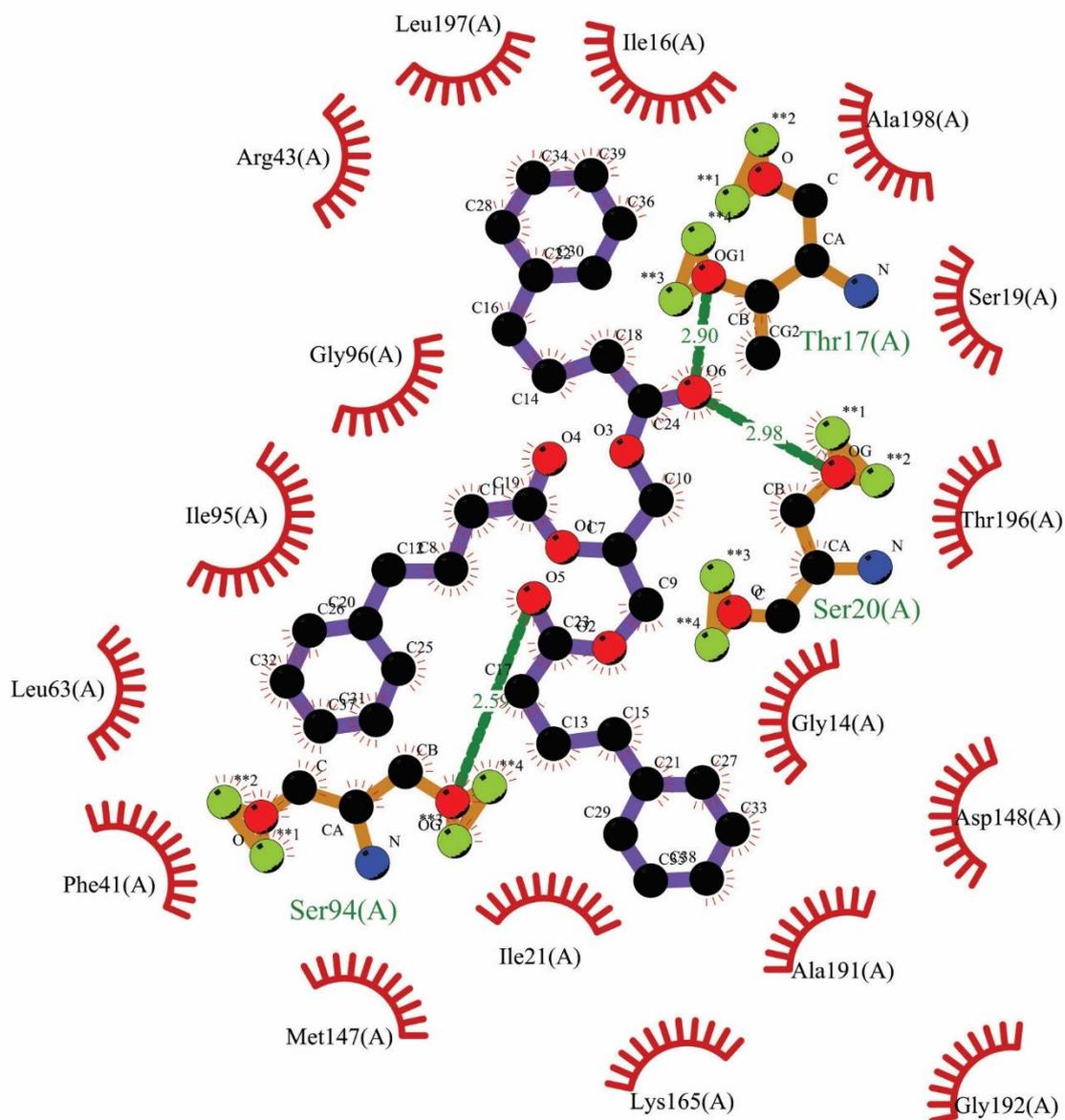
#### 4.6.2. 4TRO – Enoil ACP Redutase

Foram gerados diagramas de todos os ligantes que passaram pela docagem e feitas comparações com os resíduos de aminoácidos todos os aminoácidos apresentados por Chollet (2015) na sua cristalização apresentados na Figura 18.

##### 4.6.2.1. Fenilbutirato de Glicerol

Foi possível visualizar que Fenilbutirato de Glicerol (Figura 28) apresentou interações com cerca de 20 resíduos de aminoácidos da Enoil ACP-redutase, destas 3 foram a partir de interação de hidrogênio (Thr17, Ser94 e Ser20), as demais interações foram contatos hidrofóbicos, destacando interações com Ile16, Phe4, Ser94 e Ile95 que são resíduos descritos por Chollet (2015) por sofrerem alterações com o ligante de origem do PDB indicando assim uma potencial ação de inibição enzimática.

Figura 28 - Diagrama 2D da interação do Fenilbutirato de Glicerol com o PDB 4TRO gerado no docking.



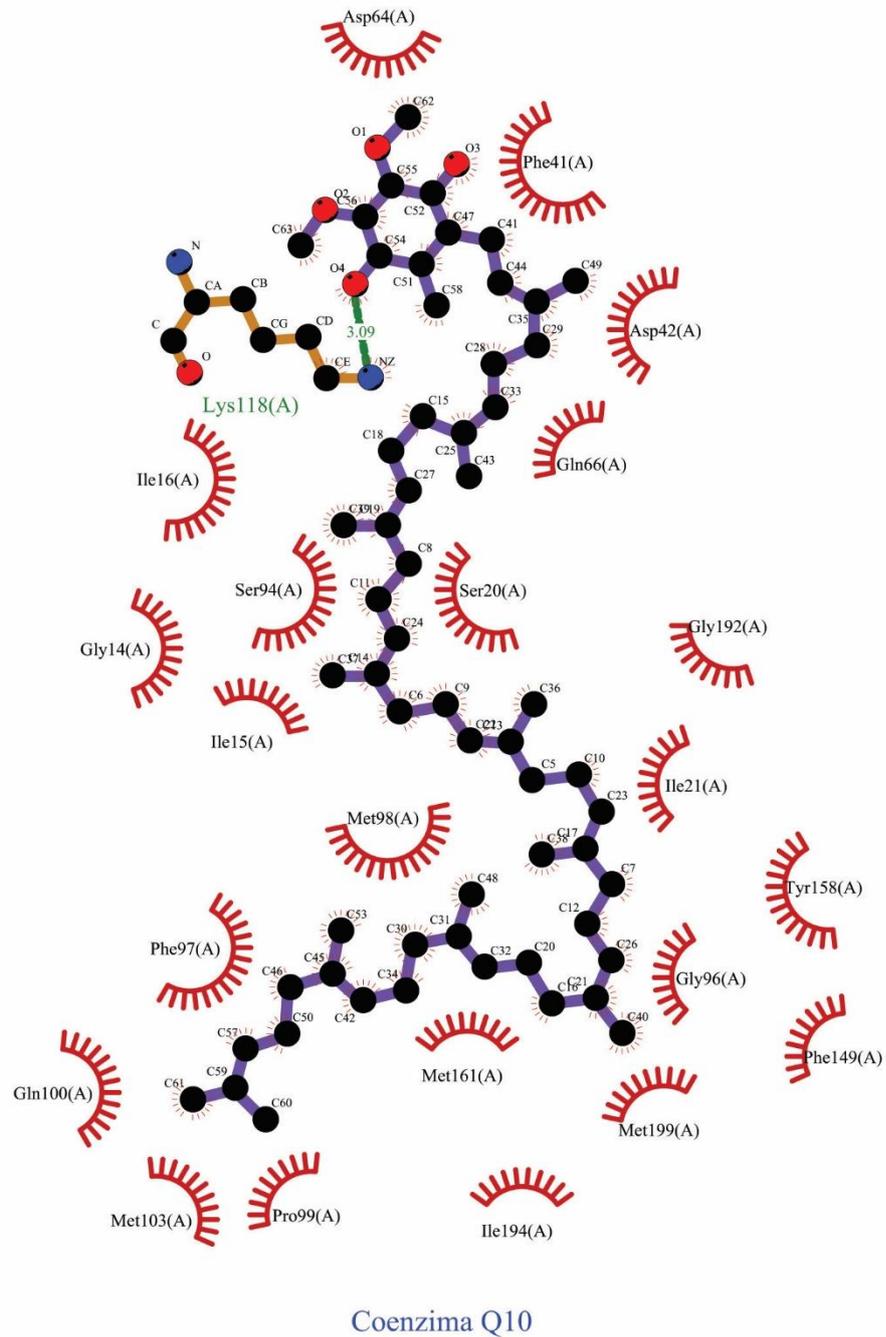
### Fenilbutirato de Glicerol

- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.2.2. Coenzima Q 10

Foi possível observar que o ligante (Figura 29) apresentou interações com 24 resíduos da proteína, sendo uma dessas interações uma interação de hidrogênio com a Lys118. Entre as interações destacam-se a presença dos resíduos Phe41, Ile16, Phe 149, Ile194 e Tyr158 cujas alterações são relacionadas aos efeitos terapêuticos (CHOLLET, 2015)

Figura 29 - Diagrama 2D da interação do Coenzima Q10 com o PDB 4TRO gerado no docking.

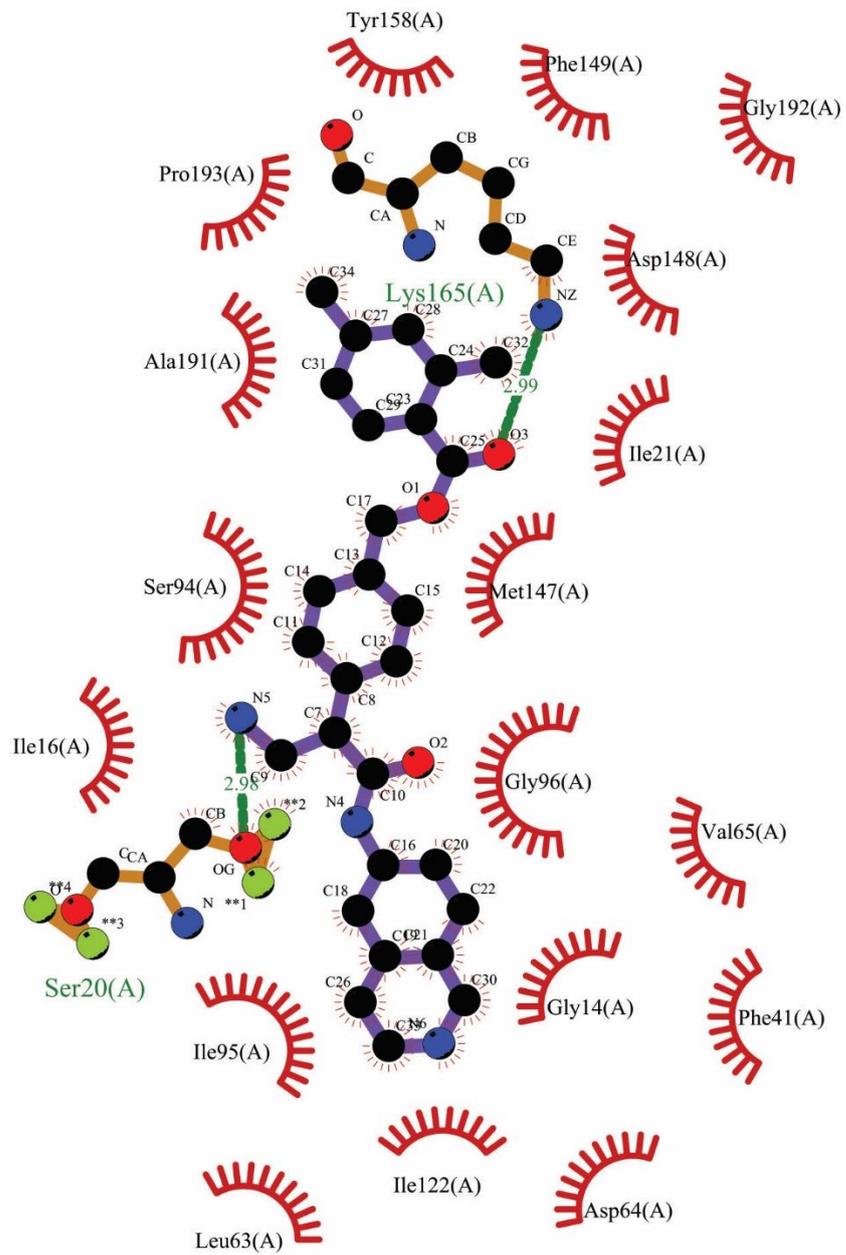


- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.2.3. Netarsudil

Foram observadas 20 interações entre o netasurdil (Figura 30) com resíduos da enoil acp-redutase, 2 delas ligações de hidrogênio (SER20 e LYS165) e as demais por contato hidrofóbico. Dentre os resíduos podemos destacar a Ile95, Phe41, Ile16, Ile 95 e Phe 149 cujas interações são relacionadas aos efeitos de inibição (CHOLLET, 2015).

Figura 30 - Diagrama 2D da interação do Netarsudil com o PDB 4TRO gerado no docking.



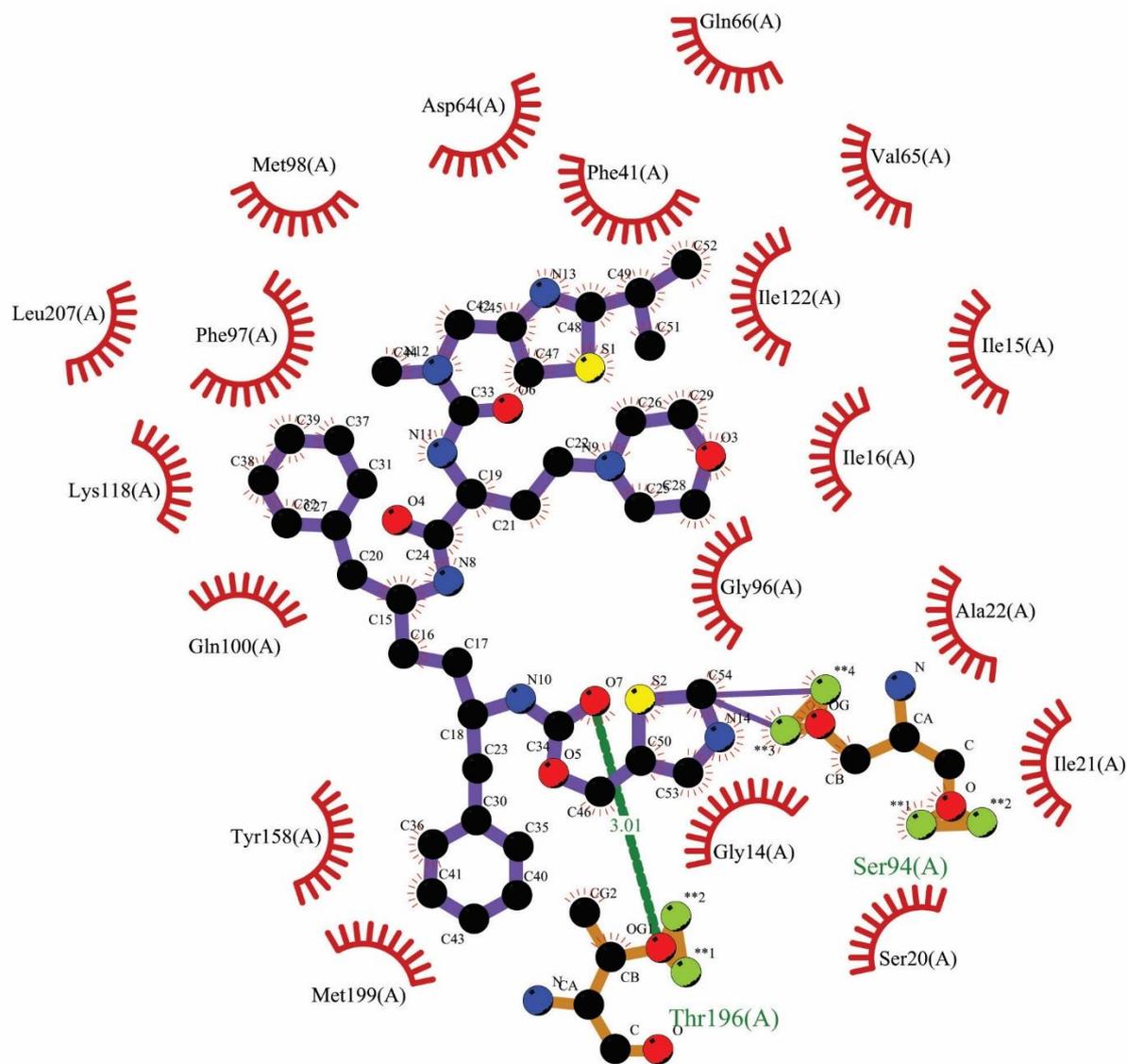
### Netarsudil

- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.2.4. Colbicistat

Foram observadas 21 interações entre o Colbicistat (Figura 31) e os resíduos da enoil acp-redutase. Dessas interações, foram ligações de hidrogênio com a Ser94 e Thr196, já as demais interações foram contatos hidrofóbicos. Destacam-se os resíduos Asp64, Ile16, Tyr158 comuns aos apresentados por Chollet (2015) indicando um potencial efeito de inibição enzimática.

Figura 31 - Diagrama 2D da interação do Colbicistat com o PDB 4TRO gerado no docking.



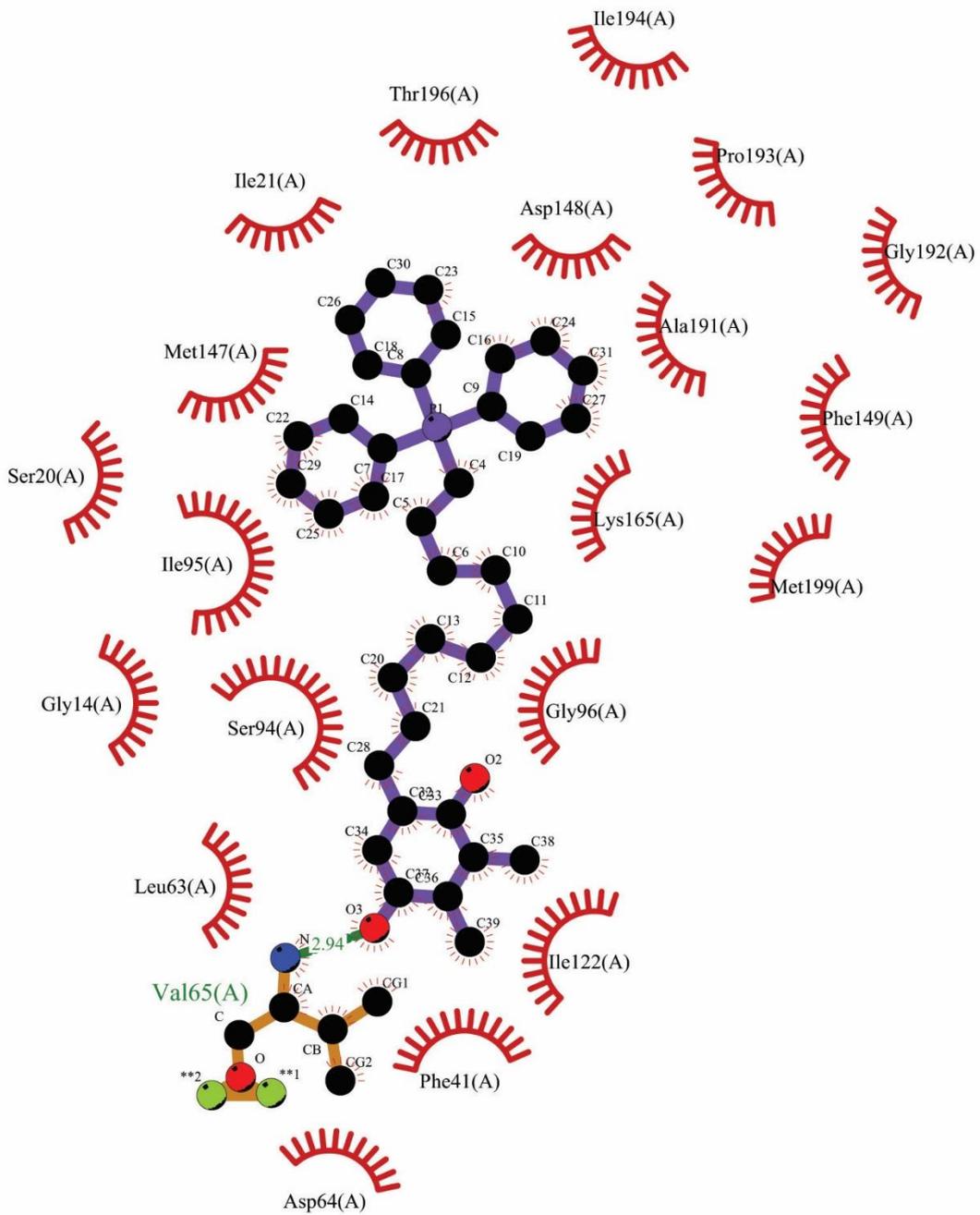
**Colbicistat**

- |  |                                   |  |   |
|--|-----------------------------------|--|---|
|  | Ligação do ligante                |  | Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos   |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |   |

#### 4.6.2.5. Visomitin

É possível observar que o visomitin (Figura 32) interage com 21 resíduos do alvo e entre essas interações ele faz uma interação de hidrogênio com o VAL65. Destacam-se os resíduos, Phe149, Ile194, Lys165, Ser94, Ile95, Asp64 e Phe41, os quais as interações também são apresentadas por Chollet (2015).

Figura 32 - Diagrama 2D da interação do Visomitin com o PDB 4TRO gerado no docking.



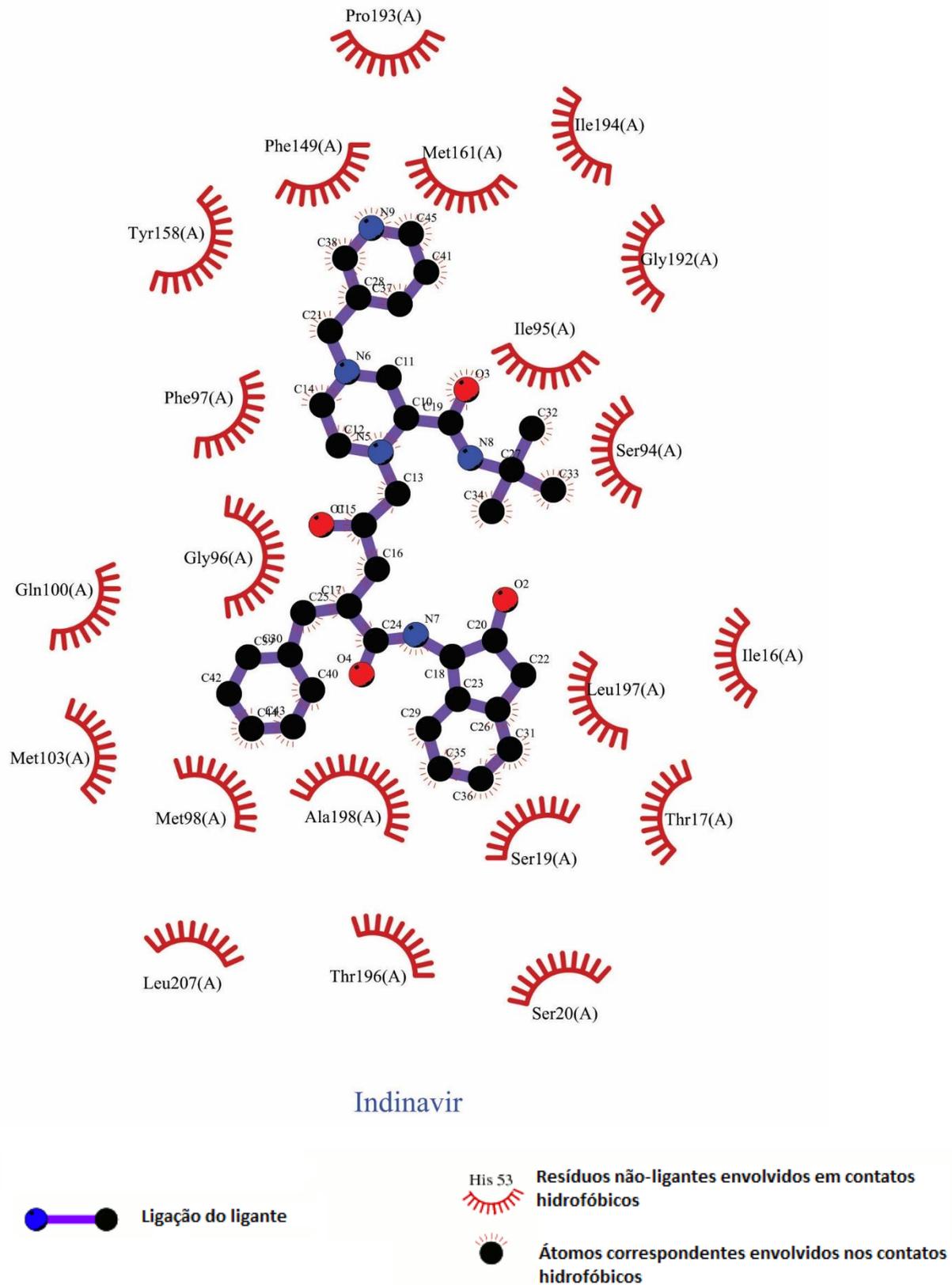
Visomitina □

- |  |                                   |  |   |
|--|-----------------------------------|--|---|
|  | Ligação do ligante                |  | Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos   |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |   |

#### 4.6.2.6. Indinavir

É possível observar que o Indinavir (Figura 33) interage com 22 resíduos do alvo todos através de interação hidrofóbica. Destacam-se as interações com os resíduos Ile194, Ile16, Phe149 e Try158 são resíduos apresentados por Chollet (2015) na interação entre o aduto INH-NADH e a proteína cristalizada, indicando uma possibilidade de atividade inibitória.

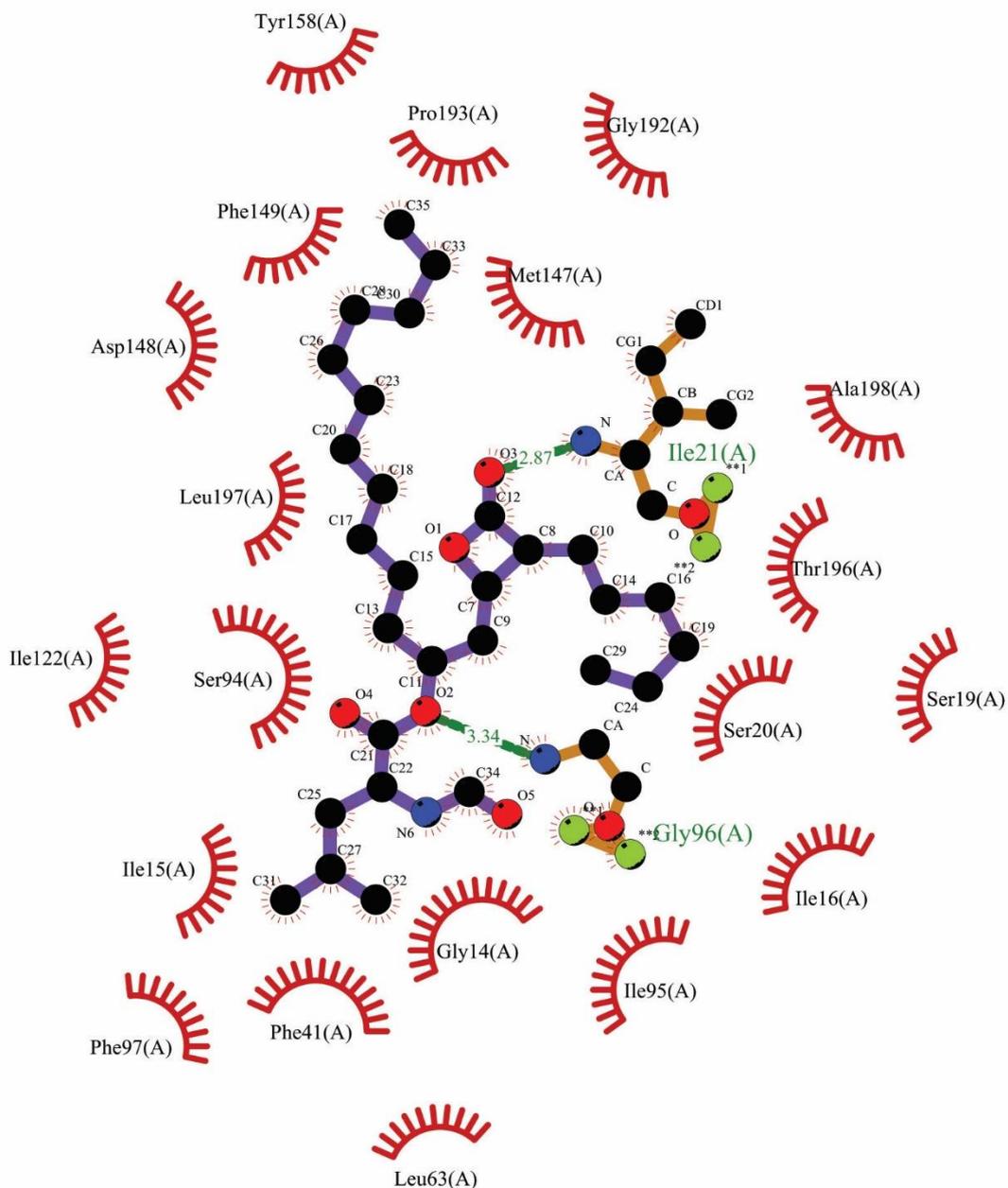
Figura 33 - Diagrama 2D da interação do Indinavir com o PDB 4TRO gerado no docking



#### 4.6.2.7. Orlistat

A partir do Diagrama 2D é possível observar a interação do orlistat (Figura 34) com 22 resíduos, dois desses, ILE21 e GLY96 por interação de hidrogênio e as demais por interação hidrofóbica. Também é possível observar a presença de interações com Phe149, Tyr158, Ile16, Phe41 e Ile95 que são observados na estrutura cristalográfica de Chollet (2015) indicando uma possibilidade de inibição enzimática.

Figura 34 - Diagrama 2D da interação do Orlistat com o PDB 4TRO gerado no docking.



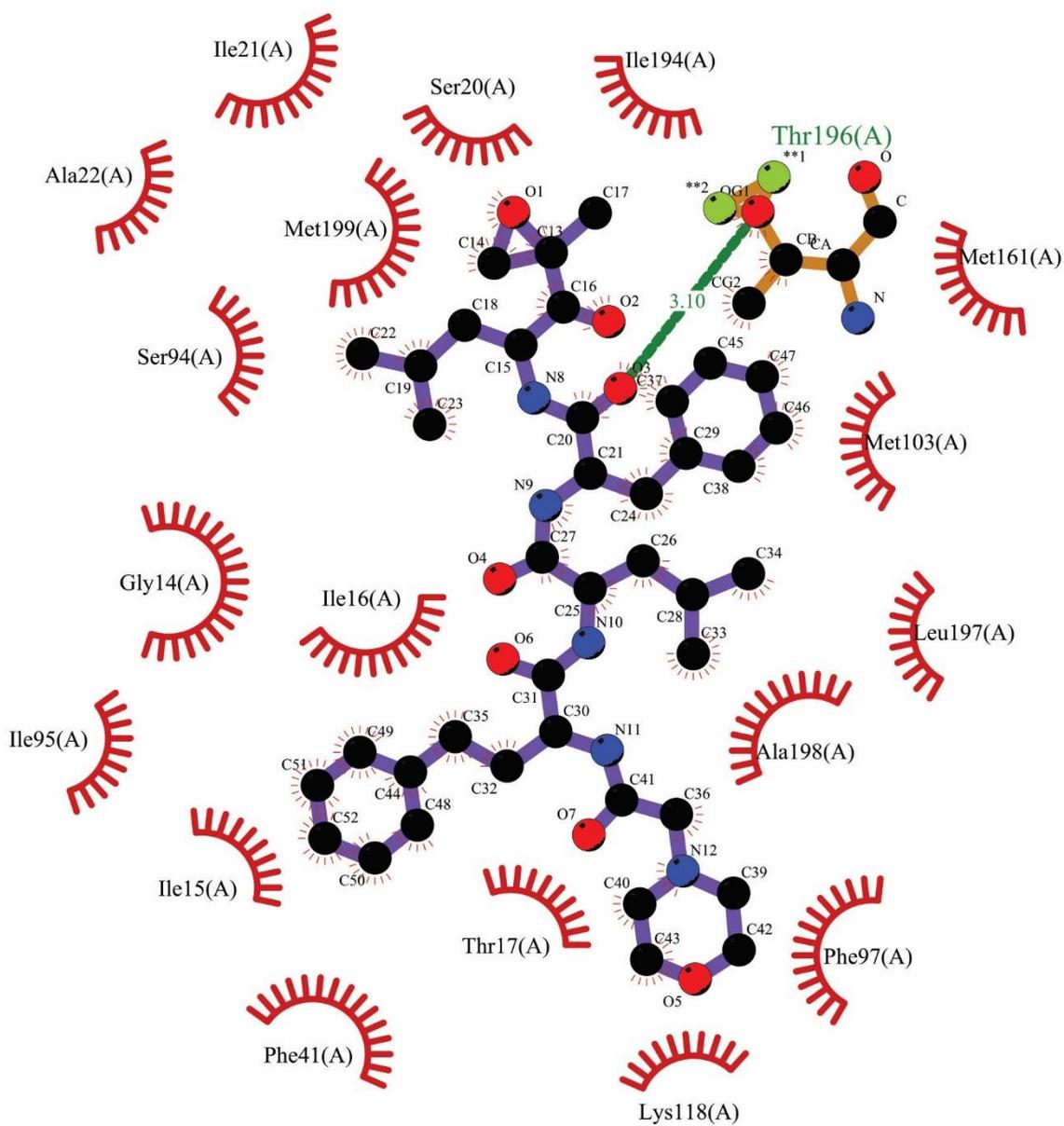
### Orlistat

- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.2.8. Carfilzomib

A partir do Diagrama 2D é possível observar a interação do Carfilzomib (Figura 35) com 19 resíduos, com uma interação de hidrogênio (Thr196) e todos demais através de interação hidrofóbica. Também é possível observar a presença de interações com Ile194, Ile16, Phe41 e Ile95 que são observadas na estrutura cristalográfica de Chollet (2015), indicando um potencial efeito de inibição enzimática.

Figura 35 - Diagrama 2D da interação do Carfilzomibe com o PDB 4TRO gerado no docking.



### Carfilzomibe

-  Ligação do ligante
-  Ligação do resíduo de aminoácido
-  Ligação de Hidrogênio e distância

-  His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos
-  Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos

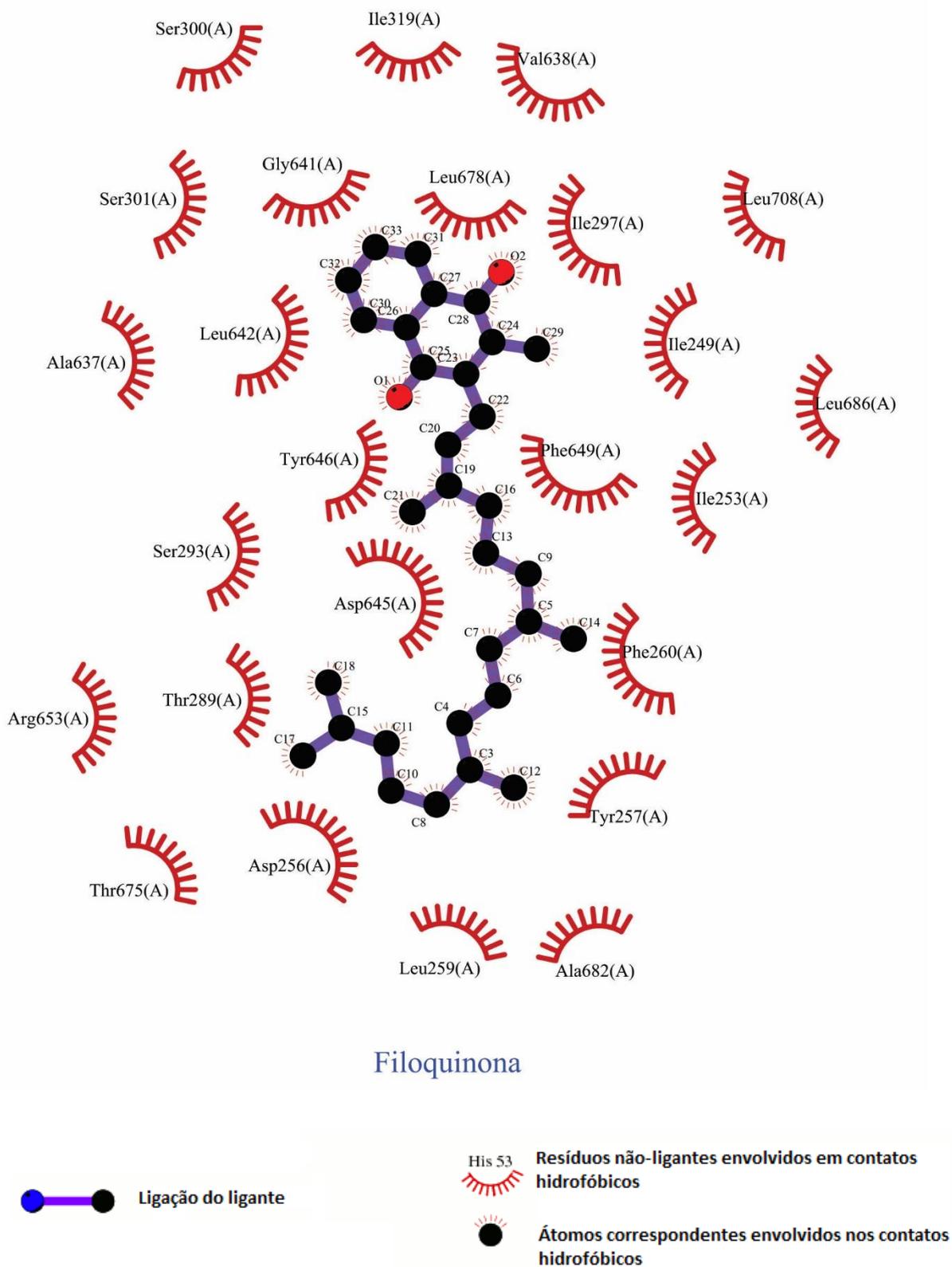
#### 4.6.3. 6AJG – Transportador de Ácido Micólico MMPL3

Foram gerados diagramas de todos os ligantes que passaram pela docagem e feitas comparações com os resíduos de aminoácidos todos os aminoácidos apresentados por Zhang (2019) na sua cristalização apresentados na Figura 19.

##### 4.6.3.1. Filoquinona

A filoquinona (Figura 36) mostrou interações hidrofóbicas com 24 resíduos do alvo. Destacam-se interações com os resíduos Ser301, Val638, Ile297, Leu642, Ile253, Phe649, Leu686, Ala682, Phe260, Ala637 ASP645, TYR646, TYR257, ASP256 e SER293 que são comuns às apresentadas na estrutura cristalográfica de Zhang (2019).

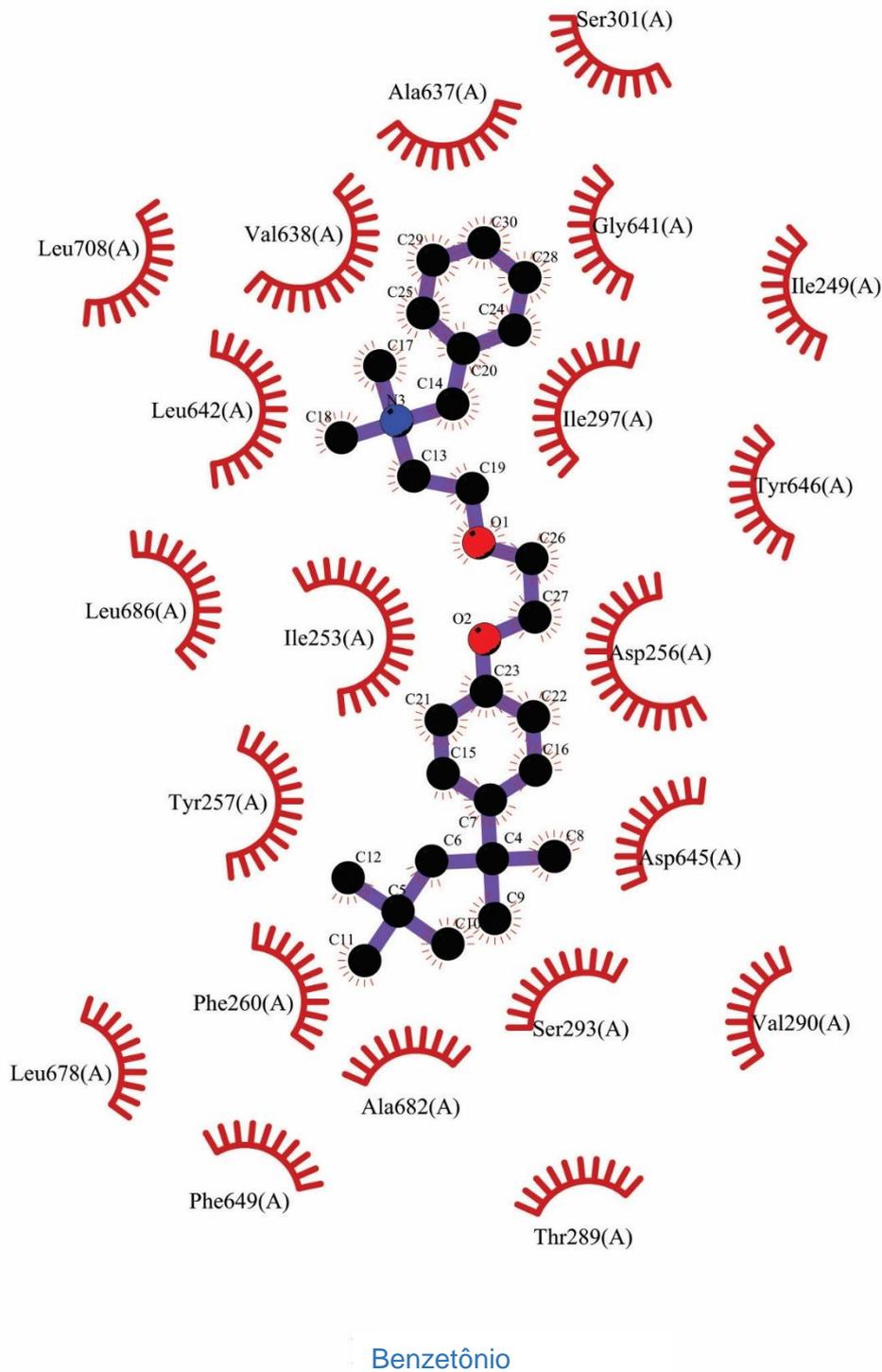
Figura 36 - Diagrama 2D da interação do Filoquinona com o PDB 6AJG gerado no docking.



#### 4.6.3.2. Benzetônio

São observadas interações entre o Benzetônio (Figura 37) e 23 resíduos do alvo, todas de natureza hidrofóbica. Podemos destacar as interações com Ala682, Leu642, Leu686, Ile297, Val638, Gly641, Ala637, Ser301, Ile249, Ile253, Phe260, Phe639, Asp645, Tyr646, Tyr257, Asp256 e Ser293 que também são interações encontradas entre o ligante original e a proteína cristalizada, indicando uma possível ação de inibição enzimática.

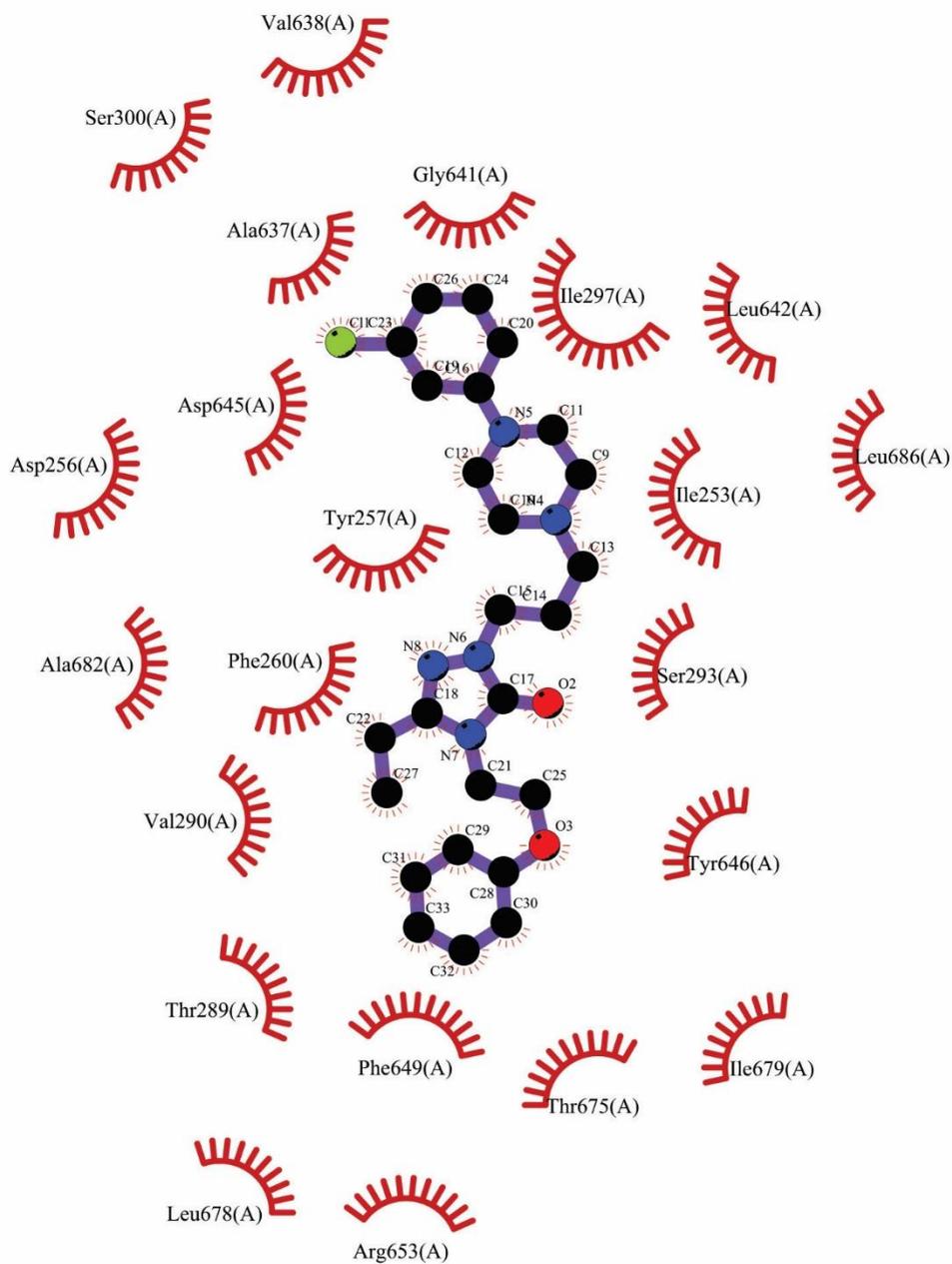
Figura 37 - Diagrama 2D da interação do Benzetônio com o PDB 6AJG gerado no docking.



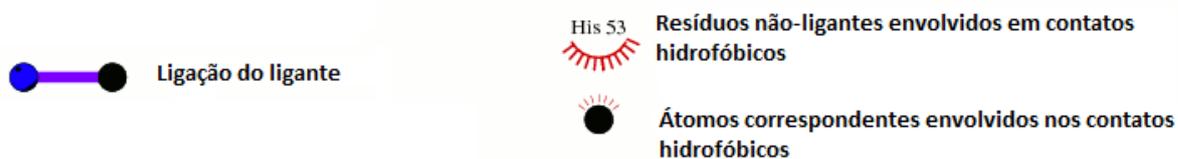
#### 4.6.3.3. Nefazodona

São observadas interações da Nefazodona (Figura 38) com 22 resíduos do alvo, sendo todas de natureza hidrofóbica. Podemos destacar as interações com Phe260, Leu686, Leu678, Ala682, Ile253, Val638, Ala637, Gly641, Ser300, Leu642, Ile297, Val290, Phe649, Thr289, Asp645, Tyr646, Tyr257, Asp256 e Ser293 que também são observadas na estrutura cristalográfica com o ligante original SQ109, indicando assim uma provável inibição enzimática.

Figura 38 - Diagrama 2D da interação da Nefazodona com o PDB 6AJG gerado no docking.



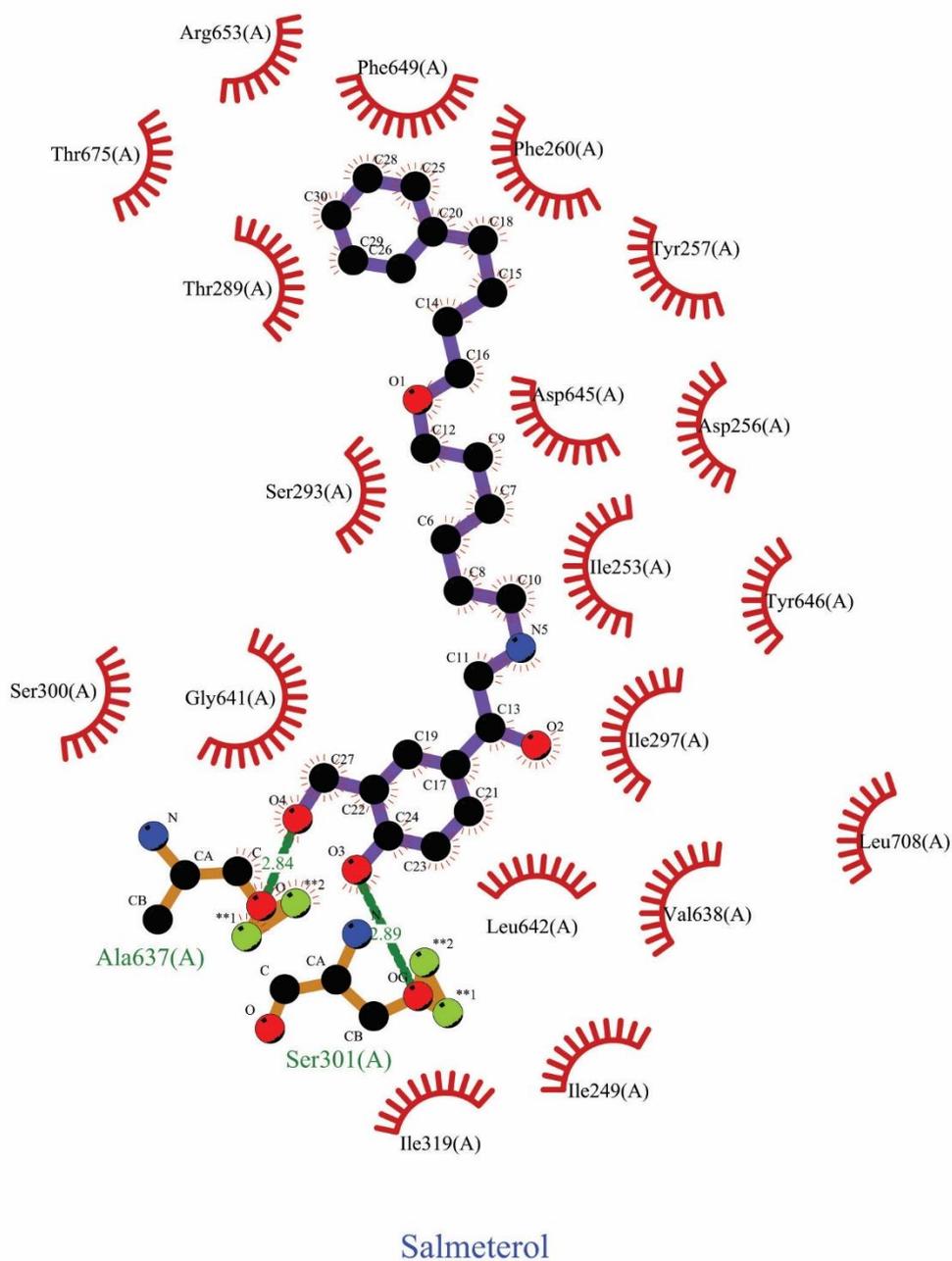
### Nefazodona



#### 4.6.3.4. Salmeterol

São observadas interações do salmeterol (Figura 39) com 21 resíduos do alvo, uma delas por interação de hidrogênio com a ALA636 e SER301, todas as demais interações visualizadas são de natureza hidrofóbica. Podemos destacar as interações com Ala637, Ser301, Ile249, Leu642, Ile253, Phe260, Arg653, Ile297, Gly641, Phe649, Asp645, Tyr646, Tyr257, Asp256 e Ser293 que também são observadas na estrutura cristalográfica com o ligante original SQ109, indicando assim uma provável inibição enzimática.

Figura 39- Diagrama 2D da interação do Salmeterol com o PDB 6AJG gerado no docking.

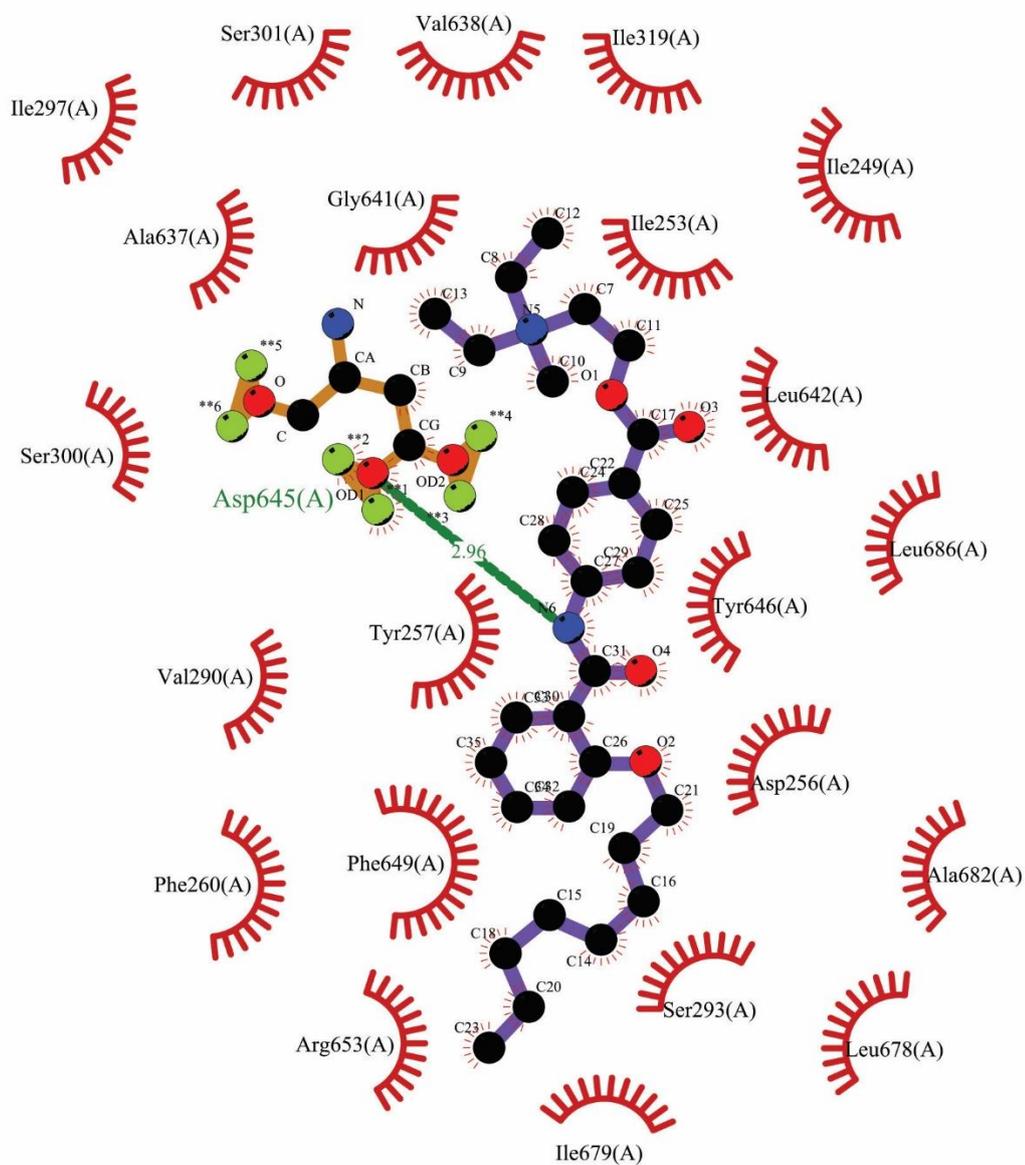


- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.3.5. Otilônio

São observadas interações do Otilônio (Figura 40) com 23 resíduos do alvo, uma delas por interação de hidrogênio com a ASP645, todas as demais interações visualizadas são de natureza hidrofóbica. Podemos destacar as interações com TYR646, TYR257, ASP256, SER293, SER301, ALA637, VAL638, GLY641, ILE297, ILE249, ILE253, LEU686 e LEU642 que também são observadas na estrutura cristalográfica com o ligante original SQ109, indicando assim uma provável inibição enzimática.

Figura 40 - Diagrama 2D da interação do Otilônio com o PDB 6AJG gerado no docking.



Otilônio

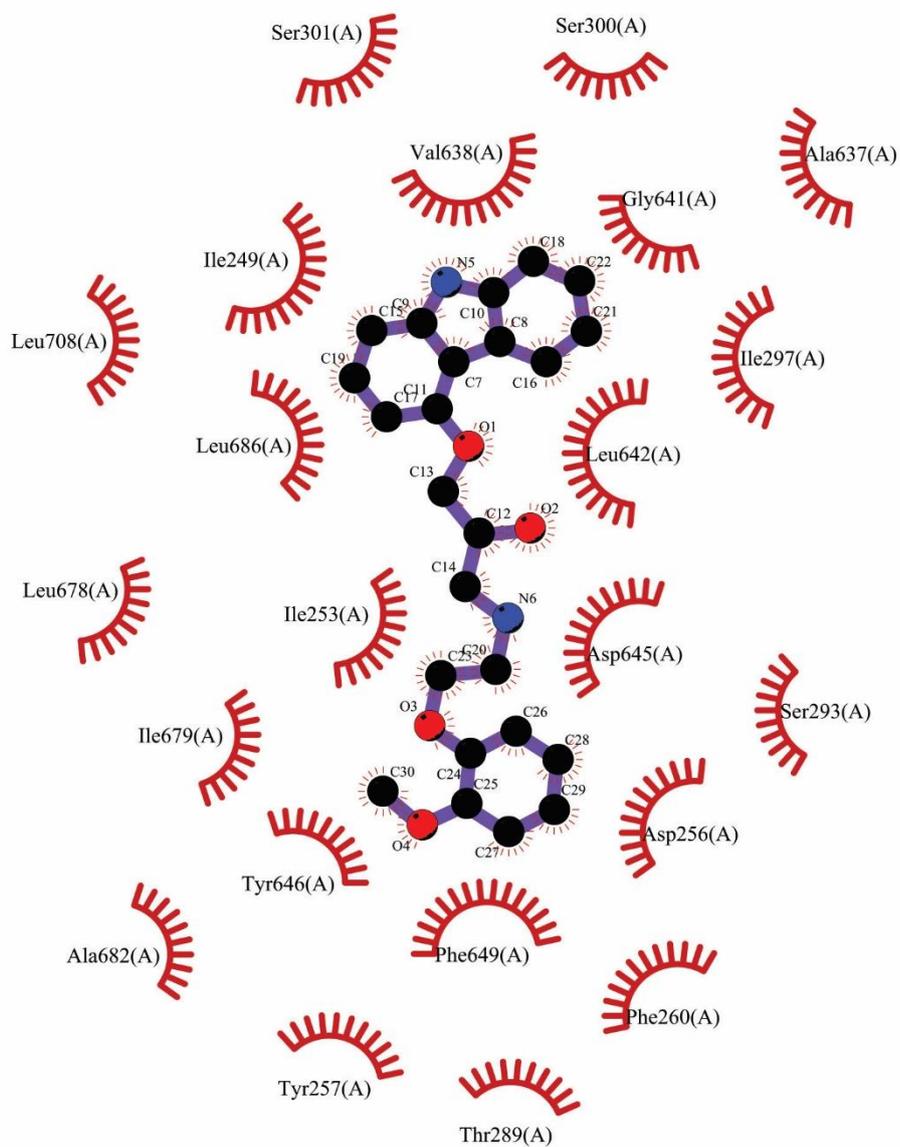
- Ligação do ligante
- Ligação do resíduo de aminoácido
- Ligação de Hidrogênio e distância

- His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos
- Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos

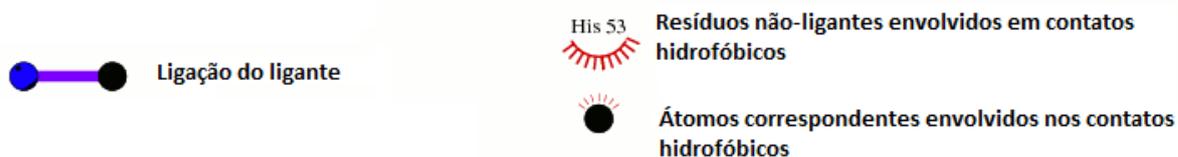
#### 4.6.3.6. Carvedilol

São observadas interações do Carvedilol (Figura 41) com 23 resíduos do alvo, todos de natureza hidrofóbica. Podemos destacar as interações com ASP645, TYR646, TYR257, ASP256, SER293, GLY641, ALA637, ILE297, LEU642, PHE260, PHE649, ALA682, ILE253, LEU686, ILE249 e VAL638 que também são observadas na estrutura cristalográfica com o ligante original SQ109, indicando assim uma provável inibição enzimática.

Figura 41 - Diagrama 2D da interação do Carvedilol com o PDB 6AJG gerado no docking.



Carvedilol



#### 4.6.3.7. Amtolmetina

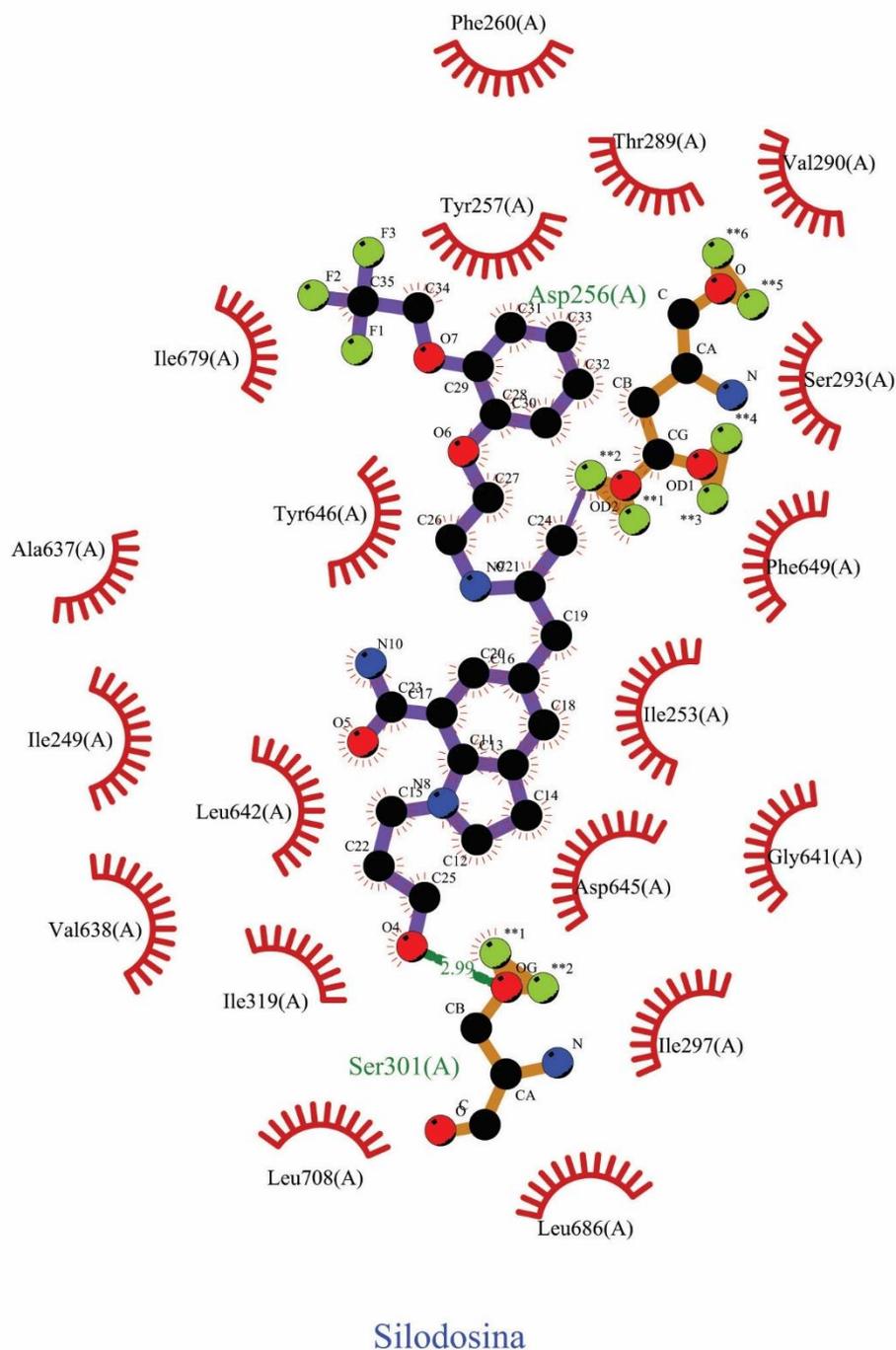
São observadas interações da Amtolmetina (Figura 42) com 18 resíduos do alvo, sendo duas interações de hidrogênio com a ASP645 e TYR646, todas as demais interações visualizadas são de natureza hidrofóbica. Podemos destacar as interações com ASP645, TYR646, TYR257, ASP256, VAL638, PHE260, ALA682, LEU686, ILE243, GLY641, ILE653, LEU642, ILE297 e PHE649 que também são observadas na estrutura cristalográfica com o ligante original SQ109, indicando assim uma provável inibição enzimática.



#### 4.6.3.8. Silodosina

A Silodosina (Figura 43) mostrou interações com 20 resíduos do alvo, apresentando duas interações de hidrogênio com os resíduos SER301 e ASP256 e interações hidrofóbicas com demais resíduos. Podemos destacar as interações com ASP645, TYR646, TYR257, ASP256, SER293, PHE260, PHE649, LEU642, GLY641, VAL638, ALA637, ILE249, ILE253, ILE297 que também são observadas na estrutura cristalográfica com o ligante original SQ109, indicando assim uma provável inibição enzimática.

Figura 43 - Diagrama 2D da interação da Silodosina com o PDB 6AJG gerado no docking.



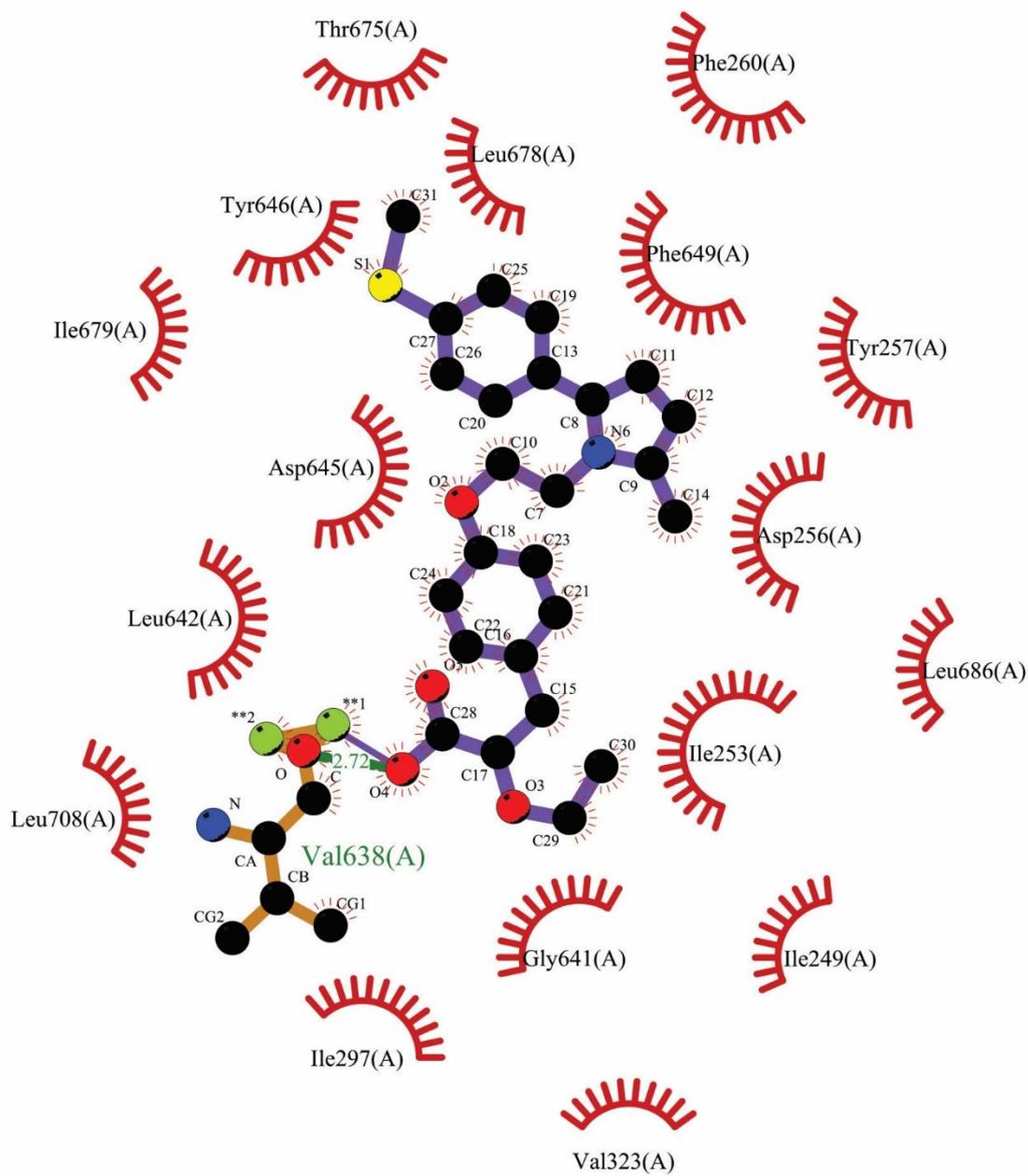
-  Ligação do ligante
-  Ligação do resíduo de aminoácido
-  Ligação de Hidrogênio e distância

-  His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos
-  Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos

#### 4.6.3.9. Saroglitazar

São observadas interações entre o Saroglitazar (Figura 44) e 18 resíduos do alvo, uma delas por interação de hidrogênio com a VAL638, todas as demais interações visualizadas são de natureza hidrofóbica. Podemos destacar as interações com ASP645, TYR646, TYR257, ASP256, VAL638, LEU642, PHE649, PHE260, ILE253, LEU686, ILE249, GLY641, ILE297 que também são observadas na estrutura cristalográfica com o ligante original SQ109, indicando assim uma provável inibição enzimática.

Figura 44 - Diagrama 2D da interação do Saroglitazar com o PDB 6AJG gerado no docking.



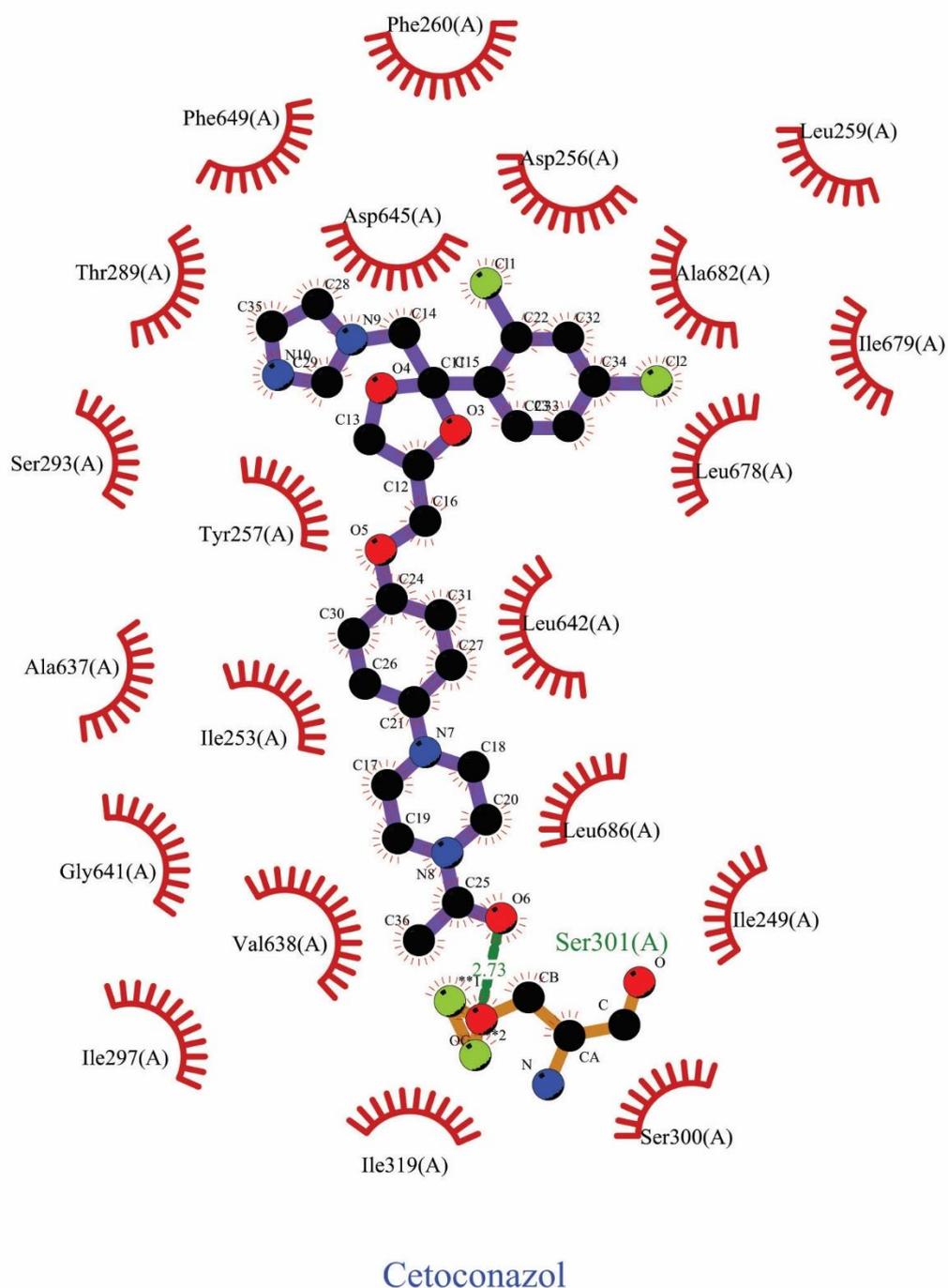
### Saroglitazar

- |  |                                   |  |  |
|--|-----------------------------------|--|--|
|  | Ligação do ligante                |  | His 53 Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos      |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |  |

#### 4.6.3.10. Cetoconazol

São observadas interações do cetoconazol (Figura 45) com 23 resíduos do alvo, uma delas por interação de hidrogênio com a SER301, todas as demais interações visualizadas são de natureza hidrofóbica. Podemos destacar as interações com TYR645, TYR257, ASP256, SER293, SER301, ILE249, ILE297, LEU686, PHE260, ALA682, LEU678, PHE649, GLY641, ILE253, LEU642, VAL638, que também são observadas na estrutura cristalográfica com o ligante original SQ109, indicando assim uma provável inibição enzimática.

Figura 45 - Diagrama 2D da interação do Cetoconazol com o PDB 6AJG gerado no docking.



- |  |                                   |  |   |
|--|-----------------------------------|--|---|
|  | <b>Ligação do ligante</b>         |  | <b>His 53</b> Resíduos não-ligantes envolvidos em contatos hidrofóbicos |
|  | Ligação do resíduo de aminoácido  |  | Átomos correspondentes envolvidos nos contatos hidrofóbicos             |
|  | Ligação de Hidrogênio e distância |  |   |

## 5. CONCLUSÃO

A partir do presente trabalho foi possível formar um banco de ligantes de 1813 fármacos registrados e comerciais utilizando-se de duas das maiores bases de dados de medicamentos disponíveis atualmente, a Integrity e o PubChem. Tal banco pode ser aplicado futuros estudos do grupo de pesquisa do InSiliToX. Os alvos escolhidos (RNA Polimerase, Enoil ACP-Redutase e o Transportador de ácido micólico MMPL3) são proteínas que são amplamente estudadas e estão entre os principais alvos de interesse para o desenvolvimento de novas terapias contra a *Mycobacterium tuberculosis*.

No total, foram levantados 28 candidatos interessantes, com destaques à Coenzima Q10 que apresentou uma boa pontuação para dois alvos (RNA Polimerase, Enoil ACP-Redutase) e uma boa quantidade de interações similares às dos ligantes originais e os 10 ligantes testados para o Transportador de ácido micólico MMPL3 (PDB: 6AJG) que além de terem se mostrado exclusivos dentro dos Cut off 20%, apresentaram uma grande similaridade entre os resíduos do ligante original (SQ109).

O método se mostrou eficiente na classificação de potenciais ligantes, considerando que a validação foi bem na redocagem dos ligantes originais nas proteínas de interesse.

Entretanto, métodos *in silico* possuem limitações em mimetizar o real comportamento de interações ligante-proteína e na metodologia utilizada optou-se por retirar águas e metais que em condições normais podem vir a alterar o comportamento dessas interações. Sendo assim, faz-se necessário complementariedade dos estudos destes ligantes através de testes *in vitro*, além da necessidade de testes de toxicidade comparativa entre estes ligantes e demais fármacos que conhecidamente atuam sobre esses alvos.

## Referências Bibliográficas

- ABDO, A. et al. Ligand-based virtual screening using bayesian networks. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 50, n. 6, p. 1012–1020, 28 jun. 2010.
- ALDERWICK, L. J. et al. Biochemical characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* phosphoribosyl-1-pyrophosphate synthetase. *Glycobiology*, v. 21, n. 4, p. 410–425, abr. 2011.
- AMARAL, L.; VIVEIROS, M. Why thioridazine in combination with antibiotics cures extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. *International journal of antimicrobial agents*, v. 39, n. 5, p. 376–380, maio 2012.
- ANDRONIS, C. et al. Literature mining, ontologies and information visualization for drug repurposing. *Briefings in bioinformatics*, v. 12, p. 357–368, 28 jun. 2011.
- ASHTAWY, H. M.; MAHAPATRA, N. R. Task-Specific Scoring Functions for Predicting Ligand Binding Poses and Affinity and for Screening Enrichment. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 58, n. 1, p. 119–133, 22 jan. 2018.
- BECKER, K.; SANDER, P. *Mycobacterium tuberculosis* lipoproteins in virulence and immunity - fighting with a double-edged sword. *FEBS letters*, v. 590, n. 21, p. 3800–3819, nov. 2016.
- BEKIERKUNST, A. Nicotinamide-adenine dinucleotide in tubercle bacilli exposed to isoniazid. *Science*, v. 152, n. 3721, p. 525–526, 1966.
- BENTO, A. P. et al. The ChEMBL bioactivity database: an update. *Nucleic acids research*, v. 42, n. Database issue, p. D1083-90, jan. 2014.
- BERMAN, H. M. et al. The future of the Protein Data Bank. *Biopolymers*, v. 99, n. 3, p. 218–222, mar. 2013.
- BERNARDES-GÉNISSON, V. et al. Isoniazid: an Update on the Multiple Mechanisms for a Singular Action. *Current Medicinal Chemistry*, v. 20, n. 35, p. 4370–4385, 10 nov. 2013.
- BHAT, J. et al. High-Throughput Screening of RNA Polymerase Inhibitors Using a Fluorescent UTP Analog. 2006.
- BHATT, A. et al. Deletion of *kasB* in *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of acid-fastness and subclinical latent tuberculosis in immunocompetent mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 104, n. 12, p. 5157–5162, mar. 2007.
- BODIGUEL, J. et al. Oxidation of isoniazid by manganese and *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase yields a new mechanism of activation [8]*Journal of the American Chemical Society*, 2001.
- BORUKHOV, S.; NUDLER, E. RNA polymerase holoenzyme: structure, function and biological implications. *Current opinion in microbiology*, v. 6, n. 2, p. 93–100, abr. 2003.
- BORUKHOV, S.; NUDLER, E. RNA polymerase: the vehicle of transcription. *Trends in microbiology*, v. 16, n. 3, p. 126–134, mar. 2008.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS -

Guia de Bolso. [s.l: s.n.].

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Boletim Epidemiológico. [s.l: s.n.].

BRENNAN, P. J. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, v. 83, n. 1–3, p. 91–97, 2003.

BRENNAN, P. J.; NIKAIDO, H. The envelope of mycobacteria. *Annual review of biochemistry*, v. 64, p. 29–63, 1995.

BRİK, M. Latanoprost. Mais um colírio “milagroso” ou o medicamento anti-glaucomatoso do século? *ARQ. BRAS. OFT AL.*, v. 61, n. 6, p. 632–633, 1998.

BRIKEN, V. et al. Mycobacterial lipoarabinomannan and related lipoglycans: from biogenesis to modulation of the immune response. *Molecular microbiology*, v. 53, n. 2, p. 391–403, jul. 2004.

CAMPBELL, E. A. et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. *Cell*, v. 104, n. 6, p. 901–912, mar. 2001.

CARREGAL, A. P.; COMAR JÚNIOR, M.; TARANTO, A. G. Our own molecular targets Data Bank (OOMT). *BBR - Biochemistry and Biotechnology Reports*, v. 2, n. 2esp, p. 14, 4 jul. 2013.

CASALI, N. et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. *Genome research*, v. 22, n. 4, p. 735–745, abr. 2012.

CASALI, N. et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nature genetics*, v. 46, n. 3, p. 279–286, mar. 2014.

CAVASOTTO, C. N. Homology models in docking and high-throughput docking. *Current topics in medicinal chemistry*, v. 11, n. 12, p. 1528–1534, 2011.

CCDC. GOLD User Guide GOLD User Guide iii. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk)>. Acesso em: 20 jul. 2020.

CCDC. Pose Prediction with GOLD 2020.0. [s.l: s.n.].

CHEN, H. et al. Fragment-based drug design: Strategic advances and lessons learned. In: *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. [s.l.] Elsevier Inc., 2017. v. 2–8p. 212–232.

CHEN, R. et al. Machine learning for drug-target interaction prediction *Molecules* MDPI AG, , 31 ago. 2018. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC6225477/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC6225477/?report=abstract)>. Acesso em: 23 jul. 2020

CHOLLET, A. et al. Crystal structure of the enoyl-ACP reductase of *Mycobacterium tuberculosis* (InhA) in the apo-form and in complex with the active metabolite of isoniazid pre-formed by a biomimetic approach. *Journal of Structural Biology*, v. 190, n. 3, p. 328–337, 1 jun. 2015.

CLARIVATE ANALYTICS. Clarivate Analytics Integrity Frequently asked questions Content. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://integrity.clarivate.com.>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

Cobicistat - DrugBank. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09065>>. Acesso em: 11 ago. 2020.

COMAS, I. et al. Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes. *Nature genetics*, v. 44, n. 1, p. 106–110, 18 dez. 2011.

CONGREVE, M. et al. Modeling and Design for Membrane Protein Targets. In: *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. [s.l.] Elsevier Inc., 2017. v. 3–8p. 145–188.

COSCONATI, S. et al. Virtual screening with AutoDock: Theory and practice. *Expert Opinion on Drug Discovery* NIH Public Access, , jun. 2010. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC3083070/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560935/)>. Acesso em: 24 jun. 2020

CRUZ-MONTEAGUDO, M. et al. Activity cliffs in drug discovery: Dr Jekyll or Mr Hyde? *Drug Discovery Today* Elsevier Ltd, , 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560935/>>. Acesso em: 24 ago. 2020

DE MAGALHÃES, C. S.; BARBOSA, H. J. C.; DARDENNE, L. E. A genetic algorithm for the ligand-protein docking problem. *Genetics and Molecular Biology*, v. 27, n. 4, p. 605–610, 2004.

DENG, L. et al. Recognition of multiple effects of ethambutol on metabolism of mycobacterial cell envelope. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 39, n. 3, p. 694–701, 1995.

DESSEN, A. et al. Crystal structure and function of the isoniazid target of Mycobacterium tuberculosis. *Science*, v. 267, n. 5204, p. 1638–1641, 1995.

DING, Y. et al. Assessing the similarity of ligand binding conformations with the Contact Mode Score. *Computational biology and chemistry*, v. 64, p. 403–413, out. 2016.

DOUCET, N.; PELLETIER, J. N. Simulated annealing exploration of an active-site tyrosine in TEM-1 $\beta$ -lactamase suggests the existence of alternate conformations. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, v. 69, n. 2, p. 340–348, 1 nov. 2007.

ELOKELY, K. M.; DOERKSEN, R. J. Docking challenge: Protein sampling and molecular docking performance. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 53, n. 8, p. 1934–1945, 26 ago. 2013.

EMMERT-STREIB, F. et al. The human disease network. *Systems Biomedicine*, v. 1, n. 1, p. 20–28, 1 jan. 2013.

ERNSTER, L.; DALLNER, G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *BBA - Molecular Basis of Disease*, v. 1271, n. 1, p. 195–204, 24 maio 1995.

Ethambutol. *Tuberculosis*, v. 88, n. 2, p. 102–105, 2008.

EVANGELISTA, S. Otilonium bromide: a selective spasmolytic for the gastrointestinal tract. *The Journal of international medical research*, v. 27, n. 5, p. 207–22, 25 set. 1999.

Flexible docking using Tabu search and an empirical estimate of binding affinity - PubMed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9829696/>>. Acesso em:

24 ago. 2020.

FORRELLAD, M. A. et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Virulence*, v. 4, n. 1, p. 3–66, jan. 2013.

FRIESNER, R. A. et al. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 47, n. 7, p. 1739–1749, 25 mar. 2004.

GANGADHARAM, P. R.; HAROLD, F. M.; SCHAEFER, W. B. Selective inhibition of nucleic acid synthesis in Mycobacterium tuberculosis by isoniazid. *Nature*, v. 198, p. 712–714, maio 1963.

GIMENO, A. et al. The light and dark sides of virtual screening: What is there to know? *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 2 mar. 2019.  
Disponível em: </pmc/articles/PMC6470506/?report=abstract>. Acesso em: 23 jul. 2020

Glycerol phenylbutyrate - DrugBank. Disponível em:  
<<https://www.drugbank.ca/drugs/DB08909>>. Acesso em: 11 ago. 2020.

GOWTHAMAN, R.; LYSKOV, S.; KARANICOLAS, J. DARC 2.0: Improved Docking and Virtual Screening at Protein Interaction Sites. *PloS one*, v. 10, n. 7, p. e0131612, 2015.

GROSDIDIER, A.; ZOETE, V.; MICHIELIN, O. SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research*, v. 39, n. SUPPL. 2, 1 jul. 2011.

H. HAGA, J.; ICHIKAWA, K.; DATE, S. Virtual Screening Techniques and Current Computational Infrastructures. *Current Pharmaceutical Design*, v. 22, n. 23, p. 3576–3584, 19 abr. 2016.

HARRISON, R. L. Introduction to Monte Carlo simulation. *AIP Conference Proceedings*. Anais...AIP Conf Proc, 2009 Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733932/>>. Acesso em: 24 ago. 2020

HATMAL, M. M.; TAHA, M. O. Simulated annealing molecular dynamics and ligand-receptor contacts analysis for pharmacophore modeling. *Future Medicinal Chemistry*, v. 9, n. 11, p. 1141–1159, 1 jul. 2017.

HEIFETS, L. B. Antimycobacterial drugs *Seminars in Respiratory Infections*, 1994.

HO, T. K. The random subspace method for constructing decision forests. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, v. 20, n. 8, p. 832–844, 1998.

HUI-FANG, L. et al. Evaluation of various inverse docking schemes in multiple targets identification. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, v. 29, n. 3, p. 326–330, nov. 2010.

INDRIGO, J.; HUNTER, R. L.; ACTOR, J. K. Influence of trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) during mycobacterial infection of bone marrow macrophages. *Microbiology (Reading, England)*, v. 148, n. Pt 7, p. 1991–1998, jul. 2002.

ISHIKAWA, E. et al. Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose

dimycolate, by C-type lectin Mincle. *The Journal of experimental medicine*, v. 206, n. 13, p. 2879–2888, dez. 2009.

ITO, K.; YAMAMOTO, K.; KAWANISHI, S. Manganese-mediated oxidative damage of cellular and isolated DNA by isoniazid and related hydrazines: non-Fenton-type hydroxyl radical formation. *Biochemistry*, v. 31, n. 46, p. 11606–11613, 1 nov. 1992.

JAIN, A. N. Bias, reporting, and sharing: computational evaluations of docking methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, v. 22, n. 3, p. 201–212, 2008.

JARLIER, V.; NIKAIDO, H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS microbiology letters*, v. 123, n. 1–2, p. 11–18, out. 1994.

JOHNSON, K.; FROLAND, W. A.; SCHULTZ, P. G. Overexpression, purification, and characterization of the catalase- peroxidase KatG from *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Biological Chemistry*, v. 272, n. 5, p. 2834–2840, 1997.

JOHNSON, K.; SCHULTZ, P. G. Mechanistic Studies of the Oxidation of Isoniazid by the Catalase Peroxidase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 116, n. 16, p. 7425–7426, 1 ago. 1994.

KIM, S. et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic acids research*, v. 44, n. D1, p. D1202–D1213, 4 jan. 2016.

KONNO, K.; FELDMANN, F. M.; MCDERMOTT, W. Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. *American Review of Respiratory Disease*, v. 95, n. 3, p. 461–469, mar. 1967.

KORB, O.; STÜTZLE, T.; EXNER, T. E. PLANTS: Application of ant colony optimization to structure-based drug design. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. Anais...Springer Verlag, 2006Disponível em: <[https://link.springer.com/chapter/10.1007/11839088\\_22](https://link.springer.com/chapter/10.1007/11839088_22)>. Acesso em: 23 jul. 2020

KORKMAZ, S.; ZARARSIZ, G.; GOKSULUK, D. MLViS: A web tool for machine learning-based virtual screening in early-phase of drug discovery and development. *PLoS ONE*, v. 10, n. 4, 30 abr. 2015.

KORTUEM, K. M.; STEWART, A. K. CarfilzomibBloodAmerican Society of Hematology, , 7 fev. 2013. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article-pdf/121/6/893/1367451/zh800613000893.pdf>>. Acesso em: 26 jul. 2020

KUMAR, A.; ZHANG, K. Y. J. Hierarchical virtual screening approaches in small molecule drug discovery. *Methods (San Diego, Calif.)*, v. 71, p. 26–37, jan. 2015.

KUMAR, S.; KUMAR, S. Chapter 6 - Molecular Docking: A Structure-Based Approach for Drug Repurposing. In: ROY, K. B. T.-I. S. D. D. (Ed.). . [s.l.] Academic Press, 2019. p. 161–189.

LASKOWSKI, R. A.; SWINDELLS, M. B. LigPlot+: Multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 51, n. 10, p. 2778–2786, 24 out. 2011.

LEACH, A. R. et al. Three-dimensional pharmacophore methods in drug

discoveryJournal of Medicinal ChemistryJ Med Chem, , 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19831387/>>. Acesso em: 24 ago. 2020

LI, Y. Y.; JONES, S. J. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome medicine*, v. 4, n. 3, p. 27, 2012.

LIU, Z. et al. In silico drug repositioning: what we need to know. *Drug discovery today*, v. 18, n. 3–4, p. 110–115, fev. 2013.

LOGING, W. et al. Cheminformatic/bioinformatic analysis of large corporate databases: Application to drug repurposing. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, v. 8, 1 dez. 2011.

MAGLIOZZO, R. S.; MARCINKEVICIENE, J. A. The role of Mn(II)-peroxidase activity of mycobacterial catalase- peroxidase in activation of the antibiotic isoniazid. *Journal of Biological Chemistry*, v. 272, n. 14, p. 8867–8870, 4 abr. 1997.

MAIA, E. H. B. et al. Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial IntelligenceFrontiers in ChemistryFrontiers Media S.A., , 28 abr. 2020. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7200080/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35200080/)>. Acesso em: 23 jul. 2020

MAITRA, A. et al. Repurposing—a ray of hope in tackling extensively drug resistance in tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 32, p. 50–55, 2015.

MAITRA, A. et al. Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis*: An Achilles' heel for the TB-causing pathogen. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 016, p. 548–575, 2019.

MARRAKCHI, H.; LANÉELLE, M. A.; DAFFÉ, M. Mycolic acids: Structures, biosynthesis, and beyondChemistry and BiologyCell Press, , 16 jan. 2014.

MCCLATCHY, J. K. Mechanism of Action of Isoniazid on *Mycobacterium bovis* Strain BCG. *Infection and immunity*, v. 3, n. 4, p. 530–534, abr. 1971.

MCNEIL, M.; DAFFE, M.; BRENNAN, P. J. Location of the mycolyl ester substituents in the cell walls of mycobacteria. *The Journal of biological chemistry*, v. 266, n. 20, p. 13217–13223, jul. 1991.

MEIER, R. et al. ParaDockS: a framework for molecular docking with population-based metaheuristics. *Journal of chemical information and modeling*, v. 50, n. 5, p. 879–889, maio 2010.

METCALFE, C. et al. The tuberculosis prodrug isoniazid bound to activating peroxidases. *Journal of Biological Chemistry*, v. 283, n. 10, p. 6193–6200, 7 mar. 2008.

MIDDLEBROOK, G. Sterilization of tubercle bacilli by isonicotinic acid hydrazide and the incidence of variants resistant to the drug in vitro. *American review of tuberculosis*, v. 65, n. 6, p. 765–767, jun. 1952.

MITCHISON, D. A.; SELKON, J. B. The Bactericidal Activities of Antituberculous Drugs. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases*, v. 74, n. 2–2, p. 109–115, 1 ago. 1956.

MOLLE, V. et al. Phosphorylation of InhA inhibits mycolic acid biosynthesis and growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular microbiology*, v. 78, n. 6, p. 1591–

1605, dez. 2010.

MORRIS, G. M. et al. Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, dez. 2009.

MURRAY, J. F.; SCHRAUFNAGEL, D. E.; HOPEWELL, P. C. Treatment of tuberculosis: A historical perspective *Annals of the American Thoracic Society* American Thoracic Society, , 1 dez. 2015a. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201509-632PS>>. Acesso em: 19 ago. 2020

MURRAY, J. F.; SCHRAUFNAGEL, D. E.; HOPEWELL, P. C. Treatment of tuberculosis: A historical perspective *Annals of the American Thoracic Society* American Thoracic Society, , 1 dez. 2015b. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201509-632PS>>. Acesso em: 17 ago. 2020

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Nizoral C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> - PubChem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/47576#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020a.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Saroglitazar C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S - PubChem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60151560>>. Acesso em: 26 jul. 2020b.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Silodosina C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> - PubChem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5312125#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020c.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Guacil amtolmetina | C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - PubChem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65655#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020d.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Carvedilol C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> - PubChem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2585#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020e.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Salmeterol C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub> - PubChem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5152#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020f.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Nefazodona C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> - PubChem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4449#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020g.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Benzetônio C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub> + - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2335#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020h.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Vitamina K1  
C31H46O2 - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284607#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020i.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Lomitapida  
C39H37F6N3O2 - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9853053#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020j.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Daclatasvir |  
C40H50N8O6 - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25154714#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020k.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Carbetocina  
C45H69N11O12S - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16681432#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020l.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Venetoclax |  
C45H50ClN7O7S - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/49846579#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020m.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Latanoprosteno  
BUNOD | C27H41NO8 - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11156438#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020n.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Gadofosveset [MI] |  
C33H41GdN3O14P - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73415770#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020o.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Orlistat |  
C29H53NO5 - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3034010#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020p.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Netarsudil |  
C28H27N3O3 - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66599893#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020q.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Indinavir  
C36H47N5O4 - PubChem. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5362440#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020r.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Cobicistat |

C40H53N7O5S2 - PubChem. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25151504#section=Pharmacology-and-Biochemistry>>. Acesso em: 26 jul. 2020s.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Ubidecarenone - DrugBank. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09270>>. Acesso em: 26 jul. 2020t.

NG, M. C. K.; FONG, S.; SIU, S. W. I. PSOVina: The hybrid particle swarm optimization algorithm for protein-ligand docking. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*. Anais...World Scientific Publishing Co. Pte Ltd, 18 jun. 2015Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800162/>>. Acesso em: 24 ago. 2020

NOSENGO, N. Can you teach old drugs new tricks?NatureEngland, jun. 2016.

NUNES, R. R. et al. Brazilian malaria molecular targets (BraMMT): selected receptors for virtual high-throughput screening experiments. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 114, p. e180465, fev. 2019.

NUSRATH UNISSA, A.; HANNA, L. E. Molecular mechanisms of action, resistance, detection to the first-line anti tuberculosis drugs: Rifampicin and pyrazinamide in the post whole genome sequencing era. *Tuberculosis*, v. 105, p. 96–107, jul. 2017a.

NUSRATH UNISSA, A.; HANNA, L. E. Molecular mechanisms of action, resistance, detection to the first-line anti tuberculosis drugs: Rifampicin and pyrazinamide in the post whole genome sequencing eraTuberculosisChurchill Livingstone, , 1 jul. 2017b.

PAIXÃO, V. G.; PITA, S. S. R. Virtual Screening applied to search of inhibitors of Trypanosoma cruzi Trypanothione Reductase employing the Natural Products Database from Bahia state (NatProDB). *Rev. Virtual Quim*, v. 8, n. 5, p. 1289- 1310., 2016.

PEEK, J. et al. Rifamycin congeners kanglemycins are active against rifampicin-resistant bacteria via a distinct mechanism. *Nature Communications*, v. 9, n. 1, p. 1–15, 1 dez. 2018.

PENCE, H. E.; WILLIAMS, A. ChemSpider: An Online Chemical Information Resource. *Journal of Chemical Education*, v. 87, n. 11, p. 1123–1124, 1 nov. 2010.

PETERSON, Y. K. et al. Discovery of geranylgeranyltransferase-I inhibitors with novel scaffolds by the means of quantitative structure-activity relationship modeling, virtual screening, and experimental validation. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 52, n. 14, p. 4210–4220, 23 jul. 2009.

PIERATTELLI, R. et al. Enzyme-catalyzed mechanism of isoniazid activation in class I and class III peroxidases. *Journal of Biological Chemistry*, v. 279, n. 37, p. 39000–39009, 10 set. 2004.

QUINCÓ, P. E. D. L. AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE TRÊS MÉTODOS DE BACILOSCOPIA DE ESCARRO PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TUBERCULOSE PULMONAR. [s.l: s.n.].

RAMASWAMY, S.; MUSSER, J. M. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update. *Tubercle and Lung Disease*,

v. 79, n. 1, p. 3–29, 1998.

RAMÍREZ, D.; CABALLERO, J. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules*, v. 23, n. 5, p. 1038, 28 abr. 2018.

RAREY, M. et al. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of Molecular Biology*, v. 261, n. 3, p. 470–489, 23 ago. 1996.

ROSEMBERG, J. Tuberculose - Aspectos históricos, realidades, seu romantismo e transcultura. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, v. 7, p. 5–29, 1999.

ROZWARSKI, D. A. et al. Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, v. 279, n. 5347, p. 98–102, 2 jan. 1998.

RUIZ-CARMONA, S. et al. rDock: A Fast, Versatile and Open Source Program for Docking Ligands to Proteins and Nucleic Acids. *PLoS Computational Biology*, v. 10, n. 4, 2014.

SARGSYAN, K.; GRAUFFEL, C.; LIM, C. How Molecular Size Impacts RMSD Applications in Molecular Dynamics Simulations. *Journal of chemical theory and computation*, v. 13, n. 4, p. 1518–1524, abr. 2017.

SCHAEFER, W. B. The effect of isoniazid on growing and resting tubercle bacilli. *American review of tuberculosis*, v. 69, n. 1, p. 125–127, 1 jan. 1954.

SCHNEIDER, G. Virtual screening: An endless staircase? *Nature Reviews Drug Discovery* Nature Publishing Group, , abr. 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrd3139>>. Acesso em: 22 jun. 2020

SCHNEIDER, P.; TANRIKULU, Y.; SCHNEIDER, G. Self-Organizing Maps in Drug Discovery: Compound Library Design, Scaffold-Hopping, Repurposing. *Current Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 3, p. 258–266, 30 dez. 2008.

SCIOR, T. et al. Recognizing pitfalls in virtual screening: a critical review. *Journal of chemical information and modeling*, v. 52, n. 4, p. 867–881, abr. 2012.

SCORPIO, A.; ZHANG, Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. *Nature medicine*, v. 2, n. 6, p. 662–667, jun. 1996.

SENGUPTA, S.; BANDYOPADHYAY, S. Application of Support Vector Machines in Virtual Screening. *International Journal for Computational Biology (IJCB)*, v. 1, n. 1, p. 56–62, 21 abr. 2012.

SHIN, W. H. et al. LigDockCSA: Protein-ligand docking using conformational space annealing. *Journal of Computational Chemistry*, v. 32, n. 15, p. 3226–3232, 30 nov. 2011.

SILVA, G. C. DA. ESTRATÉGIAS EM REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS. [s.l.: s.n.].

SLAYDEN, R. A.; BARRY, C. E. The genetics and biochemistry of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* *Microbes and Infection* Elsevier Masson SAS, , 2000.

- ŚLEDŹ, P.; CAFLISCH, A. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics *Current Opinion in Structural Biology* Elsevier Ltd, , 1 fev. 2018.
- SMITH, D. W. Koch's postulates and the Koch phenomenon, an update. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*, v. 24, n. 2–3, p. 95–100, 1982.
- Software - Certara. Disponível em: <<https://www.certara.com/software/>>. Acesso em: 24 ago. 2020.
- SOMOSKOVI, A.; PARSONS, L. M.; SALFINGER, M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis* *Respiratory Research*, 2001.
- SPITZER, R.; JAIN, A. N. Surflex-Dock: Docking benchmarks and real-world application. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, v. 26, n. 6, p. 687–699, jun. 2012.
- STEFANIU, A. Introductory Chapter: Molecular Docking and Molecular Dynamics Techniques to Achieve Rational Drug Design. In: *Molecular Docking and Molecular Dynamics*. [s.l.] IntechOpen, 2019.
- STERLING, T.; IRWIN, J. J. ZINC 15--Ligand Discovery for Everyone. *Journal of chemical information and modeling*, v. 55, n. 11, p. 2324–2337, nov. 2015.
- TIETZE, S.; APOSTOLAKIS, J. GlamDock: Development and validation of a new docking tool on several thousand protein-ligand complexes. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 47, n. 4, p. 1657–1672, jul. 2007.
- TRESADERN, G.; BEMPORAD, D.; HOWE, T. A comparison of ligand based virtual screening methods and application to corticotropin releasing factor 1 receptor. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, v. 27, n. 8, p. 860–870, jun. 2009.
- TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, v. 31, n. 2, p. NA-NA, 2009.
- TSUKAMURA, M.; TSUKAMURA, S. ISOTOPIC STUDIES ON THE EFFECT OF ISONIAZID ON PROTEIN SYNTHESIS OF MYCOBACTERIA. *The Japanese journal of tuberculosis and chest diseases*, v. 11, p. 14–27, dez. 1963.
- UNISSA, A. N. et al. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 45, p. 474–492, nov. 2016.
- UNISSA, A. N. et al. Significance of catalase-peroxidase (KatG) mutations in mediating isoniazid resistance in clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 15, p. 111–120, 1 dez. 2018.
- VERDONK, M. L. et al. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, v. 52, n. 4, p. 609–623, 1 set. 2003.
- VOGRINC, D.; KUNEJ, T. Drug repositioning: computational approaches and research examples classified according to the evidence level. *Discoveries*, v. 5, n. 2, p. e75, 30 jun. 2017.
- VON EICHBORN, J. et al. PROMISCUOUS: a database for network-based drug-

repositioning. *Nucleic acids research*, v. 39, n. Database issue, p. D1060-6, jan. 2011.

WANDERSON KLEBER DE OLIVEIRA, C. et al. *Boletim Epidemiológico*. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., [s.d.].

WANG, Y. et al. Drug Repositioning by Kernel-Based Integration of Molecular Structure, Molecular Activity, and Phenotype Data. *PLoS ONE*, v. 8, n. 11, p. e78518, 11 nov. 2013.

WEI, C. J. et al. Isoniazid activation defects in recombinant *Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase (KatG) mutants evident in *InhA* inhibitor production. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 47, n. 2, p. 670–675, 1 fev. 2003.

WEI, Y. et al. The Role of SKQ1 (Visomitin) in Inflammation and Wound Healing of the Ocular Surface. *Ophthalmology and Therapy*, v. 8, n. 1, p. 63–73, 1 mar. 2019.

WEINSTEIN, E. A. et al. Inhibitors of type II NADH:menaquinone oxidoreductase represent a class of antitubercular drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 102, n. 12, p. 4548–4553, mar. 2005.

WENG, L. et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics*, v. 14, n. 3, p. 315–324, fev. 2013.

WHITNEY, J. B.; WAINBERG, M. A. Isoniazid, the frontline of resistance in *Mycobacterium tuberculosis* *McGill Journal of Medicine*, 2002.

WILLETT, P. Similarity-based virtual screening using 2D fingerprints *Drug Discovery Today* *Drug Discov Today*, , dez. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17129822/>>. Acesso em: 24 ago. 2020

WILMING, M.; JOHNSON, K. Spontaneous formation of the bioactive form of the tuberculosis drug isoniazid. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 38, n. 17, p. 2588–2590, 3 set. 1999.

WINDER, F. Catalase and peroxidase in mycobacteria. Possible relationship to the mode of action of isoniazid. *The American review of respiratory disease*, v. 81, p. 68–78, 14 maio 1960.

WINDER, F. G.; COLLINS, P. B. Inhibition by isoniazid of synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of general microbiology*, v. 63, n. 1, p. 41–48, 1970.

WINDER, F. G.; COLLINS, P.; ROONEY, S. A. Effects of isoniazid on mycolic acid synthesis in *Mycobacterium tuberculosis* and on its cell envelope. *Biochemical Journal*, v. 117, n. 2, abr. 1970.

WINDER, F. G.; ROONEY, S. A. The effects of isoniazid on the carbohydrates of *Mycobacterium tuberculosis* BCG. *The Biochemical journal*, v. 117, n. 2, p. 355–368, 1970.

WINDER; G., F. Mode of action of the antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of the mycobacteria. *The biology of the mycobacteria*, v. 1, p. 353–438, 1982.

WISHART, D. S. et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for

2018. *Nucleic acids research*, v. 46, n. D1, p. D1074–D1082, jan. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings*, 2005. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2019*. [s.l.] World Health Organization, 2020.

XIA, J. et al. Virtual screening against phosphoglycerate kinase 1 in quest of novel apoptosis inhibitors. *Molecules*, v. 22, n. 6, 1 jun. 2017.

YOUATT, J. THE METABOLISM OF ISONIAZID AND PYRIDINE ALDEHYDES BY MYCOBACTERIA. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, v. 40, n. 3, p. 191–196, 1 jun. 1962.

ZATMAN, L. J. et al. The isolation and properties of the isonicotinic acid hydrazide analogue of diphosphopyridine nucleotide. *The Journal of biological chemistry*, v. 209, n. 2, p. 467–484, ago. 1954.

ZHANG, B. et al. Crystal Structures of Membrane Transporter MmpL3, an Anti-TB Drug Target. *Cell*, v. 176, n. 3, p. 636- 648.e13, 2019.

ZHANG, G. et al. Crystal structure of *Thermus aquaticus* core RNA polymerase at 3.3 Å resolution. *Cell*, v. 98, n. 6, p. 811–824, set. 1999a.

ZHANG, Y. et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *Journal of Bacteriology*, v. 181, n. 7, p. 2044–2049, 1999b.

ZHANG, Y. et al. Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. In: *Molecular Genetics of Mycobacteria*. Washington, DC, USA: ASM Press, 2015. p. 479–491.

ZHANG, Y.; MITCHISON, D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 7, n. 1, p. 6–21, jan. 2003.

ZINNER, K. et al. Oxidation of isonicotinic acid hydrazide by the peroxidase system. The formation of an excited product. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 180, n. 2, p. 452–458, 30 abr. 1977.

ZSOLDOS, Z. et al. eHiTS: A new fast, exhaustive flexible ligand docking system. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, v. 26, n. 1, p. 198–212, jul. 2007.

## APÊNDICE

1- Resultado do score CHEMPLP de todos os compostos testados durante o Virtual Screening

<b>Composto</b>	<b>6CCV - CHEMPLP</b>	<b>4TRO - CHEMPLP</b>	<b>6AJG - CHEMPLP</b>
15-deoxyspergualin	58,66	84,43	90.99
17-hydroxyprogesterone	50,12	54,22	49.99
1-deoxygalactonojirimycin	38,83	41,1	40.66
3-angeloylingenol	50,11	66,09	23.64
4-aminopyridine	28,1	40,32	32.76
4-Aminosalicylic acid	35,89	49,06	44.87
4-hydroxyandrostenedione	50,08	53,35	50.19
7-keto dhea	46,86	55,37	46.39
9-cis-Retinoic acid	52,67	70,59	60.57
Abacavir	52,02	63,19	58.22
Abemaciclib	65,54	90,74	59.51
Abiraterone	54,78	64,6	51.54
Acalabrutinib	59,83	81,74	73.57
Acamprosate	39,15	45,41	59.76
Acarbose	79,42	84,47	68.16
Acebutolol	55,39	69,98	70.92
Aceclofenac	59,39	71,76	37.52
Acemetacin	64,45	71,46	39.95
Acenocoumarol	57,51	68,53	82.33
Acetaminophen	32,14	47,97	65.79
Acetazolamide	39,48	42,79	62.25
Acetohexamide	48,84	65,6	61.44
Acetorphan	61,62	79,2	48.74
Acetylcysteine	33,33	42,9	41.55
Acetylsalicylic acid	38,91	52,6	68.84
Acexamate	44,04	55,11	94.65
Ácido azelaico	47,57	58,64	39.42
Ácido quenodeoxicólico	57,11	72,18	52.84
Ácido zoledrônico	50,46	57,28	55.70
Acipimox	33,58	48,69	48.88
Acitazanlast	40,43	51,28	41.10
Acitretin	55,46	78,47	39.06
Aclatonium	41,48	51,67	44.00
Aclidinium	68,28	92,27	55.57
Acotiamide	56,66	81,77	78.30
Acrivastine	62,04	71,59	52.22
Actarit	42,55	53,74	107.60
Actinospectacin	48,93	48,6	80.45
Acyclovir	44,19	56,37	76.26

Adamantamine	27,2	45,52	55.54
Adapalene	61,75	83,12	23.84
Adefovir dipivoxil	60,32	78,68	49.97
Adelmidrol	54,92	67,15	57.74
Ademetionine	64,02	71,79	46.10
Adenosine	44,92	66,53	53.18
Adrenalina	42,31	60,44	77.15
Afatinib	64,36	76,6	73.88
Afobazole	50,17	65,11	79.37
Agomelatine	51,05	68,19	55.96
Alacepril	60,25	72,12	52.42
Alatrofloxacin	78,64	82,15	85.65
Albendazole	46,56	54,12	80.07
Alcaftadine	49,67	59,38	81.80
Alclometasone	49,35	63,2	71.36
Alectinib	59,43	78,35	69.10
Alendronato	47,49	59,9	34.55
Alfacalcidol	59,99	77,18	74.19
Alfatradiol	49,01	63,96	100.64
Alfentanil	54,37	73,38	40.19
Alfuzosina	54,26	66,69	63.22
Alginate	51,59	61,64	51.27
Alimemazine	48,51	67,03	28.13
Alizapride	53,67	62,7	43.56
Allisartan	76,02	84,62	44.30
Allopregnalone	49,92	56,58	79.60
Allopurinol	30,03	36,69	61.89
Almitrine	66,64	85,07	81.26
Almotriptan	47,87	77,49	74.24
Alogliptin	59,77	70,17	48.17
Alosetron	57,35	73,61	48.13
Apelisisib	59,58	70,7	69.33
Alpha-ergocryptine	70,26	89,02	66.55
Alprazolam	53,59	60,12	61.42
Alprenolol	51,2	65,38	51.73
Alprostadiol	63,92	84,61	33.44
Altretamine	36,3	46,66	81.48
Alvimopan	58,52	79,7	68.15
Amadacycline	63,12	66,96	55.85
Ambrisentan	55,59	64,25	75.22
Ambroxol	46,77	62,24	88.73
Amcinonide	54,68	66,15	37.63
Amdinocillin	45,15	73,49	55.73
Amdinocillin pivoxil	52,48	65,47	76.62
Amenamevir	65,37	85,73	97.96
Amezinium	38,63	54,51	45.92

Amfepramone	40,05	52,69	96.44
Amifampridina	29,4	40,52	-19.62
Amifostine	42,25	51,21	63.66
Amikacin	64,43	83,93	74.42
Amiloride	30,7	37,55	63.30
Aminaftone	50,63	65,01	36.76
Amineptine	60,6	79,05	77.72
Aminobenzoate	55,1	68,16	55.71
Aminocaproic acid	35,02	47,29	66.82
Aminolevulinic acid	39,75	43,78	-6.52
Aminophylline	33,69	52,54	61.78
Aminosidine	64,36	75,73	57.74
Amiodarone	67,08	80,3	37.06
Amisulpride	53,03	67,15	51.31
Amitriptyline	47,47	75,22	37.53
Amlexanox	47,8	60,58	43.20
Amlodipine	60,05	63,79	50.68
Amobarbital	44,69	46,24	86.34
Amorolfine	54,7	68,98	77.67
Amosulalol	61,77	73,96	42.39
Amoxapine	44,94	60,61	39.70
Amoxicillin	47,66	69,98	43.66
Amphetamine	35,65	52,37	6.79
Amphotericin	61,97	63,31	80.87
Amprenavir	67,16	81,25	55.26
Amrinone	39,92	54,38	92.06
Amrubicin	58,53	64,49	68.57
Amtolmetin guacil	69,94	91,6	60.92
Anagliptin	61,73	83	73.39
Anagrelida	41,95	54,88	70.63
Anastrozol	49,54	59,64	66.15
Anatabine	35,46	50,96	62.96
Androstanazole	43,76	57,96	55.93
Androstanolone	44,75	55,54	85.47
Anecortave	54,29	62,97	86.71
Anethole	34,53	52,82	45.63
Aniracetam	43,56	52,97	71.53
Anisotropine	44,01	60,24	51.55
Anlotinib	58,55	74,83	-484.57
Ansamycin	68,52	56,3	80.57
Antofloxacin	53,06	57,18	52.70
Apalutamide	56,33	63,53	25.59
Apatinib	62,95	71,78	115.69
Apixaban	66,17	59,15	95.33
Aplonidine	39,12	59,04	64.08
Apomorphine	48,66	74,23	47.57

Apremilast	60,71	62,57	52.63
Aprepitant	63,06	75,22	83.38
Aprindine	60,63	74,86	45.51
Aranidipine	45,35	61,19	51.78
Arbekacin	65,06	75,4	53.56
Arbutamine	60,66	80,86	46.79
Arformoterol	57,15	71,09	73.43
Argatrobana	61,05	79,81	54.66
Arglabin	45,82	59,75	46.67
Aripiprazol	69,89	93,44	81.91
Armodafinil	50,61	67,03	56.05
Arotinolol	56,99	71,61	69.47
Artemether	40,55	51,24	90.32
Artemotil	44,66	52,74	71.04
Artenimol	39,04	54,54	-454.12
Artesunate	47,16	65,54	49.90
Articaine	54,05	59,47	53.41
Asenapina	45,57	60,87	51.40
Astaxanthin	76,56	80,17	68.26
Asunaprevir	70,55	92,31	87.81
Ataluren	52,73	63,67	95.94
Atazanavir	73,38	98,14	91.67
Atenolol	50,01	68,19	58.65
Atomoxetine	48,7	63,47	71.51
Atovaquone	54,72	70,02	51.11
Atropine	51,55	69,1	66.02
Auranofin	43,98	54,13	30.33
Avanafil	69,69	85,01	11.30
Avatrombopag	68,77	89,85	53.00
Axitinib	63,54	82,36	86.63
Azacidina	40,66	50,28	57.25
Azacort	50,14	64,24	33.39
Azaperone	64,01	76,68	91.22
Azasetron	51	67,9	31.08
Azatadine	44,35	54,87	83.58
Azathioprine	43,98	55,61	56.33
Azd5847	68,78	78,1	51.08
Azelastina	57,8	72,91	69.44
Azelnidipine	78,74	92,4	96.27
Azilsartan	67,37	82,64	67.02
Azithromycin	57,73	62,78	87.18
Azodisal	48,88	64,99	38.55
Azodyne	39,01	50,56	44.64
Azosemide	53,13	63,91	39.93
Aztreonam L-lysine	52,35	67,98	41.78
Aztreonam	54,04	63,06	59.78

Azuletil	53,59	60,96	44.15
Azurene	57,44	74,48	-6.75
Baclofeno	49,21	64,28	72.65
Baloxavir	46,86	63,23	-17.89
Balsalazide	58,72	70,29	65.54
Bambuterol	65,57	66,83	-2.06
Baricitinib	52,45	65,27	69.59
Barnidipina	56,99	92,87	105.97
Barosmin	71,27	88,39	73.49
Bazedoxifene	73,58	90,6	77.40
Beclometasone	45,44	63,48	74.28
Bedaquiline	54,67	78,25	93.88
Befunolol	55,79	66,97	48.83
Belinostat	52,25	70,69	65.46
Belotecan	67,23	59,67	61.75
Benazepril	72,29	85,83	13.65
Bendamustine	57,81	68,56	90.86
Bendrofluazide	57,33	59,16	93.01
Benflumetol	70,79	80,24	47.00
Benfotiamine	72,63	85,15	38.13
Benidipina	60,76	83,19	89.18
Benperidol	66,5	87,05	60.62
Bentazepam	52,98	55,37	52.60
Benvitimod	51,24	62,24	55.03
Benzathine	42,99	76,63	94.63
benzylpenicillin			
Benzatropine	52,54	71,5	47.37
Benzbromarone	51,28	63,44	21.09
Benzethonium	58,94	90,85	67.04
Benzfetamine	47,55	65,01	60.81
Benzhexol	52,2	64,62	39.02
Benznidazole	52,6	68,32	66.98
Benzoate	33,53	45,25	57.17
Benzocaine	36,06	50,94	-220.60
Benzydamine	55,99	74,81	59.64
Bepotastine	64,4	89,92	94.94
Bepriidil	64,37	75,9	50.99
Beraprost	70,96	86,38	46.10
Berberine	52,54	63,47	48.39
Besifloxacin	58,25	68,98	73.67
Besifovir	49,83	62,37	40.91
Beta-Elemene	34,58	49,72	43.21
Betahistine	35,03	49,13	47.44
Betaine (anhydrous)	30,38	37,97	90.35
Betamethasone	57,97	62	56.90
Betaxolol	55,47	72,36	-26.50

Bethanechol	33,13	43,45	82.87
Betrixaban	63,98	64,89	56.30
Bevantol	57,35	84,92	60.20
Bexarotene	51,66	64,15	69.90
Bezafibrate	54,42	69,19	58.10
Biapenem	63,96	67,5	53.78
Bicalutamida	60,78	73,48	83.24
Bicyclol	52,03	57,93	31.26
Bifendate	45,77	48,82	5.40
Bifonazole	65,22	83,62	76.39
Bilastine	70,75	89,51	104.42
Bimatoprost	69,9	93,09	65.48
Binifibrate	61,88	85,28	42.27
Binimetinib	59,22	75,98	75.52
Biocefalin	58,87	78,16	76.61
Biperiden	54,95	68,48	53.78
Bisacodyl	59,57	72	36.35
Bisantrene	58,4	61,34	75.96
Bisoprolol	57,81	72,07	68.44
Bitolterol	64,01	86,08	97.22
Bixalomer	57,1	72,82	47.68
Blonanserin	60,96	61,16	68.94
Boceprevir	58,96	82,56	73.00
Boforsin	50,44	53,33	76.65
Bopindolol	65,27	77,28	62.29
Bortezomib	64,39	76,61	115.06
Bosentan	69,27	74,69	69.26
Bosutinib	61,24	80,28	71.80
Brexpiprazole	66,47	96,93	65.11
Brigatinib	68	94,25	44.64
Brimonidina	36,86	52,4	50.57
Brinzolamide	45,71	60,84	79.30
Brivaracetam	39,62	51,32	92.29
Brivudine	46,26	53,31	89.63
Brolitene	43,56	60,75	91.68
Bromazepam	43,13	55,16	96.03
Bromfenac	52,69	65,06	67.24
Bromhexine	44,21	60,08	43.66
Bromocriptine	63,95	78,37	60.25
Bromopride	50,37	65,35	59.15
Brotizolam	55,22	57,56	49.89
Brovincamine	52,39	64,28	33.92
Broxaterol	39,16	51,14	36.00
Bucillamine	38,83	45,9	83.22
Bucladesine	55,63	70,41	46.83
Budesonida	48,15	71,48	58.35

Budipine	49,05	59,63	100.58
Bufexamac	49,45	61,08	83.20
Buflomedil	48,43	66,58	90.66
Bulaquine	58,31	76,78	85.45
Bumetanide	58,13	62,81	67.57
Bunazosin	66	61,77	86.35
Bupivacaine	50,86	63,04	18.00
Buprenorfina	53,74	68,49	9.52
Bupropiona	43,16	58,02	80.46
Buspirone	60,78	79,13	102.80
Busulfan	36,57	49,72	93.05
Butamben	40,48	57,47	86.66
Butamirate	53,99	72,58	61.83
Butenafine	54,88	82,54	79.63
Butoconazole	65,22	81,82	55.88
Butorphanol	47,44	61,17	68.80
Butriptyline	50,63	65,08	82.63
Cabazitaxel	62,96	98,43	83.54
Cabergoline	66,41	82,87	61.55
Cabozantinib	68,17	107,61	82.59
Cadralazine	47,92	60,7	62.05
Caffeine	39,56	55,56	78.05
Calciol	69,84	71,81	67.36
Calcipotriene	65,47	76,52	37.15
Calcitriol	63,75	77,02	99.44
Camostat	64,55	71,61	46.07
Canabidiol	57,78	66,79	37.32
Canagliflozin	68,5	82,44	-7.98
Canamycin	49,04	62,58	55.40
Candesartan	71,5	96,17	74.86
Candesartan cilexetil	68,85	75,05	73.77
Cangrelor	81,92	92,67	-44.76
Canrenoate	51,41	64,41	45.20
Cantharidin	31,15	42,04	69.28
Cantricin	72,48	68,72	52.62
Capecitabine	56,02	71,26	104.33
Capreomycin	58,47	89,79	66.56
Caprylic triglyceride	70,28	96,76	47.69
Capsaicina	58,51	75,69	52.14
Captopril	38,47	54,5	50.62
Carbamazepina	41,84	57,31	58.45
Carbazochrome	47,34	59,41	59.66
Carbenoxolone	64,24	62,01	59.48
Carbetocin	85,89	76,58	60.86
Carbidopa	47,01	53,22	60.93
Carbimazole	35,54	51,43	17.32

Carbinoxamine	50,3	60,66	59.81
Carbocisteine	39,83	48,59	44.65
Carboprost	69,76	87,43	33.95
Carfentanil	48,31	71,82	53.11
Carfilzomib	75,9	112,94	47.86
Carglumic acid	40,9	46,62	66.01
Cariprazine	59,26	82,18	53.11
Carisoprodol	40,46	51,27	76.21
Carmustina	35,29	45,39	56.41
Caroverine	59,89	79,01	55.35
Carpipramine	67,45	85,48	91.37
Carteolol	57,6	71,86	42.83
Carumonam	46,09	74,01	48.56
Carvedilol	62,42	91,06	67.70
Cefaclor	62,26	70,09	43.52
Cefadroxil	61,71	77,02	60.73
Cefalexin	61,5	73,95	92.78
Cefalotin	59,13	89,31	40.83
Cefamandole	58,25	92,38	56.67
Cefazolin	58,03	74,36	85.38
Cefcamate	57,35	78,17	88.37
Cefcamate pivoxil	67,2	67,73	85.73
Cefdinir	61,11	60,11	68.92
Cefditoren	53,55	79,02	68.62
Cefditoren pivoxil	61,19	71,51	-188.86
Cefepime	64,61	70,93	52.52
Cefetamet	52,44	72,1	96.44
Cefetamet pivoxil	54,99	59,78	63.95
Cefiderocol	69,98	90,69	49.72
Cefixime	63,03	74,18	64.85
Cefmenoxime	62,84	70,88	51.74
Cefmetazole	55,9	81,19	86.86
Cefoperazone	74,77	82,7	80.54
Ceforanide	65,97	76,63	79.68
Cefoselis	60,28	73,1	75.67
Cefotetan	58,8	72,09	89.25
Cefotiam	61,56	89,42	73.16
Cefotiam cilexetil	74,24	87,29	99.30
Cefovecin	60,1	68,05	29.39
Cefoxitin	54,36	91,41	57.89
Cefozopran	75,88	84,48	52.66
Cefpirome	68,82	82,94	61.02
Cefpodoxime	55,45	76,62	59.80
Cefpodoxime proxetil	56,1	60,76	45.68
Cefprozil	63,89	82,29	-151.64
Cefroxadine	55,97	69,88	65.76

Cefsulodin	63,52	84,03	72.27
Ceftaroline	75,66	86,17	-114.21
Ceftazidime	61,87	70,04	108.65
Cefteram	50,85	71,16	87.93
Cefteram pivoxil	63,67	67,54	86.13
Ceftibuten	59	68,62	46.32
Ceftizoxime	54,1	58,31	66.08
Ceftobiprole	54,84	66,9	62.96
Ceftriaxone	58,91	71,03	59.52
Cefuroxime	51,51	65,53	10.53
Cefuroxime axetil	59,2	72,55	-269.76
Celecoxibe	57,5	66,25	58.30
Celiprolol	57,15	74,8	53.03
Cenobamate	46,03	58,19	70.53
Ceritinib	70,8	77,56	45.39
Cetilistat	71,84	91,77	85.21
Cetirizine	64,79	71,94	78.49
Cetoconazol	71,39	93,34	81.86
Cetraxate	56,21	66,12	-19.70
Cevimelina	29,02	49,53	46.81
Chidamide	62,73	85,99	88.45
Chlorambucil	54,2	66,61	64.27
Chloramphenicol	49,63	61,31	44.23
Chlordiazepoxide	49,09	50,46	77.39
Chlorhexidine	70,19	85,97	96.78
Chlorimipramine	50,27	66,5	73.12
Chlormadinone	54,87	56,15	43.13
Chlormethiazole	32,3	48,04	108.95
Chloroquine	54,19	73,71	42.31
Chlorothiazide	40,63	42,92	66.32
Chlorphenamine	47,13	60,29	68.09
Chlorphenesin	40,51	58,3	68.26
Chlorpromazine	50,71	65,6	80.60
Chlorprothixene	48,26	69,49	78.60
Chlortalidone	55,43	56	73.07
Chlortenoxicam	48,55	53,29	49.98
Cholic acid	50,27	67,36	46.85
Choline	24,73	36,63	65.60
Chromium	32,73	41,85	73.84
Cibenzoline	47,61	65,22	77.49
Ciclesonida	60,34	81,74	61.90
Cicletanine	48,13	57,26	67.43
Ciclopirox	45,54	53,13	53.80
Cidofovir	47,89	59,69	33.00
Cilazapril	58,55	78,34	46.08
Cilnidipine	59,94	87,16	64.08

Cilostazol	62,26	80,53	63.93
Cimadronate	45,5	52,98	23.12
Cimetidine	44,49	54,08	74.43
Cimetropium	57,8	78,73	63.77
Cinacalcet	62,34	93,7	48.57
Cinitapride	59,73	79,84	37.87
Cinnarizine	67,17	77,48	83.45
Cinolazepam	50,07	63,88	48.72
Cinoxacin	48,04	58,03	80.00
Ciprofibrate	51,37	57,79	60.73
Ciprofloxacin	57,48	64,13	70.06
Cisapride	73,84	79,87	56.76
Citalopram	54,09	69,67	57.96
Citicoline	59,18	79,27	68.60
Citric acid	44,23	43,96	68.75
Cladribina	45,03	70,89	73.34
Clarithromycin	53,7	56,83	57.87
Clemastine	50,98	66,41	71.88
Clenbuterol	44,22	59,99	63.94
Clevidipine	59,89	65,15	51.46
Clevudine	43,68	59,03	69.64
Climbazole	47,82	67,62	61.85
Clindamicina	59,94	67,87	65.43
Clinofibrate	67,09	70,86	57.21
Clioquinol	42,43	57,41	53.08
Clobazam	47,95	55,97	52.71
Clobetasol	45,38	57,14	78.90
Cloconazole	57,96	74,14	45.44
Clocortolone	45,61	65,6	83.73
Clodronate	39,47	40,47	58.44
Clofarabina	42,51	63,26	84.84
Clofazimine	69,69	66,71	96.33
Clofibrate	42,17	53,9	105.30
Clomiphene	62,89	80,03	87.96
Clonazepam	46,53	55,69	108.85
Clonidine	38,31	53,31	76.91
Clopamide	51,39	58,87	52.36
Cloperastine	56,3	67,34	94.74
Clopidogrel	48,23	65,32	74.95
Cloprednol	61,42	67,45	70.18
Clorazepate	49,68	56,58	43.02
Clospipramine	64,99	85,11	105.06
Clotiazepam	54,26	60,21	79.48
Clotrimazole	43,54	67,1	49.84
Cloxacillin	52,95	83,56	44.81
Clozapine	50,73	57,62	83.03

Cobicistat	88,6	125,99	39.05
Cobimetinib	65,73	84,31	70.03
Codeine	43,15	61,41	54.93
Coenzyme Q10	102,71	147,82	84.63
Colchicina	52,37	60,81	63.52
Colestilan	26,83	32,8	58.74
Colforsin	51,15	75,42	55.57
Colforsin daproate	49,69	54,46	35.44
Colfosceril palmitate	81,26	107,62	61.14
Conivaptan	74,73	76,95	34.31
Copanlisib	65,54	85,21	40.66
Covidarabine	46,92	58,29	72.68
Creatine	31,32	40,36	36.54
Cridanimod	51,23	78,64	56.70
Crisaborole	49	65,63	57.77
Crizotinib	59,65	78,84	52.91
Cromoglycate	71,37	77,31	58.27
Cyamemazine	52,67	71,48	61.39
Cyclandelate	52,35	61,42	91.77
Cyclidrol	39,04	53,82	45.06
Cyclizine	49,34	63,19	50.37
Cyclobenzaprine	51,64	61,18	87.56
Cyclopenthiiazide	51,71	69,87	100.54
Cyclophosphamide	37,49	43,36	84.09
Cycloserine	24,93	28,9	96.86
Cyclothiazide	55,91	63,08	37.98
Cyclovalone	58,69	72,79	61.76
Cyproheptadine	49,34	63,58	63.93
Cyproterone	52,92	56,06	52.44
Cysteamine	25,57	25,61	94.86
Cytisine	42,76	55,24	71.95
Dabigatran	68,63	97,05	85.69
Dabrafenib	55,24	77,44	42.08
Dacarbazine	30,2	42,05	62.73
Daclatasvir	90,95	97,44	-206.29
Dacomitinib	64,63	79,92	77.29
Danazol	48,96	60,8	64.81
Danoprevir	75,35	90,26	65.10
Dantrolene	50,56	67,16	52.58
Dapagliflozin	65,15	74,12	74.04
Dapiprazole	55,78	75,33	62.22
Dapoxetina	51,87	77,41	52.79
Dapsona	42,47	54,21	52.51
Darifenacina	62,13	82,28	51.81
Darolutamide	61,7	78,03	39.91
Darunavir	67,95	88,54	78.90

Dasabuvir	62,09	65,08	29.39
Dasatinib	66,27	89	35.49
Decitabine	40,46	50,39	53.20
Deferasirox	66,25	82,62	41.07
Deferiprone	34,71	48,33	58.46
Deferoxamine	91,62	94,17	92.27
Dehydroepiandrosterone	46,31	54,96	54.55
Delafloxacin	59,62	61,9	50.07
Delamanid	71,58	83,98	45.40
Delapril	80,94	90,13	79.96
Delavirdine	72,85	81,41	66.31
Delmopinol	50,83	69,32	68.26
Denopamine	62,88	79,76	48.60
Deoxycholate	54,53	70,16	41.86
Deplin	61,4	92,49	63.69
Depomedroxiprogesterona	47,42	59,74	82.93
Derisomaltose	61,1	88,93	57.12
Desflurane	29,72	44,12	74.76
Desipramine	50,71	79,48	42.76
Desloratadina	44,97	57,09	56.20
Desogestrel	46,17	67,72	50.99
Desonide	45,68	64,46	32.36
Desvenlafaxine	43,63	56,2	59.43
Deutetrabenazine	52,05	56,53	64.56
Dexamethasone	44	63,77	-42.18
Dexchlorpheniramine	49,89	69,3	6.15
Dexibuprofen	45,23	55,75	29.44
Dexketoprofen	52,42	73,56	-41.83
Dexlansoprazole	53,98	72,07	-7.59
Dexmedetomidina	44,89	60,85	30.43
Dexmethylphenidate	44,68	53,25	67.38
Dexrazoxane	41,4	52,73	80.68
Dextromethorphan	40,57	53,99	101.64
Dextromoramide	43,83	67,59	50.17
Diacerein	59,67	60,05	60.51
Dianhydrogalactitol	36,04	46,05	58.23
Diazepam	48,36	58,15	48.19
Diazoxide	37,01	45,72	67.05
Dicarbamin	49,17	64,35	81.21
Dichlorophenamide	47,52	47,96	35.12
Diclofenac	51,82	60,41	49.23
Diclondazolic acid	50,39	67,02	58.32
Dicloxacillin	49,16	70,04	61.77
Dicyclomine	46,8	70,48	92.26
Dicycloplatin	33,89	42,36	82.42
Didanosina	42,03	53,73	69.14

Dienogeste	53,23	65	25.62
Diethylcarbamazine	39,07	53,69	54.66
Difenoxin	61,08	79,11	75.21
Diflorasone	59,35	62,51	48.89
Diflunisal	52,72	65,56	66.17
Difluprednate	54,14	77,74	76.85
Digoxina	77,11	87,55	59.82
Dihydrocodeine	44,91	64,44	48.64
Dihydroergotamine	69,21	95,84	27.38
Diltiazem	60,22	64,08	56.35
Dimebolin	59,68	73,04	77.19
Dimemorfan	39,15	55,45	46.73
Dimenhydrinate	47,35	64,85	49.42
Dimercaprol	29,34	35,59	24.31
Dimethylfumarate	31,13	37,3	52.89
Dinalbuphine	87,62	100,78	106.09
Dinoprostone	63,82	79,18	45.66
Diphenhydramine	47,39	62,35	42.54
Diphenidol	55,17	66,1	-43.37
Dipivefrine	53,64	65,77	73.89
Dipyridamole	83,66	70,94	43.53
Dipyrrone	50,01	63,08	45.68
Diquafosol	70,26	85,62	-173.38
Dirithromycin	61,41	59,44	67.01
Diroximel	47,91	56,45	65.28
Disopyramide	54,63	62,72	80.08
Distigmine	65,42	94,89	87.01
Disulfiram	44,3	57,31	81.85
Dithiosteine	41,46	58,98	72.35
Divalproex	34,95	51,8	66.04
DI-thiaproline	27,97	35,43	55.17
Dobutamine	57,41	77,15	98.35
Docarpamine	66,92	79,19	97.32
Docetaxel	62,13	76,46	57.02
Docosanol	70,88	83,67	55.77
Dofetilide	57,78	62,21	91.11
Dolasetron	52,04	69,34	52.34
Dolutegravir	60,34	72,08	64.52
Domperidone	66,77	88,02	45.51
Donepezila	65,62	79,19	95.60
Dopexamine	75,27	96,44	51.99
Doravirine	59,7	84,27	17.30
Doripenem	60,54	66	89.27
Dorzolamide	45,01	53,94	99.02
Dosulepin	47,45	60,3	84.19
Doxapram	51,78	66,36	66.84

Doxazosin	65,09	71,94	83.87
Doxepin	49,02	60,48	73.68
Doxercalciferol	65,37	79,07	94.96
Doxifluridine	41,3	49,94	36.91
Doxofylline	47,82	65,93	74.87
Doxorrubicina	77,41	78,58	44.89
Doxycycline	54,84	72,86	79.10
Doxylamine	47,63	59,69	68.92
Dronabinol	64,48	69,12	49.23
Dronedarone	71,62	91,08	47.01
Droperidol	68,15	85,66	65.31
Drospirenone	49,25	52,11	60.87
Drotaverine	59,37	70,24	34.24
Droxidopa	47,9	63,25	69.71
Dtpa	58,77	68,39	59.15
Duloxetina	55,91	78,25	67.59
Dutasteride	63,74	64,35	78.91
Duvelisib	64,2	72,07	56.66
Dydrogesterone	50,27	65,83	62.29
Ebastine	72,12	89,13	46.86
Eberconazole	47,79	65,77	68.23
Ec23	53,13	62,8	66.94
Ecabet	56,92	58,25	19.56
Ecamsule	51,91	76,83	38.17
Echothiophate	38,12	52,99	50.78
Econazole	59,87	71,3	39.88
Ectoin	31,68	41,58	61.05
Edaravone	37,6	52,95	36.77
Edoxaban	60,09	71,09	62.79
Efavirenz	52,52	52,53	70.51
Efinaconazole	53,02	67,71	55.98
Eflornitina	43,52	51,4	77.22
Efonidipine	66,75	87,21	38.86
Elagolix	73,07	96,11	54.97
Elbasvir	89,9	108,79	48.77
Eldecalcitol	72,72	85,22	50.63
Eletriptan	59,87	81,69	90.98
Eliglustat	63,71	85,44	24.94
Elliptinium	48,03	64,56	65.03
Elobixibat	69,33	98,35	23.69
Elsulfavirine	71,25	80,07	-30.42
Eltrombopag	66,16	83,69	73.31
Eluxadoline	76,77	92,49	23.47
Elvitegravir	64,75	79,76	39.89
Emedastina	52,28	66,16	62.89
Emonapride	53,01	72,93	67.84

Emoxypine	32,43	50,03	72.68
Empagliflozin	71,03	73,48	33.22
Emtricitabine	43,93	63,71	36.49
Enalapril	56,2	77,74	14.33
Enasidenib	61,37	72,42	92.34
Encorafenib	57,33	77,24	73.72
Enoxone	48,66	55,44	76.27
Enoximone	45,17	56,87	76.66
Entacapona	53,64	65,07	-31.38
Entecavir	44,44	61,05	58.33
Entrectinib	77,77	94,22	13.97
Enzalutamide	62,23	67,22	-331.11
Epalrestat	55,62	69,47	58.16
Eperisone	47,59	60,27	73.08
Epinastina	48,01	60,91	78.24
Eplerenone	45,83	58,77	92.51
Epoprostenol	63,15	78,89	69.25
Eprosartan	66,08	90,88	57.08
Eptazocine	38,71	57,49	46.99
Eptifibatide	67,19	88,26	81.29
Eravacycline	62,79	70,1	35.02
Erdafitinib	67,62	81,24	81.88
Ergothioneine	47,09	51,55	83.57
Eribulin	64,43	53,23	-136.77
Erlosamide	46,34	57,84	99.31
Erlotinib	67,86	70,54	70.44
Ertapenem sodium	62,68	84,08	3.83
Ertugliflozin	59,16	72,29	73.33
Erythromycin	57,72	62,61	34.45
Esaxerenone	60,82	75,63	81.93
Eserine	43,89	55,52	102.60
Esflurbiprofen	54,98	58,64	90.27
Esketamine	36,89	59,7	112.81
Eslicarbazepine	43,11	60,62	46.27
Esmolol	55,51	65,95	66.58
Esomeprazole	59,68	65,83	55.09
Estavadina	39,94	58,69	68.74
Estazolam	49,73	56,68	81.30
Estiripentol	43,54	55,93	46.61
Estradiol	51,91	61,87	51.81
Estramustine	65,07	82,16	80.32
Estramustine phosphate	68,29	75,55	71.66
Estriol	56,19	64,63	77.45
Etacrynic acid	46,1	65,92	45.63
Etaquine	62,93	91,29	59.69
Ethambutol	44,57	53,84	34.41

Ethchlorvynol	31,49	43,81	-19.68
Ethinyl estradiol	48,99	67,96	75.22
Ethionamide	35,72	50,1	64.80
Ethosuximide	27,53	43,51	69.68
Ethotoin	46,18	53,1	101.05
Ethyl loflazepate	58,67	56,2	39.66
Etidronate	39,31	46,07	71.40
Etiracetam	35,67	50,24	56.99
Etizolam	56,15	55,16	71.06
Etodolac	52,1	62,86	74.37
Etofibrate	58,15	71,56	44.09
Etofilline	57,67	80,49	45.69
Etomidate	47,66	59,62	50.13
Etonogestrel	52,28	61,85	108.72
Etoposide	57	63,49	79.22
Etoricoxibe	53,17	62,85	82.18
Etozolin	50,48	56,28	28.89
Etravirine	55,93	74,56	58.11
Everolimus	67,32	94,14	56.12
Evocalcet	69,19	89,44	94.27
Evogliptin	63,08	81,02	81.83
Exalamide	46,89	62,02	38.78
Exemestano	47,03	61,34	54.80
Ezetimibe	72,27	87,69	47.42
Ezogabine	51,68	65,5	49.18
Fadrozole	44,21	60,5	50.10
Falecalcitriol	67,29	84,89	65.43
Famciclovir	52,62	68,32	59.65
Famotidine	47,44	72,2	74.97
Faropenem	48,32	54,67	47.13
Fasudil	44,68	60,26	37.67
Favipiravir	33,69	40,98	51.21
Fazadinium	69,71	80,66	56.73
Febuxostat	53,43	62,8	-13.16
Fedratinib	72,11	85,39	5.09
Felbamate	44,88	55,18	79.86
Felbinac	52,56	58,2	92.88
Felodipine	50,05	54,68	80.96
Fenbufen	53,92	67,65	66.47
Fenilefrina	39,64	57,65	-1.04
Fenofibrato	58,77	70,23	67.38
Fenoldopam	49	60,04	58.32
Fenoprofen	52	71,22	80.82
Fenoterol	56,7	75,62	55.29
Fentanil	60,88	80,17	53.38
Fenticonazole	66,31	87,02	69.44

Fentolamina	53,79	72,11	71.80
Fesoterodine	58,07	73,24	47.71
Fexinidazole	49,47	64,62	86.21
Fexofenadine	71,04	88,6	51.73
Fimasartan	63,91	83,6	86.99
Finafloxacin	65,98	59,03	46.07
Finasteride	45,03	59,27	36.84
Fingolimod	64,5	77,39	50.88
Flavoxate	61,94	68,99	51.16
Flecainide	57,83	73,86	79.30
Flibanserin	63,35	84,6	82.58
Flomoxef	63,07	92,39	59.47
Florbetaben	69,08	80,06	22.30
Floxacillin	53,21	77,76	58.10
Floxuridine	40,56	56,18	57.22
Flubendazole	51,34	65,22	83.74
Fluciclovine	34,91	41,3	66.08
Fluconazol	57,95	65,63	58.22
Flucytosine	27,9	38,67	57.20
Fludarabina	46,21	61,94	54.49
Fludeoxiglucose	42,76	48,96	77.42
Fludrocortisone	56,7	59,72	57.49
Fluindostatin	71,55	69,59	64.58
Flumatinib	70,38	85,57	67.68
Flumazenil	47,36	60,32	41.14
Flunarizine	72,23	79,6	47.26
Flunisolide	47,83	64,3	71.64
Fluocinolona	55,29	63,86	67.88
Fluocinonide	53,56	70,17	42.55
Fluocortin	46,8	63,61	62.48
Fluorescein	51,49	62,43	34.08
Fluorometholone	53,19	58,78	87.91
Fluorouracil	27,03	35,64	76.83
Fluoxetine	56,14	68,58	79.12
Flupenthixol	59,61	80,52	106.36
Fluphenazine	61,68	80,46	65.00
Flurazepam	56,79	68,82	-246.57
Flurbiprofen	55,71	59,25	16.18
Fluridil	53,93	63,73	79.29
Fluspirilene	70,5	88,45	55.40
Flutamide	47,38	55,67	-328.17
Flutemetamol	46,11	60,87	21.93
Fluticasona	47,42	63,73	57.83
Flutrimazole	50,27	60,07	63.75
Flutropium	61,16	78,33	86.40
Fluvoxamina	54,51	64,27	83.89

Fomepizol	25,32	32,94	-160.05
Fonturacetam	50,96	60,87	88.48
Formoterol	58,83	77,78	62.10
Forodesine	49,41	54,27	64.34
Fosamprenavir	66,59	95,76	58.66
Foscarnet	29,77	36,42	69.53
Fosfluconazole	54,79	67,57	79.31
Fosfomicin	29,13	35,9	75.69
Fosfosal	41,01	46,47	48.30
Fosinopril	66,77	98,03	55.35
Fosphenytoin	54,98	73	63.95
Fospropofol	47,76	60,77	73.81
Fosravuconazole	64,48	85,01	62.92
Fotemustine	41,4	51,83	88.09
Frademicina	57,43	64,42	73.95
Franidipine	75,26	95,21	66.36
Frovatriptan	44,94	55,51	56.06
Fruquintinib	60,76	76,28	58.86
Fudosteine	43,89	48,75	41.84
Fulvestrant	76,08	96,32	66.76
Fumagillin	64,58	86,3	50.03
Furosemide	56,17	67,81	40.14
Fusidate	55,44	73,46	50.60
Fusidic acid	60,81	74,71	43.72
Gabapentin	37,08	48,3	73.45
Gabexate	52,83	61,15	46.12
Gadobutrol	59,61	67,19	39.25
Gadodiamide	66,37	61,71	79.24
Gadofosveset	88,94	94,08	49.62
Gadopentetate	59,1	67,71	40.49
Gadoterate	42,76	60,33	66.98
Gadoversetamide	67	82,05	83.20
Gadoxate	63,49	84,73	85.09
Galantamine	45,87	63,03	82.54
Gallopamil	58,13	79,08	65.91
Gamolenic acid	64,19	74,88	47.68
Ganciclovir	42,94	56,49	-41.39
Garenoxacin	57,28	68,18	52.75
Gatifloxacin	54,93	64,9	62.15
Gefitinibe	68,5	73,18	58.31
Gemfibrozil	49,49	64,31	62.91
Gemifloxacin	62,19	68,48	-567.34
Gemigliptin	66,16	83,57	104.32
Gencitabina	42,71	51,7	94.13
Gestrinone	51,45	67,59	58.53
Gilteritinib	68,65	79,18	56.14

Glasdegib	61	73,42	73.92
Glibenclamida	72,15	93,73	81.64
Glibornuride	50,25	76,53	55.01
Gliclazide	53,3	62,9	62.86
Glicopirrolato	52,69	67,19	100.23
Glimepiride	77,77	91,02	78.37
Glipizide	69,52	82,92	68.42
Gliquidone	76,43	93,15	60.00
Glucosamine	42,44	47,43	60.04
Glufanide	62,08	84,62	-313.01
Glutamine	40,27	41,83	61.61
Glutathione	54,69	67,8	56.79
Glycerol phenylbutyrate	85,04	118,69	87.23
Glycididazole	69,55	88,37	38.92
Golotimod	59,8	80,46	-27.83
Gosogliptin	51,54	81,82	65.03
Granisetrona	52,3	62,53	47.82
Grazoprevir	67,76	81,55	72.54
Griseofulvin	38,94	54,21	97.16
Guaiazulenesulfonate	54,65	57,78	61.11
Guanadrel	36,77	48,22	63.34
Guanethidine	37,49	50,55	51.09
Guanfacina	43,59	56,17	67.93
Halazepam	52,49	62,59	51.90
Halobetasol	45,76	59,67	77.96
Halofantrine	67,83	79,53	59.25
Halometasone	57,27	62,18	97.85
Haloperidol	56,5	75,63	68.28
Halopredone	56,74	62,42	79.75
Hematoporphyrin	75,4	77,07	96.03
Hexametazime	54,36	60,23	79.01
Hexaminolevulinate	49,94	69,77	102.81
Hexoprenaline	71,89	98,91	74.60
Hidrocortisona	53,44	60,72	66.01
Hidroxiureia	21,92	26,78	63.33
Hioscina	52,75	65,46	104.54
Histamine	36,21	41,56	54.26
Homatropine	50,6	64,29	60.17
Homoharringtonine	59,72	74,37	31.86
Hyaluronate	80,06	81,56	66.32
Hydralazine	37,03	50,58	79.52
Hydrochlorothiazide	40,68	44,22	65.57
Hydrocodone	44,94	64,35	84.53
Hydrocortisone	57,86	60,72	77.80
Hydroflumethiazide	43,5	41,32	30.31
Hydromorphone	46,1	60,31	39.55

Hydroxychloroquine	51,74	75,1	82.43
Hydroxyzine	64,75	74,91	100.84
Hyoscine	49,87	68,46	79.85
Ibandronate sodium hydrate	47,24	63,26	104.10
Ibopamine	51,21	66,9	47.29
Ibrutinib	64,54	82,37	62.36
Ibudilast	44,44	62,26	50.29
Ibuprofen piconol	60,89	69,83	75.78
Ibuprofeno	47,34	58,7	38.16
Ibutilide	58,34	73,47	72.80
Icosapent	59,58	85,26	34.63
Icotinib	56,99	67,35	58.03
Idarubicin	72,38	81,74	50.70
Idebenona	58,21	72,71	48.41
Idelalisib	64,16	75,47	55.23
Idoxuridine	40,26	50,01	61.13
Ifenprodil	57,93	74,25	54.36
Ifosfamide	37,56	44,5	70.36
Iguratimod	55,21	63	90.98
Ilaprazole	56,45	83,41	29.04
Iloperidone	72,36	86,87	30.45
Iloprost	70,64	83,66	-0.22
Imatinibe	69,78	95,11	36.97
Imidafenacin	54,39	66,15	32.57
Imidapril	59,46	78,76	45.05
Imipramine	49,78	62,99	33.63
Imiquimod	46,06	63,66	77.60
Indacaterol	62,92	85,43	67.51
Indapamide	54,5	65,34	58.93
Indeloxazine	46,52	64	101.39
Indenolol	49,66	68,99	54.23
Indinavir	70,82	103,72	65.04
Indisetrone	44,06	55,98	65.84
Indocyanine green	80,12	109,91	90.09
Indometacin	60,69	71,65	61.23
Indoramin	59,78	88,26	63.83
Iobenguane	37,87	50,39	36.01
Iodofiltic acid	67,97	86,97	63.79
Iodoquinol	42,52	56,32	60.07
Ioflupane	52,5	69,01	72.71
Iomazenil	47,54	62,55	70.59
Iomeprol	69,98	75,85	29.51
Iopamidol	66,88	73,99	59.99
Iopromide	62,97	73,17	85.22
Ioversol	64,92	74,54	58.99

Ipragliflozin	65,46	79,03	41.51
Ipratropium	53,19	73,56	90.72
Ipriflavone	51,66	66,42	28.70
Irbesartan	63,38	74,04	59.33
Irinotecan	78,43	80,27	31.10
Irsogladine	36,57	51,51	53.59
Isavuconazonium	75,68	111,67	62.98
Isepamicin	68,58	73,45	64.71
Isocarboxazid	45,25	60,94	58.25
Isoconazole	59,82	78,23	63.29
Isoglycyrrhizinate	81,59	71,99	60.71
Isoniazid	33,2	50,25	68.31
Isosorbide 5-mononitrate	32,88	47,05	65.97
Isosorbide dinitrate	38,59	48,82	54.76
Isotretinoin	53,21	68,1	78.76
Isradipine	41,88	55,48	47.21
Istradefylline	60,15	67,09	69.55
Itavastatin	69,94	88,37	96.74
Itopride	57,95	71,58	55.53
Itraconazole	81,39	105,44	54.59
Ivabradine	67,06	82,67	71.11
Ivacaftor	56,51	64,72	28.99
Ivosidenib	62,81	82,83	27.07
Ixabepilone	57,68	59,2	56.68
Ixazomib	54,84	81,7	41.04
Josamycin	73,68	63,64	78.15
Kanamycin	55,42	67,13	56.18
Ketamine	36,63	58,75	20.01
Ketanserin	62,72	76,1	65.64
Ketazolam	51,51	53,38	-9.10
Ketoprofen	53,52	66,13	64.09
Ketorolac	51,99	62,9	2.59
Ketotifen	47,85	55,83	74.23
Kinetin	45,84	56,12	69.38
Labetalol	60,82	78,61	46.30
Lacidipine	55,6	62,91	81.95
Lactitol	58,33	67,6	86.03
Lafutidine	67,16	93,57	57.01
Lamivudina	37,05	61,23	33.05
Lamotrigina	37,05	54,8	80.99
Landiolol	75,32	87,99	41.47
Laninamivir	48,36	57,47	-27.77
Lanoconazole	54,04	66,14	48.18
Lansoprazole	65,94	72,34	71.68
Lapatinib	79,1	92,09	54.30
Larotrectinib	64,47	86,29	94.98

Lascufloxacin	63,87	71,89	56.38
Lasmiditan	54,88	76,45	65.41
Lasofoxifene	64,57	84,92	88.89
Latamoxef	62,12	74,81	77.21
Latanoprost	72,21	100,9	92.54
Latanoprostene	85,4	92,2	70.01
Lauromacrogol	49,48	65,34	61.50
Lefamulin	54,91	72,6	71.13
Leflunomida	47,13	55,48	81.73
Lemborexant	61,8	75,75	87.37
Lenalidomide	43,83	56,85	87.46
Lenvatinib	56,22	75,84	91.04
Lercanidipina	74,57	105,35	42.60
Lesinurad	56,33	73,69	80.81
Letermovir	70,87	96,41	37.28
Letosteine	47,37	57,29	65.91
Letrozol	53,66	65,1	89.93
Leucovorin	61,14	80,71	80.07
Levalbuterol	54,66	59,09	82.86
Levamisole	40,05	56,11	43.55
Levamlodipine	50,87	67,28	74.07
Levdropropizine	50,99	67,1	84.89
Levobetaxolol	53,55	74,81	65.47
Levobunolol	51,79	72,15	-241.52
Levobupivacaine	50,94	64,25	20.35
Levocabastine	56,47	68,8	62.40
Levocarnitine	45,41	49,66	58.55
Levocetirizine	54,57	69,54	58.46
Levodopa	45,59	62,06	55.36
Levofloxacin	56,4	60,18	52.20
Levofolinate	61,15	86,52	29.54
Levomenthol	33,23	50,26	50.34
Levomepromazine	49,95	68,87	27.71
Levonorgestrel	52,29	64,93	91.67
Levorphanol	42,12	55,86	52.95
Levosimendan	48,28	57,12	-185.28
Levosulpiride	55,3	63,78	61.71
Levothyroxine	53,28	77,72	57.50
Lexidronam	56,64	61,01	103.75
Lidocaina	43,76	60,05	49.71
Lidofenin	56,16	66,7	20.03
Lifitegrast	79,69	92,78	56.50
Limaprost	71,74	83,92	65.38
Linagliptin	67,08	80,14	38.40
Linezolid	49,76	68,07	-12.53
Linsidomine	33,54	44,54	72.94

Liothyronine	51,29	81,81	13.60
Lipoic acid	39,35	51,51	-26.07
Liranaftate	48,91	75,63	47.05
Lisinopril	59,41	76,05	41.04
Lisuride	57,85	74,12	59.51
L-Lysine-d-amphetamine	53,25	73,24	49.76
Lobeglitazone	63,54	85,98	40.81
Lobenzarit	52,17	67,82	67.16
Lofepamine	65,41	88,65	81.21
Lofexidine	39,69	57,48	77.82
Lomefloxacin	59,53	66,43	67.06
Lomerizine	75,05	75,97	34.77
Lomitapide	84,45	98,81	69.00
Lomustine	41,31	50,06	52.23
Loperamide	63,02	87,66	54.43
Loprinone	52,32	60,7	54.20
Loracarbef	55,83	76,86	36.72
Loratadine	50,65	57,07	74.37
Lorazepam	49,28	58,13	63.94
Lorcaserin	32,33	51,01	61.08
Lorlatinib	45,49	61,88	82.38
Lormetazepam	50,84	58,81	59.54
Losartan	70,68	75,35	96.63
Loteprednol	54,38	65,6	88.19
Loteprednol etabonate	47,82	56,79	64.59
Lovastatin	61,5	75,77	47.68
Loxapina	44,53	57,01	62.74
Loxoprofen	50,06	62,45	58.06
L-selenomethionine	37,98	44,14	75.69
L-tryptophan	47,9	61,92	97.62
Lubiprostone	63,41	78,1	48.45
Luliconazole	55,44	66,91	24.58
Lumateperone	64,73	94,57	80.74
Luminol	34,27	48,05	63.54
Lumiracoxib	55,04	64,15	93.70
Lurasidone	66,36	92,64	48.67
Luseogliflozin	68,89	71,14	51.52
Lusutrombopag	66,38	82,99	78.10
Lycopene	79,8	95,47	48.63
Macimorelin	69,09	88,32	46.09
Macitentan	59,72	75,8	77.48
Malathion	39,6	51,97	53.01
Maltol	30,85	42,63	92.70
Maprotiline	55,3	61,69	80.63
Maraviroc	65,4	85,91	64.04
Masoprocol	62,54	76,33	56.21

Maxacalcitol	65,93	74,65	63.04
Mazindol	54,71	58,89	51.92
Mebendazole	49,83	63,3	42.57
Mebeverine	65,12	85,16	93.07
Mecamylamine	29,22	43,55	63.01
Mechlorethamine	28,4	39,7	98.84
Meclizine	59,39	73,55	86.77
Meclocycline	45,79	76,7	82.66
Meclofenamate	50,53	60,74	70.52
Medigoxin	72,89	84,4	92.69
Medronate	37,44	42,31	69.12
Mefenamic acid	48,39	65,44	52.29
Mefloquine	53,72	62,79	87.36
Megestrol	54,53	64,09	56.03
Meglumine	49,49	49,17	53.95
Melarsoprol	48,88	62,93	74.01
Melatonina	47,77	69,44	79.48
Meloxicam	46,43	59,46	56.48
Melperone	51,89	69,51	68.73
Melphalan	56,23	68,3	63.84
Memantina	32,85	52,38	55.29
Menaquinone-4	80,91	100,74	54.53
Mepacrine	63,73	70,7	58.85
Mepenzolate	52,07	66,92	83.13
Meperidine	39,94	50,72	92.20
Mephénytoin	41,24	49,01	60.50
Mephobarbital	41,22	46,66	63.44
Mepindolol	51,43	66,8	73.73
Mepivacaine	43,75	58,37	55.40
Meptazinol	44,66	68,19	64.67
Mequitazine	51,22	66,71	-25.41
Mercaptopurina	26,07	43,7	50.71
Meropenem	55,36	60,56	96.97
Mesalamine	36,17	45,8	48.51
Mesna	29,52	35,5	64.15
Metaraminol	41,64	54,18	50.11
Metaxalone	41,52	58,18	101.08
Metergoline	65,6	88,84	52.18
Metformin	27,67	36,38	72.53
Methadone	50,03	62,34	48.19
Methamphetamine	36,32	52,56	28.59
Methazolamide	42,91	50,16	24.99
Methimazole	28,14	38,93	30.83
Methixene	53,13	66,53	75.15
Methocarbamol	46,05	56,13	46.04
Methohexital	41,78	54,29	27.16

Methoxamine	45,1	62,78	28.93
Methoxasalen	43,5	58,03	92.52
Methsuximide	39,65	60,18	82.43
Methyclothiazide	47,2	52,59	85.20
Methyl aminolevulinate	34,71	45,44	81.94
Methyldopa	47,8	56,42	66.80
Methylene blue	45,8	61,63	49.92
Methylergobasine	58,06	78,81	74.35
Methylnaltrexone	49,3	62,36	50.75
Methylphenidate	45,83	56,17	92.95
Methylprednisolone	55,75	61,56	73.94
Methyltestosterone	46,51	56,08	-9.16
Methysergide	60,1	72,98	40.37
Metipranolol	55,93	71,5	53.77
Metirosine	45,55	53,96	97.60
Metoclopramide	49,56	61,79	20.49
Metolazone	63,48	61,87	65.43
Metopimazine	60,85	74,35	71.13
Metoprolol	50,94	65,25	-123.43
Metotrexato	63,02	84,36	39.76
Metoxiflurano	25,37	34,41	41.15
Metrifonate	29,43	37,05	41.32
Metronidazol	39,69	51,07	72.45
Metyrapone	45,28	56,74	58.34
Mexazolam	48,84	56,26	75.67
Mexiletina	39,96	55,16	41.06
Mezlocillin	67,74	72,2	11.65
Mianserin	46,69	55,68	91.23
Micofenolato	56,92	69,89	76.48
Miconazol	63,66	74,57	81.75
Midalcipran	49,15	65,25	84.77
Midazolam	47,92	71,4	54.40
Midodrine	47,36	70,45	19.67
Midoriamin	57,67	68,36	-64.08
Midostaurina	60,46	58,23	79.64
Mifepristona	64,45	76,05	58.95
Miglitol	40,98	56,21	-157.83
Miglustat	45,52	56,14	46.52
Milnacipran	49,8	66	59.05
Milrinone	43,67	51,36	93.16
Miltefosine	68,19	80,93	46.08
Minociclina	50,71	63,65	69.45
Minodronate	53,99	61,63	87.11
Minoxidil	46,06	59,97	65.74
Mirabegron	66,75	92,94	38.02
Mirodenafil	72,27	81,04	53.59

Mirogabalin	46,63	54,08	95.69
Mirtazapine	46,92	53,65	73.39
Misoprostol	62,62	88,08	55.08
Mitiglinide	61,7	75,7	66.19
Mitomycin	45,63	58,92	106.92
Mitoquinone	81,5	100,69	49.03
Mitotane	48,11	63,16	49.44
Mitoxantrone	75,74	71,55	91.93
Mizolastine	63,83	79,74	43.63
Mizoribine	49,72	57,62	58.89
Moclobemide	42,49	57,59	77.91
Modafinil	53,35	65,96	102.52
Moexipril	63,3	83,7	48.19
Mofezolac	64,02	66,9	56.14
Molsidomine	41,5	50,17	51.93
Mometasona	43,2	61,03	52.50
Monomethyl	30,33	38,81	58.90
Montelukast	81,1	102,55	76.88
Morniflumate	60,75	72,8	66.03
Morphine	44,22	62,83	62.10
Mosapride	60,46	76	114.59
Motretinide	56,99	71,77	88.94
Moxidectina	54,83	67,25	70.51
Moxifloxacin	56,48	68,83	64.54
Moxisylyte	50,01	65,73	104.51
Moxonidine	37,34	53,24	53.26
Mozavaptan	59,74	74,35	80.27
Mupirocin	76,25	94,28	48.46
Mycophenolate	56,51	71,81	60.53
Nabilone	52,68	60,74	64.23
Nabumetone	46,43	61,82	67.02
N-acetylcarnosine	49,73	65,56	60.69
N-Acetyl-S-farnesyl-L-cysteine	59,28	73,75	61.62
Nadifloxacin	58,82	80,05	83.05
Nadolol	52,87	75,18	88.91
Nafamostat	54,7	70,65	65.50
Nafronyl	63,24	89,8	37.65
Naftazone	45,11	61,67	36.99
Naftifin	56,49	80,6	66.73
Naftopidil	63,87	87,5	61.00
Nalbuphine	51,39	60,4	75.47
Naldemedine	68,55	96,5	56.94
Nalfurafine	65,24	74,25	83.22
Nalmefene	49,77	60	71.01
Naloxegol	76,98	93,51	70.14

Naloxona	53,95	57,01	63.94
Naltrexone	49,03	57,02	23.03
Nandrolone	46,19	59,2	57.72
Naphazoline	43,93	66,43	67.85
Naphthoquine	65,35	68,7	95.87
Naproxen	47,02	58,99	61.99
Naratriptan	56,98	73,21	58.98
Narcosine	41,21	56,11	57.43
Narlaprevir	67,35	84,79	63.29
Natamycin	65,9	85,39	66.69
Nateglinida	58,81	63,5	82.13
Nebivolol	65,01	90,83	74.58
Nedocromil	61,46	65,42	67.78
Nefazodone	73,78	94,05	68.84
Nefopam	43,77	57,6	40.63
Octenidine	88,09	107,38	75.97
Olanedine	62,53	77,84	55.57
Orlistat	72,77	101,26	58.66
Otilonium	72,14	97,47	97.03
Paclitaxel_pubchem	66,07	100,28	45.02
Padeliporfin	66,24	69,39	67.58
Palmidrol	62,25	79,79	62.03
Pantethine	67,4	84,97	66.27
Perclozone	31,34	52,51	60.81
Pimecrolimus	59,45	69,38	66.36
Pirrolidone	30,28	38,04	53.39
Posaconazole	81,7	104,88	43.59
Pralmorelin	79,19	109,57	81.15
Rapamycin	67,9	53,67	52.95
Rifambutin	68,51	60,94	55.29
Rifampicin	57,35	57,97	55.92
Rifapentin	57,57	80,48	17.42
Rifaximin	52,84	45,06	83.92
Ritonavir	75,49	101,4	80.80
Rokitamycin	76,86	78,52	80.99
Roxithromycin	63,28	69,66	60.48
Salmeterol	71,55	99,83	60.82
Saquinavir	79,6	105,1	60.98
Selanc	75,91	105,09	50.41
Semax	81,13	111,35	60.50
Simeprevir	74,47	85,01	66.23
Tacrolimus	65,91	67,13	92.07
Talaporfin	71,73	78,37	61.87
Tavaborole	34,83	53,25	62.50
Telaprevir	78,74	86,5	89.31
Telithromycin	81,68	83,37	78.86

Temoporfin	82,19	81,99	87.32
Tetrofosmin	61,08	71	39.87
Thimerosal	45,51	54,71	64.03
Tiropamide	67,09	87,57	98.92
Tocofersolan	78,66	92,62	55.00
Tocoretinate	91,82	106,8	52.84
Trabectedine	44,14	51,83	79.34
Udenafil	69,94	77,2	88.94
Valrubicin	81,66	98,26	84.40
Vaniprevir	70,83	93,58	58.79
Venetoclax	93,18	112,83	-32.23
Vincristine	55,39	56,63	81.28
Vindesine	61,32	58,13	53.00
Vinflunine	58,53	59,6	51.53
Vinorelbine	61,35	81,56	50.46
Vitamina B6	41,13	51,88	68.13
Zotarolimus	71,73	80,27	69.97
Nelarabine	46,05	52,09	69.41
Nelfinavir	75,09	91,9	83.61
Nemonoxacin	57,79	68,07	44.50
Neostigmine	43,67	55,82	82.04
Nepafenac	50,44	63,78	88.41
Nepinalone	49,24	67,46	68.73
Neratinib	75,63	89,81	65.22
Neridronate	50,26	59,53	56.08
Netarsudil	69,61	109,05	117.71
Neticonazole	58,12	70,64	101.10
Nevirapina	46,18	57,07	56.29
Niacina	29,94	45,18	49.20
Niacinamide	29,3	44,27	87.97
Nicardipine	62,93	86,95	59.13
Nicavir	47,35	55,36	62.31
Nicergoline	72,1	84,6	49.55
Niclosamide	47,96	61,7	64.56
Nicorandil	43,21	55,96	67.71
Nicotinamide riboside	48,84	70,05	58.55
Nicotine	35,78	54,39	68.80
Nifedipine	45,74	54,76	62.00
Nifekalant	65,16	87,69	60.25
Nifurtimox	44,68	52,98	52.52
Nifurzide	52,99	61,12	-9.52
Nilotinib	78,91	94,2	46.17
Nilutamide	54,55	59,51	35.59
Nilvadipine	46,58	61,88	92.26
Nimesulide	50,56	57	72.42
Nimodipine	49,38	68,54	44.22

Nimorazole	41,95	58,56	54.08
Nimustine	43,54	57,72	84.39
Nintedanib	66,5	83,89	84.23
Nipradilol	55,31	71,88	61.70
Niraparib	53,96	68,53	43.67
Nisoldipine	46,15	59,15	40.11
Nitazoxanide	44,24	64,26	57.10
Nitisinone	48,85	59,44	74.72
Nitrendipine	49,81	56,49	63.51
Nitrofurantoin	39,81	53,88	68.57
Nitroglicerina	35,47	45,76	65.90
Nitroxazepine	52,32	68,76	67.60
Nizatidine	52,01	66,62	93.58
Nordazepam	45,26	56,64	46.83
Norethindrone	50,15	57,97	46.46
Norfloxacin	56,59	65,42	57.57
Nortriptyline	47,86	70,26	65.26
O-Acetyl-L-carnitine	39,61	51,56	68.64
Obeticholic	56,71	63,74	44.49
Obidoxime	58,26	68,09	69.94
Octanoylsalicylic	56,89	69,42	63.52
Ofloxacin	59,9	61,19	85.12
Olanzapina	48,33	54,58	81.59
Olaparib	65,11	78,9	94.11
Olmesartan	72,9	78,52	61.89
Olmesartan medoxomil	66,52	71,86	61.94
Olmudinib	65,37	87,02	59.22
Olodaterol	57,47	80,73	91.03
Olopatadina	62,55	70,47	56.87
Omarigliptin	57,48	72,86	-31.79
Omeprazole	56,82	64,71	62.05
Omidenepag	70,31	86,21	93.35
Omnipaque	66,94	77,32	44.55
Omoconazole	61,27	68,32	67.25
Ondansetrona	53,41	78,94	82.17
Opicapone	53,78	72,58	68.93
Opipramol	59,65	77,53	80.76
Orilotimod	60,55	85,04	57.20
Orphenadrine	49,36	62,37	53.32
Oseltamivir	54,43	52,49	37.86
Osimertinib	66,55	97,69	78.74
Ospemifene	65,56	72,47	25.83
Oxamniquine	51,43	63,63	57.77
Oxandrolone	46,63	59,93	47.38
Oxatomide	70,3	80,98	66.66
Oxazepam	48,29	51,85	93.22

Oxcarbazepina	38,82	58,51	46.64
Oxibutinina	56,98	70,28	91.48
Oxicodona	45,22	49,49	63.58
Oxiconazole	61,28	72,52	43.31
Oxiracetam	36,59	46,69	36.40
Oxitropium	51,62	73,64	51.93
Oxpentifylline	54,22	70,28	72.79
Oxprenolol	55,29	67,15	92.02
Oxybate	33,27	38,96	80.01
Oxymetazoline	45,85	52,47	61.94
Oxymetholone	47,1	58,37	86.61
Oxymorphone	45,9	50,35	72.41
Oxytetracycline	52,75	70,51	46.04
Ozagrel	54,2	60,73	69.54
Ozenoxacin	61,88	71,74	67.47
Palbociclib	58,88	78,5	104.16
Paliperidone	64,56	74,87	50.11
Palonosetron	50,87	75,34	41.39
Pamidronate	44,87	51,87	87.68
Pancuronium	67,59	82,31	-14.22
Panobinostat	61,27	88,37	62.19
Pantoprazole	52,82	70,2	-4.42
Paracalcin	66,39	76,81	34.94
Parecoxib	59,99	69,36	56.44
Paroxetine	54,86	66,91	48.86
Pazopanib	64,06	76,33	30.24
Pazufloxacin	47,73	61,43	51.07
Peficitinib	49,85	64,93	63.21
Pefloxacin	54,85	65,86	66.18
Pemafibrate	73,28	94,37	59.89
Pemetrexed	60,19	92,15	73.98
Pemirolast	39,4	53,09	74.13
Pemoline	33,33	48,19	68.93
Penbutolol	51,12	67,32	53.94
Penciclovir	47,05	59,86	114.90
Penfluridol	74,5	90,59	63.16
Pentaerithrityl tetranitrate	41,25	53,4	72.63
Pentamidine	53,77	77,86	62.88
Pentazocine	49,14	65,17	60.05
Peramivir	53,64	52,14	57.13
Perampanel	58,35	69,67	77.45
Pergolide	56,66	77,74	55.43
Perhexiline	50,73	63,76	64.99
Periciazine	62,55	85,12	77.87
Perindopril	55,19	64,77	38.73
Perospirone	70,86	85,08	62.42

Perphenazine	62,38	94,12	43.47
Pexidartinib	65,01	88,34	58.55
Phendimetrazine	34	48,66	65.76
Phenelzine	36,42	49,64	28.07
Phenethicillin	44,35	68,38	46.02
Phenobarbital	36,95	45,2	51.77
Phenoxybenzamine	54,8	64,46	59.70
Phenprocoumon	48,41	64,09	96.43
Phentermine	35,04	52,06	37.60
Phenylbutyrate	42,99	54,96	74.16
Phenytoin	42,38	59,71	53.88
Phloroglucin	33,42	45,65	47.13
Phthalide	32,56	47,22	38.07
Phylloquinone	68,56	99,88	74.10
Piceid	61,69	74,45	56.28
Picosulfate	60,42	80,77	61.24
Pidolate	29,22	38,39	58.21
Pifatidine	61,14	74,97	54.39
Piketopofen	61,55	74,12	52.39
Pilocarpine	42,62	58,16	46.93
Pilsicainide	48,95	64,29	40.33
Pimobendan	50,23	57,11	58.42
Pimozide	74,13	90,87	70.95
Pinacidil	44,1	49,92	58.16
Pinaverium	59,02	88,19	47.06
Pindolol	49,14	65,48	61.90
Pinitol	43,87	49,3	48.95
Pioglitazona	60,76	73,11	51.40
Pipamperone	58,79	83,93	60.27
Piperacillin	67,78	78,98	70.64
Pipothiazine	69,66	74,97	51.40
Piracetam	34,65	48,09	62.00
Pirarubicin	75,33	94,22	69.05
Pirbuterol	52,31	54,54	65.25
Pirenoxine	49,37	59,48	71.87
Pirenzepine	51,7	64,98	85.00
Piretanide	53,76	62,39	37.89
Pirfenidona	41,92	56,41	95.76
Piribedil	52,35	74,24	44.81
Piritramide	62,38	79,46	48.47
Pirmenol	56,5	66,27	61.35
Piroxicam	48,36	58,44	42.86
Pirprofen	51,96	58,85	55.66
Pitavastatin	71,04	84,92	43.60
Pitolisant	51,98	72,72	46.71
Pixantrone	60,83	66,71	55.57

Pizotifen	42,83	63,57	83.78
Plaunotol	62,1	85,21	67.16
Plazomicin	72,98	79,31	83.04
Plerixafor	62,01	85,34	73.17
Podofilox	53,88	59,22	61.19
Polaprezinc	48,59	56,04	-119.16
Polmacoxib	56,62	66,07	66.16
Polyestradiol	51,92	61,85	-186.32
Polystyrene	40,81	50,11	-68.02
Polythiazide	47,51	55,03	43.07
Pomalidomide	43,93	58,34	69.16
Ponatinib	73,96	94,05	-2.52
Prajmalium	50,34	67,91	50.81
Pralatrexate	69,36	76,32	58.96
Pralidoxime	34,82	47,2	74.03
Pramipexol	40,28	59	51.85
Pramipide	58,71	78,12	88.55
Pramiracetam	46,41	59,69	18.48
Pranlukast	72,34	87,92	-24.72
Prasugrel	56,24	68,2	61.78
Pravastatina	63,49	79,48	58.03
Prazepam	48,2	63,93	83.99
Praziquantel	56,11	69,98	102.72
Prazosin	53,11	66,16	29.86
Prednicarbate	51,88	72,99	61.99
Prednisolona	59,42	59,82	57.50
Prednisona	56,32	57,8	52.75
Pregabalin	38,78	50,75	92.20
Pretomanid	57,68	71,02	81.09
Prilocaine	46,47	60,75	40.74
Primaquine	53,95	67,18	78.59
Primidone	34,96	55,29	68.72
Probenecid	49,39	60,85	42.85
Probucol	56,03	76,78	80.77
Procainamide	44,07	61,12	54.42
Procaterol	54,42	73,12	81.79
Prochlorperazine	57,71	85,08	77.29
Procyclidine	50,58	62,5	51.12
Progesterone	48,28	53,3	66.44
Proglumide	56,24	67,31	66.83
Promazine	48,97	75,57	53.26
Promegestone	50,16	58,25	68.98
Propacetamol	45,7	56,86	57.42
Propafenone	61,01	82,5	58.41
Propantheline	60,09	73,91	50.69
Propatyl	39,26	53,21	69.77

Propiverine	53,29	61	50.95
Propofol	40,63	48,79	38.74
Propranolol	49,7	73,92	35.77
Proscillaridin	61,67	82,54	43.62
Protionamide	39,18	51,33	85.77
Protirelin	54,12	66,02	55.02
Protriptyline	48,07	68,97	80.71
Prucalopride	52,95	72,91	70.67
Prulifloxacin	63,75	82,59	91.53
Pyrantel	39,15	55,03	71.67
Pyrazinamide	29,56	39,42	85.78
Pyridostigmine	38,52	50,23	82.14
Pyrimethamine	39,81	56,8	-274.02
Pyronaridine	67,06	84,35	56.26
Pyrophosphate	54,53	71,01	31.59
Pyrotinib	74,9	90,91	59.37
Quazepam	55,29	64,31	58.43
Quetiapine	62,99	75,11	45.65
Quinagolide	57,88	83,15	99.46
Quinalbarbitone	40,38	50,05	102.77
Quinapril	65,9	81,47	45.81
Quinethazone	49,77	51,25	91.63
Quinine	59,94	67,89	72.54
Quizartinib	74,54	86,77	56.37
Rabeprazol	57,81	69,7	97.03
Radotinib	78,82	89,33	49.70
Raloxifeno	69,96	84,13	67.26
Raltegravir	61,75	79,51	68.62
Raltitrexed	62,42	87,23	64.39
Ramatroban	64,59	78,39	65.69
Ramelteon	51,8	71,58	97.32
Ramipril	61,67	77,07	54.34
Ramosetron	51,1	72,45	43.64
Ranelic acid	62,07	61,77	70.02
Ranitidine	49,93	67,86	74.60
Ranolazina	63,45	88,58	90.78
Rasagiline	41,3	57,24	60.67
Reboxetine	51,98	73,69	89.71
Regadenoson	56,65	71,22	101.66
Regorafenib	61,87	79,37	61.10
Relugolix	73,77	68,24	66.39
Remifentanil	47,37	63,29	53.86
Remimazolam	55,59	64,66	56.40
Remogliflozin	61,18	81,24	53.51
Remoxipride	47,05	61,77	61.21
Repaglinide	56,61	81,43	52.37

Retapamulin	54,85	67,01	48.11
Revaprazan	61,2	69,25	56.40
Revefenacin	76,1	104,87	64.74
Ribavirin	50,74	55,5	55.46
Ribociclib	59,54	76,06	65.68
Riboflavin	56,39	67,06	65.75
Rifamycin	55,48	46,92	18.70
Rilmazafone	64,53	77,39	-3.06
Rilmenidine	38,5	48,29	-203.79
Rilpivirine	67,61	70,82	89.31
Riluzol	43,28	62,05	65.44
Rimantadine	35,55	51,09	91.11
Rimexolone	44,94	58,28	87.00
Riociguat	59,65	75,43	61.01
Ripasudil	47,88	67,1	28.99
Risedronate	50	60,33	59.93
Risperidona	67,56	78,5	71.41
Ritodrine	54,18	71,79	99.45
Rivaroxaban	62,85	73,43	101.61
Rivastigmina	45,82	56,81	40.93
Rizatriptan	53,32	74,55	116.71
Rocuronium	60,98	74,45	50.69
Roflumilast	56,55	73,93	49.70
Rolapitant	64,11	79,25	85.38
Rolitetraclina	62,66	67,94	83.80
Romidepsin	46,01	55,19	51.70
Ronifibrate	56,24	77,68	94.44
Ropinirol	56,22	69,44	84.79
Ropivacaina	49,15	62,19	27.08
Rosiglitazone	52,18	74,96	48.74
Rosoxacin	56,4	71,62	70.42
Rotigotina	51,99	74,15	92.22
Roxadustat	57,89	77,81	42.78
Rucaparib camsylate	56,62	69,12	69.42
Rufinamida	51,17	63,24	99.59
Rupatadine	54,95	71,99	62.57
Ruxolitinib	53,56	71,76	99.85
Safinamide	58,99	74,24	75.12
Salazosulfapyridine	60,49	75,58	54.72
Salbutamol	53,14	63,26	29.68
Salsalate	49,55	62,03	89.83
Sapropterin	40,37	45,69	42.22
Sarecycline	51,28	52,39	86.80
Saroglitazar	70,19	82,92	71.77
Sarpogrelate	66,96	88,84	57.34
Saxagliptin	47,67	65,87	85.42

Schizophyllan	71,02	69,32	56.90
Secnidazole	42,84	52,74	62.90
Selegiline	41,97	54,04	14.33
Selexipag	73,33	83,55	65.54
Selinexor	60,87	79,38	61.78
Seratrodast	56,78	87,86	76.51
Sertaconazole	63,07	82	77.78
Sertindol	66,62	82,24	77.99
Sertraline	49,98	77,39	82.48
Setastine	54,61	67,98	113.37
Setiptiline	46,49	57,76	69.29
Sevoflurane	32,5	43,45	88.22
Sildenafil	59,16	70,24	55.42
Silibinin	70,33	83,36	83.98
Silodosin	69,57	87,84	76.45
Simvastatin	58,98	72,86	40.42
Sitafloxacin	61,76	57,68	90.51
Sitagliptin	64,78	86,45	71.09
Sitaxentan	64,24	73,25	79.81
Sivelestat	58,52	72,06	51.83
Sofalcone	70,17	87,36	39.54
Sofosbuvir	59,75	87,83	62.41
Solifenacin	50,29	69,92	85.36
Solriamfetol	42,75	57,25	70.84
Sonidegib	65,95	73,47	79.42
Sorafenib	66,17	78,36	43.63
Sotagliflozin	64,85	74,14	66.46
Sotalol	51,35	70,24	69.07
Sparfloxacin	67,52	62,37	49.70
Spiperone	60,69	85,16	80.40
Spirapril	59,86	79,86	39.78
Spirolactone	61,1	56,39	91.10
Streptomycin	59,17	66,24	93.83
Streptozocin	45,99	53,03	26.90
Sufentanil	49,3	71,66	69.64
Sulconazole	63,05	72,3	62.38
Sulfadiazine	41,21	54,39	109.59
Sulfafurazole	40,19	51,67	53.15
Sulfinpyrazone	63,77	82,36	72.86
Sulindac	64,73	67,31	77.92
Sulpiride	57,41	63,85	65.76
Sultopride	55,58	67,65	34.74
Sumatriptano	47,9	72,03	56.04
Sunitinib	61,36	75,69	-150.20
Suplatast	54,35	68,4	-189.32
Suralgan	51,84	64,29	65.19

Sutezolid	50,94	71	87.07
Suvorexant	55,4	71,53	90.59
Tacalcitol	64,83	76,05	55.89
Tacrine	37,68	55,03	97.91
Tadalafil	52,68	72,7	84.06
Tafamidis	46,2	58,34	45.15
Tafluprost	68,9	100,85	74.54
Talazoparib	50,57	69,1	50.40
Talidomida	41,98	51,71	59.20
Talinolol	59,33	81,43	65.59
Talipexole	39,67	57,72	27.56
Talniflumate	63,21	79,71	45.90
Taltirelin	56,99	65,24	76.44
Tamibarotene	53,53	60,71	52.71
Tamoxifen	59,56	73,94	-327.14
Tandospirone	62,97	83,87	76.65
Tansulosina	62,73	76,98	66.31
Tapentadol	44,29	60,46	42.96
Tarenflurbil	55,03	58,95	59.46
Tasimelteon	50,6	64,42	36.98
Taurine	31,26	37,11	63.87
Taurolidine	37,39	43,94	79.96
Tauroursodeoxycholic acid	63,34	76,97	77.73
Tazarotene	58,3	71,82	48.05
Tebipenem	59,18	75,63	76.40
Tebipenem pivoxil	69,07	68,37	75.55
Technetium sestamibi	24,66	35,01	-11.27
Tecovirimat	54,87	64,75	76.39
Tedisamila	43,06	61,71	105.79
Tedizolid	63,96	70,49	76.44
Tegaserod	54,32	72,25	104.42
Tegoprazan	57,24	72,36	50.40
Telbivudine	43,99	54,13	84.35
Telmisartan	76,23	96,53	46.08
Telotristat	70,5	91,11	85.94
Temazepam	50,49	71,88	65.02
Temocapril	64,48	79,04	55.65
Temocillin	49,74	70,4	54.25
Temozolomida	37,03	46,15	48.65
Teneligliptin	64,25	82,96	58.77
Tenofovir	44,53	58,3	98.19
Tenoxicam	50,75	57,31	-357.77
Teprenone	63,81	84,05	72.94
Terazosin	52,43	66,78	65.38
Terbinafine	55,19	82,63	-12.27
Terbutaline	48,77	54,41	53.20

Terconazole	67,71	89,13	61.40
Terguride	53,66	73,2	59.26
Teriflunomide	45,72	57,28	70.31
Terizidone	49,64	57,87	35.44
Tertatolol	49,4	71,43	71.71
Testosterone	45,49	58,52	87.81
Tetrabenazine	47,66	57,63	59.19
Tetradecyl sulfate	50,82	65,16	57.88
Theophylline	33,86	51,12	85.62
Thiamphenicol	51,3	61,17	62.84
Thiethylperazine	63,22	78,25	35.00
Thioridazine	58,24	84,23	66.18
Thiotepa	25,58	39,47	-3.58
Thiothixene	59,84	64,56	59.53
Tiagabine	56,38	81,36	65.10
Tianeptine	57,62	70,44	53.79
Tiapride	49,96	64,79	69.29
Tibezonium	68,76	86,56	67.18
Tibolone	50,16	65,6	8.51
Ticagrelor	72,02	92,55	51.46
Ticlopidine	43,47	61,95	13.58
Tigecycline	65,24	58,63	47.54
Tilidine	41,62	54,16	66.23
Tilisolol	52,18	74,13	55.44
Tilorone	64,04	76,45	57.98
Tiludronate	52,16	51,54	58.55
Timolol	47,58	58,48	55.30
Tinidazole	41,38	57,1	77.23
Tioconazole	59,12	73,17	69.20
Tioguanine	28,31	43,44	77.25
Tiopronin	36,51	43,31	74.28
Tiotropium	53,51	72,46	53.00
Tipranavir	70,52	99,47	52.13
Tiratricol	51,33	72,47	-456.46
Tirilazad	80,36	90,83	-464.44
Tirofiban	65,04	85,1	-501.21
Tivozanib	58,57	85,33	-410.10
Tizanidine	35,03	50,33	69.11
Tobramicina	59,12	70,49	26.96
Tocainide	43,98	54,52	53.96
Tocopherol	64,83	101,19	75.32
Tofacitinib	52,34	61,75	77.39
Tofisopam	52,21	59,31	74.61
Tofogliflozin	62,55	64,31	90.64
Tolazamide	45,66	59,85	62.76
Tolbutamide	50,14	57,97	70.46

Tolcapona	53,72	73,43	71.82
Tolciclate	52,83	74,76	101.40
Tolfenamic acid	52,74	63,7	53.58
Tolmetin	51,73	65,45	113.22
Tolnaftate	52,85	75,89	-116.84
Toloxatone	47,08	53,23	32.93
Tolperisone	46,25	57,02	64.04
Tolterodina	57,99	71,51	102.76
Tolvaptan	64,06	75,48	51.60
Topiramate	37,28	46,91	69.33
Topiroxostat	44,14	57,51	58.67
Topotecan	59,79	59,92	-223.15
Torasemide	54,71	63,98	68.11
Toremifeno	64,53	75,65	95.83
Tosufloxacin	62,73	64,76	72.71
Tramadol	49,79	62,98	94.12
Trametinib	67,62	71,23	73.97
Trandolapril	63,37	81,05	93.23
Tranexamic acid	36,17	53,78	69.83
Tranilast	51,01	67,98	71.47
Tranlycypromine	34,64	52,45	60.02
Trapidil	43,14	56,73	112.89
Travoprost	71,2	98,7	-12.21
Trazodona	58,87	77,33	52.16
Trelagliptin	56,45	74,3	37.51
Treosulfan	44,19	52,63	-45.49
Trepibutone	58,57	63,33	88.51
Treprostinila	65,73	86,9	70.48
Tretinoin	49,91	66	-57.80
Tretoquinol	55,75	65,23	82.37
Triamcinolone	56,97	64,01	67.98
Triamterene	42,57	49,36	57.41
Triazolam	54,28	56,26	100.21
Tribendimidine	64,37	67,78	51.83
Trichlormethiazide	41,96	48,79	96.89
Triclabendazole	47,19	60,94	53.68
Trientina	38,57	46,4	33.81
Trifarotene	63,03	88,02	-333.33
Trifluoperazine	58,47	82,28	36.90
Trifluridine	48,39	57,56	85.84
Triflusal	46,74	52	98.91
Trifosfamide	42,24	51,44	-92.90
Trimebutine	53,66	74,19	60.18
Trimegestone	54,42	64,21	68.74
Trimetazidine	45,03	56,54	33.08
Trimethoprim	47,58	57	94.31

Trimipramine	52,63	68,68	81.91
Triprolidine	52,65	61,52	49.88
Tritocualina	59,64	66,65	55.73
Tromantadine	44,23	60,1	71.65
Trometamol	37,14	40,07	59.94
Tropisetron	48,76	66,85	-30.05
Trospium	59,04	75,5	-85.42
Trovafloxacin	66,17	66,89	-318.16
Troxipide	45,5	55,01	76.97
Tulobuterol	43,24	65,26	85.43
Ubenimex	55,69	73,62	81.88
Ubrogapant	69,37	98,75	45.51
Ulipristal	59,85	71,11	55.53
Umeclidinium	61,27	85,69	78.30
Unoprostone	67,41	87,52	71.36
Upadacitinib	54,9	68,7	53.52
Urapidil	63,04	78,42	92.30
Uridine	41,28	58,99	52.84
Uridine triacetate	48	56,32	80.67
Ursodeoxycholic acid	58,24	73,88	68.09
Valaciclovir	56,12	75,91	79.76
Valbenazine	57,76	67,95	81.12
Valganciclovir	54,81	72,5	-346.19
Valnemulin	60,17	81,53	64.05
Valproic acid	35,27	52,9	68.70
Valpromide	33,57	50,3	51.10
Valsartan	58,84	82,11	48.33
Vandetanib	61	73,03	35.59
Vardenafil	61,29	76	71.72
Varenicline	40	56,41	73.52
Vecuronium	56,79	66,19	53.16
Vedaprofen	56,73	64,78	51.95
Vemurafenib	61,91	76,67	28.10
Venlafaxina	44,6	57,93	37.07
Veralipride	54,9	62,84	77.39
Verapamil	64,28	79,46	14.03
Vernakalant	57,53	70,96	-276.98
Vibegron	69,07	109,41	70.40
Vidarabine	45,64	55,36	95.09
Vigabatrina	36,28	51,75	63.85
Vilazodone	71,4	103,07	98.15
Vildagliptina	48,91	66,09	73.54
Vinpocetine	52,63	75,41	-14.57
Vismodegib	54,38	69,08	-287.36
Visomitin	80,95	115,34	-250.84
Voglibose	53,11	53,28	-225.55

Vonoprazan	55	68,31	-191.47
Vorapaxar	59,82	74,94	56.93
Voriconazole	55,41	64,2	50.91
Vorinostat	50,4	68,33	48.09
Voxelotor	64,68	74,21	28.21
Warfarin	55,09	65,74	84.27
Xamoterol	57,51	74,97	79.81
Xipamide	52,79	67,38	58.89
Xylometazoline	43,52	52,17	56.90
Yohimbine	58,09	59,25	66.35
Zabofloxacin	62,67	63,58	94.06
Zafirlukast	78,12	88,78	74.45
Zaleplon	67,7	68,89	30.72
Zaltoprofen	51,14	64,21	120.42
Zanamivir	45,52	61,5	59.99
Zanubrutinib	73,44	86,02	49.14
Zidovudine	45,18	53,98	64.68
Zileuton	45,27	60,85	-29.62
Ziprasidone	61,44	82,5	45.30
Zofenopril	68,44	92,29	79.14
Zolmitriptan	52,11	74,77	72.15
Zolpidem	51,41	68,95	70.02
Zonisamida	42,06	50,96	82.28
Zopiclone	56,36	65,54	-550.52
Zotepine	53,95	67,61	58.95
Zucapsaicin	56,8	73,96	55.35