

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**Elucidación del potencial neuroprotector de principios activos de plantas de uso  
tradicional en Guatemala, análisis *in silico***

**Informe de Tesis**

**Presentado por:**

**Andrea Michelle Castillo Paz**

**Para optar al título de**

**Químico Farmacéutico**

**Guatemala, 3 de noviembre de 2021**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**Elucidación del potencial neuroprotector de principios activos de plantas de uso  
tradicional en Guatemala, análisis in silico**

**Andrea Michelle Castillo Paz**

**Químico Farmacéutico**

**Guatemala, 3 de noviembre de 2021**

MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

M.A Pablo Ernesto Oliva Soto Decano

Lcda. Miriam Roxana Marroquín Leiva Secretaria

Dr. Juan Francisco Pérez Sabino Vocal I

Dr. Roberto Enrique Flores Arzú Vocal II

Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera Vocal III

Br. Carmen Amalia Rodríguez Ortiz Vocal IV

Br. Paola Margarita Gaitán Valladares Vocal V

## DEDICATORIA

**A mi mamá, papá y hermano:** Sandra y Carlos, por el apoyo incondicional, el amor, la compañía. **Mi carnal,** Diego, por estar siempre conmigo, las risas y miradas de pensamientos compartidos sin palabras. Los viajes, lágrimas, abrazos, por lo que ya fue y lo que se viene.

**A la familia:** Teco, Viví, Kiki, Marcela, Titi, Colocho, Benja. Por la cercanía y los momentos de felicidad. A mis primos, primas, tíos, tías que tienen un lugar en mi corazón. A Saika, Gatalía, Flor y Mocca.

**A mis amigas (o):** Ceci, Azu, Kevvin, Sebas, Larissa, Paola, Michel, Mafer por las risas, las pláticas, las salidas y todos los momentos inolvidables a lo largo de la carrera.

**A las carpinteras:** Giuli, Ale, Melissa, Marian, por esa amistad que se mantiene por los años.

**A mi novia** Nathaly, por el amor, el apoyo, los detalles, el tiempo, el crecimiento juntas; por los días compartidos y los bellos recuerdos.

## AGRADECIMIENTOS

**A lxs Guatemaltecs:** Porque gracias a los impuestos he tenido el privilegio de recibir estudios universitarios.

**A la Universidad de San Carlos de Guatemala:** Por darme la preparación y los conocimientos necesarios, como universidad pública.

**A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia:** Por más de 100 años de existencia, de creación de profesionales.

**A mi Asesor:** Rodrigo, por los conocimientos, la visión y la inspiración de lo que se puede lograr.

A lxs que trabajan para que el conocimiento sea libre y accesible para todxs. A pesar de la corrupción e impunidad, agradezco a cada persona que se dedica a mejorar el país y que tiene esperanza en el futuro.

## ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	2
III.	ANTECEDENTES .....	4
	3.1 Sistema Nervioso Central.....	4
	3.1.1 Fisiología del sistema nervioso central.....	4
	3.1.2 Neurodegeneración.....	4
	3.2 Uso tradicional de especies vegetales para tratamiento de afecciones en el sistema nervioso central.....	7
	3.3 <i>Docking</i> molecular.....	27
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	28
V.	OBJETIVOS.....	30
	5.1 Objetivo general .....	30
	5.2 Objetivos específicos.....	30
VI.	HIPÓTESIS .....	31
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
	7.1 Universo y muestra.....	32
	7.2 Materiales.....	32
	7.2.1 Hardware .....	32
	7.2.2 Software.....	32
	7.2.3 Biomarcadores .....	33
	7.2.4 Especies vegetales .....	34
	7.2.5 Ligandos .....	35
	7.3 Métodos .....	36
	7.3.1 Preparación de software.....	36
	7.3.2 Preparación de los ligandos .....	37
	7.3.3 Preparación de los biomarcadores .....	37
	7.3.4 <i>Docking</i> Molecular .....	38
	7.3.5 Análisis farmacocinético y toxicológico .....	39

7.3.6	Análisis de resultados .....	39
VIII.	RESULTADOS .....	41
IX.	DISCUSIÓN .....	80
X.	CONCLUSIONES.....	86
XI.	RECOMENDACIONES .....	87
XII.	REFERENCIAS .....	88
XIII.	ANEXOS .....	101

## I. RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas se han vuelto cada vez más comunes, la OMS reporta que cientos de miles de personas sufren de algún trastorno neurológico alrededor del mundo. No existe una cura definitiva para estas enfermedades, por lo que se sigue invirtiendo tiempo y recursos en la búsqueda de dianas terapéuticas que logren mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se realizó la elucidación del potencial neuroprotector de principios activos de plantas de uso tradicional, a través de un análisis *in silico*. Por medio de una búsqueda de literatura extensa, se seleccionaron alrededor de 45 especies vegetales, con evidencia de uso tradicional en Guatemala para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. A partir de estas plantas, se escogieron alrededor de 400 metabolitos secundarios, para su análisis como potenciales principios activos. A su vez, se eligieron proteínas relevantes en los mecanismos de neurodegeneración para ser evaluados como dianas terapéuticas; los biomarcadores seleccionados fueron  $\beta$ -Secretasa, Acetilcolinesterasa, NADPH Oxidasa, Glucógeno Sintasa Quinasa 3 y Receptor de Adenosina A2, descargados de Protein Data Bank. Para el tamizaje se incluyeron criterios de estabilidad biomarcador-ligando (energía libre de Gibbs), absorción (absorción intestinal y permeabilidad a la barrera hematoencefálica), distribución (unión a proteínas plasmáticas), toxicidad (carcinogenicidad en ratas) y semejanza-a-droga (violación a regla de 5's de Lipinski). Los metabolitos que cumplieran todos los criterios fueron considerados como candidatos con un buen potencial neuroprotector. Después del tamizaje, se propusieron 12 metabolitos como candidatos neuroprotectores con potencial multitarget: Solasodina, Liriodenina, Ielatifol D, Clorogenina, 5'-Prenilhomeroiodictiol, Adiantulupanona, Taraxerona, Taraxerol,  $\alpha$ -amirina, Ácido corosólico, Maniladiol y Ácido maslínico. Se halló que las especies *Adiantum tetraphyllum* Humb. & Bonpl. ex Willd, *Annona cherimola* Mill., *Baccharis salicina* Torr. & A.Gray, *Erythrina berteroana* Urb, *Euphorbia hirta* L, *Psidium guajava* L. y *Solanum torva*, poseen un potencial para su uso como neuroprotector que está relacionado con su uso etnofarmacológico reportado. Este estudio sugiere que un enfoque etnofarmacológico con metodología *in silico* puede aportar futuras investigaciones para el descubrimiento de drogas que actúan en el sistema nervioso central.



## II. INTRODUCCIÓN

Enfermedad neurodegenerativa es un término que se utiliza para englobar diversas patologías, en las cuales se ven afectados los sistemas nerviosos central y periférico (World Health Organization, 2016). Dentro de esta clasificación se puede encontrar las enfermedades de Alzheimer y Párkinson. Dichas enfermedades son multifactoriales, que involucran una variedad de mecanismos y cascadas moleculares; entre estos se puede mencionar estrés y daño oxidativo, muerte celular (apoptosis), inflamación, entre otros (Contestabile, 2001). Con base en los mecanismos se pueden definir biomarcadores como indicadores farmacológicos para evaluar un efecto terapéutico (McPartland, 2016). Aunque no existe una cura, los tratamientos van dirigidos hacia el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, y actualmente la tendencia de búsqueda de principios activos se enfoca en orígenes botánicos.

En el año 2010 Guatemala fue integrado al grupo de países megadiversos por tener uno de los índices de diversidad biológica más altos de la tierra; se registran más de 10 mil 300 especies vegetales, de las cuales aproximadamente el 15% son endémicas (Instituto Nacional de Estadística, 2012; Consejo Nacional de Áreas Protegidas, 2015). Esta riqueza y variedad existente en Guatemala brinda un universo de plantas con un potencial de investigación de sus componentes como metabolitos activos usados para el tratamiento de patologías. Adicionalmente, el país cuenta con una multiculturalidad, donde oficialmente se incluyen como parte de la población guatemalteca a los pueblos mayas, xincas, garífunas y mestizos (Ministerio de Educación, 2009). A partir de esta variedad cultural, se desarrollan diferentes métodos de tratamiento médico brindado a los pacientes; por ejemplo, los pueblos indígenas tienen un sistema de salud tradicional, donde se involucran varios tipos de terapeutas indígenas, dependiendo de la especialidad de su conocimiento, dentro de los cuales se puede mencionar a “Aq’omane’l, ajkane’l q’ayis”, su interpretación significa que se especializa en restablecer la salud por medio de plantas medicinales (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, s.f). Aunque existe conocimiento sobre el uso tradicional de algunas plantas, parte de la información ha sido omitida gracias a barreras culturales y lingüísticas en

la historia de Mesoamérica (Castañeda et al., 2021). Adicionalmente, se necesita más investigación para las especies que sí han sido reportadas, puesto que muchas de ellas aún poseen poca información sobre su mecanismo y actividad farmacológica. El análisis *in silico* es el primer paso para llevar a cabo experimentos (*in vitro* e *in vivo*) que logren validar las afirmaciones sobre el uso medicinal de estas especies vegetales.

Por medio de una revisión de literatura se seleccionaron principios activos provenientes de especies vegetales nativas con uso tradicional en Guatemala sobre el sistema nervioso central; a través de un análisis *in silico* se determinó el potencial neuroprotector de estos metabolitos. Además, se escogieron proteínas importantes en las rutas de neurodegeneración, para ser analizadas como dianas terapéuticas. Se realizó un tamizaje de las moléculas iniciales, con el fin de reducir la cantidad de los mismos y proponer candidatos con mayor probabilidad de éxito para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Se tomaron en cuenta las interacciones ligando-biomarcador mediante la realización de *dockings* programados y se realizaron análisis farmacocinéticos y toxicológico utilizando descriptores moleculares. Se encontró que varios metabolitos provenientes de especies vegetales con evidencia de uso tradicional, poseen un potencial neuroprotector dado su desempeño en las evaluaciones de absorción, distribución, toxicidad e interacciones con los biomarcadores de neurodegeneración, comparables a la de los controles establecidos.

### III. ANTECEDENTES

#### **3.1 Sistema Nervioso Central**

##### 3.1.1 Fisiología del sistema nervioso central

##### 3.1.2 Neurodegeneración

La neurodegeneración es un proceso multifactorial donde las estructuras neuronales del cerebro sufren un deterioro (Farooqui, 2018). Se considera un proceso progresivo, a medida que avanza se asocia a la pérdida de estructuras neuronales y sus funciones, lo que conlleva a las discapacidades cognitivas.

##### *3.1.2.1 Mecanismos de neurodegeneración*

Como se mencionó antes, la neurodegeneración es un proceso multifactorial (Farooqui, 2018; Chauhan & Mehla, 2015). Dentro de los mecanismos de neurodegeneración más comunes se puede mencionar:

- a. Daño oxidativo
- b. Neuroinflamación
- c. Muerte celular programada (apoptosis)
- d. Oligomerización de proteínas
- e. Disfunciones mitocondriales
- f. Disfunciones sinápticas
- g. Daño al ADN

##### *3.1.2.2 Patologías neurodegenerativas*

Las patologías neurodegenerativas surgen con la progresión del deterioro de las estructuras neuronales (National Institute of Environmental Health Sciences, 2019). Las consecuencias

van desde complicaciones motoras, llamadas ataxias, a complicaciones mentales, llamadas demencias. Algunas de las enfermedades neurodegenerativas son:

- a. Enfermedad de Alzheimer
- b. Enfermedad de Parkinson
- c. Enfermedad de Huntington
- d. Esclerosis múltiple

### *3.1.2.3 Biomarcadores terapéuticos del sistema nervioso central*

Un biomarcador es una característica cuantificable y evaluada como un indicador (McPartland, 2016), en este caso se utilizará como un indicador farmacológico para evaluar una respuesta terapéutica.

En la tabla no. 1 se detalla información acerca de polipéptidos involucradas en mecanismos de neurodegeneración, que por su naturaleza pueden ser utilizados como biomarcadores.

Tabla no. 1 Biomarcadores involucrados en mecanismos de neurodegeneración

<b>No.</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>Mecanismo de neurodegeneración en el que se encuentra involucrado o importancia</b>	<b>Referencia</b>
1	B-secretasa	Formación de B-amiloide	(Cervellati et al., 2020)

2	Acetilcolinesterasa	Degeneración de neuronas colinérgicas	(Dos Santos et al., 2018)
3	NADPH oxidasa	Estrés oxidativo	(Bedard & Krause, 2007)
4	Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3)	Estrés oxidativo, inflamación	(Carrillo, 2016)
5	Adenosine A2 receptor (A2A)	Inflamación neuronal; plasticidad	(Jazayeri et al., 2017; Lonikar et al., 2021)

---

En la tabla no. 2 Se detalla información acerca de algunos metabolitos con evidencia terapéutica en neuroprotección.

Tabla no. 2 Metabolitos con evidencia terapéutica en neuroprotección

No.	Metabolito	Diana/Mecanismo	Referencia
1	Galantamina	AChE	(Dos Santos et al., 2018)
2	Rivastigmina	AChE	(Menéndez, 2015)

3	Diapocina	NOX	(Macías Pérez et al., 2017)
4	Memantina	GSK 3B	(Joshi et al., 2018a)
5	Ácido gálico	Secuestro de radicales libres	(Bazylko et al., 2012)

---

## **3.2 Uso tradicional de especies vegetales para tratamiento de afecciones en el sistema nervioso central**

### **3.2.1 Definición de afecciones tradicionales**

A continuación, se describen algunas afecciones tradicionales reconocidas por la cultura maya dentro del territorio de Guatemala. Se les han llamado también enfermedades culturales, pues son patologías que no pueden ser traducidas exactamente al contexto de descripción y clasificación de las enfermedades occidentales (Peretti, 2010). Se busca relacionar estos padecimientos según su sintomatología y descripción con enfermedades neurológicas y psicosomáticas.

#### **3.2.1.1 Susto/ espanto**

El susto es un tipo de comportamiento que una persona demuestra luego de alguna circunstancia que haya causado pánico (Tún, 2017). Se le atribuye especialmente a personas débiles, aunque este término no se refiere a una debilidad física, sino a una debilidad mental. Este padecimiento era tratado con hierbas y con rituales, pues al dejarlo sin tratamiento esto podía significar la pérdida del alma de la persona (Bourbonnais-Spear et al., 2005). Entre los

síntomas de este padecimiento se describen debilidad, diarrea, deshidratación, sensación de quemazón, vómito y problemas de salud de carácter psicosomático (Domínguez, 2005), ansiedad generalizada, estrés por conflictos sociales, baja autoestima (WHO, 1993).

### 3.2.1.2 Epilepsia

Aunque este término podría parecer reciente, está reconocido por la tradición maya, según los curanderos Q'eqchi', la etiología se atribuye a fastidiar espíritus, también se refiere a una pérdida del espíritu. Entre los síntomas se reconocen las convulsiones, caídas al suelo y apretar los dientes (Bourbonnais-Spear et al., 2005).

### 3.2.1.3 Nervios

Se asocia con episodios, la mayoría de veces crónicos, de tristeza intensa y ansiedad (WHO, 1993). Se asocia con los desórdenes de síndrome depresivo moderado con síndrome somático, neurastenia.

### 3.2.2 Plantas con evidencia etnofarmacológica

A continuación, se detalla la información sobre especies vegetales con uso tradicional en Guatemala, sobre patologías del sistema nervioso central.

Tabla No. 3 Especies vegetales con antecedentes de uso tradicional maya en patologías del sistema nervioso

<b>Familia</b>	<b>Nombre científico</b>	<b>Parte utilizada</b>	<b>Uso etnobotánico</b>	<b>Referencia etnobotánica</b>
<i>Acanthaceae</i>	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Hojas	Epilepsia	(Awad et al., 2009) (Wal Roussel et al., 2019)
<i>Begoniaceae</i>	<i>Begonia heracleifolia</i> Cham. & Schtdl.	No determinado	Problemas mentales	(Walshe-Roussel et al., 2019)
<i>Bignoniaceae</i>	<i>Crescentia cujete</i> L.	Fruto y semillas	Ataques nerviosos	(Hitziger, 2016) (Rodríguez, 2008)
<i>Bignoniaceae</i>	<i>Tecoma stans</i> (L.) Juss. ex Kunth	No determinado	Sistema nervioso, analgésico	(Hitziger, 2016) (Kufer et al., 2010a)



<i>Boraginaceae</i>	<i>Wigandia urens</i> (Ruiz & Pav.) Kunth	No determinado	Epilepsia, problemas psicológicos	(Hitziger, 2016)
<i>Bromeliaceae</i>	<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	Fruto	Nervios y agotamiento mental	(Tún, 2017)
<i>Cactaceae</i>	<i>Hylocereus undatus</i> (Haw.) Britton & Rose	Raíz	Relajante	(Hitziger, 2016)(Cáceres et al., 2012) (Gaitán, 2005)
<i>Caprifoliaceae</i>	<i>Valeriana sorbifolia</i> Kunth	No determinado	Nervios, depresión	(Hitziger, 2016)
<i>Compositae</i>	<i>Ageratum conyzoides</i> (L.) L.	No determinado	Fortalece el cerebro	(Hitziger, 2016)
<i>Compositae</i>	<i>Artemisia ludoviciana</i> subsp. mexicana (Willd. ex Spreng.) DDKeck	Hojas, partes aéreas	Ojo malo, insomnio, depresión	(Kufer et al., 2010a)

<i>Compositae</i>	<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Polák	No determinado	Locura	(Hitziger, 2016)
<i>Compositae</i>	<i>Galinsoga quadriradiata</i> Ruiz & Pav.	No determinado	Inflamación de los nervios	(Hitziger, 2016)
<i>Compositae</i>	<i>Senecio salignus</i> DC.	No determinado	Relajante, analgésico, limpiar espiritualidad	(Hitziger, 2016)
<i>Compositae</i>	<i>Tagetes erecta</i> L.	Partes aéreas	Analgésico, espanto	(Hitziger, 2016)(Kufer et al., 2010a)
<i>Compositae</i>	<i>Tagetes lucida</i> Cav.	Partes aéreas	Nervios, susto	(Pérez-Ortega et al., 2016)
<i>Compositae</i>	<i>Neurolaena lobata</i> (L.) R.Br. ex Cass.	Hojas	Debilidad nerviosa	(Girón et al., 1991)
<i>Compositae</i>	<i>Porophyllum ruderale</i> (Jacq.) Cass.	No determinado	Epilepsia	(Awad et al., 2009a)
<i>Lauraceae</i>	<i>Litsea glaucescens</i>	No determinado	Relajante	(Hitziger, 2016)

## Kunth

<i>Lauraceae</i>	<i>Persea americana</i> Mill.	No determinado	Problemas mentales	(Hitziger, 2016)
<i>Leguminosae</i>	<i>Erythrina berteroana</i>	Flores, corteza, brotes	Epilepsia, insomnio, problemas nerviosos	(Hitziger, 2016) (Kufer et al., 2010b)
<i>Leguminosae</i>	<i>Mimosa pudica</i> L.	Hojas	Espanto, susto, locura, nervios; inducir sueño	(Hitziger, 2016) (Arnason et al., 1980)
<u><i>Lythraceae</i></u>	<i>Cuphea carthagenensis</i> (Jacq.) J.F.Macbr.	No determinado	Nervios	(Hitziger, 2016)
<i>Malvaceae</i>	<i>Chiranthodendron pentadactylon</i> Larreat	No determinado	Nervios	(Hitziger, 2016)
<i>Myrtaceae</i>	<i>Psidium guajava</i> L.	No determinado	Problemas nerviosos	(Hitziger, 2016)
<i>Oxalidaceae</i>	<i>Oxalis corniculata</i> L	No determinado	Sistema nervioso, estrés	(Hitziger, 2016)
<i>Passifloraceae</i>	<i>Passiflora coriacea</i> Juss.	No determinado	Epilepsia, analgésico	(Hitziger, 2016)

<i>Phytolaccaceae</i>	<i>Petiveria alliacea</i> L.	Hojas	Analgésico, dolor de cabeza; para espíritus malos; epilepsia	(Hitziger, 2016) (Girón et al., 1991)(Awad et al., 2009b)
<i>Phytolaccaceae</i>	<i>Rivina humilis</i> L.	No determinado	Locura, dolor de cabeza	(Hitziger, 2016)
<i>Piperaceae</i>	<i>Piper amalago</i> L.	Hojas	Analgésico, epilepsia	(Hitziger, 2016) (Awad et al., 2009b) (Mullally et al., 2016) (Picard, 2011)
<i>Piperaceae</i>	<i>Piper tuerckheimii</i> C.DC.	Hojas	Epilepsia, espíritus malos; susto	(Hitziger, 2016); (Bourbonnais-Spear et al., 2007) (Awad et al., 2009a); (Picard, 2011)
<i>Plantaginaceae</i>	<i>Scoparia dulcis</i> L.	No determinado	Susto	(Bourbonnais-Spear et al., 2007)
<i>Poaceae</i>	<i>Zea mays</i> L.	No determinado	Analgésico, sistema nervioso	(Hitziger, 2016)

<i>Pteridaceae</i>	<i>Adiantum latifolium</i> Lam.	Hojas	Susto; epilepsia, depresión, locura	(Bourbonnais-Spear et al., 2007); (Awad et al., 2009a); (Bourbonnais- Spear et al., 2005)
<i>Pteridaceae</i>	<i>Adiantum tetraphyllum</i> Humb. & Bonpl. ex Willd	Hojas	Epilepsia, susto	(Bourbonnais-Spear et al., 2007); (Bourbonnais- Spear et al., 2005); (Awad et al., 2009a)
<i>Pteridaceae</i>	<i>Pityrogramma</i> <i>calomelanos</i> (L.) Link	Hojas y tallos	Susto	(Bourbonnais-Spear et al., 2007); (Awad et al., 2009a)
<i>Rubiaceae</i>	<i>Hamelia patens</i> Jacq.	No determinado	Nervios	(Hitziger, 2016)
<i>Simaroubaceae</i>	<i>Quassia amara</i> L.	Hojas	Nervios	(Girón et al., 1991)
<i>Solanaceae</i>	<i>Lycianthes synanthera</i> (Sendtn.) Bitter	Hojas y frutos	Susto	(Rodríguez, 2008)

<i>Verbenaceae</i>	<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl	No determinado	Espanto	(Hitziger, 2016)
<i>Verbenaceae</i>	<i>Verbena litoralis</i> Kunth	No determinado	Analgésico, relajante, epilepsia	(Hitziger, 2016)
<i>Verbenaceae</i>	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson	No determinado	Purificación	(Hitziger, 2016)

---

Con el fin de comprender el mecanismo de acción de las especies vegetales, es necesario realizar una evaluación a nivel molecular. A continuación se encuentran algunos metabolitos reportados para cada planta, que pueden ser utilizados como ligandos en el análisis molecular.

Tabla No. 4 Metabolitos reportados para cada especie vegetal con evidencia tradicional en patologías del sistema nervioso

No.	Familia	Nombre Científico	Metabolitos Reportados	Referencia
1	<i>Acanthaceae</i>	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Justicidin B, Swertiajaponin 2"-O-rhamnoside, Flavocommelin, Swertisin 2"-O-rhamnoside	(Mochamad, et al, 2012)
2	<i>Begoniaceae</i>	<i>Begonia heracleifolia</i> Cham. & Schltldl.	Cucurbitacin B, Curcubitacin D, 23,24-dihydrocucurbitacin D, 23,24-dihydrocucurbitacin F, 2-glc-cucurbitacin B, Glc-cucurbitacin D	(Frei et al., 1998)
3	<i>Bignoniaceae</i>	<i>Crescentia cujete</i> L	Liriodendrin, Dimethyl disulfide, Kigelinone, (2S,3S)-3-hydroxy-5,6-dimethoxydehydroisoalaphone, (2R)-5,6dimethoxydehydroisoalapho, (2R)-5-methoxydehydroisoalaphone, 2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-diona, 5-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)naphthol, E-[2,3-b]furan-4,9-dion, 2-isopropenyl naphtho[2,3-b]furan-4,9-dion, 5-hydroxydehydroisoalaphon	(Mochamad, et al, 2012); (Heltzel et al., 1993)

4	<i>Bignoniaceae</i>	<i>Tecoma stans</i> (L.) Juss. ex Kunth	Garbanzol, Boschniakine, Tecomine, Stansioside, Plantarenaloside, 7,8-Dihydroxy-6,4'-dimethoxyflavanone	(Mochamad, et al, 2012); (Sbihi et al., 2015)
5	<i>Boraginaceae</i>	<i>Wigandia urens</i> (Ruiz & Pav.) Kunth	Velutin, Kaempferol 7,4'-dimethyl ether, Quercetin 7,3',4'-trimethyl ether, 8-Methoxy-2-methyl-2-(4-methyl-3-pentenyl)-2H-1-benzopyran-6-ol, Flavidulol A, Geroquinol, Acido-3-geranil-4-metoxibenzoico, Wigandol, 2,3-dihydroxy-4-methoxy-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran, 4-methoxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-benzoic acid	(Mochamad, et al, 2012); (Cao et al., 2003); (Vargas, Juan; Quijano, 2012)
6	<i>Bromeliaceae</i>	<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	Cyanidin 3,5,3'-triglucoside, Cyanin, Subaphyllin, Lutein, Peonin, Bis-ferulamidobutane, Hydroxysitosterol, 5alpha,8alpha-Epidioxyergosta-6,22-dien-3beta-ol, 4-methoxycinnamic acid, Campesterol, Cyclohexasiloxane	(Saptarini et al., 2019); (Kargutkar & Brijesh, 2018)
7	<i>Cactaceae</i>	<i>Hylocereus undatus</i> (Haw.) Britton & Rose	Betaine, 2'-(5"-O-E-Sinapoylapiosyl)betanin, 2'-(5"-O-E-Feruloylapiosyl)phyllocactin, 2'-O-Apiosylphyllocactin, Hylocerenin, Phyllocactin,	(Mochamad, et al, 2012); (Lee et al.,



			Phylloactin II, Kaempferol, Quercetin, Isorhamnetin, Astragalin, Isoquercetrin, Isorhamnetin-3-O-glucoside, Hyperoside, Isorhamnetin 3-O-beta-D-rutinoside, Betanine, Bethanidine	2014); (Yi et al., 2011)
8	<i>Caprifoliaceae</i>	<i>Valeriana sorbifolia</i> Kunth	Valtrate, Isovaltrate, Sorbifolivaltrate A, Sorbifolivaltrate B, Sorbifolivaltrate C, Sorbifolivaltrate D	(Mochamad, et al, 2012); (Wang et al., 2017)
9	<i>Compositae</i>	<i>Ageratum conyzoides</i> (L.) L.	(+)-Sesamin, Nobiletin, Stigmasterol, 5,6,8,3',4',5'-Hexamethoxyflavone, 8-Hydroxy- 5,6,7,3',4',5'-hexamethoxyflavone, 5,6,7,8,3',4',5'- Heptamethoxyflavone, Linderoflavone B, 5,6,7,3'-Tetramethoxy-4',5'- methylenedioxyflavone, Eupalestin, 5,6,7,3',4',5'- Hexamethoxyflavone, Ageconyflavone B, Ageconyflavone C, Ageconyflavone A, Sinensetin, Kaempferol, Quercetin, Ageratochromene (precocene II), Limonene, Ocimene, Caryophyllene, B-sitosterol, Sinapic acid, Caffeic acid, 2-(2'-methylethyl)-5,6-	(Yadav et al., 2019); (Okunade, 2002); (Sharma & Sharma, 1995)

			dimethoxybenzofuran, 6-(1-ethoxyethyl)-7-methoxy-2,2-dimethylchromene, 6-(1-methoxyethyl)-7-methoxy-2,2-dimethylchromene, Precocene I, 5-methoxynobiletin	
10	<i>Compositae</i>	<i>Artemisia ludoviciana</i> subsp. mexicana (Willd. ex Spreng.) DDKeck	Eupatilin, Eucaliptol, Lavander lactone, (+/-)-Camphor, Borneol, Terpene-4-ol, gamma -Terpineol, (-)-Artemisia alcohol, Chrysanthemol, Ludovicin B, Isoludalbin, Ludovicin C, Parishin C, Ludovicin A, Ludalbin	(Mochamad, et al, 2012); (Anaya-Eugenio et al., 2016)
11	<i>Compositae</i>	<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Polák	Prunasin, 5-Methylcoumarin, Isoferulic acid, 5-Hydroxyanthranilic acid, 3-Hydroxybenzoic acid, Arbutin	(Mochamad, et al, 2012); (Bruck de Souza et al., 2020)
12	<i>Compositae</i>	<i>Galinsoga quadriradiata</i> Ruiz & Pav.	Patulitrin, Quercimeritrin, Cosmosiin, Isoquercitrin	(Bazylko et al., 2012)
13	<i>Compositae</i>	<i>Senecio salignus</i> DC.	Nonacosane	(González et al., 2013)

14	<i>Compositae</i>	<i>Tagetes erecta</i> L.	Phytoene, Phytofluene, 5-(3-Buten-1-ynyl)-2,2'-bithiophene $\alpha$ -Terthienyl, Lutein, Neoxanthin, Quercetagenin, 8-Hydroxyquercetagenin, Kaempferitrin, 6-Hydroxykaempferol-7-glucoside, Tagetiin, Quercetagenin 7-glucoside, 6-Hydroxykaempferol-7-alloside, Methyl-4-O-methylgallate, Limonene, $\alpha$ -pinene, $\beta$ -pinene, Terpinolene, Ocimene, Dihydrotagetone, Tagetone Z (represented as a mixture of (E)- and (Z)-isomers), Tagetenone Z (represented as a mixture of (E)- and (Z)-isomers), Tagetenone E (represented as a mixture of (E)- and (Z)-isomers), B-caryophyllene, Eugenol	(Mochamad, et al, 2012); (Salehi et al., 2018)
15	<i>Compositae</i>	<i>Tagetes lucida</i> Cav.	(E)-anethole, 4-Allylphenol, Methyleugenol, Germacrene D, Methylisoeugenol, Estragole, Nerolidol, Linalol, Myrcene, (E)- $\beta$ -ocimene, 7-Methoxycoumarin, Dimethylfraxetin, Scoparone	(Salehi et al., 2018)
16	<i>Compositae</i>	<i>Neurolaena lobata</i> (L.) R.Br. ex Cass.	6-Hydroxykaempferol 3-methyl ether 7-O-sulfate, Quercetagenin 3-methyl ether 7-O-sulfate, 6-Hydroxykaempferol 7-glucoside, 6-	(Mochamad, et al, 2012); (Passreiter &

			Hydroxykaempferol 3-methyl ether 7-glucoside, Quercetagenin 3-methyl ether 7-glucoside, Neurolenin A, Lobatin B, Neurolenin B, Neurolenin D, Neurolenin C	Medinilla Aldana, 1998);
17	<i>Compositae</i>	<i>Porophyllum ruderale</i> (Jacq.) Cass.	$\alpha$ -Pinene, Limonene, Myrcene, Sabinene	(Mochamad, et al, 2012)
18	<i>Lauraceae</i>	<i>Litsea glaucescens</i> Kunth	B-pinene Linalool, Eucalyptol, Limonene, $\alpha$ -pinene, Epicatechin, Quercitrin	(Guzmán-Gutiérrez et al., 2012); (López-Romero et al., 2018)
19	<i>Lauraceae</i>	<i>Persea americana</i> Mill.	Perseitol, Persin, D-Mannoheptulose, Secosubamolide, Zeinoxanthin, D-Arabitol, Catechol, Quercetin 3-O-alpha-D-arabinopyranoside, 3-Hydroxysintaxanthin, 3-(4-Hydroxyphenyl)propionic acid, 3-Methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid, Isoprene, 2-(Heptadecyl)furan, Cianidanol, Epicatequina	(Mochamad, et al, 2012); (Ortega-Arellano et al., 2019)
20	<i>Leguminosae</i>	<i>Erythrina berteroana</i> Urb.	5'-Prenylhomoeriodictyol, 4'-Methylsigmodin B, 3S-5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxy-5'-prenylisoflavanone	(Mochamad, et al, 2012);

21	<i>Leguminosae</i>	<i>Mimosa pudica</i> L.	(-)-Jasmonic acid, L-Mimosine, Turgorin, 2"-O-alpha-L-Rhamnosyl-6-C-fucosyl-luteolin, Cassiaoccidentalinalin B, Mimopudine, Orientin, D-pinitol, Myricetin, B-sitosterol, Crocetin dimethyl ester, Kaempferol 3- glucoside-7-rhamnoside	(Mochamad, et al, 2012); (H. Ahmad et al., 2012)
22	<i>Lythraceae</i>	<i>Cuphea carthagenensis</i> (Jacq.) J.F.Macbr.	Quercetin-5-O-B-glucopyranoside, Quercetin-3-O-a-arabinofuranoside, Quercetin-3-sulfate	(Mochamad, et al, 2012); (Krepsky et al., 2012)
23	<i>Malvaceae</i>	<i>Chiranthodendron pentadactylon</i> Larreat	Gossypetin 3-glucuronide	(Mochamad, et al, 2012);
24	<i>Myrtaceae</i>	<i>Psidium guajava</i> L.	Psidin A, Psidin B, Psidin C, Psiguavin, Guajavin B, Guajavin A, Guavin A, Guavin D, Eugenol, Lycopene, Phytofluene, B-Carotene, B-Cryptoxanthin, Gamma-Carotene, Gallic acid, Casuarictin, Stachyurin, Tellimagrandin I, Asiatic acid, Lutein, Rubixanthin, Morin, Quercetin, Avicularin, Leucocyanidin, Eugenigrandin A, Quercetin 4'-glucuronide, 3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol, (9Z)-beta,beta-Carotene, Corosolic acid, Arjunolic acid,	(Mochamad, et al, 2012); (Jaiswal, 2012); (de Souza et al., 2018)

			Strictinin, Isostrictinin, Guavacoumaric acid, Guavanoic acid, Ilelatifol D, Isoneriucoumaric acid, Jacoumaric acid, Luteic acid, $\alpha$ -Humulene, trans-Nerolidol, $\beta$ -Bisabolene, B-bisabolol, Hinesol	
25	<i>Oxalidaceae</i>	<i>Oxalis corniculata</i> L	2-Pentylfuran	(Mochamad, et al, 2012);
26	<i>Passifloraceae</i>	<i>Passiflora coriacea</i> Juss.	Volkenin, (1R,4S)-Taraktophyllin, (1S,4S)-Tetraphyllin B, (S)-Tetraphyllin A, Epigallocatechin	(Mochamad, et al, 2012); (Bendini et al., 2006)
27	<i>Phytolaccaceae</i>	<i>Petiveria alliacea</i> L.	Leridal, Leridol, 5-O-Methylleridol, Leridal chalcone, trans-stilbene, Benzyl benzoate, Benzyl alcohol, Benzaldehyde, Dibenzyl disulfide, Dibenzyl trisulfide, S-Benzyl-L-cysteine sulfoxide, Myricetin, Taxifolin, Aromadendrin, Myricitrin, Astilbin, Engeletin, Phytol, Tolueneithiol, Spathulenol, 2-Methoxy-4-vinylphenol, Carvacrol, Cinnamaldehyde	(Mochamad, et al, 2012); (Luz et al., 2016)

28	<i>Phytolaccaceae</i>	<i>Rivina humilis</i> L.	Betalamic acid, 4,5-seco-DOPA	(Mochamad, et al, 2012);
29	<i>Piperaceae</i>	<i>Piper amalago</i> L	Bicyclogermacrene, $\delta$ -cadinene, $\alpha$ -cadinol, limonene, $\alpha$ -pinene, $\tau$ -muurolol, (Z)-caryophyllene, (E)-nerolidol	(Mochamad, et al, 2012); (Mullally et al., 2016)
30	<i>Piperaceae</i>	<i>Piper tuerckheimii</i> C.DC.	D-Fructofuranoside, 1,2,3-Propanetriol,1-(3,4-dimethoxyphenyl)	(Picard, 2011)
31	<i>Plantaginaceae</i>	<i>Scoparia dulcis</i> L.	Betulinic acid, Lupenol, Acacetin, Kumatakenin, Scopadulcic Acid A, Scoparic acid A, Scoparic Acid B, Scoparic Acid C, 4-epi-Scopadulcic acid B, Dulcinol, Niranthin, Nirtetralin	(Mochamad, et al, 2012);
32	<i>Poaceae</i>	<i>Zea mays</i> L.	Zeaxanthin, (Z)-Carotene, B-Zeacarotene, Derhamnosylmaysin, Maysin, Apimaysin, 3'-O-Methylmaysin, Callistephin, Oxycoccicyanin, Quercetin 3-O-neohesperidoside, Quercetin 3,7-O-beta-diglucopyranoside, Isorhamnetin 3-O-beta-D-glucopyranoside, Luteoforol, Apiferol, 2"-O-alpha-L-Rhamnosyl-6-C-quinovopyranosyl-luteolin	(Mochamad, et al, 2012); (Capocchi et al., 2017)

33	<i>Pteridaceae</i>	<i>Adiantum latifolium</i> Lam.	22-hydroxyhopane, Adiantobischrysene, Stigmast-4-en-3-one, Stigmasta-4,22-dien-3-one, Stigmasterol, B-Sitosterol	(Rosandy et al., 2017); (Pradeep Kumar et al., 2019)
34	<i>Pteridaceae</i>	<i>Adiantum tetraphyllum</i> Humb. & Bonpl. ex Willd	Lup-20(29)-en-28-ol, Adiantulupanone, Hopanol, Quercetin, Isoquercetin, $\beta$ -Sitosterol	(Rastogi et al., 2018)
35	<i>Pteridaceae</i>	<i>Pityrogramma</i> <i>calomelanos</i> (L.) Link	Asebogenin, (-)-8-(2-Carboxy-1-phenylethyl)- 3,5,7-trihydroxyflavone delta-lactone, Calomelanol D, Neosakuranetin, Gymnogrammene, Calomelanone, Calomelanol D-1, Calomelanol A, Calomelanol B, Calomelanol C, Calomelanol G, Calomelanol H, Calomelanol I, Calomelanol J, Calomelanolactone	(Mochamad, et al, 2012);
36	<i>Rubiaceae</i>	<i>Hamelia patens</i> Jacq.	Narirutin, L-Ephedrine, 5,7,2',5'- Tetrahydroxyflavanone 7-O-Rutinoside, Isopteropodine, Rumberine, B-sitosterol, Stigmasterol, Stigmast-4-ene-3-6-dione	(Mochamad, et al, 2012); (Ricardo et al., 2004); (Jiménez- Suárez et al., 2016)



37	<i>Simaroubaceae</i>	<i>Quassia amara</i> L.	Neoquassin, Quassimarin, Quassin, Simalikilactone D, Stigmast-4-en-3-one, B-sitostenone, B-sitosterol	(Mochamad, et al, 2012)
38	<i>Solanaceae</i>	<i>Lycianthes synanthera</i> (Sendtn.) Bitter	Lycianthoside A, Lycianthoside B, Lycianthoside C, Furostanol Saponins	(Piccinelli et al., 2005)
39	<i>Verbenaceae</i>	<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl	Acteoside, Ipolamiide	(Schapoval et al., 1998)
40	<i>Verbenaceae</i>	<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Chlorogenic acid, Luteolin, Caffeic acid, Apigenin, p-coumaric acid, Vanillic acid, Ferulic acid, Quercetin, Trans-cinnamic acid	(R. de Lima et al., 2020); (Tipantuña Guamán, 2019)
41	<i>Verbenaceae</i>	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson	Geniposide, Acteoside, (+)-Piperitone, Apigenin 7-O-beta-D-glucuronide, Luteolin 7-O-beta-D-glucuronide, Caryoptoside, Mussaenoside, Shanzhiside methyl ester, Theveside, (1S,4R)-(+)-Isodihydrocarvone, Decaffeoylverbascoside, Forsythoside B, Isoacteoside, Calceolarioside E, Isonuomioside A, Cistanoside F, Clerodendrin, Apigenin, Luteolin, Naringin, Rutin	(Mochamad, et al, 2012); (Chies et al., 2013)

---

### 3.3 Docking molecular

El *docking* molecular es un método *in silico*, con aplicación en diferentes campos de la investigación (Pinzi & Rastelli, 2019). Este consiste en la predicción de interacciones a nivel molecular ligando-receptor, mediante algoritmos y modelos computacionales. En la actualidad se utiliza para comprender los mecanismos de patologías, de esta manera se logra identificar nuevas dianas terapéuticas así como el desarrollo de nuevos tratamientos (M. Gupta et al., 2018; Pinzi & Rastelli, 2019).

Los resultados del *docking molecular* están basados en las estructuras 3D de los ligandos y receptores. Las interacciones son determinadas por algoritmos que además se complementan con funciones de *docking score*, estos están diseñados para predecir la actividad biológica de los ligandos. Por ejemplo, las interacciones ligando-receptor se describen comúnmente con términos de energía electrostática y van der Waals (Kitchen et al., 2004; Torres et al., 2019).

Dentro de las ventajas que se pueden mencionar de este método, es el ahorro (M. Gupta et al., 2018). Con la ayuda de los estudios *in silico* se puede predecir la eficacia y seguridad de cientos de moléculas en una cantidad de tiempo corta. Asimismo, se reduce la cantidad de recursos que se utilizarían normalmente en investigación *in vivo* o *in vitro*, dentro de estos se incluyen recursos monetarios, reactivos, personal, animales de laboratorio, equipos, etc.

#### IV. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad se reconocen a los trastornos neurodegenerativos como una amenaza a la salud pública que implica una creciente carga global, tanto en países de bajos ingresos como de altos (World Health Organization, 2006). Se aproxima que unos mil millones de personas en todo el mundo están afectadas por trastornos neurológicos y con el aumento en la expectativa de vida y el crecimiento en la población, se ha observado un aumento en la prevalencia de estas enfermedades (Feigin, Abajobir, Abate, Abd-Allah, Abdulle, Abera & Aichour, 2017). La presencia de estos padecimientos tiene influencia directa en la calidad de vida, esto se evidencia por medio de indicadores de los años de vida perdidos por muerte prematura e incluso los años de vida sanos perdidos a causa de una discapacidad o estado de salud bajo. Hoy en día, el financiamiento en investigación en países desarrollados para las enfermedades neurodegenerativas es elevado; en EE.UU se reporta la inversión estimada de 2,305 millones de dólares para la investigación de Alzheimer, del año 2019 únicamente (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2019). Muchos laboratorios en todo el mundo constantemente buscan alternativas terapéuticas con biomarcadores importantes en cada fisiopatología para innovar y continuar el mejoramiento de esperanza y calidad de vida durante procesos de envejecimiento (Madrid, 2016).

La población guatemalteca no es ajena a estos padecimientos, según los datos reportados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala, se registraron 452 casos de enfermedad de Parkinson para el año 2019; 242 casos se encuentran en el rango de edad de personas mayores a 60 años (Sistema de Información Gerencial en Salud, 2019). También se reportan 140 casos de morbilidad de demencia en el año 2019, similarmente, la mayor incidencia de casos se encuentra para personas mayores a 70 años, con 85 casos registrados en ese grupo etario únicamente. Evidentemente uno de los factores de riesgo más importantes de estas patologías es el avance de edad; cabe resaltar que el grupo de personas mayores a 60 años incluye alrededor de 1.27 millones de personas en Guatemala, de acuerdo con las proyecciones del censo del 2018 (Boche, 2020).

Gracias al conocimiento maya en Guatemala se pueden encontrar antecedentes tradicionales de utilización de plantas para patologías neurológicas. El pueblo maya se compone por 22 comunidades sociolingüísticas, dentro de estas, los grupos k'iche', q'eqchi' y kaqchikel son los más grandes (Comisión Interamericana de Derechos Humanos, 2015). Para el grupo q'eqchi' existe un padecimiento tradicionalmente conocido como *susto*, el cual se cree que comparte ciertas bases neurológicas con el trastorno de ansiedad (Awad et al., 2009b). Según los curanderos de este grupo sociolingüístico, las hojas de *Adiantum latifolium* Lam., se han utilizado para el tratamiento del susto. El susto es un padecimiento recurrente y no es único de un solo grupo, se ha reportado el uso de *Lycianthes synanthera* (Sendtn.) Bitter en Quiché, donde predomina el grupo Q'anjob'al, para el tratamiento de susto (Rodríguez, 2008).

El uso tradicional de estas plantas, brinda una orientación a la elección de plantas candidatas para su estudio específico en enfermedades neurodegenerativas. Esto podría llegar a tener un impacto importante en el sistema de salud, proponiendo a partir de farmacología de sistemas uno o diversos compuestos químicos presentes en un mismo material vegetal que actúen sobre distintos marcadores biológicos; y así contribuir a un mejor diseño de alternativas terapéuticas. Considerando la poca exploración que poseen estas plantas, el abordaje *in silico* permitirá explorar, de manera predictiva, la actividad de los metabolitos sobre biomarcadores de neuroprotección; de esta manera se contribuye a la clasificación y descripción de la potencial acción terapéutica de las especies vegetales, tanto de su uso tradicional como para posteriores evaluaciones en el campo de la neurodegeneración.

## V. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general

5.1.1 Determinar el potencial neuroprotector de principios activos provenientes de especies vegetales nativas con uso tradicional en Guatemala sobre el sistema nervioso central, por medio de un análisis *in silico* con biomarcadores importantes en neurodegeneración.

### 5.2 Objetivos específicos

- 5.2.1 Reducir la lista de metabolitos candidatos por medio un tamizaje *in silico*.
- 5.2.2 Determinar las características cinéticas de los metabolitos por medio de análisis de criterios de absorción, distribución y toxicidad computacional.
- 5.2.3 Analizar las interacciones formadas entre los ligandos con biomarcadores por medio de *docking* molecular.
- 5.2.4 Identificar las especies vegetales con mayor cantidad de principios activos con potencial neuroprotector.
- 5.2.5 Predecir los metabolitos con mejores probabilidades de éxito para su uso en enfermedades neurodegenerativas a partir de su perfil neuroprotector.

## VI. HIPÓTESIS

Diversos metabolitos secundarios, provenientes de especies vegetales tradicionalmente utilizadas para afecciones del sistema nervioso central, interaccionan con marcadores de neuroprotección.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 Universo y muestra

7.1.1 Universo: Corresponde a todas las especies vegetales propuestas, nativas o de origen mesoamericano, con uso tradicional terapéutico en Guatemala para patologías del sistema nervioso central.

7.1.2 Muestra: Corresponde a los principios activos seleccionados a partir de una lista de especies vegetales; se enfocó la búsqueda hacia plantas utilizadas por los grupos mayas.

### 7.2 Materiales

#### 7.2.1 Hardware

7.2.1.1 Computadoras de alto rendimiento con procesador Intel® Core™ i8, 4.0GHz, 6GB de RAM. Tarjeta de video Nvidia GTX 770 1536CC, y tarjeta madre ASUS SABERTOOTH R2.0 AM3+AMD.

7.2..2 Computadora portátil, procesador Intel® Core™ i5-7200U CPU @ 2.50 Ghz 2.70 GHz, 8 GB de RAM instalada.

#### 7.2.2 Software

Se incluye la página oficial de descarga de cada software. Para la descarga e instalación se deben seguir las indicaciones específicas de cada uno de acuerdo a la descripción del equipo.

7.2.2.1 Avogadro 1.1.1 (<https://avogadro.uptodown.com/windows>) utilizado para optimizar la geometría molecular de cada metabolito para obtener la conformación más estable y con menor impedimento estérico.

- 7.2.2.2 AutoDock 4.2 (<http://autodock.scripps.edu/downloads/autodock-registration/autodock-4-2-download-page/>) programa donde se ejecutó el *docking* molecular.
- 7.2.2.3 AutoDock Tools 4.2 (<http://mgltools.scripps.edu/downloads>) software utilizado para limpiar y preparar los ligandos y biomarcadores previo al *docking*.
- 7.2.2.4 AutoDock Vina 1.1.2 (<http://vina.scripps.edu/download.html>) software utilizado para ejecutar el *docking* molecular.
- 7.2.2.5 Discovery Studio v16.1.0.15350 Biovia (<https://www.3dsbiovia.com/>), software utilizado para visualizar las interacciones entre los residuos del sitio activo y el ligando.
- 7.2.2.6 PreADMET online (<https://preadmet.bmdrc.kr/>) utilizado para realizar análisis farmacocinéticos, evaluando descriptores moleculares como la absorción intestinal, unión a proteínas plasmáticas, permeabilidad de la barrera hematoencefálica y carcinogenicidad en ratas
- 7.2.2.7 Protein Imager (<https://3dproteinimaging.com/protein-imager/>) página web utilizada para la visualización molecular y realización de ilustraciones de alta calidad.
- 7.2.2.8 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) sitio web donde se descargaron los ligandos a evaluar según el código CID de cada uno.
- 7.2.2.9 RSCB PDB (<https://www.rcsb.org/>) sitio web donde se descargaron las estructuras de los biomarcadores a evaluar, según el código PDB ID de cada uno.

### 7.2.3 Biomarcadores

Por medio de una revisión de literatura se escogieron candidatos, los cuales pasaron por filtros para la elección de los biomarcadores finales, tomando en cuenta los siguientes criterios:



**Cuadro 1** Criterios de elección de biomarcadores

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
Mecanismo relevante en patologías de neurodegeneración	El biomarcador está presente en vías de señalización y proceso bioquímicos relacionados a la neurodegeneración.
Existencia de estándares definidos que modulen al biomarcador	El biomarcador puede ser activado/desactivado por un principio activo conocido y que demuestre su relación en neurodegeneración.
Poseer evidencia de <i>docking</i>	El biomarcador cuenta con estudios previos in silico. Cuenta con información de residuos importantes, coordenadas de grid box; estos datos son importantes para la validación

#### 7.2.4 Especies vegetales

Por medio de una revisión de literatura, se escogieron las especies vegetales que poseen evidencia de uso etnobotánico en Guatemala para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central, se confirmó que son nativas de Guatemala o de origen mesoamericano. Posteriormente los candidatos pasaron por un proceso de punteo para la selección de los candidatos definitivos, tomando en cuenta los siguientes criterios:

**Cuadro 2** Criterios de selección para las especies vegetales

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
Evidencia etnofarmacológica	La especie vegetal posee estudios previos donde se indica su uso tradicional relacionado a enfermedades del sistema nervioso central. Punteo designado: 1 a 5

---

Endemismo	La especie vegetal es de distribución nativa o mesoamericana. Rango de punteo: 1 a 5
Evidencia científica	La especie vegetal posee estudios farmacológicos previos, sea para enfermedades neurodegenerativas o no. Rango de punteo: 1 a 5
Composición química publicada	La especie vegetal posee estudios que caractericen su composición química. Rango de punteo: 1 a 5
Punteo	Se realizó la suma del punteo total por especie y se aplicó la fórmula $\frac{\text{Punteo por especie}}{20} * 100\%$ . Se tomaron en cuenta las especies con un punteo mayor a 70, consideradas como buenos candidatos.

---

### 7.2.5 Ligandos

Se evaluó la interacción de los ligandos con los biomarcadores propuestos por medio de un *docking* molecular. Estos fueron divididos en ligandos candidatos y ligandos control, según se explica posteriormente.

#### 7.2.5.1 *Candidatos*

Los ligandos del estudio fueron obtenidos de las especies vegetales propuestas, por medio de una revisión de literatura extensa. Se tomaron en cuenta las moléculas reportadas como metabolitos secundarios.

#### 7.2.5.2 *Controles*

Se seleccionaron los controles mediante una revisión extensiva de literatura. La validación y elección de residuos clave se realizó a partir de los datos obtenidos de estos ligandos. Se realizaron 3 grupos control, de acuerdo a las siguientes características:

**Cuadro 3** Clasificación de ligandos controles utilizados

<b>Clasificación</b>	<b>Definición</b>
Controles de actividad <i>in silico</i> y re- <i>docking</i>	Corresponden a los ligandos indicados en los artículos científicos de referencia para los biomarcadores.
Controles de actividad farmacológica	Compuestos químicos, medicamentos o sustancias en investigación con evidencia de actividad de neuroprotección <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> , específicos para cada biomarcador.
Controles de productos naturales <i>in silico</i>	Metabolitos provenientes de especies vegetales, con evidencia de actividad neuroprotectora <i>in silico</i> , para cada biomarcador.

### 7.3 Métodos

El siguiente procedimiento se realizó en un equipo con sistema operativo Windows. Observar el Anexo 1 para el diagrama de procedimiento.

#### 7.3.1 Preparación de software

7.3.1.1 Se descargaron e instalaron los softwares según las instrucciones específicas brindadas por las páginas oficiales de cada uno; de acuerdo a las especificaciones del equipo (computadora) a utilizar.

7.3.1.2 Se descargaron las estructuras (en formato SDF) desde <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> de los metabolitos (ligandos) a evaluar, de acuerdo al código PubChem CID de cada uno.

7.3.1.3 Se descargaron las estructuras 3D de los biomarcadores desde la página <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>. de acuerdo al código PDB ID de cada uno.

### 7.3.2 Preparación de los ligandos

Se describe el procedimiento para un ligando, es necesario repetir los pasos para cada ligando.

7.3.2.1 Para las estructuras descargadas en 2D, se transformaron a 3D con el software Avogadro.

7.3.2.2 Se optimizó la estructura tridimensional del ligando con el software Avogadro. Se guardó como archivo PDB.

7.3.2.3 Se definieron las energías, hidrógenos y conformaciones del ligando por medio de los softwares Autodock Tools.

7.3.2.4 Se guardó el ligando modificado a formato PDBQT con el software Autodock Tools.

### 7.3.3 Preparación de los biomarcadores

Se describe el procedimiento para un biomarcador, es necesario repetir los pasos para cada biomarcador.

7.3.3.1 Se removieron las moléculas de agua que se encuentran en el archivo PDB del biomarcador con el software Autodock Tools.

7.3.3.2 Se añadieron hidrógenos a la estructura del biomarcador con el software Autodock Tools. Se guardó el biomarcador modificado en formato PDBQT.

7.3.3.3 Se estableció el volumen del sitio activo (coordenadas del grid box) del biomarcador con el software Autodock Tools.

**Cuadro 4** Coordenadas de grid box utilizadas para los dockings

No.	Biomarcador	PDB ID	Coordenadas	Referencia
1	$\beta$ -Secretasa	6OD6	center x= -24.693; center y = -95.985; center z = 6.459	(S. Gupta et al., 2020)/

---

				(John et al., 2011)
2	Acetilcolinesterasa	4EY6	center_x = 8.18; center_y = -55.793; center_z = -23.031	(Pitchai et al., 2018a)
3	NADPH oxidasa (NOX)	1WLP	center_x = -1.683; center_y = 1.427; center_z = 5.5	(Macías Pérez et al., 2017)
4	Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3)	1Q41	center_x = 39.750; center_y = 8.750; center_z = 41.861	(Prajjapat et al., 2020)
5	Receptor de Adenosina A2 (A2A)	2YDV	center_x = 29.126; center_y = 10.257; center_z = -15.157	(Lonikar et al., 2021)

---

#### 7.3.4 Docking Molecular

Una vez se completó la preparación de todos los ligandos y biomarcadores, se realizó un *docking* programado.

7.3.4.1 Se preparó un archivo de texto con los comandos de configuración para el *docking*.

7.3.4.2 Se ejecutaron AutoDock Vina y Cwing con los comandos y algoritmos adecuados para correr los *dockings* automatizados, por biomarcador.

7.3.4.3 Se realizaron aproximadamente 2 000 predicciones moleculares, de acuerdo a la cantidad de metabolitos y biomarcadores.

7.3.4.4 Se observaron las interacciones del ligando con los aminoácidos especificados de cada biomarcador, los tipos y distancias de enlace, y diseño de formatos, con el software BIOVIA Discovery Studio. Este paso se realizó de manera individual con cada ligando y repitió el procedimiento con todos candidatos.

### 7.3.5 Análisis farmacocinético y toxicológico

7.3.5.1 En el sitio web de PreADMET, se ingresaron los archivos de los ligandos

7.3.5.2 Se obtuvieron los niveles de absorción, unión a proteínas y toxicidad por medio de un análisis farmacocinético en PreADMET de los ligandos candidatos con mejor energía libre de Gibbs.

### 7.3.6 Análisis de resultados

Se realizaron filtraciones para disminuir el número de candidatos y obtener metabolitos con más probabilidades de éxito en estudios *in vivo*. En el Cuadro 5 se detallan los parámetros de selección para el proceso de filtración.

**Cuadro 5** Descripción de parámetros para el proceso de filtración y análisis de resultados

<b>Criterio</b>	<b>Descripción</b>
<b>Análisis de energía</b>	
Energía libre de Gibbs	Se realizó un ranking de los metabolitos a partir de este criterio. A menor energía libre de Gibbs, indica mayor estabilidad del complejo ligando-receptor.
Normalización de la energía libre de Gibbs	Se realizó un promedio de los valores de la energía libre de Gibbs del metabolito en cada biomarcador. Se comparó este dato con el control de menor energía, para cada biomarcador respectivamente. A mayor valor normalizado, mejor perfil neuroprotector.
<b>Análisis cinético y toxicológico</b>	

---

Penetración a la barrera hematoencefálica	Se consideraron óptimos los metabolitos con valores $\geq 0.90$
Absorción intestinal	Se consideraron óptimos los metabolitos con valores $\geq 70$
Unión a proteínas plasmáticas	Se consideraron óptimos los metabolitos con valores $\geq 70$
Potencial carcinógeno en ratas	Se consideraron óptimos los metabolitos no carcinógenos en ratas
Violaciones a la regla 5s de Lipinski	Se consideraron aceptables los metabolitos con 0 o 1 violaciones a la regla de 5s de Lipinski

---

#### **Análisis de interacciones**

---

Interacciones metabolito-biomarcador	Se determinaron los residuos clave para cada biomarcador. Se compararon las interacciones de los metabolitos considerados óptimos en el análisis cinético y toxicológico.
--------------------------------------	---

---

## VIII. RESULTADOS

Se realizó una revisión de literatura, donde se escogieron las plantas y metabolitos a evaluar en esta investigación. Se encontraron aproximadamente 110 especies vegetales asociadas con actividad del sistema nervioso central, se aplicaron los criterios de selección descritos en los métodos para reducir la cantidad de posibles candidatos. En la Tabla 1 se encuentran las especies de plantas seleccionadas por su uso etnobotánico para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central. Se evaluaron 45 especies vegetales, con un aproximado de 400 ligandos en total. A continuación, se detallan los compuestos presentes en cada una, estos fueron incluidos en el análisis in silico. Se puede encontrar el listado preliminar de plantas en el Anexo 2.

**Tabla 1** Especies seleccionadas por su uso etnobotánico y compuestos incluidos en el análisis in silico

Especie	Compuestos
<i>Adiantum latifolium</i> Lam.	22-hydroxyhopane, Stigmast-4-en-3-one, Stigmasterol, $\beta$ Sitosterol
<i>Adiantum tetraphyllum</i> Humb. & Bonpl. ex Willd	Lup-20(29)-en-28-ol, Adiantulupanone, Hopanol, Quercetin, Isoquercetin, $\beta$ -Sitosterol
<i>Ageratum conyzoides</i> (L.) L.	(+) -Sesamin, Nobiletin, Stigmasterol, 5,6,8,3',4',5'-Hexamethoxyflavone, 8-Hydroxy-5,6,7,3',4',5'-hexamethoxyflavone, 5,6,7,8,3',4',5'-Heptamethoxyflavone, Linderoflavone B, 5,6,7,3'-Tetramethoxy-4',5'-methylenedioxyflavone, Eupalestin, 5,6,7,3',4',5'-Hexamethoxyflavone, Ageconyflavone B, Ageconyflavone C, Ageconyflavone A, Sinensetin, Kaempferol, Quercetin,



---

	Precocene II, Limonene , Ocimene, Caryophyllene, $\beta$ -sitosterol, Sinapic acid, Caffeic acid, 2-(2'-methylethyl)-5,6-dimethoxybenzofuran , 6-(1-ethoxyethyl)-7-methoxy-2,2-dimethylchromene , 6-(1-methoxyethyl)-7-methoxy-2,2-dimethylchromene, Precocene I, 5-methoxynobiletin
<i>Annona cherimola</i> Mill.	Liriodenina, Anonaine
<i>Artemisia ludoviciana</i> subsp. mexicana (Willd. ex Spreng.) DDKeck	Eupatilin, Eucalyptol, Lavander lacton, (+/-)-Camphor, Borneol, Terpene-4-ol, Artemisia alcohol, Chrysanthemol, Ludovicin B, Isoludalbin, Ludovicin C, Parishin C, Ludovicin A, Ludalbin
<i>Baccharis inamoena</i> Gardner	Caffeic acid, Rutin, Ellagic acid, Rosmarinic acid, Luteolin
<i>Baccharis salicina</i> Torr. & A.Gray	Centaureidin, Quercetagetin 6,7,3',4'-tetramethyl ether, Oleanolic acid, Maniladiol Cadinol, Germacrane D
<i>Begonia heracleifolia</i> Cham. & Schltdl.	Cucurbitacin B, Curcubitacin D, 23,24-dihydrocucurbitacin D, 23,24-dihydrocucurbitacin F
<i>Cecropia peltata</i> L.	Chlorogenic acid, Orientin, Isoorientin, Vitexin, Isovitexin
<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Polák	Prunasin, 5-Methylcoumarin, Isoferulic acid, 5-Hydroxyanthranilic acid, 3-Hydroxybenzoic acid, Arbutin
<i>Chiranthodendron</i> <i>pentadactylon</i> Larreat	Tilioside, Astragalin, Isoquercitrin, (+) catequin, (-)-epicatechin, Gossypetin 3-glucuronide
<i>Crescentia cujete</i> L	Liriodendrin, Kigelinone

---

---

<i>Crotalaria longirostrata</i> Hook. & Arn	p-cumaric acid, Monocrotaline, Phthalic acid, Phytane, vinyl crotonate, 2-isopropoxyphenyl ester, Chlorocresol, Caffeic acid, Ferulic acid, Gallic acid
<i>Cuphea carthagenensis</i> (Jacq.) J.F.Macbr.	Quercetin-3-sulfate
<i>Erythrina berteroana</i> Urb	5'-Prenylhomoeriodictyol, 4'-Methylsigmoidin B, 3S-5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxy-5'-prenylisoflavanone
<i>Euphorbia hirta</i> L.	B-sitosterol, Campesterol, Stigmasterol, Euphorbin E, Taraxerone, $\alpha$ -Amyrin, Taraxerol, Rutin, Ellagic acid, Euphorbianin, Myricitrin, Methyl gallate
<i>Galinsoga quadriradiata</i> Ruiz & Pav.	Patulitrin, Quercimeritrin, Cosmosiin, Isoquercitrin
<i>Hamelia patens</i> Jacq.	Narirutin, 5,7,2',5'-Tetrahydroxyflavanone 7-O-rutinoside, Isopteropodine, Rumberine, $\beta$ Sitosterol, Stigmasterol, Stigmast-4-ene-3-6-dione
<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Justicidin B, Swertiajaponin 2"-O-rhamnoside, Flavocommelin, Swertisin 2"-O-rhamnoside, 6-Acetamidocoumarin, 7-hydroxydocumarine, Umbelliferone, Betaine, Swertisin
<i>Justicia Spicigera</i> Schltdl	Kaempferitrin, Chlorogenic acid, Quercetina, Rutin, Hesperidin, Naringenin, Kaempferol
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson	Geniposide, Acteoside, (+)-Piperitone, Apigenin 7-O-beta-D-glucuronide, Luteolin 7-O-beta-D-glucuronide, Caryoptoside, Mussaenoside, Shanzhiside methyl ester,

---

---

	Theveside, (1S,4R)-(+)-Isodihydrocarvone, Apigenin, Luteolin, Naringin, Rutin
<i>Litsea glaucescens</i> Kunth	$\beta$ -pinene, Linalool, Eucalyptol, Limonene, $\alpha$ -pinene, Epicatechin, Quercitrin
<i>Mimosa pudica</i> L.	(-)-Jasmonic acid, L-Mimosine, Turgorin, 2"-O-alpha-L-Rhamnosyl-6-C-fucosyl-luteolin, Cassiaoccidentalin B, Mimopudine, Orientin, D- pinitol, Myricetin $\beta$ Sitosterol, Kaempferol 3- glucoside-7-rhamnoside
<i>Passiflora coriacea</i> Juss.	Volkenin, (1R,4S)-Taraktophyllin, (1S,4S)-Tetraphyllin B, (S)-Tetraphyllin A, Epigallocatechin
<i>Passiflora ligularis</i> Juss	Ionol, Squalene, Nerolidol, Dihydro-Beta-Ionol, Dihydro-Beta-Ionone, $\alpha$ -cubebene, Caryophyllene oxide, Cadalene, cis-Calamenene, Isoquercetin.
<i>Persea americana</i> Mill.	Perseitol, Persin, Zeinoxanthin, D-Arabitol, Catechol, Quercetin 3-O-alpha-D-arabinopyranoside, 3-Hydroxysintaxanthin, 3-(4-Hydroxyphenyl)propionic acid, Homovanillic acid, Catechin, epicatechin
<i>Petiveria alliacea</i> L.	Leridal, Leridol, 5-O-Methylleridol, Leridal chalcone, trans-stilbene, Taxifolin, Aromadendrin, Myricitrin, Astilbin, Engeletin, Tolueneithiol, Spathulenol, 2-Methoxy-4-vinylphenol, Carvacrol, Cinnamaldehyde
<i>Piper amalago</i> L	Bicyclogermacrene, $\delta$ -cadinene, $\alpha$ -cadinol, Limonene, $\alpha$ -pinene, $\tau$ -muurolol, (Z)- caryophyllene, (E)-nerolidol
<i>Piper tuerckheimii</i> C.DC.	1,2,3-Propanetriol,1-(3,4- dimethoxyphenyl)

---

---

<i>Pityrogramma calomelanos</i> (L.) Link	Asebogenin, (-)-8-(2-Carboxy-1-phenylethyl)-3,5,7-trihydroxyflavone delta-lactone, Calomelanol D, Neosakuranetin, Gymnogrammene, Calomelanone, Calomelanol D-1, Calomelanol A, Calomelanol B, Calomelanol C, Calomelanol G, Calomelanol H, Calomelanol I, Calomelanol J, Calomelanolactone
<i>Porophyllum ruderale</i> (Jacq.) Cass.	$\alpha$ -Pinene, Limonene, Myrcene, Sabinene, Triethylether glycerol
<i>Psidium guajava</i> L.	Psidinin A, Psidinin B, Psidinin C, Psiguavin, Guajavin B, Guajavin A, Guavin A, Guavin D, Eugenol, Lycopene, Phytofluene, $\beta$ -Carotene, $\beta$ -Cryptoxanthin, $\delta$ -Carotene, Gallic acid, Casuarictin, Stachyurin, Tellimagrandin I, Asiatic acid, Lutein, Rubixanthin, Morin, Quercetin, Avicularin, Leucocyanidin, Eugenigrandin A, Quercetin 4'-glucuronide, Corosolic acid, Arjunolic acid, Strictinin, Isostrictinin, Guavacoumaric acid, Guavanoic acid, Ielatifol D, Isoneriucoumaric acid, Jacoumaric acid, Luteic acid, $\alpha$ -Humulene, trans-Nerolidol, $\beta$ -Bisabolene, $\beta$ -bisabolol, Hinesol
<i>Quassia amara</i> L.	Neoquassin, Quassamarin, Quassin, Simalikilactone D, Stigmast-4-en-3-one, $\beta$ -sitostenone, $\beta$ -sitosterol
<i>Rivina humilis</i> L.	Betalamic acid, 4,5-seco-DOPA
<i>Solanum nigrescens</i>	Cantallasaponin-3
<i>Solanum torva</i>	Torvoside M, Diosgenin, Chlorogenin, Stigmasterol, $\beta$ -sitosterol, Betullinic acid, Purapuridine, Withaferin A, Torvanol A, Jurubine, Chlorogenone

---

---

<i>Stachytarpheta</i> <i>cayennensis</i> (Rich.) Vahl	Acteoside, Ipolamiide
<i>Tagetes erecta</i> L.	Phytoene, Phytofluene, 5-(3-Buten-1-ynyl)-2,2'-bithiophene, $\alpha$ -Terthienyl, Lutein, Neoxanthin, Quercetagetin, 8-Hydroxyquercetagetin, Kaempferitrin, 6-Hydroxykaempferol 7-glucoside, Tagetiin, Quercetagetin 7-glucoside, 6-Hydroxykaempferol 7-alloside, Methyl-4-O-methylgallate, Limonene, $\alpha$ -pinene, $\beta$ -pinene, Terpinolene, Ocimene, Tagetone Z, Tagetone E, Tagetenone Z, Tagetenone E, $\beta$ -caryophyllene, Eugenol
<i>Tagetes lucida</i> Cav.	(E)-anethole, 4-Allylphenol, Methyleugenol, Germacrene D, Methylisoeugenol, Estragole, Nerolidol, Linalol, Myrcene, (E)- $\beta$ -ocimene, 7-Methoxycoumarin, Dimethylfraxetin, Scoparone
<i>Tecoma stans</i> (L.) Juss. ex Kunth	Garbanzol, Boschniakine, Tecomine, Stansioside, Plantarenaloside, 7,8-Dihydroxy-6,4'-dimethoxyflavanone
<i>Valeriana prionophylla</i>	Chlorogenic acid, 8-Hydroxypinoresinol, Prinsepiol, Isovaleric acid, Bornyl acetate, Valerenic acid, Valerenal, Elemol, Valeronona, Didrovaltrato, Valtrato, Acevaltrato, Acido hidroxivalerénico
<i>Valeriana sorbifolia</i> Kunth	Valtrate, Isovaltrate, Sorbifolivaltrate A, Sorbifolivaltrate B, Sorbifolivaltrate C, Sorbifolivaltrate D
<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Chlorogenic acid, Luteolin, Caffeic acid, Apigenin, p-coumaric acid, Vanillic acid, Ferulic acid, Quercetin, trans-cinnamic acid

---

---

<i>Wigandia urens</i> (Ruiz & Pav.) Kunth	Velutin, Kaempferol 7,4'-dimethyl ether, Quercetin 7,3',4'-trimethyl ether, 8-Methoxy-2-methyl-2-(4-methyl-3-pentenyl)-2H-1-benzopyran-6-ol, Flavidulol A, Geroquinol, Acido 3-geranil-4-metoxibenzoico, Wigandol, 2,3-dihydroxy-4-methoxy-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran, 4-methoxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-benzoic acid
<i>Zea mays</i> L.	Gibberellin A1, Zeaxanthin, z-Carotene, beta-Zeacarotene, Derhamnosylmaysin, Maysin, Apimaysin, 3'-O-Methylmaysin, Callistephin, Oxycoccicyanin, Quercetin 3-O-neohesperidoside Quercetin 3,7-O-beta-diglucopyranoside Isorhamnetin-3-O-glucoside, Luteoforol, Apiferol, 2''-O-alpha-L-Rhamnosyl-6-C-quinovopyranosyl-luteolin

---

Con el fin de determinar los residuos clave y validar las interacciones importantes para cada biomarcador, se realizaron una serie de *dockings* con ligandos control. En la Tabla 2 se detallan las interacciones de metabolitos con evidencia para cada uno de los biomarcadores. Estos compuestos fueron escogidos por una revisión de literatura y fueron tomados como controles de referencia. Se detalla el nombre del ligando, de los biomarcadores y los códigos de identificación establecidos por PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) y PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>), respectivamente. Se comparan los residuos clave reportados, para los controles *in silico*, con los residuos realizados en esta investigación. A partir de estos datos, se determinaron los residuos clave de validación, los cuales son reportados en negrita. Para el biomarcador  $\beta$ -Secretasa se determinó que los residuos clave son Asp32, Tyr71Phe108, Gly230, Ser35, Ile118, Trp115. Para Acetilcolinesterasa, los residuos clave son His447, Trp86, Phe295, Glu202. Para A2A, los residuos clave son

Met270, Ile66, Glu169, Ser67, Lys153. Para GSK-3, los residuos clave son Val135, Asp133, Leu188, Asp200, Thr138, Cys199, Val110, Gln185, Ala83. Para NOX, los residuos clave son Ser208, Asp261, Pro212, Pro16, Leu260, Leu210, Leu259.

**Tabla 2** Validación de interacciones clave para cada biomarcador

Biomarcador (PDB ID)	Ligando (Pubchem ID)	Residuos clave <i>Reportados</i>	Residuos clave <i>Validación</i>	Referencia
<b>Controles de re-docking</b>				
$\beta$ -Secretase (6OD6)	AZD3293 (57404290)	<b>Asp32</b> , Thr329, <b>Tyr71Phe108</b> , <b>Gly230</b> , Gly35	<b>Asp32</b> , <b>Tyr71</b> Thr72, Tyr198, Arg128, Trp76, Val69, <b>Ser35</b> , Asn 37, Gly34, <b>Gly230</b> , Asp228, Val332, Arg235, Thr231, Arg235	(S. Gupta et al., 2020)
AChE (4EY6)	Galantamina (9651)	<b>Trp86</b> , <b>Glu202</b> , Ser203, <b>Phe295</b> , Trp286, Tyr341, Tyr337, <b>His447</b>	Trp236, Phe297, <b>Phe295</b> , Phe338, Ser203, <b>His447</b> , Gly121, Tyr337, <b>Trp86</b> . Gly448, <b>Glu202</b> , Gly120, Tyr133, Asp74, Ser125, Tyr 124,Gly122	(Pitchai et al., 2018b)
NOX (1WLP)	Diapocinina (9927489)	Tyr167, Pro206, <b>Ser208</b> , Phe209, <b>Asp261</b> , Trp263, Tyr274, Tyr279, Met278	Ala20, Ile164, <b>Ser208</b> , Trp194, Ala207, Tyr161, <b>Pro212</b> , Leu260, Thr219. Pro24, Glu211, <b>Leu259</b> , <b>Asp261</b> , <b>Leu210</b> , Phe209, <b>Pro16</b> , Arg21, Pro17	(Macías Pérez et al., 2017)
GSK 3 (1Q41)	Bio acetoxima (135398521)	<b>Asp133</b> , <b>Val135</b> , Arg41, <b>Thr138</b> , Ile62, Val70, Gly63, Leu132, <b>Cys199</b> , <b>Ala83</b> , <b>Leu188</b> , Tyr134, Pro136,	<b>Asp200</b> , Val70, <b>Cys199</b> , <b>Leu188</b> , <b>Ala83</b> , Lys85. Phe201, Leu132, Val10, <b>Gln185</b> , Asn186, Asn64, Gly65, Phe67, Gly68	(Dan et al., 2020)
A2A (2YDV)	N-Ethyl-5'- Carboxamido Adenosina (6604901)	His278, Ser 277, Asp25	Cys185, Ile92, Leu85, Trp246, Ser277, His278, Ile274, Phe168, Leu249, His250. Val186, Met177, Asn253, <b>Met270</b> , <b>Glu169</b> , <b>Ile66</b> , Ala63, Val84, Thr88, Asn181	(Lonikar et al., 2021)
<b>Controles de actividad farmacológica</b>				

B-secretase (6OD6)	Elenbecestat (57827330)	N.A	Thr231, Gln12, Gln73, <b>Gly230</b> , Ser229, <b>Tyr71Ser35, Phe108, Ile118, Trp115</b> , Leu30, Gly13, Leu154, Ala335, Tyr14, Gly11, Thr232, Thr72	(Mazumder & Choudhury, 2019)
	Verubecestat (51352361)	N.A	Gln12, <b>Gly230</b> , Asp228, Thr231, <b>Trp115, Ile118, Phe108</b> , Gln73, <b>Tyr71Thr72, Asp32</b> , Gly11, Thr232, Ala335, Tyr14, Gly13, Ser 229	(S. S. Ahmad & Kamal, 2019)
	Umibecestat (88602735)	N.A	Gln73, <b>Tyr71Tyr198, Ile126, Asp32, Gly230, Trp115, Phe108</b> . Thr72, Arg128, Ser36, <b>Ser35</b> , Gly34, Leu30, <b>Ile118, Ile110</b>	(Selkoe, 2019)
	LY2811376 (44251605)	N.A	<b>Gly230</b> , Asp228, Gly13, Leu30, <b>Tyr71Thr231, Gly34, Ser35, Asp32, Thr232</b> , Gln12, Ile110, <b>Trp115, Phe108, Ile118</b>	(D. Kumar et al., 2018)
	LY2886721 (49837968)	N.A	<b>Tyr71Lys107</b> , Gln73, Asp228. Tyr198, <b>Trp115, Ile118, Phe108</b> , Gly74, Ile110, Gln12, Leu30, Thr231, <b>Asp32</b> , Gly34, Thr329, Val332, Ile226, Tyr198, <b>Trp115, Ile118</b>	(D. Kumar et al., 2018)
AChE (4EY6)	Donepezil (3152)	N.A.	Pro290, Pro368, Arg247, Arg296, Thr238, Val239, Pro235, Pro410, Arg296, His405. Leu289, Gln291, Gln369, Ser293, Val370, Leu540, Leu536, Pro537, Asn233, Gly234, Trp532, Asn533, Cys409, Trp236	(Pitchai et al., 2018b)
	Galantamina (9651)	N.A.	Trp236, Phe297, <b>Phe295</b> , Phe338, Ser203, <b>His447</b> , Gly121, Tyr337, <b>Trp86</b> . Gly448, <b>Glu202</b> , Gly120, Tyr133, Asp74, Ser125, Tyr 124, Gly122	(Dos Santos et al., 2018); (Pitchai et al., 2018b)



	Rivastigmina (77991)	N.A.	<b>Glu202, Trp86,</b> Ser125, Gly122, Ser203, Phe338, Tyr124, Thr83, Asp24, Tyr341, Gly126, Gly120, Tyr133, Gly121, Gly448, <b>His447</b>	(Colovic et al., 2013)
	QUD (44631815)	N.A.	<b>Phe295,</b> Tyr341, Ser293, Leu289, Trp286, Tyr72, Val294, Phe297, Phe338, Tyr337, Tyr124, Gln291, Glu292, Val340, Ala343, Phe346, Gly342, Leu76	(Jannat et al., 2019)
NOX (1WLP)	Yodonio de difenileno (3101)	NA	Ala207, Glu211, <b>Pro16, Pro212, Leu210,</b> Ala20, <b>Ser208, Asp261,</b> Leu260, Thr219	(Antioxidants et al., 2013)
	Ebselen (3194)	NA	Ala207, Ala20, Glu211. <b>Leu210, Pro212,</b> Thr219, Leu260, <b>Asp261, Ser208, Pro16,</b> Ile164, Pro24	(Altenhöfer et al., 2015)
	Diapocinina (9927489)	NA	<b>Pro212,</b> Leu260, Thr, Ala207, Glu218, Pro222, <b>Leu259, Asp261, Ser208, Leu210,</b> Tyr161	(Macías Pérez et al., 2017)
GSK 3 (1Q41)	Tideglusib (11313622)	NA	<b>Leu188, Ala83,</b> Ile62, <b>Cys199,</b> Val70, <b>Val110,</b> Gly63, <b>Gln185/Gln185, Val135,</b> Tyr134, <b>Thr138,</b> Arg141, Tyr140, Asn64, <b>Asp200,</b> Leu132, <b>Asp133</b>	(Joshi et al., 2018b)
	SB-216763 (176158)	NA	Arg96, Lys292, Phe291, Pro294, Val263, Asn95, Phe93, Gln89, Asp90, Phe292, Phe67, Gly202, Glu97	(Prajapat et al., 2020)
	6-BIO (448949)	NA	<b>Val110,</b> Leu132, Val70, <b>Ala83, Asp133,</b> <b>Leu188,</b> Ile62, <b>Val135, Cys199,</b> Tyr134, Pro136, Arg141, <b>Thr138, Gln185,</b> Lys85, <b>Asp200</b>	(Prajapat et al., 2020)
A2A (2YDV)	Istradefyllina (5311037)	NA	Phe168, Ile274, Leu167, Leu267, Ala63, Met177, Leu249, His278, Ser277, Val84, <b>Ile66,</b> <b>Ser67,</b> Tyr271, Gly5, Ile3, <b>Lys153, Met270,</b> <b>Glu169,</b> Asn253,	(Jenner et al., 2021)

Preladenant (10117987)	NA	<b>Lys153</b> , Ile3, Leu167, Leu267, Tyr271, <b>Ile66</b> , Phe168, Ile274, Leu249, Asn181, His250, Asp170, Met177, <b>Glu169</b> , Trp246, Leu85, Val84, Thr88, Ser277, His278, Ala63, <b>Ser67</b>	(Zheng et al., 2018)
ZM241385 (176407)	NA	Leu167, Ile274, Phe168, Leu249, Ala63, <b>Lys153</b> , Asp170, <b>Glu169</b> , Asn253, Met177, Leu85, Val84, <b>Ile66</b> , <b>Ser67</b> , Tyr271, Leu267	(Azam et al., 2012)

---

 Controles de productos naturales In silico.
 

---

B-secretase (6OD6)	Ácido 18b-glicirrhético (9897771)	Ser36, Asn37, and <b>Phe108</b> , <b>Asp32</b> , Gly34, <b>Ser35</b> , Val69, <b>Tyr71</b> Trp76, Lys107, Ile110, <b>Trp115</b> , <b>Ile118</b> , Arg128	Gln12, Thr232, <b>Gly230</b> , Leu30, <b>Trp115</b> , <b>Tyr71</b> <b>Ile118</b> , <b>Phe108</b> , <b>Asp32</b> , <b>Ser35</b> , Asp228, Val332, Ile226, Tyr198, Thr231, Ile110, Gln73, Thr72	(Wagle et al., 2018)
(2R)-Pterosina B (5320780)	Val69, Tyr76, <b>Phe108</b>	<b>Tyr71</b> <b>Ser35</b> , <b>Asp32</b> , Gly34, Ile110, Gln73, <b>Trp115</b> , <b>Phe108</b> , <b>Ile118</b>	(Jannat et al., 2019)	
(2R,3R)-Pterosina C (319180616)	Ser36, Asn37, Ala39, Val69, Trp76, <b>Ile118</b> , Arg128	Arg128, Ile126, Ala127, Asn37, Ser36, <b>Ile118</b> , <b>Ser35</b> , Val69, <b>Asp32</b> , Leu30, <b>Trp115</b> , <b>Phe108</b> , Ile110, Lys107, Gly74, Gln73, <b>Tyr71</b> Thr72, Gly34, Tyr 198	(Jannat et al., 2019)	
AChE (4EY6)	trans-Tefrostaquina (21721890)	Asp74, <b>Trp86</b> , Asn87, Ser203, Gly120, Gly121, Tyr124, Gly126, <b>Phe295</b> , Phe297, Tyr341, Phe388	Glu292, Gln291, Leu89, Trp286, Arg296, Tyr341, Ser293, Val294, Phe195, Phe297, Phe338, Tyr337, Tyr124, Asp74, Leu76, Tyr72	(Pitchai et al., 2018b)
(+)-Thalictricavina (12443379)	Ser203, <b>Glu202</b> , <b>His447</b> , Tyr341, Phe297, Tyr337, Tyr341, and <b>Trp86</b>	<b>Trp86</b> , <b>Glu202</b> , <b>Phe295</b> , Trp286, Val294, Tyr341, Ser125, Tyr124, Tyr337, Asp74, Ser293, Phe297, Phe338, Gly122, Ser203, Gly121, <b>His447</b> , Gly448	(Chlebek et al., 2019)	

(+)-Canadina (443422)	<b>Trp86</b> , Trp286, Tyr34, Ser203 and <b>His447</b>	<b>Trp86</b> , <b>His447</b> , Tyr337, Asp74, Trp286, Tyr341, Val294, Ser293, <b>Phe295</b> , <b>Glu202</b> . Ser125, Gly121, Gly120, Gly122, Ser203, Phe338, Phe297, Tyr341, Tyr125, Arg296	(Chlebek et al., 2019)	
HuperzinaA (854026)	Val340, Leu76, Tyr341, Gly342	Tyr449, Tyr337, <b>Trp86</b> , Ser203. Leu130, Tyr133, Gly448, Gly126, Gly120, Gly121, <b>His447</b> , <b>Glu202</b> , Ala204, Gly122, <b>Phe295</b> , Phe297, Phe338, Tyr124, Ser125	(Upadhyay et al., 2019)	
NOX (1WLP)	Apocinina (2214)	N.A	Leu260, Thr219, Ala207, <b>Pro212</b> , Glu218. <b>Pro22</b> , <b>Leu259</b> , <b>Asp261</b> , <b>Ser208</b> , <b>Leu210</b> , Tyr161, Glu211	(Antioxidants et al., 2013)
	Fulveno-5 (25165376)	N.A	<b>Asp261</b> , Leu260, Ala207, <b>Pro16</b> , Arg21, <b>Leu259</b> , Pro222, Ala20. Tyr274, Thr219, His257, <b>Ser208</b> .	(Antioxidants et al., 2013)
	Celastrol (122724)	N.A	His257, Pro224, Pro222. <b>Leu259</b> , <b>Pro16</b> , <b>Ser208</b> , Ala207, <b>Asp261</b> , <b>Leu210</b> , Thr219, Leu260, Asp221, Glu220	(Altenhöfer et al., 2015)
GSK3 (1Q41)	Alsterpauillone (5005498)	Val135, Pro136. Gly137, Thr138, Arg141, Gln185, Asp200, Glu97, Lys85, Ile62, Asp133, Tyr134, Lys183	<b>Val135</b> , <b>Asp133</b> , <b>Cys199</b> , Val70, <b>Ala83</b> , Leu132, Lys85, <b>Val110</b> , <b>Leu188</b> , Arg141. Asp200, <b>Gln185</b> , <b>Thr138</b> , Gly63, Ile62, Tyr134	(Kramer et al., 2012)
	Curcumina (969516)	Ile62, Gly63, Asn64, Phe67, Val70, <b>Ala83</b> , Lys85, Glu97, Met101, <b>Val110</b> , Leu130, Leu132, <b>Asp133</b> , Tyr134, <b>Val135</b> , <b>Leu188</b> , <b>Cys199</b> , <b>Asp200</b> , Phe201	Ile62, <b>Leu188</b> , Val70, <b>Asp200</b> , Phe67, Asn186, <b>Gln185</b> . Asn64, Gly65, Lys85, Gly63, <b>Thr138</b> , Arg141, Tyr134, <b>Val135</b> , <b>Ala83</b> , <b>Asp133</b> , <b>Val110</b> , Leu132, <b>Cys199</b>	(Mishra et al., 2019)
A2A (2YDV)	Topsentin C (132575294)	<b>Glu169</b> , Phe168, Trp246, His278, <b>Ile66</b> , Leu249, Ile274, Val84, Leu85, Thr88, Ile92, Phe168, <b>Glu169</b> ,	His264, Leu267, <b>Met270</b> , <b>Glu169</b> , Phe168, <b>Ile66</b> . Pro266, Ala265, <b>Lys153</b> , Leu167, <b>Ser67</b> , <b>Ile66</b>	(Lonikar et al., 2021)

	Met177, Asn181, Cys185, Trp246, Leu249, Leu267, <b>Met270</b> , Ile274, His278	
6'- debromohama canthina (11774151)	Asn253, Phe168, Tyr43, Val46, Cys28, Trp32, Val31. Gln38, Trp246, His250. Met177, Lys122, Ile125 Leu249, Ala63, <b>Ile66</b> , <b>Ser67</b> , Val84, Leu85, Thr88, Ile92, Phe168, <b>Glu169</b> , Met177, Trp246, Leu249, His250, Asn253, Ile274	(Lonikar et al., 2021)
Chitranona (633072)	Ala63, <b>Ile66</b> , Ala81, Val84, Ala63, <b>Ile66</b> , <b>Ser67</b> , Leu267, Ile3, Leu85, Phe168, <b>Glu169</b> , <b>Glu169</b> , <b>Met270</b> Met177, Trp246, Leu249, Asn253 And Ile274	(Salamah et al., 2019)

Con el propósito de comparar la energía obtenida de cada ligando para las diferentes proteínas y analizar el potencial multitarget, se recopilieron los resultados obtenidos de los *dockings* programados. En la Tabla 3 se detallan los resultados de energía libre de Gibbs de los metabolitos para cada uno de los 5 biomarcadores. Se encuentran los compuestos y la respectiva especie vegetal donde se puede encontrar. Se realizó un ranking a partir del promedio de índice normalizado, tomando en cuenta los metabolitos con valores  $\geq 0.93$  como un filtro para de reducir el número de candidatos. Se muestran los primeros 110 resultados del ranking, el resto pueden ser encontrados en el Anexo 3.

**Tabla 3** Energía libre de Gibbs e índice normalizado de energías de los metabolitos

Especie	Compuestos	Bsecretase (Kcal/mol)	AChE (Kcal/mol)	A2A (Kcal/mol)	GSK3 (Kcal/mol)	NOX2 (Kcal/mol)	Promedio o índice
		-9.3 a -7.6	-11.3 a -5.9	-12.6 a -8.1	-9.9 a -8	-8.8 a -5.1	

							normaliz ado
<i>Solanum nigrescens</i>	Cantalasaponin-3	-12	-10.4	-9.1	-9.1	-10.7	1.10
<i>Psidium guajava</i>	Isoneriucoumaric acid	-10.3	-10	-10.7	-10.4	-9.4	1.08
<i>Psidium guajava</i>	Jacoumaric acid	-10.6	-9.7	-11	-9	-9.5	1.06
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol H	-9.2	-11.6	-10.8	-10.3	-8.2	1.06
Control A2A	Chitranone	-8.7	-9.9	-12.6	-10.5	-7.8	1.05
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol J	-9.3	-10.8	-10.7	-9.7	-8.6	1.04
Control A2A	(S)-6'- Debromohamacanthin B	-9.1	-9.2	-11.7	-10.8	-8.1	1.04
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol I	-9.3	-10.6	-10.6	-9.5	-8.3	1.03
<i>Psidium guajava</i>	Strictinin	-10	-10.4	-9.4	-9.4	-9	1.03
<i>Hamelia patens</i>	Narirutin	-9.2	-9.7	-10.2	-11	-8.2	1.03
<i>Psidium guajava</i>	Psidin A	-10.2	-10.2	-8.7	-8.2	-10.5	1.02
<i>Hamelia patens</i>	5,7,2',5'- Tetrahydroxyflavone 7-O-rutinoside	-9.7	-9.3	-9.6	-10.9	-8.3	1.02
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol G	-9.2	-10.8	-10.6	-8.9	-8.3	1.02
<i>Justicia Spicigera Schldl</i>	Hesperidina	-8.6	-11.1	-9.2	-10.3	-8.6	1.01
<i>Zea mays</i>	Apimaysin	-8.9	-10.3	-10.3	-9.5	-8.5	1.01
<i>Solanum torva</i>	Diosgenin	-8.6	-8.7	-12.4	-9.6	-8	1.01
<i>Solanum torva</i>	Purapuridine	-9.1	-8.8	-12.3	-8.9	-8.1	1.01
<i>Annona cherimola</i>	Liriodenine	-7.9	-10.2	-10.9	-10.9	-7.6	1.01
<i>Psidium guajava</i>	Ielatifol D	-10.4	-9.4	-9.8	-8.4	-9	1.00

<i>Lippia alba</i>	Rutin	-10.1	-9.4	-8.6	-10.4	-8.5	1.00
<i>Baccharis inamoena</i> Gardner	Rutin	-10.1	-9.4	-8.6	-10.4	-8.5	1.00
<i>Euphorbia hirta</i>	Rutin	-10.1	-9.4	-8.6	-10.4	-8.5	1.00
<i>Justicia Spicigera</i> Schltdl	Rutina	-10.1	-9.4	-8.6	-10.4	-8.5	1.00
<i>Psidium guajava</i>	Psiguavin	-9.6	-10.1	-8.9	-8.4	-9.7	1.00
<i>Zea mays</i>	3'-O-Methylmaysin	-9	-9	-10.3	-9.6	-8.8	1.00
<i>Verbena litoralis</i>	Verbenachalcone	-9.5	-9.5	-10.3	-9.9	-7.6	1.00
<i>Lippia alba</i>	Apigenin 7-O-beta-D-glucuronide	-8.2	-10.2	-10.2	-10	-8.3	0.99
Control NOX	Fulvene-5	-9.5	-9.5	-8.7	-10.2	-8.8	0.99
<i>Verbena litoralis</i>	Garciniaxanthone E	-8.7	-10.7	-11.1	-9.5	-6.9	0.99
<i>Zea mays</i>	Derhamnosylmaysin	-7.7	-10.3	-11.3	-10.1	-7.5	0.99
Control BSecretase	Umibecestat	-8.3	-11.3	-10.1	-9.1	-7.9	0.99
Control GSK3	Alsterpallone	-8.2	-10.8	-10	-9.9	-7.8	0.99
<i>Psidium guajava</i>	Quercetin 4'-glucuronide	-8.3	-10	-10.6	-9.6	-7.9	0.98
<i>Solanum torva</i>	Chlorogenone	-9.9	-10	-9.4	-8.3	-8.6	0.98
<i>Psidium guajava</i>	Guajavin A	-10.3	-10.7	-8.3	-8	-8.9	0.98
<i>Solanum torva</i>	Solasonine	-9.4	-9.8	-8.9	-8.2	-9.8	0.98
<i>Annona cherimola</i>	Anonaine	-8.1	-9.8	-10.9	-10.3	-7.3	0.98
Control NOX	Celastrol	-9.6	-9.5	-10.7	-7.7	-8.5	0.98
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol D	-10.4	-9.4	-7.8	-10.3	-8.2	0.98
<i>Solanum torva</i>	Chlorogenin	-9	-9.1	-11.2	-8.6	-8.1	0.98
<i>Psidium guajava</i>	Casuarictin	-10.1	-10	-8.3	-8.2	-9.3	0.98
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	(-)-8-(2-Carboxy-1-phenylethyl)-3,5,7-	-9.6	-10.4	-7.5	-10.6	-8	0.98

	trihydroxyflavone delta-lactone						
<i>Verbena litoralis</i>	Littorachalcone	-9	-10.8	-10.6	-9.1	-6.6	0.98
<i>Galinsoga quadriradiata</i>	Cosmosiin	-8.5	-9.4	-9.8	-10	-8.2	0.98
<i>Solanum torva</i>	Withaferin A	-9.5	-9.9	-9.2	-9	-8.2	0.97
Control AChE	2-Amino-3-((1r)-1- Cyclohexyl-2- [(Cyclohexylcarbon yl)amino]ethyl)-6- Phenoxyquinazolin- 3-ium	-8.8	-10.5	-9.1	-10.1	-7.5	0.97
<i>Galinsoga quadriradiata</i>	Quercimeritrin	-8.5	-9.7	-9.1	-10.3	-8.2	0.97
<i>Lippia alba</i>	Luteolin 7-O-beta- D-glucuronide	-8.6	-10	-9.2	-9.7	-8.2	0.97
<i>Erythrina berteroana</i>	5'- Prenylhomoeriodict yol	-8.6	-9.9	-9.7	-9.9	-7.6	0.97
<i>Solanum torva</i>	Jurubine	-8.9	-8.6	-10.2	-8.9	-8.8	0.97
<i>Psidium guajava</i>	Psidin B	-9.6	-10.3	-8.2	-8.3	-9.1	0.97
<i>Solanum torva</i>	Torvoside M	-10.6	-9.4	-8	-8.3	-8.9	0.97
<i>Chiranthodendron pentadactylon Larreat</i>	Tiliroside	-8.9	-10.2	-9.3	-9.5	-7.6	0.97
<i>Psidium guajava</i>	Eugenigrandin A	-10.7	-9.5	-7.7	-8.3	-8.9	0.96
Control A2A	Topsentin C	-8.4	-8.7	-10.7	-9.5	-7.9	0.96
<i>Psidium guajava</i>	Stachyurin	-9.7	-10	-8.7	-7.6	-9.1	0.96
<i>Lippia alba</i>	Naringin	-8.6	-9.4	-9.1	-9.9	-8.2	0.96
Control BSecretase	Elenbecestat	-8.2	-11	-8.4	-9.3	-8.4	0.96
<i>Adiantum tetraphyllum</i>	Adiantulupanone	-9.2	-8.9	-11.2	-7.7	-7.9	0.96
<i>Cecropia peltata</i>	Isoorientin	-8.5	-9.8	-10.2	-9	-7.6	0.96

<i>Verbena litoralis</i>	Xylopinine	-7.7	-9.7	-10.6	-10.2	-7	0.96
<i>Euphorbia hirta</i>	beta-Amyrin	-10.1	-9.3	-9.1	-7.8	-8.5	0.96
<i>Erythrina berteroaana</i>	4 <sup>1</sup> -Methylsigmoidin B	-8.4	-10	-9.8	-9.6	-7.3	0.96
<i>Cecropia peltata</i>	Isovitexin	-8.4	-10.3	-10	-8.7	-7.6	0.95
<i>Verbena litoralis</i>	1,4,5,6-tetrahydroxy-7,8-di(3-methylbut-2-enyl)xanthone	-8.1	-10.4	-8.6	-10.2	-7.8	0.95
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol C	-8.6	-8.8	-9.9	-9.4	-8.1	0.95
<i>Justicia pectoralis</i>	Swertisin	-8.5	-10.5	-10.2	-8.3	-7.4	0.95
<i>Ageratum conyzoides</i>	(+)-Sesamin	-8	-8.3	-10.6	-10.4	-7.5	0.95
<i>Psidium guajava</i>	Guavin A	-9.9	-9.9	-7.9	-7.7	-9.2	0.95
Control AChE	Donepezil	-8	-10.4	-10.1	-8.9	-7.5	0.95
<i>Psidium guajava</i>	Isostrictinin	-8.9	-10.3	-8.5	-9	-8.1	0.95
<i>Euphorbia hirta</i>	Taraxerone	-10	-8.9	-9.3	-7.8	-8.4	0.95
<i>Zea mays</i>	2''-O-alpha-L-Rhamnosyl-6-C-quinovopyranosyl-luteolin	-8.9	-9	-9.3	-8.7	-8.6	0.95
<i>Erythrina berteroaana</i>	3S-5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxy-5'-prenylisoflavanone	-7.8	-9.6	-9.7	-9.9	-7.7	0.95
<i>Mimosa pudica</i>	Cassiaoccidentalin B	-8.7	-8.6	-9.5	-8.8	-8.8	0.95
<i>Stachytarpheta cayennensis</i>	Acteoside	-8.7	-10.6	-8.7	-9.1	-7.6	0.95
<i>Lippia alba</i>	Acteoside	-8.7	-10.6	-8.7	-9.1	-7.6	0.95
<i>Euphorbia hirta</i>	alpha-Amyrin	-9.3	-9.2	-9.5	-7.8	-8.5	0.95



<i>Mimosa pudica</i>	Kaempferol 3-glucoside-7-rhamnoside	-9	-8.7	-7.8	-10.3	-8.6	0.94
<i>Begonia heracleifolia</i> Cham. & Schltl	Cucurbitacin B	-10.1	-8.6	-9.5	-7.1	-8.8	0.94
<i>Zea mays</i>	Maysin	-8.3	-9.3	-8.5	-9.1	-9.1	0.94
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol D-1	-8.6	-8.8	-10.3	-9.3	-7.3	0.94
<i>Galinsoga quadriradiata</i>	Patulitrin	-8.5	-9.3	-9	-10.2	-7.4	0.94
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol B	-8.7	-8.6	-10.4	-9.1	-7.4	0.94
<i>Euphorbia hirta</i>	Euphorbianin	-8.8	-9.3	-7.7	-10.2	-8.3	0.94
<i>Pityrogramma calomelanos</i>	Calomelanol A	-8.7	-8.6	-10	-8.8	-8	0.94
Control BSecretase	18b-Glycyrrhetic acid	-9.6	-9.8	-8.2	-7.6	-8.8	0.94
<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Littoralisone	-9.2	-8.8	-8	-10.1	-8	0.94
Control GSK3	Tideglusib	-8.1	-8	-11	-9.2	-7.7	0.94
<i>Psidium guajava</i>	Corosolic acid	-9.6	-8.9	-9.3	-7.8	-8.3	0.94
<i>Mimosa pudica</i>	2"-O-alpha-L-Rhamnosyl-6-C-fucosyl-luteolin	-9	-9.1	-9.1	-8	-8.7	0.94
<i>Tagetes erecta</i>	6-Hydroxykaempferol 7-glucoside	-8.3	-8.6	-9.1	-9.8	-8.2	0.94
<i>Tagetes erecta</i>	Kaempferitrin	-8.7	-10	-7.4	-9.6	-8.4	0.94
<i>Justicia Spicigera</i> Schltl	Kaempferitrin	-8.7	-10	-7.4	-9.6	-8.4	0.94
<i>Psidium guajava</i>	Guavacoumaric acid	-9.8	-8.5	-8.7	-9	-7.8	0.93
<i>Verbena litoralis</i>	1,3,5,6-Tetrahydroxy-4,7,8-	-7.7	-9.4	-10.1	-9.2	-7.6	0.93

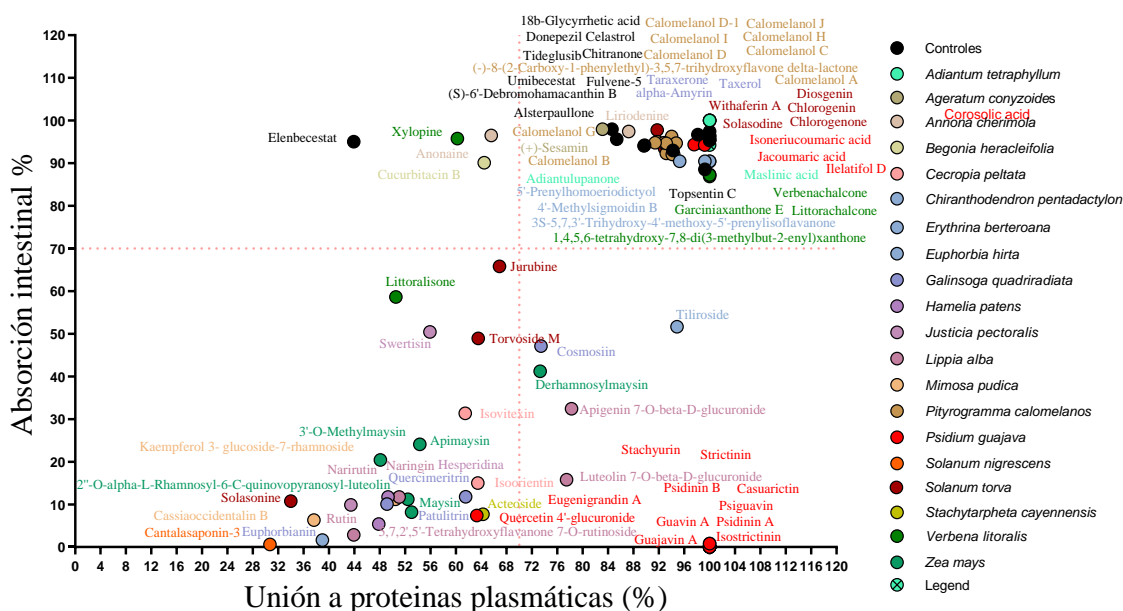
	tri(3-methyl-2-butenyl)xanthone						
<i>Baccharis inamoena</i>	Ellagic acid	-7.7	-10	-9.3	-9.7	-7.4	0.93
<i>Gardner</i>							
<i>Euphorbia hirta</i>	Ellagic acid	-7.7	-10	-9.3	-9.7	-7.4	0.93
	6-						
<i>Tagetes erecta</i>	Hydroxykaempferol 7-alloside	-8.2	-8.5	-9.4	-10	-7.8	0.93
	Quercetin 3,7-O-beta-						
<i>Zea mays</i>	diglucopyranoside	-8.2	-8.8	-9.2	-9.8	-7.9	0.93
<i>Euphorbia hirta</i>	Taraxerol	-9.8	-9.2	-8.5	-7.8	-8.4	0.93
<i>Psidium guajava</i>	Guajavin B	-9.7	-9.6	-7.9	-7.5	-9	0.93
<i>Baccharis salicina</i>	Maniladiol	-9.7	-9.1	-8.8	-7.6	-8.4	0.93
Control BSecretase	AZD3293	-8.3	-9.4	-9	-9.2	-7.9	0.93
Control GSK3	BIO-Acetoxime	-8.1	-9.2	-9.4	-9.7	-7.4	0.93
<i>Justicia pectoralis</i>	Justicidin B	-8.1	-9.2	-8.4	-10.4	-7.7	0.93
	Maslinic acid	-9.3	-9.4	-9	-7.6	-8.2	0.93
<i>Verbena litoralis</i>	Luteolin	-7.5	-10.8	-9.5	-9.2	-6.9	0.93
<i>Lippia alba</i>	Luteolin	-7.5	-10.8	-9.5	-9.2	-6.9	0.93
<i>Baccharis inamoena</i>	Luteolin	-7.5	-10.8	-9.5	-9.2	-6.9	0.93
<i>Petiveria alliacea</i>	Engeletin	-8.3	-10.3	-7.3	-9.9	-8	0.93
<i>Psidium guajava</i>	Tellimagrandin I	-9.8	-9.9	-7.6	-7.7	-8.5	0.93

A partir de los 110 metabolitos seleccionados con el ranking de energía libre de Gibbs, para cada uno se realizó la predicción cinética por medio de descriptores de absorción. Los metabolitos se muestran según la especie vegetal de donde provienen, se observa la



A partir de los 110 metabolitos seleccionados con el ranking de energía libre de Gibbs, se realizó la predicción farmacocinética por medio de descriptores de absorción y distribución. En la Figura 2 se observan los parámetros de la unión de proteínas plasmáticas en relación a absorción intestinal. Los metabolitos se muestran según la especie vegetal de donde provienen, se observa la organización por color y la leyenda del lado derecho. Se colocaron ejes punteados adicionales con los valores  $y = 70$  y  $x = 70$  para facilitar la visualización de los criterios de selección de candidatas.

### Absorción - Distribución



**Figura 2. Parámetros predictivos de absorción intestinal y unión a proteínas plasmáticas de candidatos y controles.** Los metabolitos que cumplan ambos criterios de aceptación (absorción intestinal  $\geq 70$  y unión a proteínas plasmáticas  $\geq 70$ ) se consideraron como óptimos para el perfil de absorción. Además de los controles, algunas de las especies que se observan con mayor cantidad de metabolitos que cumplen ambos criterios son: *Euphorbia hirta*, *Psidium guajava*, *Pityrogramma calomelanos*, *Solanum Torva* y *Erythrina berteroana*.

Con el fin de predecir las características toxicológicas, se realizó un análisis a los 110 metabolitos escogidos por su energía libre de Gibbs. Los metabolitos se muestran según la especie vegetal de donde provienen, se observa la organización por color y la leyenda del lado derecho. En la Figura 3 se observa el parámetro de toxicidad de los candidatos, evaluado como carcinogenicidad en ratas. El criterio de selección de los candidatos óptimos fue los que tuvieron la predicción de no carcinogenicidad.

## Toxicidad predictiva de candidatos

No carcinógeno			Carcinógeno	
(S) -6'-Debromohamacantina B		:	3'-O-Metilmaisina	
1,3,5,6-Tetrahydroxy-4,7,8-tri(3-methyl-2-butenyl)xanthone		:	3S-5,7,3'-Trihidroxi-4'-metoxi-5'-prenilisoflavanona	
1,4,5,6-tetrahidroxi-7,8-di (3-metilbut-2-enil) xantona		:	4'-Metilsigmoidina B	
5'-Prenilhomoeriodictiol	Fulveno-5	:	5,7,2',5'-tetrahidroxiflavanona 7-O-rutinósido	
Ácido 18b-glicirrético	Garciniaxantona E	:	6-Hydroxykaempferol 7-alloside	Jurubina
Ácido isoneriucumarico	Guajavina A	:	6-Hydroxykaempferol 7-glucoside	Justicidin B
Ácido jacumarico	Guavina A	:	Acteósido	Kaempferitrin
Adiantulupanona	Illetatifol D	:	Anonaina	Kaempferitrin
alfa-amirina	Liriodenina	:	Apimaisina	Kaempferol
Alsterpaullona	Littorachalcona	:	Calomelanol B	3-glucósido-
Apigenina-7-O-	Luteolin	:	Calomelanol D1	7-ramnosido
$\beta$ -D-glucurónido	Luteolin	:	Cantalasaponina-3	Litoralisona
AZD3293	Luteolin	:	Casiaoccidentalina B	Maisina
beta-amirina	Luteolina 7-O-beta-D-glucurónido	:	Cosmosiina	Naringina
BiO-Acetoxime	Maniladiol	:	Diosgenina	Narirutina
Calomelanol C	Maslinic acid	:	Donepezil	Patulitrina
Calomelanol D	Peróxido de ergosterol	:	Elenbecestat	Quercetin 3,7-O- $\beta$ -
Calomelanol G	Psidinina A	:	Engeletin	diglucoopyranoside
Calomelanol H	Psidinina B	:	Estrictinina	Quercimeritrina
Calomelanol I	Psiguavina	:	Euforbianina	Rutina
Calomelanol J	Quercetina 4'-glucurónido	:	Guavacoumaric acid	Solasonina
Casuarictina	Quitranona	:	Hesperidina	Swertisina
Celastrol	Solasodina	:	Hidroxisitosterol	Tideglusib
Clorogenina	Taraxerol	:	Isoorientina	Tiliosida
Clorogenona	Taraxerona	:	Isostrictinina	Torvosido M
Corosolic acid	Topsentina C	:	Isovitexina	Umibecestat
Cucurbitacina B	Verbenachalcona	:		Xilopina
Derhamnosylmaisina	Withaferina A	:		
Ellagic acid		:		
Estaquurina		:		
Eugenigrandina A		:		

Carcinogenicidad en ratas

**Figura 3. Toxicidad predictiva de candidatos y controles.** Los metabolitos que cumplan el criterio de aceptación se consideraron como óptimos para el perfil de no toxicidad. Además de los controles, se puede destacar la presencia en no carcinógeno de los metabolitos: lirioidenina, ilelatifol D, maniladiol, ácido maslínico, ácido corosólico, adiantulupanona, clorogenina,  $\alpha$ -amirina, taraxerona, taraxerol, entre otros.

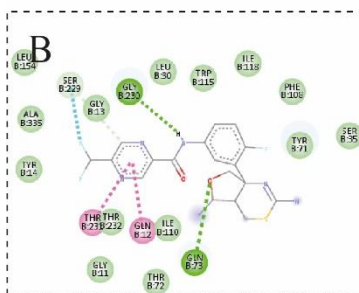
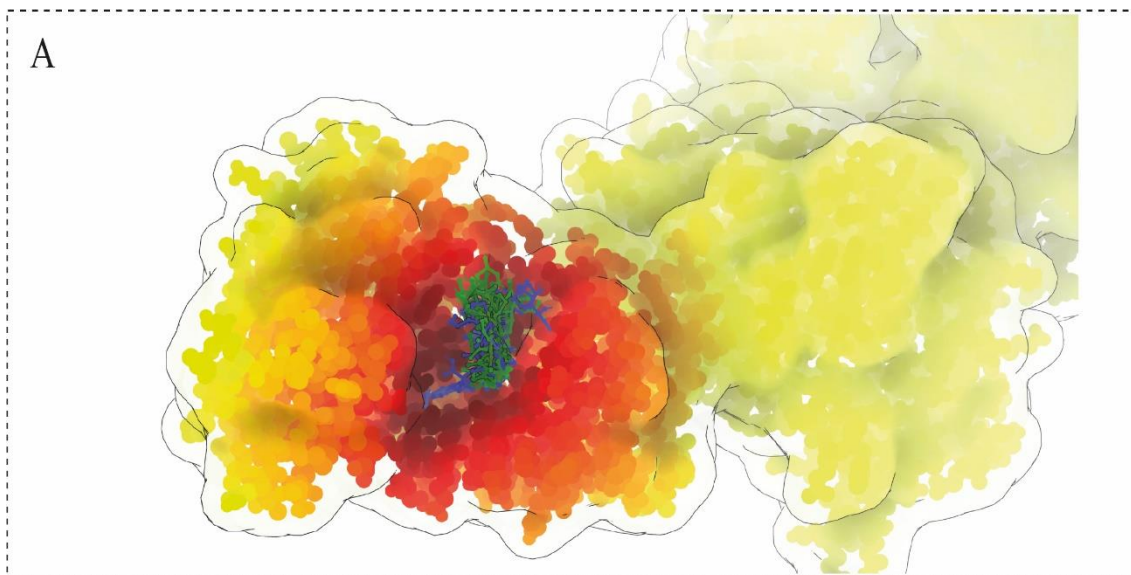
A los 110 metabolitos escogidos por el ranking de energía libre de Gibbs, se realizó el análisis del parámetro semejanza-a-droga, con el fin de determinar qué metabolitos poseen potencial estructural para ser utilizados como principios activos. En la Figura 4 se observa la evaluación de violaciones a la regla de 5 de Lipinski. Los candidatos se consideraron adecuados al obtener 0 o 1 violación a dichas reglas.

## Lipinski's regla de los 5's

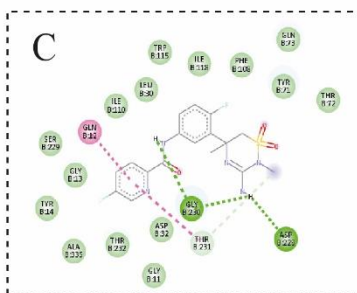
2 Violaciones		3 Violaciones	
Ácido isoneriucumarico		2'' - O-alfa-L-Ramnosil-6-C-quinovopiranosil-luteolina	Hesperidina
Ácido jacumarico		3'-O-Metilmalsina	Isostrictinina
Isoorientina		5,7,2', 5'-tetrahidroxiflavanona 7-O-rutinósido	Kaempferol 3-glucósido-7-ramnosido
Jurubina		Acteósido	Maisina
Litoralisona		Apimaisina	Naringina
Littorachalcona		Cantalasaponina-3	Narirutina
Luteolina 7-O-beta-D-glucurónido		Casiaoccidentalina B	Psidinina A
Patulitrina		Casuarictina	Psidinina B
Quercetina 4'-glucurónido		Estaquirina	Psiguavina
Quercimeritrina		Estrictinina	Rutina
Verbenachalcona		Euforbianina	Solasonina
		Eugenigrandina A	Tiliosida
		Guajavina A	Torvosido M
0 Violaciones		1 Violaciones	
Alsterpauillona	Elenbecestat	1,4,5,6-tetrahidroxi-7,8-di (3-metilbut-2-enil) xantona	Peróxido de ergosterol
Anonaina	Fulveno-5	Ácido 18b-glicirético	Quitranona
Calomelanol A	Lirioidenina	Adiantulupanona	Swertisina
Calomelanol B	Solasodina	alfa-amirina	Taraxerona
Calomelanol C	Tideglusib	Apigenina 7-O-beta-D-glucurónido	Topsentina C
Calomelanol D	Withaferina A	beta-amirina	Umibecestat
Calomelanol D1	Xilopina	Celastrol	
Calomelanol G	(-) - 8- (2-Carboxi-1-feniletíl) -3,5,7-trihidroxiflavona delta-lactona	Cosmosiina	
Calomelanol H	(+) - Sesamina	Cucurbitacina B	
Calomelanol I	(S) -6'-Debromohamacantina B	Derhamnosylmaisina	
Calomelanol J	3S-5,7,3'-Trihidroxi-4'-metoxi-5'-prenilsoflavanona	Garcinaxantona E	
Clorogenina	4'-Metilsigmoidina B	Hidroxisitosterol	
Clorogenona	5'-Prenilhomoeriodictiol	Ilelatifol D	
Diosgenina		Isovitexina	
Donepezil			

**Figura 4. Evaluación de violaciones a la regla de 5 de Lipinski.** Los metabolitos que cumplan el criterio de aceptación se consideraron adecuados al concepto de semejanza-a-droga. Se puede destacar la presencia de los metabolitos: lirioidenina, ilelatifol D, maniladiol, ácido maslínico, ácido corosólico, adiantulupanona, clorogenina,  $\alpha$ -amirina, taraxerona, taraxerol, entre otros.

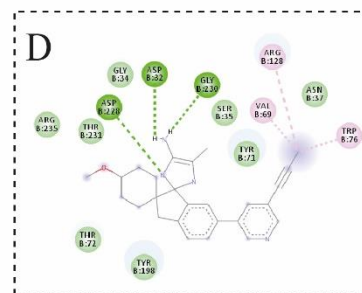
Se evaluaron las interacciones ligando-biomarcador de los candidatos finales, con el fin de comparar los resultados con los controles. En la Figura 5 se observa la estructura cuaternaria del biomarcador  $\beta$ -secretasa y los ligandos (A). Los controles se pueden observar en color morado, mientras que los ligandos candidatos se observan color verde. Se detallan las interacciones específicas del biomarcador con los controles (B – G), así como las interacciones de los metabolitos candidatos (H – S). El tipo de interacción se puede interpretar por medio de colores, descritos en la parte inferior de la figura.



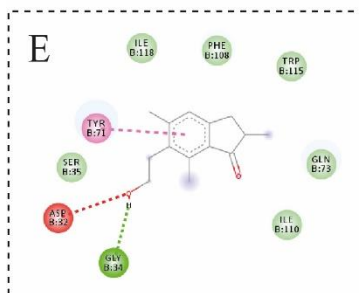
Elenbecestat



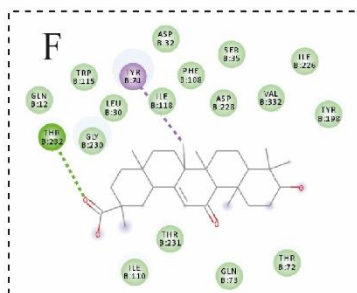
Verubecestat



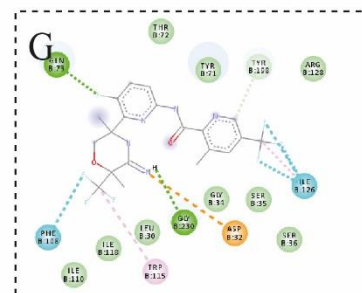
AZD3293



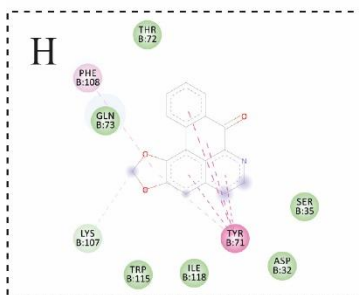
(2R)-Pterosina B



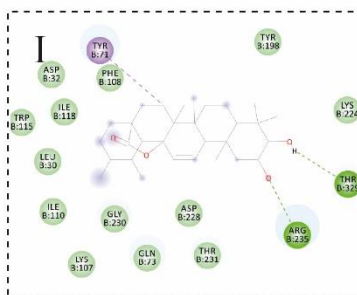
Ácido 18b-glicirretínico



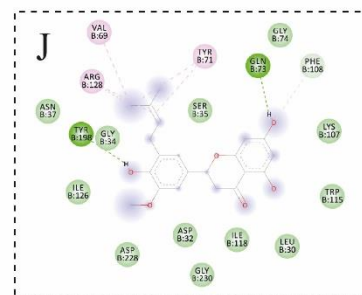
Umibecestat



Liriodenina

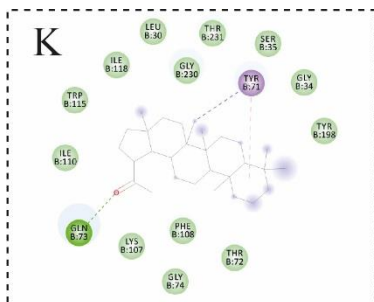


Iletatifol D

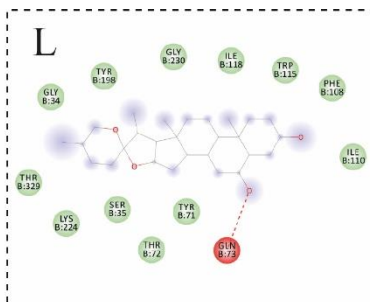


5'-prenilhoomeriodictol

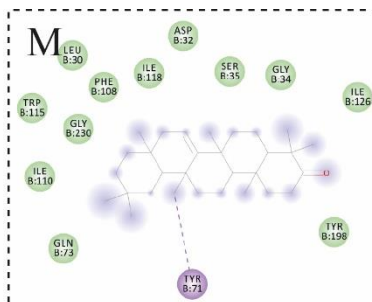




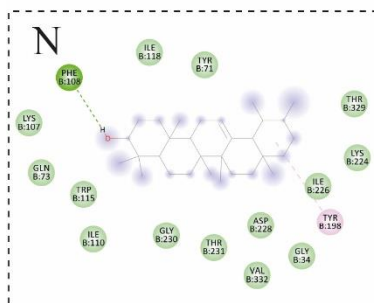
Adiantulupanona



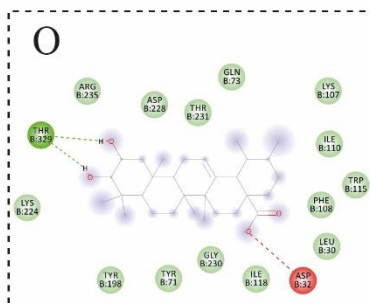
Clorogenina



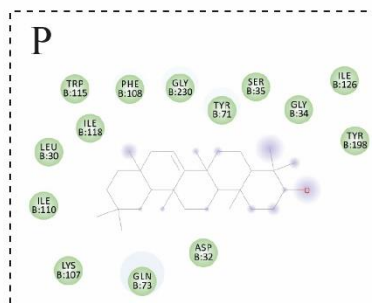
Taraxerona



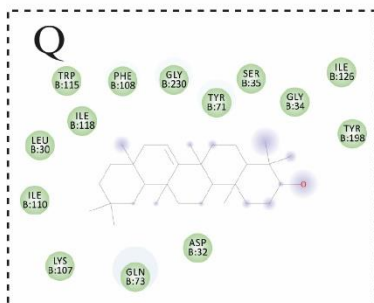
alfa- Amirina



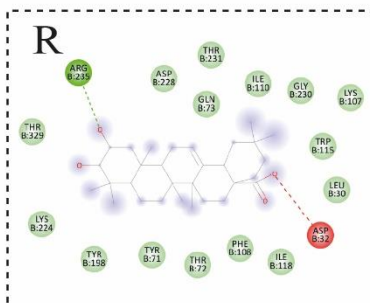
Ácido corosólico



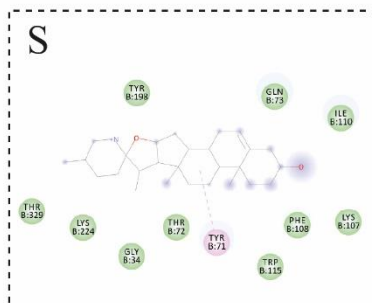
Taxerol



Maniladiol



Ácido maslínico



Solasodina

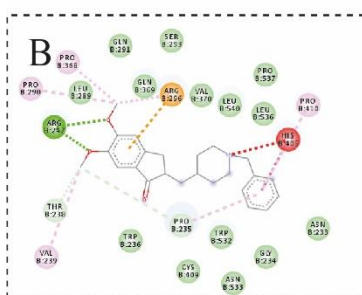
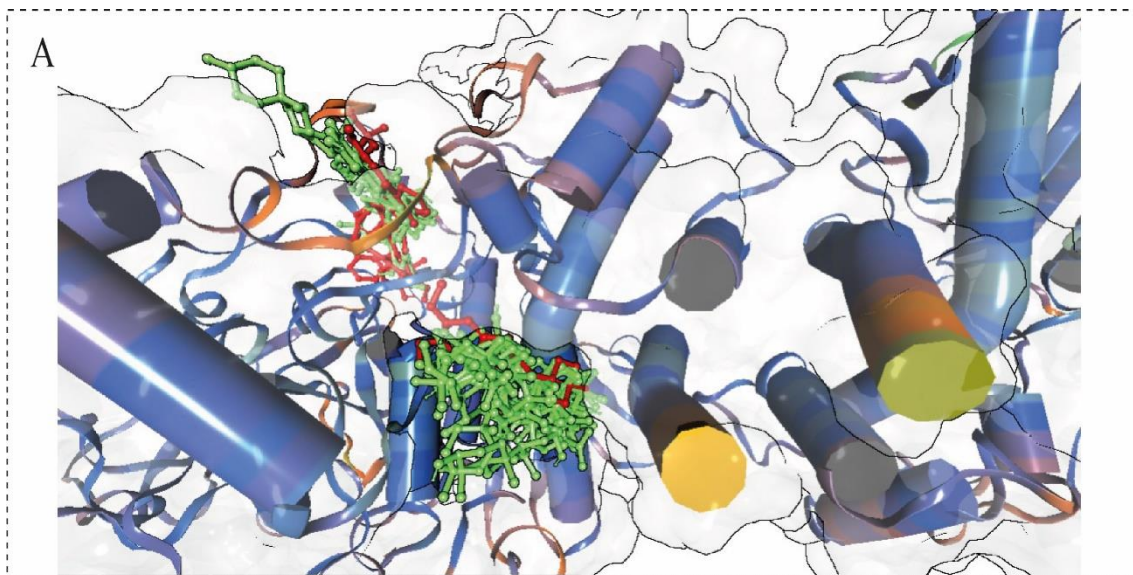
**Interactions**

van der Waals	Alkyl	Halogen (Fluorine)	Unfavorable Acceptor-Acceptor	Carbon Hydrogen Bond
Conventional Hydrogen Bond	Pi-Alkyl	Amide-Pi Stacked	Pi-Pi Stacked	Pi-Sigma
Attractive Charge	Pi-Sulfur	Pi-Anion	Pi-Cation	Pi-Donor Hydrogen Bond
			Salt Bridge	

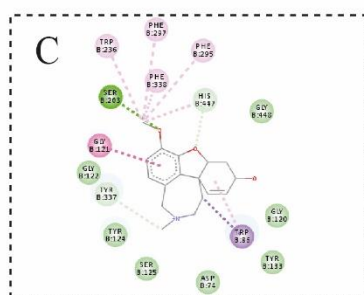
**Figura 5. Interacciones de controles y candidatos con el biomarcador  $\beta$ -Secretasa.** Se muestran las interacciones con un código de color, de izquierda a derecha en español son: van der Waals, Alquilo, Halógeno (Fluor), Desfavorable Aceptor-Aceptor, Enlace Hidrógeno Carbono, Enlace convencional de hidrógeno, Pi-Alquilo, Amida-Pi Apilada, Pi-Sigma, Carga atractiva, Pi-Anión, Pi-Catión, Pi-Sulfuro, Puente de sal, Enlace Pi-Hidrógeno donante. Los aminoácidos en las interacciones se colocaron con su respectiva abreviatura de 3 letras, las cuales corresponden a: Gly=Glicina, Ala=Alanina, Val=Valina, Leu=Leucina, Ile=Isoleucina, Phe=Fenilalanina, Tyr=Tirosina, Trp=Triptófano, Ser=Serina, Thr=Treonina, Cys=Cisteína, Met=Metionina, Pro=Prolina, Asp=Ácido aspártico, Glu=Ácido glutámico, Asn=Asparagina, Gln=Glutamina, Lys=Lisina, His=Histidina y Arg=Arginina.

Se puede observar en la Figura 5 que los controles y candidatos interactúan en los mismos sitios activos, esto denota que los candidatos tendrán una actividad comparable a la de los controles. Además, se detalla cada interacción específica de los ligandos con los residuos del biomarcador. Se puede observar que los candidatos con más interacciones similares a los controles son: Liriodenina, Ilelatifol D, 5'-prenilhomoeiodictiol.

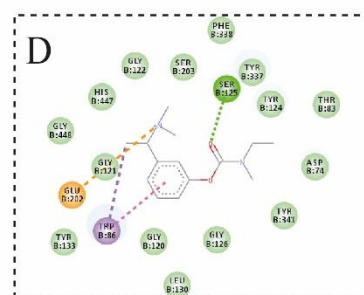
En la Figura 6 se observa la estructura cuaternaria del biomarcador Acetilcolinesterasa y los ligandos (A). Los controles se pueden observar en color rojo, mientras que los ligandos candidatos se observan color verde. Se detallan las interacciones específicas del biomarcador con los controles (B – G), así como las interacciones de los metabolitos candidatos (H – S). El tipo de interacción se puede interpretar por medio de colores, descritos en la parte inferior de la figura.



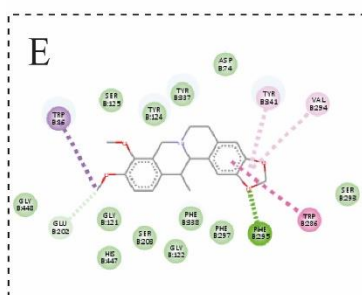
Donepezil



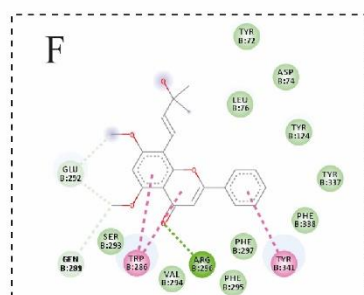
Galantamina



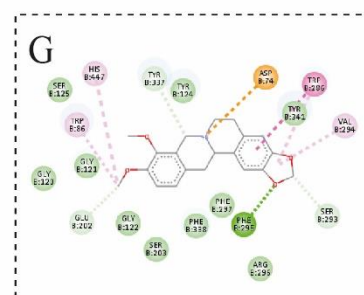
Rivastigmina



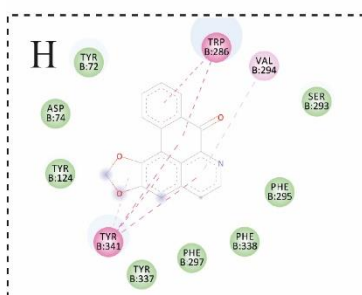
(+)-Thalictricavina



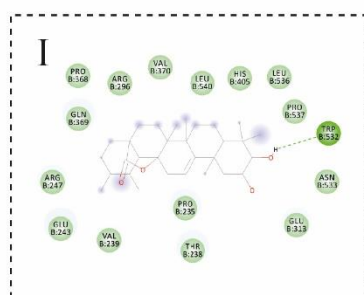
trans-Tefrostaquina



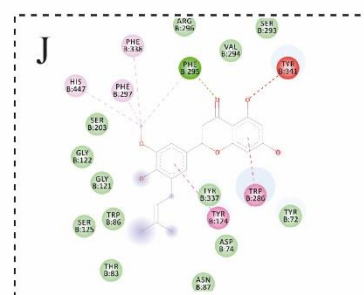
(+)-Canadina



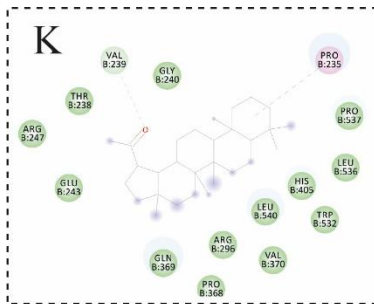
Liriodenina



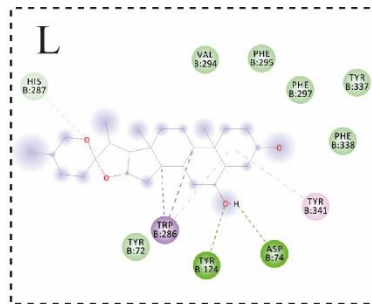
Helatifol D



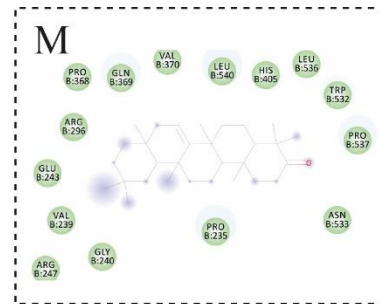
5'-prenilhomoeriodictiol



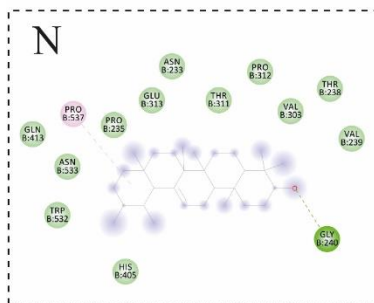
Adiantulupanona



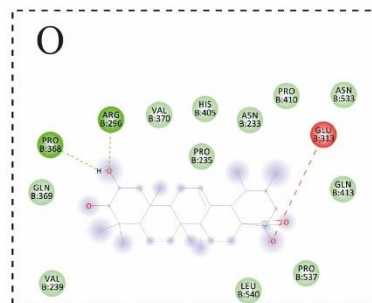
Clorogenina



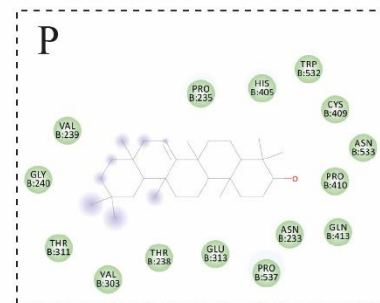
Taraxerona



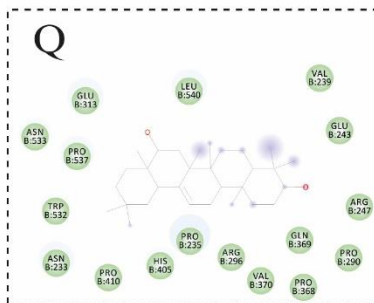
alfa- Amirina



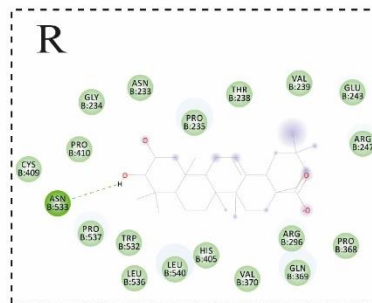
Ácido corosólico



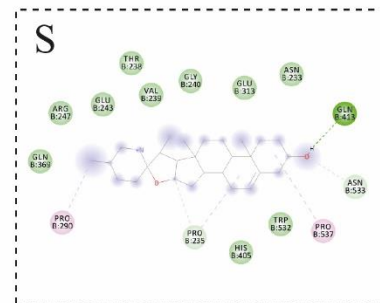
Taxerol



Maniladiol



Ácido maslinico



Solasodina

**Interactions**

van der Waals

Conventional Hydrogen Bond

Attractive Charge

Alkyl

Pi-Alkyl

Pi-Sulfur

Halogen (Fluorine)

Amide-Pi Stacked

Pi-Anion

Unfavorable Acceptor-Acceptor

Pi-Pi Stacked

Pi-Cation

Salt Bridge

Carbon Hydrogen Bond

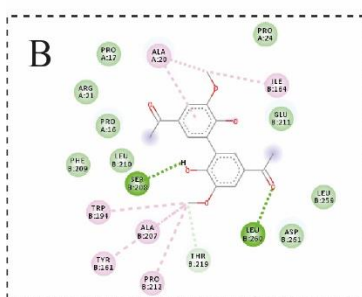
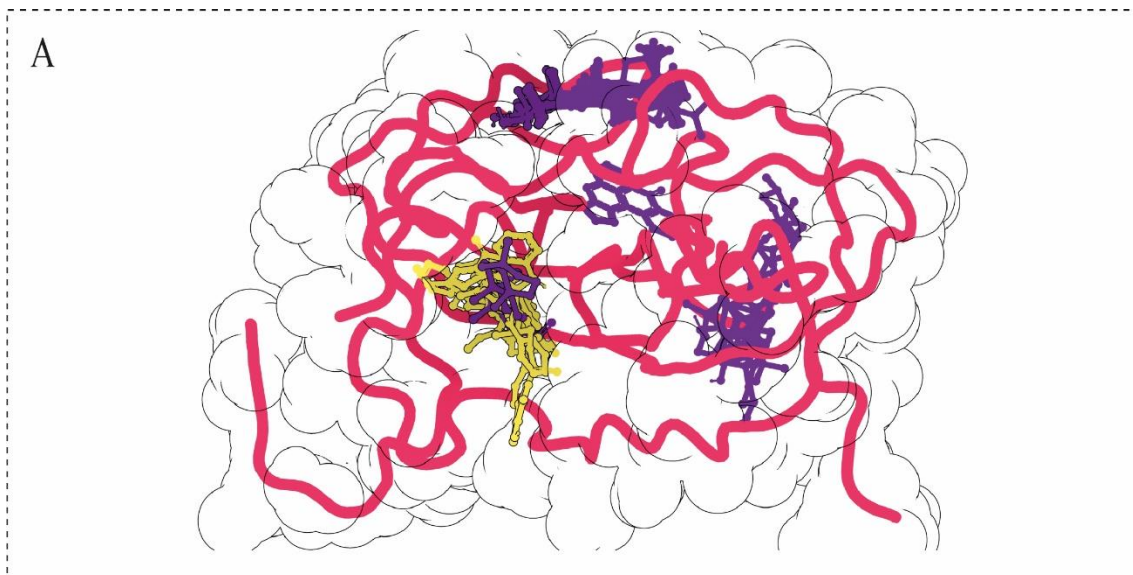
Pi-Sigma

Pi-Donor Hydrogen Bond

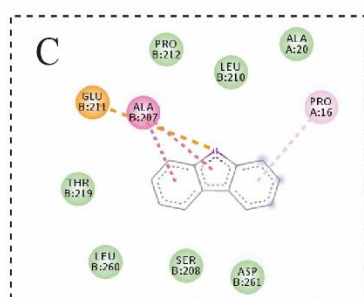
**Figura 6. Interacciones de controles y candidatos con el biomarcador Acetilcolinesterasa.** Se muestran las interacciones con un código de color, de izquierda a derecha en español son: van der Waals, Alquilo, Halógeno (Fluor), Desfavorable Aceptor-Aceptor, Enlace Hidrógeno Carbono, Enlace convencional de hidrógeno, Pi-Alquilo, Amida-Pi Apilada, Pi-Sigma, Carga atractiva, Pi-Anión, Pi-Catión, Pi-Sulfuro, Puente de sal, Enlace Pi-Hidrógeno donante. Los aminoácidos en las interacciones se colocaron con su respectiva abreviatura de 3 letras, las cuales corresponden a: Gly=Glicina, Ala=Alanina, Val=Valina, Leu=Leucina, Ile=Isoleucina, Phe=Fenilalanina, Tyr=Tirosina, Trp=Triptófano, Ser=Serina, Thr=Treonina, Cys=Cisteína, Met=Metionina, Pro=Prolina, Asp=Ácido aspártico, Glu=Ácido glutámico, Asn=Asparagina, Gln=Glutamina, Lys=Lisina, His=Histidina y Arg=Arginina.

Se puede observar en la Figura 6 que los controles y candidatos interactúan en los mismos sitios activos. Además, se detalla cada interacción específica de los ligandos con los residuos del biomarcador. Se puede observar que los candidatos con más interacciones similares a los controles son: Liriodenina, 5'-prenilhomoeiodictiol, Clorogenina, Solasodiana

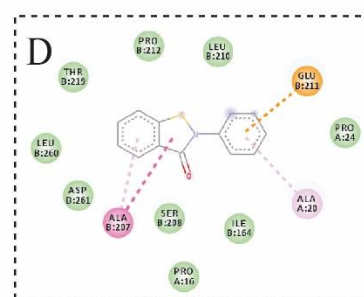
En la Figura 7 se observa la estructura cuaternaria del biomarcador NADPH Oxidasa (NOX) y los ligandos (A). Los controles se pueden observar en color amarillo, mientras que los ligandos candidatos se observan color morado. Se detallan las interacciones específicas del biomarcador con los controles (B – G), así como las interacciones de los metabolitos candidatos (H – S). El tipo de interacción se puede interpretar por medio de colores, descritos en la parte inferior de la figura.



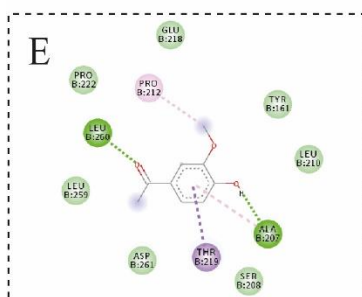
Diapocinina



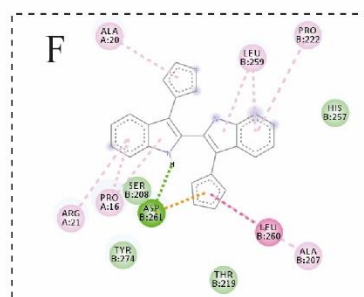
Yodonio de difenileno



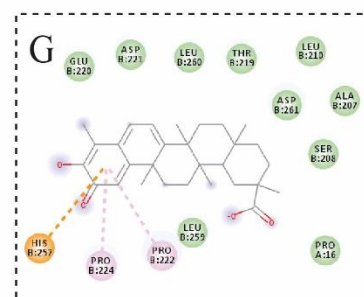
Ebselen



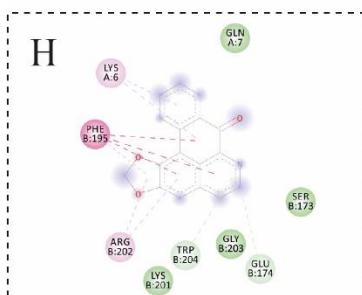
Apocinina



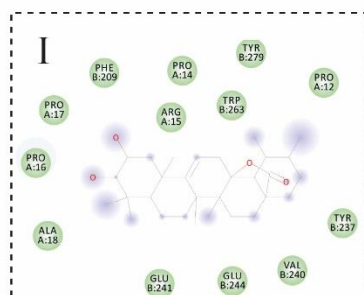
Fulveno-5



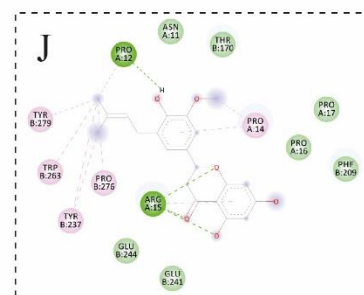
Celastrol



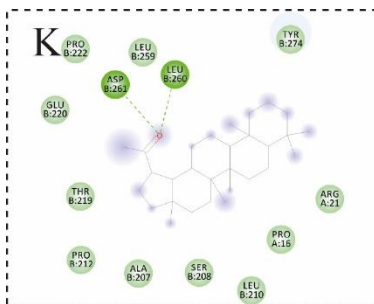
Liriodenina



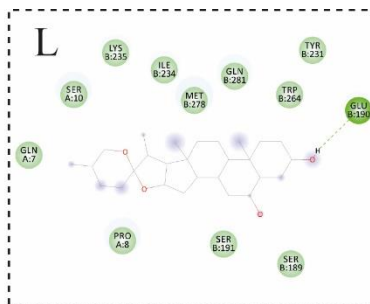
Ilatifol D



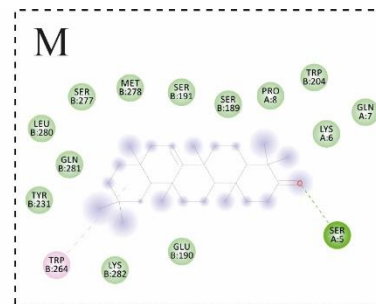
5'-prenilhomoeiodictol



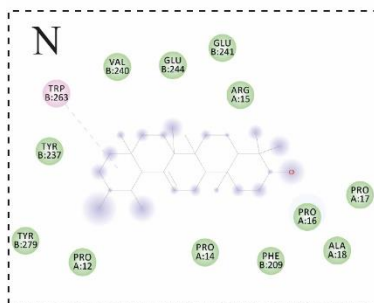
Adiantulupanona



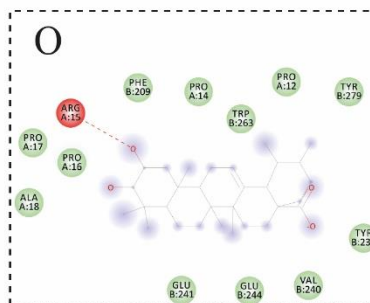
Clorogenina



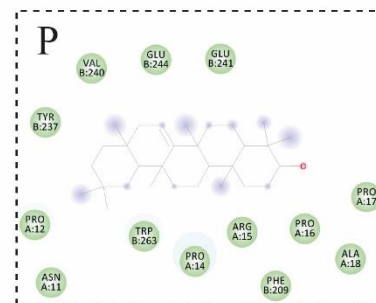
Taraxerona



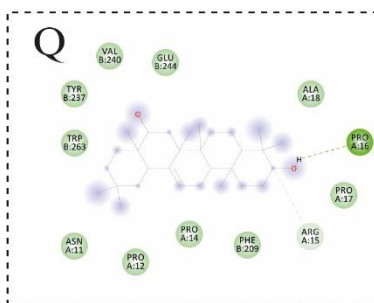
alfa- Amirina



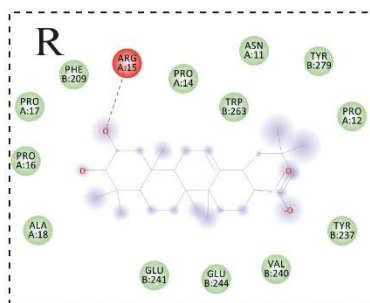
Ácido corosólico



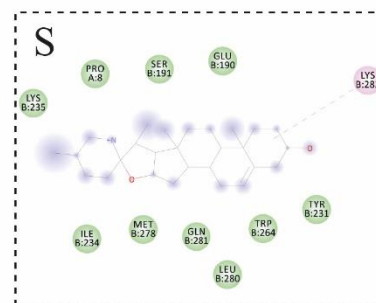
Taxerol



Maniladiol



Ácido maslínico



Solasodina

**Interactions**

van der Waals  
Conventional Hydrogen Bond  
Attractive Charge

Alkyl  
Pi-Alkyl  
Pi-Sulfur

Halogen (Fluorine)  
Amide-Pi Stacked  
Pi-Anion

Unfavorable Acceptor-Acceptor  
Pi-Pi Stacked  
Pi-Cation

Salt Bridge

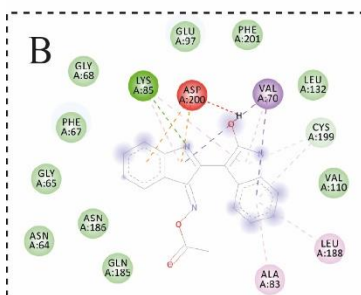
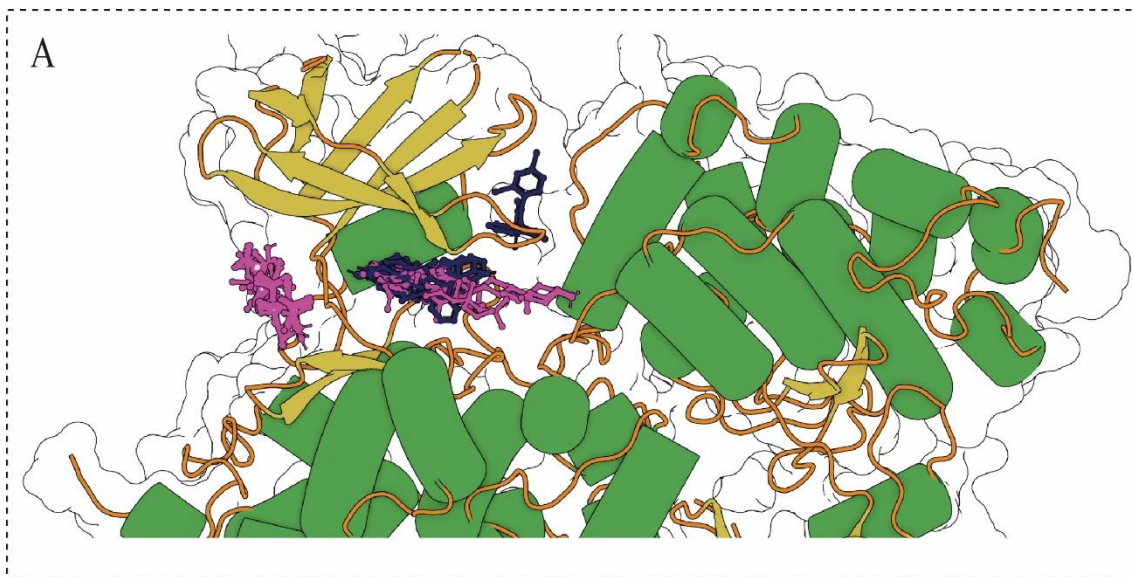
Carbon Hydrogen Bond  
Pi-Sigma  
Pi-Donor Hydrogen Bond

**Figura 7. Interacciones de controles y candidatos con el biomarcador NADPH Oxidasa (NOX).** Se muestran las interacciones con un código de color, de izquierda a derecha en español son: van der Waals, Alquilo, Halógeno (Fluor), Desfavorable Aceptor-Aceptor, Enlace Hidrógeno Carbono, Enlace convencional de hidrógeno, Pi-Alquilo, Amida-Pi Apilada, Pi-Sigma, Carga atractiva, Pi-Anión, Pi-Catión, Pi-Sulfuro, Puente de sal, Enlace Pi-Hidrógeno donante. Los aminoácidos en las interacciones se colocaron con su respectiva abreviatura de 3 letras, las cuales corresponden a: Gly=Glicina, Ala=Alanina, Val=Valina, Leu=Leucina, Ile=Isoleucina, Phe=Fenilalanina, Tyr=Tirosina, Trp=Triptófano, Ser=Serina, Thr=Treonina, Cys=Cisteína, Met=Metionina, Pro=Prolina, Asp=Ácido aspártico, Glu=Ácido glutámico, Asn=Asparagina, Gln=Glutamina, Lys=Lisina, His=Histidina y Arg=Arginina.

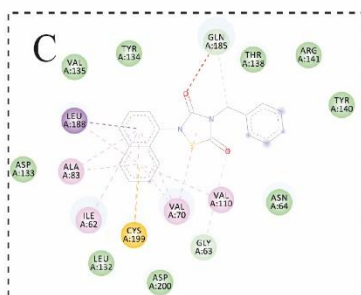
Se puede observar en la Figura 7 que los controles y candidatos interactúan en los varios sitios activos. Además, se detalla cada interacción específica de los ligandos con los residuos del biomarcador. Se puede observar que los candidatos con más interacciones similares a los controles son: Liriodenina y 5'-prenilhomoeiodictiol.

En la Figura 8 se observa la estructura cuaternaria del biomarcador Glucógeno sintasa quinasa 3 y los ligandos (A). Los controles se pueden observar en color azul, mientras que los ligandos candidatos se observan color rosado. Se detallan las interacciones específicas del biomarcador con los controles (B – G), así como las interacciones de los metabolitos candidatos (H – S). El tipo de interacción se puede interpretar por medio de colores, descritos en la parte inferior de la figura.

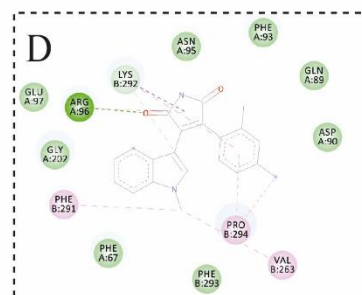




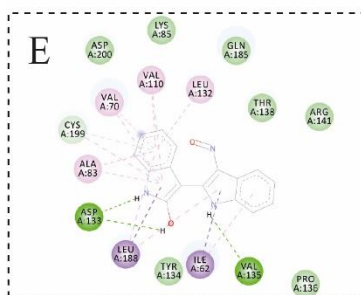
Bio acetoxima



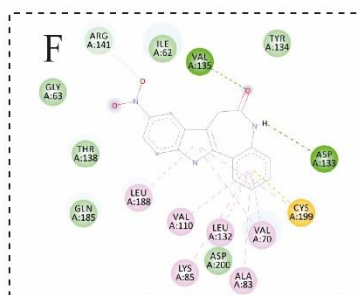
Tideglusib



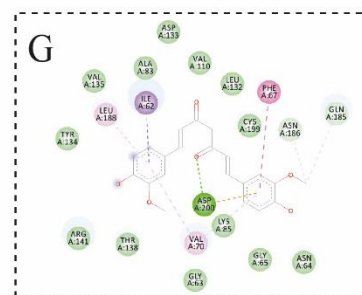
SB - 216763



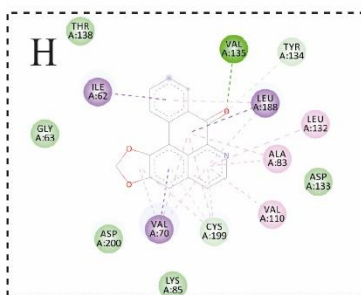
6 - Bio



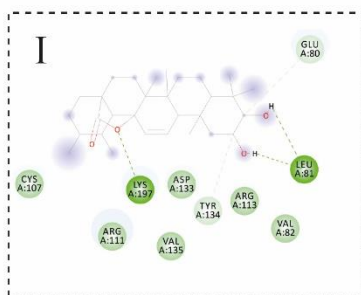
Alsterpaullona



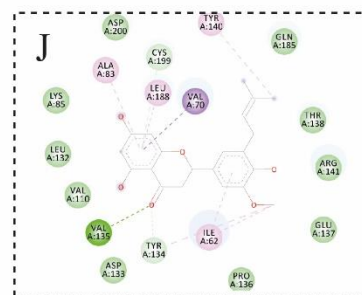
Curcumina



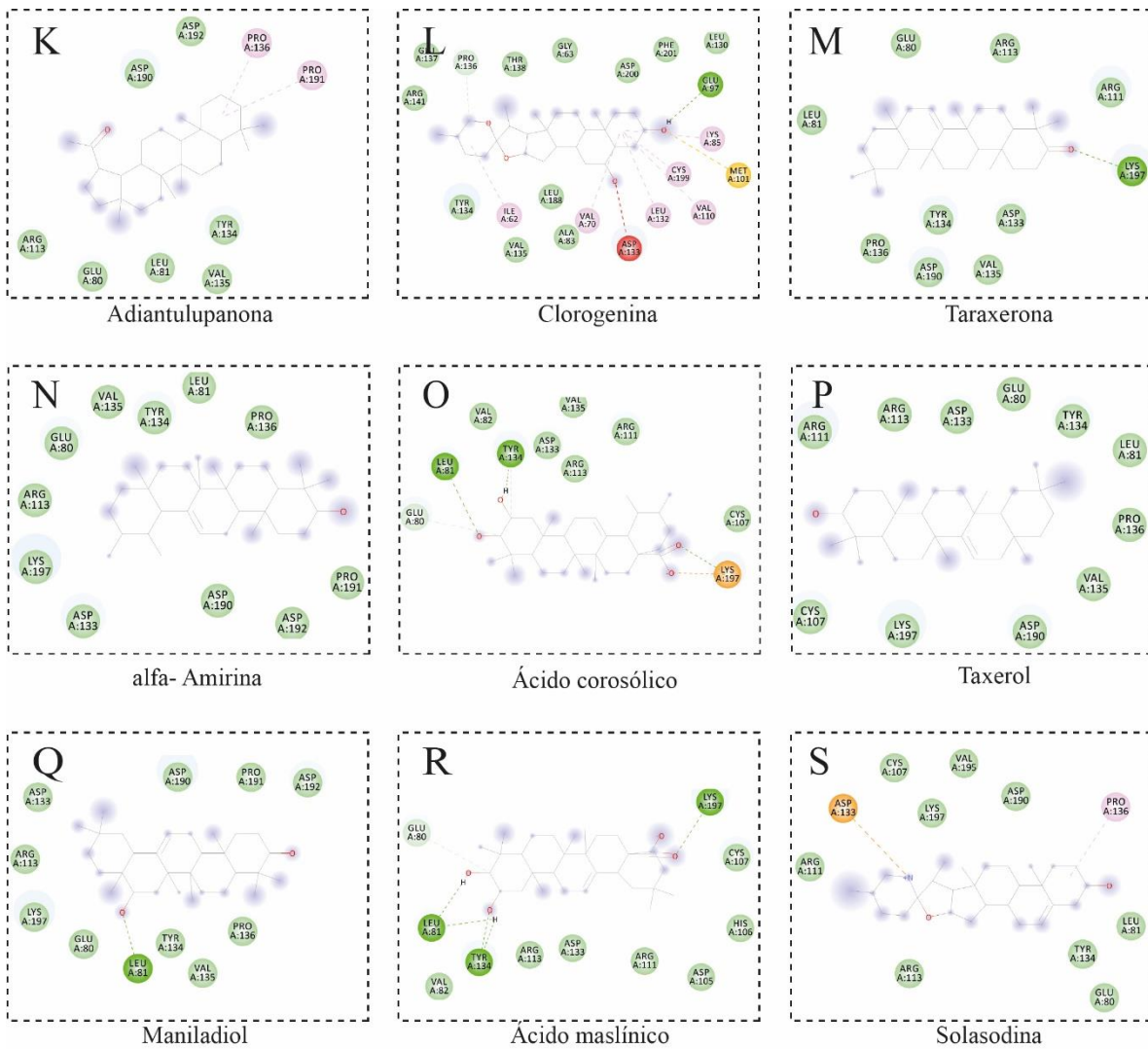
Liriodenina



Iletifol D



5'-prenylhomoeriodictiol

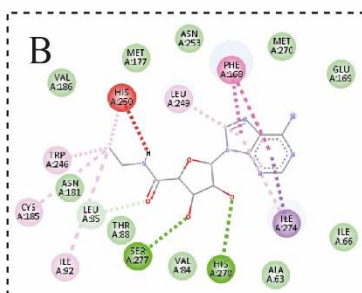
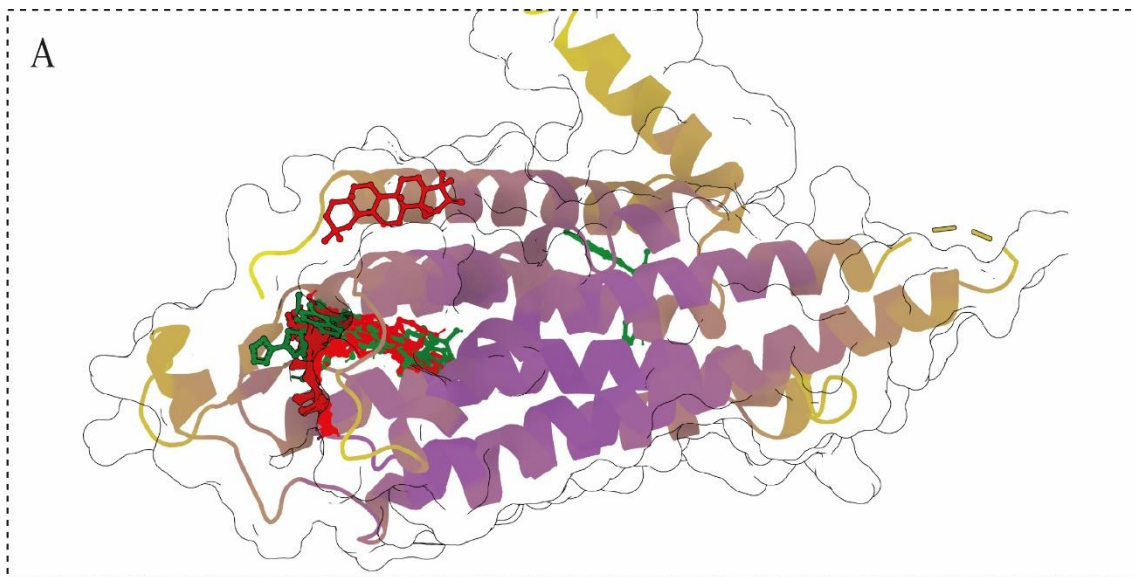
**Interactions**

van der Waals	Alkyl	Halogen (Fluorine)	Unfavorable Acceptor-Acceptor	Carbon Hydrogen Bond
Conventional Hydrogen Bond	Pi-Alkyl	Amide-Pi Stacked	Pi-Pi Stacked	Pi-Sigma
Attractive Charge	Pi-Sulfur	Pi-Anion	Pi-Cation	Pi-Donor Hydrogen Bond
			Salt Bridge	

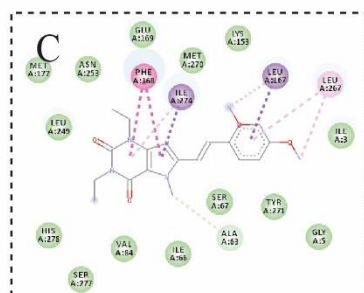
**Figura 8. Interacciones de controles y candidatos con el biomarcador Glucógeno Sintasa Quinasa 3 (GSK3).** Se muestran las interacciones con un código de color, de izquierda a derecha en español son: van der Waals, Alquilo, Halógeno (Fluor), Desfavorable Aceptor-Aceptor, Enlace Hidrógeno Carbono, Enlace convencional de hidrógeno, Pi-Alquilo, Amida-Pi Apilada, Pi-Sigma, Carga atractiva, Pi-Anión, Pi-Catión, Pi-Sulfuro, Puente de sal, Enlace Pi-Hidrógeno donante. Los aminoácidos en las interacciones se colocaron con su respectiva abreviatura de 3 letras, las cuales corresponden a: Gly=Glicina, Ala=Alanina, Val=Valina, Leu=Leucina, Ile=Isoleucina, Phe=Fenilalanina, Tyr=Tirosina, Trp=Triptófano, Ser=Serina, Thr=Treonina, Cys=Cisteína, Met=Metionina, Pro=Prolina, Asp=Ácido aspártico, Glu=Ácido glutámico, Asn=Asparagina, Gln=Glutamina, Lys=Lisina, His=Histidina y Arg=Arginina.

Se puede observar en la Figura 8 que los controles y candidatos interactúan sitios activos similares. Además, se detalla cada interacción específica de los ligandos con los residuos del biomarcador. Se puede observar que los candidatos con más interacciones similares a los controles son: Liriodenina, Ielatifol D, 5'-prenilhomoeriodictiol y Clorogenina.

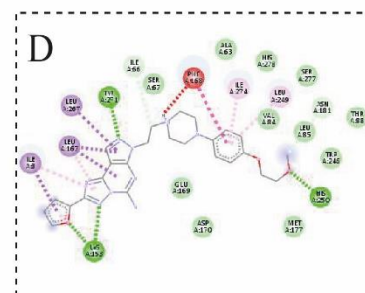
En la Figura 9 se observa la estructura cuaternaria del biomarcador Receptor de Adenosina A2 receptor y los ligandos (A). Los controles se pueden observar en color verde, mientras que los ligandos candidatos se observan color rojo. Se detallan las interacciones específicas del biomarcador con los controles (B – G), así como las interacciones de los metabolitos candidatos (H – S). El tipo de interacción se puede interpretar por medio de colores, descritos en la parte inferior de la figura.



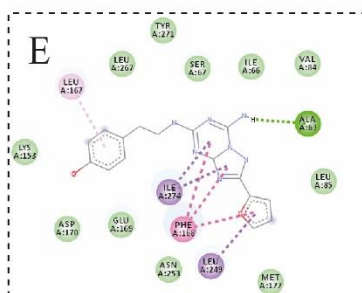
N-ethyl-5'-carboxamido adenosina



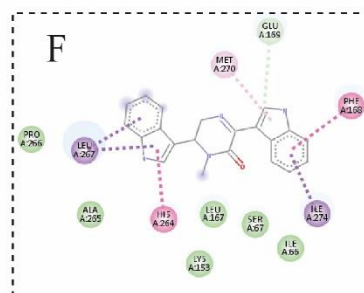
Istradefyllina



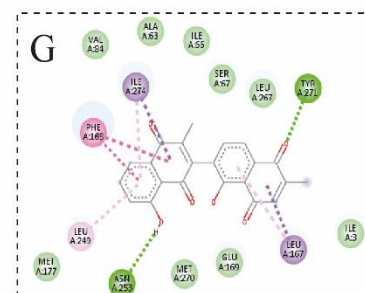
Preladenant



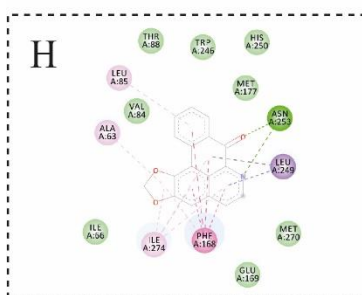
2M241385



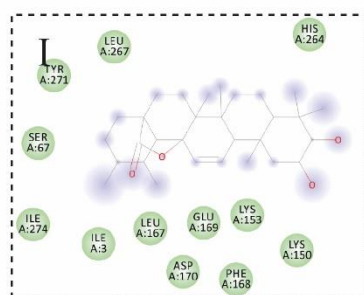
Toposentina C



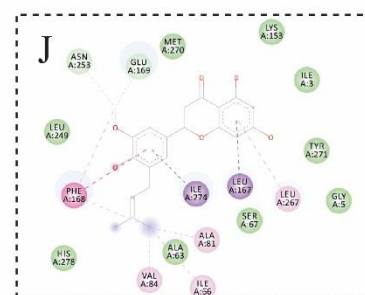
Chitranona



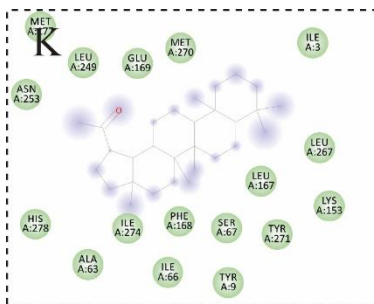
Liriodenina



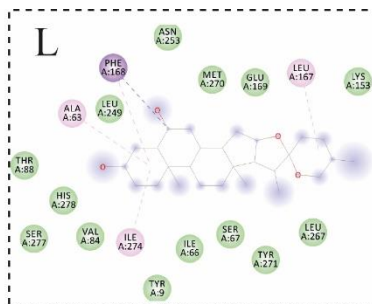
Ielatifol D



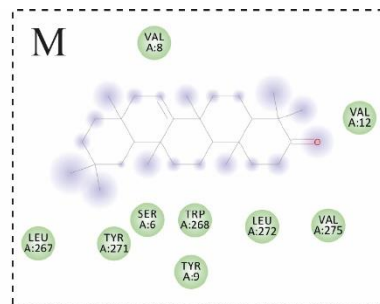
5'-prenilhomooeriodictiol



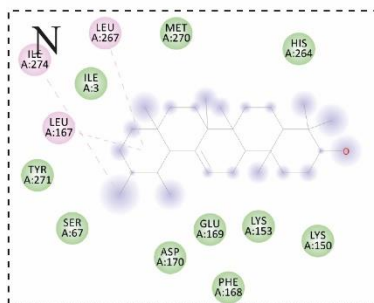
Adiantulupanona



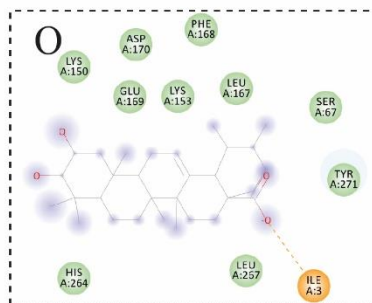
Clorogenina



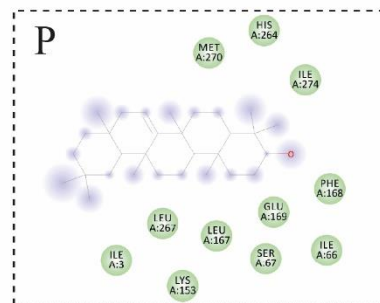
Taraxerona



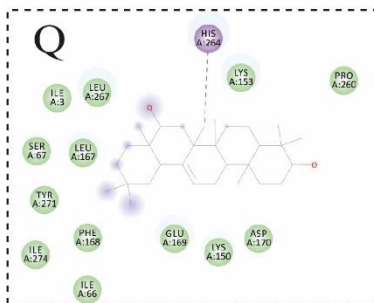
alfa-Amirina



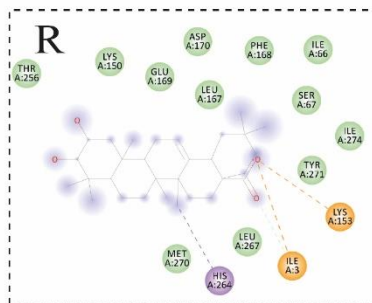
Ácido corosólico



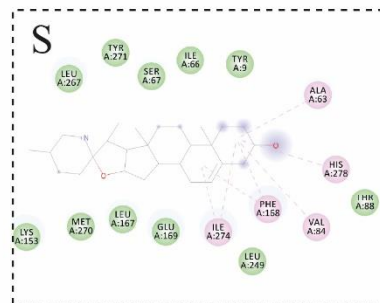
Taxerol



Maniladiol



Acido maslínico



Solasodina

**Interactions**

van der Waals

Conventional Hydrogen Bond

Attractive Charge

Alkyl

Pi-Alkyl

Pi-Sulfur

Halogen (Fluorine)

Amide-Pi Stacked

Pi-Anion

Unfavorable Acceptor-Acceptor

Pi-Pi Stacked

Pi-Cation

Salt Bridge

Carbon Hydrogen Bond

Pi-Sigma

Pi-Donor Hydrogen Bond

**Figura 9. Interacciones controles y candidatos con el biomarcador Receptor de Adenosina A2.** Se muestran las interacciones con un código de color, de izquierda a derecha en español son: van der Waals, Alquilo, Halógeno (Fluor), Desfavorable Aceptor-Aceptor, Enlace Hidrógeno Carbono, Enlace convencional de hidrógeno, Pi-Alquilo, Amida-Pi Apilada, Pi-Sigma, Carga atractiva, Pi-Anión, Pi-Catión, Pi-Sulfuro, Puente de sal, Enlace Pi-Hidrógeno donante. Los aminoácidos en las interacciones se colocaron con su respectiva abreviatura de 3 letras, las cuales corresponden a: Gly=Glicina, Ala=Alanina, Val=Valina, Leu=Leucina, Ile=Isoleucina, Phe=Fenilalanina, Tyr=Tirosina, Trp=Triptófano, Ser=Serina, Thr=Treonina, Cys=Cisteína, Met=Metionina, Pro=Prolina, Asp=Ácido aspártico, Glu=Ácido glutámico, Asn=Asparagina, Gln=Glutamina, Lys=Lisina, His=Histidina y Arg=Arginina.

Se puede observar en la Figura 9 que los controles y candidatos interactúan en los mismos sitios activos. Además, se detalla cada interacción específica de los ligandos con los residuos del biomarcador. Se puede observar que los candidatos con más interacciones similares a los controles son: Liriodenina, Ilelatifol D, 5'-prenilhomoeiodictiol, Clorogenina, alfa-amirina y Solasodiana.

## IX. DISCUSIÓN

El interés por la investigación *in silico* ha ido en aumento por sus considerables ventajas, pues las predicciones generadas ahorran tiempo, recursos y brindan un mejor enfoque a posteriores investigaciones *in vitro* e *in vivo* (Tao et al., 2020). Con el aumento de la esperanza de vida a nivel mundial, se estima que los casos de deterioro neuronal irán en aumento, pues uno de los factores de riesgo más importantes es la edad avanzada (J. A. Lima & Hamerski, 2018). Por medio de un tamizaje de metabolitos, se propusieron candidatos con potencial neuroprotector, provenientes de especies vegetales utilizadas tradicionalmente en Guatemala. Se tomaron en cuenta parámetros del complejo ligando-receptor (energía libre de Gibbs, interacciones con residuos clave, potencial multitarget), parámetros cinéticos y toxicológicos.

El uso de plantas medicinales en Guatemala se registra desde el tiempo de la civilización Maya, donde eran utilizadas para el tratamiento de afecciones y algunos rituales (Awad et al., 2009a). Se reporta el uso de plantas para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central, principalmente afecciones etnopsiquiátricas relacionadas con ansiedad, estrés, epilepsia, pérdida de memoria, insomnio, entre otras (Berger-González et al., 2016). De las 110 especies del listado preliminar, se analizó la región de origen, pues esto podría reflejar un uso tradicional distinto de Guatemala. El análisis de la evidencia etnofarmacológica y composición química publicada, de cada una de las plantas, sirvió para reducir la cantidad de candidatos y escoger los que tuvieran el mejor perfil. Adicionalmente, para las especies con estudios existentes *in vivo* e *in vitro*, como es el caso de *Annona Cherimola* (Castañeda et al., 2021), esta investigación ayuda a complementar las posibles rutas y mecanismos de acción que expliquen su actividad farmacológica. Se escogieron 45 especies vegetales utilizadas tradicionalmente para afecciones del sistema nervioso central; se evaluaron alrededor de 400 metabolitos, donde se incluyen alcaloides indólicos (harmano, harmina), aceites volátiles (geraniol, neral), ácidos orgánicos (ácido valerénico, ácido cítrico), alcaloides (curina, cissamperina, hiatina), glicósidos flavónicos (derivados de quercetina y kaempferol, orientina), antocianinas (delfidina, gosipetina), entre otros.

Cada candidato se evaluó en los 5 biomarcadores, para analizar el potencial multitarget. Esto se refiere a moléculas que simultáneamente modulen la actividad de distintas dianas terapéuticas en una enfermedad (Albertini et al., 2021). Esto es especialmente importante para la neurodegeneración, considerando que son enfermedades multifactoriales, con diversas rutas bioquímicas (J. A. Lima & Hamerski, 2018). A menor energía libre de Gibbs, demuestra una mejor estabilidad ligando-proteína, lo que presenta un mejor perfil para los candidatos. Sin embargo, estos datos son difíciles de comparar entre biomarcadores, pues la energía varía para cada proteína. Mediante el promedio de energía normalizado, se creó un parámetro más fácil de comparar con su connotación de multitarget. El mejor candidato en este caso fue el de Cantalosponina-3, que proporcionó un resultado mejor al de los controles, prediciendo una buena actividad en todos los biomarcadores.

Para todos estos candidatos, sus características ADME benefician para estudios *in vivo*, por medio de administración oral. A pesar de las buenas predicciones de energía, este parámetro por sí solo no es suficiente para proponer candidatos viables. Se realizó el análisis de sus características ADMET *in silico*. Estos criterios son utilizados para encontrar los mejores candidatos, que su forma farmacéutica pueda ser administrada de manera oral.

*Solanum torva* se ha utilizado tradicionalmente para enfermedades del sistema nervioso. Esto concuerda con la literatura, donde se ha probado su actividad anticonvulsivante en modelos con larvas de peces zebra (Tyagi et al., 2021). Sobre las enfermedades neurodegenerativas, se puede mencionar que los extractos de hoja de *Solanum torvum* han sido utilizados en modelos de alzheimer en *Drosophila melanogaster* (Periyanyagam et al., 2015).

Uno de los compuestos principales del grupo Solanaceae, es la Solasodina, candidato en este estudio (Afendi et al., 2012). Al comparar las interacciones de los residuos clave control, con la de la Solasodina se encontró interacciones importantes con los biomarcadores  $\beta$ -Secretasa, A2A y GSK3. Adicionalmente, se encontró que para los biomarcadores  $\beta$ -Secretasa y A2A existe una energía de libre de unión mayor a la de los controles; para GSK3 la energía libre se considera similar a la de los controles. Considerando que estos son biomarcadores de neurodegeneración, la inhibición de los mismos predice su potencial neuroprotector. Se ha encontrado que la solasodina induce neurogénesis *in situ*, *in vivo* e *in vitro*, por la ruta



metabólica GABAérgica (Lecanu et al., 2011). Posee actividad depresora para el sistema nervioso central y anticonvulsivante, con una toxicidad aguda de 1500 – 2000 mg/kg en rata (R. Kumar et al., 2019). Esto concuerda con los datos ADMET, donde se encontró que la solasodina cumple con la regla de 5 de lipinski, con buena absorción intestinal y una alta permeabilidad a la barrera hematoencefálica. Estos datos lo hacen un candidato para su administración por vía oral. Otros estudios *in silico* han demostrado las interacciones con otros biomarcadores de alzheimer, donde concuerda la alta absorción intestinal y su potencial como multi target (Ngo & Li, 2013). Además, demuestra su potencial como multibiomarcador, ya que además de actuar por la ruta GABAérgica, se predice su actividad en las rutas metabólicas  $\beta$ -Secretasa.

Clorogenina es otro compuesto que se puede encontrar en los tallos y hojas de *Solanum torva* (Chou et al., 2012; Fouotzing et al., 2021). Se encontró que la clorogenina actúa con los residuos clave de 4/5 de los biomarcadores en este estudio, siendo estos  $\beta$ -Secretasa, AChE, A2A y GSK3. Al comparar la energía libre de unión de cada biomarcador, para  $\beta$ -Secretasa y A2A son más altas que las energías normalizadas. Para el biomarcador GSK3, presenta una energía similar a los controles, adicionalmente, demuestra buena interacción con los residuos clave. Para los residuos Asp133, Val110 y Cys199 la interacción es de tipo enlace, lo que demuestra una interacción fuerte. Sus propiedades ADMET, demuestran que el candidato se absorbe a nivel intestinal y pasa por la barrera hematoencefálica. La clorogenina es un metabolito poco estudiado, donde solo se encuentra la actividad de derivados del mismo, actividades antiinflamatorias y antivirales (Shi et al., 2020) . En la literatura no se encuentra su actividad relacionada al sistema nervioso central, por lo que el potencial multitarget que este metabolito posee debería ser estudiado posteriormente *in vitro* e *in vivo*.

Con estas consideraciones, se puede predecir que extractos de tallos y hojas de *Solanum torva*, administrados por vía oral tendrán actividad sobre el sistema nervioso central. Se le acredita el potencial neuroprotector de la planta a los metabolitos solasodina y clorogenina. Pudiendo afectar las rutas metabólicas de Alzheimer, a través de la interacción con los biomarcadores  $\beta$ -Secretasa, AChE, A2A, GSK3.

*Annona cherimola* ha sido utilizada tradicionalmente para tratar afecciones como nervios, ansiedad, convulsiones, entre otras (Hitziger, 2016; Vargas & Andrade-Cetto, 2018). Se reporta que extractos de esta planta tienen actividad antidepresiva en modelos de nado forzado en ratones, además de actividad ansiolítica en los modelos de comportamiento de enterramiento y comportamiento exploratorio (Jamkhande et al., 2017). Se ha demostrado la presencia de liriodenina en los extractos de hojas de *Annona cherimola* (Chen et al., 1997; Martínez-Vázquez et al., 2012). En esta investigación se encontró que la Liriodenina tiene buenas interacciones con 4 de los biomarcadores,  $\beta$ -Secretasa, AChE, A2A y GSK3. Especialmente para los  $\beta$ -Secretasa y GSK3, pues además de presentar interacciones con los residuos clave estas son de tipo enlace. El biomarcador GSK3 presenta una energía libre de unión más alta que los controles, por lo que se ve una afinidad favorable hacia este biomarcador. Para el biomarcador GSK3 existe una energía similar a la de los controles y considerando que posee interacción con el residuo Phe295 marcado como residuo clave, se predice una actividad en las rutas asociadas a parkinson y alzheimer.

*Psidium guajava* es una planta nativa, que se ha utilizado tradicionalmente para enfermedades del sistema nervioso, como insomnio, convulsiones y nerviosismo (Hitziger, 2016; Meckes et al., 1996). Dentro de los metabolitos que se han determinado para esta planta están Irelatifol D y ácido corosólico (Afendi et al., 2012; Begum et al., 2002). Para el Irelatifol, se encontró que tiene buenas interacciones con los biomarcadores  $\beta$ -Secretasa, A2A, GSK3 y NOX. Se encontró que tiene mayor interacción con  $\beta$ -Secretasa, por la cantidad de interacciones con los residuos clave, además de que Tyr71 es una interacción de enlace. Para este mismo biomarcador, se encontró que la energía libre de unión, normalizada, es mayor a la de los controles, por lo que es un buen candidato para este biomarcador. Para el biomarcador A2A se puede encontrar interacciones con los residuos clave, además se puede observar que la energía libre es mayor a la de los controles; esto lo hace un candidato con buen perfil. Para el biomarcador NOX, tiene una interacción con los residuos clave y además también posee energía de unión libre mayor a la de los controles. Para el ilelatifol D, no se ha reportado actividad en el sistema nervioso central, pero gracias a estas predicciones

se insta a estudiar sus posibles efectos en modelos *in vivo* e *in vitro*, especialmente con los biomarcadores  $\beta$ -Secretasa y A2A.

El ácido corosólico también se encuentra como metabolito de *Psidium guajava* (Afendi et al., 2012). Se encontró que este tiene interacciones con los biomarcadores  $\beta$ -Secretasa, A2A, GSK3 y NOX. De estos, las interacciones más importantes son para  $\beta$ -Secretasa, porque tiene interacción con 6/7 de los residuos clave. Además, uno de estos, el Asp32 es una interacción de tipo enlace. Para este biomarcador, la energía de unión normalizada es mejor que la de los controles. Por lo que es un candidato favorable para ese biomarcador. Las interacciones con A2A son de 3/5 con los residuos clave, además la energía libre normalizada también es mejor que la de los controles, por lo que también es un candidato favorable multi target. Para el biomarcador GSK3, aunque la energía normalizada es menos favorable que la de los controles, se observan 3/9 interacciones con los residuos clave. Similarmente, para NOX, tiene interacciones 1/7 y la energía libre normalizada es similar a la de los controles. Los biomarcadores principales serían  $\beta$ -Secretasa y A2A, seguido de GSK3 y NOX. Los resultados concuerdan con la literatura, pues se ha encontrado en estudios *in vitro* que el ácido corosólico inhibe la actividad de NOX en células endoteliales (Li et al., 2016). En otros estudios, se ha visto que el ácido corosólico no tiene interacción con los biomarcadores GABA y el canal de potasio (Auniq et al., 2020). Se concluyó que su actividad sedante y ansiolítica no es por esta vía metabólica. Sin embargo se encontró que tiene interacción con Peroxiredoxina 5, demostrando sus propiedades antioxidantes. Esto lo convierte en un buen candidato para estudios *in vivo* como multi target en neurodegeneración, por mecanismos de radicales libres.

*Erythrina berteroana* es una planta conocida como planta de pito, usada tradicionalmente por sus efectos sedantes, para el sueño y producir relajación (Morton, 1994) Uno de sus metabolitos activos es el 5'-Prenylhomoeriodictyol (Afendi et al., 2012). Se predice una buena actividad de neuroprotección, considerando que posee interacción con los 5 biomarcadores. La mejor predicción corresponde al biomacador A2A, pues posee interacciones con 5/5 residuos clave, de los cuales Glu169 e Ile66 son interacciones de enlace. Además, la energía libre normalizada es mayor que la de los controles. La siguiente

predicción corresponde a GSK3, donde se obtuvo interacciones de 7/7 con los residuos clave designados, 5 son interacciones de enlace; la energía libre es igual a la de los controles, por lo que se esperaría el mismo efecto en la ruta GSK3. El siguiente sería B-secretase pues tiene 6/7 interacciones con los residuos clave, Tyr71 y Phe108 son interacciones de enlace. La energía libre normalizada es 0.97 muy similar a los controles. Siguiendo, tenemos el biomarcador AChE, se encontraron interacciones 2/4 donde se halla que His447 es interacción de enlace. La energía normalizada es muy similar a la de los controles con 0.95 lo que lo hace igual un buen candidato. Por último, está el biomarcador NOX, donde solo se encontró 1/9 interacciones con los residuos clave, adicionalmente, la energía libre de unión normalizada es similar a la de los controles con un 0.897. El metabolito 5'-prenylhomoverdicol no tiene estudios relacionados a su actividad en el sistema nervioso central, pero se ha demostrado que posee actividad farmacológica como antibacteriana (Kone et al., 2011). La investigación de este metabolito sobre su acción en enfermedades neurodegenerativas sería una actividad novedosa, con un potencial multitarget alto. Aunque la actividad en el sistema nervioso central de *E. berteriana* no está comprobada por la literatura, diferentes especies de la misma familia poseen evidencia de actividad anticonvulsivante, anticolinérgica y ansiolítica (Fahmy et al., 2020). Considerando que esta es una planta nativa de Centroamérica y México, cabe resaltar la importancia de su investigación. La relación entre especies junto con la predicción *in silico* demuestran que puede ser un gran candidato multitarget.

## X. CONCLUSIONES

- 10.1 A partir un tamizaje in silico de aproximadamente 400 principios activos presentes en especies vegetales de uso tradicional en enfermedades del sistema nervioso central, se determinaron 12 moléculas candidatas con el perfil neuroprotector comparable con controles de actividad demostrada.
- 10.2 Se determinaron 5 proteínas ( $\beta$ -Secretasa, Acetilcolinesterasa, NADPH Oxidasa, Glucógeno Sintasa Quinasa 3 y Receptor de Adenosina A2) como biomarcadores modulables, seleccionadas en base a su relevancia en los principales mecanismos de neurodegeneración.
- 10.3 Se evaluaron las características cinéticas y toxicológicas de 110 metabolitos por medio de los descriptores de absorción intestinal, permeabilidad a la barrera hematoencefálica, unión a proteínas plasmáticas, carcinogenicidad en ratas y semejanza-a-droga.
- 10.4 Se interpretaron las interacciones ligando-biomarcador de los 12 metabolitos candidatos con cada uno de los biomarcadores, para establecer su potencial neuroprotector multitarget.
- 10.5 Se halló que las especies *Adiantum tetraphyllum* Humb. & Bonpl. ex Willd, *Annona cherimola* Mill., *Baccharis salicina* Torr. & A.Gray, *Erythrina berteroana* Urb, *Euphorbia hirta* L, *Psidium guajava* L. y *Solanum torva*, poseen un potencial para su uso como neuroprotector que está relacionado con su uso etnofarmacológico reportado.
- 10.6 Después del análisis de parámetros cinéticos, toxicológicos, energía e interacciones metabolito-biomarcador, se propone a los metabolitos Solasodina, Liriodenina, Ilelatifol D, Clorogenina, 5'-Prenilhomoeiodictiol, Adiantulupanona, Taraxerona, Taraxerol,  $\alpha$ -amirina, Ácido corosólico, Maniladiol y Ácido maslínico como candidatos con potencial multitarget para su uso neuroprotector en mecanismos de neurodegeneración.

## XI. RECOMENDACIONES

- 11.1 Continuar la evaluación del potencial neuroprotector de los *Adiantum tetraphyllum* Humb. & Bonpl. ex Willd, *Annona cherimola* Mill., *Baccharis salicina* Torr. & A.Gray, *Erythrina berteroana* Urb, *Euphorbia hirta* L, *Psidium guajava* L. y *Solanum torva*, por medio de estudios *in vivo* e *in vivo*.
- 11.2 Evaluar la actividad neuroprotectora de los metabolitos aislados Solasodina, Liriodenina, Irelatifol D, Clorogenina, 5'-Prenilhomoeiodictiol, Adiantulupanona, Taraxerona, Taraxerol,  $\alpha$ -amirina, Ácido corosólico, Maniladiol y Ácido maslínico utilizando modelos *in vivo* e *in vivo*.

## XII. REFERENCIAS

- Afendi, F. M., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Altaf-Ul-Amin, Md., Darusman, L. K., Saito, K., & Kanaya, S. (2012). KNApSAcK Family Databases: Integrated Metabolite–Plant Species Databases for Multifaceted Plant Research. *Plant and Cell Physiology*, 53(2). <https://doi.org/10.1093/pcp/pcr165>
- Ahmad, H., Sehgal, S., Mishra, A., & Gupta, R. (2012). *Mimosa pudica* L. (Laajvanti): An overview. In *Pharmacognosy Reviews* (Vol. 6, Issue 12, pp. 115–124). <https://doi.org/10.4103/0973-7847.99945>
- Ahmad, S. S., & Kamal, M. A. (2019). Current Updates on the Regulation of Beta-Secretase Movement as a Potential Restorative Focus for Management of Alzheimer’s Disease. *Protein & Peptide Letters*, 26(8), 579–587. <https://doi.org/10.2174/0929866526666190405125334>
- Albertini, C., Salerno, A., Pinheiro, P. de S. M., & Bolognesi, M. L. (2021). From combinations to multitarget-directed ligands: A continuum in Alzheimer’s disease polypharmacology. *Medicinal Research Reviews*, 41(5), 2606–2633. <https://doi.org/10.1002/MED.21699>
- Altenhöfer, S., Radermacher, K. A., Kleikers, P. W. M., Wingler, K., & Schmidt, H. H. H. W. (2015). Evolution of NADPH oxidase inhibitors: Selectivity and mechanisms for target engagement. In *Antioxidants and Redox Signaling* (Vol. 23, Issue 5, pp. 406–427). <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5814>
- Anaya-Eugenio, G. D., Rivero-Cruz, I., Bye, R., Linares, E., & Mata, R. (2016). Antinociceptive activity of the essential oil from *Artemisia ludoviciana*. *Journal of Ethnopharmacology*, 179, 403–411. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.008>
- Antioxidants, A., September, R. S., & Cifuentes-pagano, E. (2013). Sly as a Nox : The challenges , triumphs and pitfalls of selective NADPH Oxidase inhibition . The Quest for Selective Nox Inhibitors and Therapeutics : Challenges , Triumphs and Pitfalls. *Antioxidants & Redox Signaling*, SEPTEMBER.
- Arnason, T., Uck, F., Lambert, J., & Hebda, R. (1980). Maya medicinal plants of San Jose Succotz, Belize. *Journal of Ethnopharmacology*. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(80\)81016-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(80)81016-6)
- Aunig, R. B. J., Chy, M. N. U., Adnan, M., Chowdhury, M. R., Dutta, T., Ibban, S. S., Jahan, I., Tona, M. R., Shima, M., Sawon, M. I. H., Chakrabarty, N., Hossain, S., & Paul, A. (2020). Evaluation of anxiolytic, sedative, and antioxidant activities of *Vitex peduncularis* Wall. leaves and investigation of possible lead compounds through

- molecular docking study. *Advances in Traditional Medicine*.  
<https://doi.org/10.1007/s13596-020-00461-7>
- Awad, R., Ahmed, F., Bourbonnais-Spear, N., Mullally, M., Ta, C. A., Tang, A., Merali, Z., Maquin, P., Caal, F., Cal, V., Poveda, L., Vindas, P. S., Trudeau, V. L., & Arnason, J. T. (2009a). Ethnopharmacology of Q'eqchi' Maya antiepileptic and anxiolytic plants: Effects on the GABAergic system. *Journal of Ethnopharmacology*, *125*(2), 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.06.034>
- Awad, R., Ahmed, F., Bourbonnais-Spear, N., Mullally, M., Ta, C. A., Tang, A., Merali, Z., Maquin, P., Caal, F., Cal, V., Poveda, L., Vindas, P. S., Trudeau, V. L., & Arnason, J. T. (2009b). Ethnopharmacology of Q'eqchi' Maya antiepileptic and anxiolytic plants: Effects on the GABAergic system. *Journal of Ethnopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.06.034>
- Azam, F., Madi, A. M., & Ali, H. I. (2012). Molecular docking and prediction of pharmacokinetic properties of dual mechanism drugs that block MAO-B and adenosine A<sub>2A</sub> receptors for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Young Pharmacists*, *4*(3), 184–192. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.100027>
- Bazyłko, A., Stolarczyk, M., Derwiska, M., & Kiss, A. K. (2012). Determination of antioxidant activity of extracts and fractions obtained from *Galinsoga parviflora* and *Galinsoga quadriradiata*, and a qualitative study of the most active fractions using TLC and HPLC methods. *Natural Product Research*, *26*(17), 1584–1593. <https://doi.org/10.1080/14786419.2011.582469>
- Bedard, K., & Krause, K. H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. In *Physiological Reviews* (Vol. 87, Issue 1, pp. 245–313). <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2005>
- Begum, S., Hassan, S. I., Siddiqui, B. S., Shaheen, F., Nabeel Ghayur, M., & Gilani, A. H. (2002). Triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. *Phytochemistry*, *61*(4), 399–403. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(02\)00190-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00190-5)
- Bendini, A., Cerretani, L., Pizzolante, L., Toschi, T. G., Guzzo, F., Ceoldo, S., Marconi, A. M., Andreatta, F., & Levi, M. (2006). Phenol content related to antioxidant and antimicrobial activities of *Passiflora* spp. extracts. *European Food Research and Technology*, *223*(1), 102–109. <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0150-7>
- Berger-González, M., Vides-Porras, A., Strauss, S., Heinrich, M., Taquirá, S., & Krütli, P. (2016). Relationships that Heal: Beyond the Patient-Healer Dyad in Mayan Therapy. [Http://Dx.Doi.Org/10.1080/01459740.2016.1141408](http://Dx.Doi.Org/10.1080/01459740.2016.1141408), *35*(4), 353–367. <https://doi.org/10.1080/01459740.2016.1141408>
- Bourbonnais-Spear, N., Awad, R., Maquin, P., Cal, V., Vindas, P. S., Poveda, L., & Arnason, J. T. (2005). Plant use by the Q'eqchi' Maya of Belize in ethnopsychiatry and



- neurological pathology. *Economic Botany*. [https://doi.org/10.1663/0013-0001\(2005\)059\[0326:PUBTQM\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1663/0013-0001(2005)059[0326:PUBTQM]2.0.CO;2)
- Bourbonnais-Spear, N., Awad, R., Merali, Z., Maquin, P., Cal, V., & Arnason, J. T. (2007). Ethnopharmacological investigation of plants used to treat susto, a folk illness. *Journal of Ethnopharmacology*, *109*(3), 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.08.004>
- Bruck de Souza, L., Leitão Gindri, A., de Andrade Fortes, T., Felli Kubiça, T., Enderle, J., Roehrs, R., Moura e Silva, S., Manfredini, V., & Gasparotto Denardin, E. L. (2020). Phytochemical Analysis, Antioxidant Activity, Antimicrobial Activity, and Cytotoxicity of *Chaptalia nutans* Leaves . *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, *2020*, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2020/3260745>
- Cáceres, A., Lange, K., Cruz, S. M., Velásquez, R., Lima, S., Menéndez, M. C., Dardón, R., Córdova, D., & González, J. (2012). Assessment of antioxidant activity of 24 native plants used in Guatemala for their potential application in natural product industry. *Acta Horticulturae*, *964*, 85–92. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2012.964.10>
- Cao, S., Rossant, C., Ng, S., Buss, A. D., & Butler, M. S. (2003). Phenolic derivatives from *Wigandia urens* with weak activity against the chemokine receptor CCR5. *Phytochemistry*, *64*(5), 987–990. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00448-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00448-5)
- Capocchi, A., Bottega, S., Spanò, C., & Fontanini, D. (2017). Phytochemicals and antioxidant capacity in four Italian traditional maize (*Zea mays* L.) varieties. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *68*(5), 515–524. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1261809>
- Castañeda, R., Cáceres, A., Velasquez, D., Rodriguez, C., Morales, D., & Castillo, A. (2021). Medicinal plants used in traditional Mayan medicine for the treatment of central nervous system disorders: An overview. *Journal of Ethnopharmacology*, *283*, 114746. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114746>
- Cervellati, C., Trentini, A., Rosta, V., Passaro, A., Bosi, C., Sanz, J. M., Bonazzi, S., Pacifico, S., Seripa, D., Valacchi, G., Guerini, R., & Zuliani, G. (2020). Serum beta-secretase 1 (BACE1) activity as candidate biomarker for late-onset Alzheimer's disease. *GeroScience*, *42*(1), 159–167. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00127-6>
- Chen, C. Y., Chang, F. R., & Wu, Y. C. (1997). The Constituents from the Stems of *Annona cherimola*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, *44*(3), 313–319. <https://doi.org/10.1002/jccs.199700047>
- Chies, C. E., Branco, C. S., Scola, G., Agostini, F., Gower, A. E., & Salvador, M. (2013). Antioxidant effect of *Lippia alba* (Miller) N. E. brown. *Antioxidants*, *2*(4), 194–205. <https://doi.org/10.3390/antiox2040194>

- Chlebek, J., Korábečný, J., Doležal, R., Štěpánková, Š., Pérez, D., Hošťálková, A., Opletal, L., Cahlíková, L., Macáková, K., Kučera, T., Hrabínová, M., & Jun, D. (2019). In Vitro and In Silico Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Thalictricavine and Canadine and Their Predicted Penetration across the Blood-Brain Barrier. *Molecules*, *24*(7), 1340. <https://doi.org/10.3390/molecules24071340>
- Chou, C. H., Hsu, Y. M., Huang, T. J., Liu, F. C., & Weng, J. R. (2012). Steroidal sapogenins from *Solanum torvum*. *Biochemical Systematics and Ecology*, *45*, 108–110. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2012.07.021>
- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, *11*(3), 315–335. <https://doi.org/10.2174/1570159x11311030006>
- Dan, N. T., Quang, H. D., Van Truong, V., Huu Nghi, D., Cuong, N. M., Cuong, T. D., Toan, T. Q., Bach, L. G., Anh, N. H. T., Mai, N. T., Lan, N. T., Van Chinh, L., & Quan, P. M. (2020). Design, synthesis, structure, in vitro cytotoxic activity evaluation and docking studies on target enzyme GSK-3 $\beta$  of new indirubin-3'-oxime derivatives. *Scientific Reports*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68134-8>
- de Lima, R., Brondani, J. C., Dornelles, R. C., Lhamas, C. L., Faccin, H., Silva, C. V., Dalmora, S. L., & Manfron, M. P. (2020). Anti-inflammatory activity and identification of the verbelitoralis kunth crude extract constituents. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *56*, 1–8. <https://doi.org/10.1590/S2175-97902019000417419>
- de Souza, T. da S., Ferreira, M. F. da S., Menini, L., Souza, J. R. C. de L., Bernardes, C. de O., & Ferreira, A. (2018). Chemotype diversity of *Psidium guajava* L. *Phytochemistry*, *153*, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.06.006>
- Dos Santos, T. C., Gomes, T. M., Pinto, B. A. S., Camara, A. L., & De Andrade Paes, A. M. (2018). Naturally occurring acetylcholinesterase inhibitors and their potential use for Alzheimer's disease therapy. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 9, Issue OCT). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01192>
- Fahmy, N. M., Al-Sayed, E., El-Shazly, M., & Nasser Singab, A. (2020). Alkaloids of genus *Erythrina*: An updated review. In *Natural Product Research* (Vol. 34, Issue 13, pp. 1891–1912). <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1564300>
- Fouotzing, A., Songue, J., Fouda, A., Longue, J., Lateef, M., Ali, M., & Duplex, J. (2021). Steroidal Saponins from *Solanum torvum* Swartz Collected in Dibombari, Cameroon. *South Asina Research Journal of Natural Products*, *4*(1), 16–23.
- Frei, B., Heinrich, M., Herrmann, D., Orjala, J. E., Schmitt, J., & Sticher, O. (1998). Phytochemical and biological investigation of *Begonia heracleifolia*. *Planta Medica*, *64*(4), 385–386. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957460>

- Girón, L. M., Freire, V., Alonzo, A., & Cáceres, A. (1991). Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *Journal of Ethnopharmacology*. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(91\)90035-C](https://doi.org/10.1016/0378-8741(91)90035-C)
- González, C. P. érez, Vega, R. S. errano, González-Chávez, M., Sánchez, M. A. ngel Z., & Gutiérrez, S. P. érez. (2013). Anti-inflammatory activity and composition of *Senecio salignus* Kunth. *BioMed Research International*, 2013, 814693. <https://doi.org/10.1155/2013/814693>
- Gupta, M., Sharma, R., & Kumar, A. (2018). Docking techniques in pharmacology: How much promising? In *Computational Biology and Chemistry* (Vol. 76, pp. 210–217). <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.06.005>
- Gupta, S., Parihar, D., Shah, M., Yadav, S., Managori, H., Bhowmick, S., Patil, P. C., Alissa, S. A., Wabaidur, S. M., & Islam, M. A. (2020). Computational screening of promising beta-secretase 1 inhibitors through multi-step molecular docking and molecular dynamics simulations - Pharmacoinformatics approach. *Journal of Molecular Structure*, 1205. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127660>
- Guzmán-Gutiérrez, S. L., Gómez-Cansino, R., García-Zebadúa, J. C., Jiménez-Pérez, N. C., & Reyes-Chilpa, R. (2012). Antidepressant activity of *Litsea glaucescens* essential oil: Identification of  $\beta$ -pinene and linalool as active principles. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 673–679. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.026>
- Heltzel, C. E., Gunatilaka, A. A. L., Glass, T. E., Kingston, D. G. I., Hoffmann, G., & Johnson, R. K. (1993). Bioactive furanonaphthoquinones from *Crescentia cujete*. *Journal of Natural Products*, 56(9), 1500–1505. <https://doi.org/10.1021/np50099a008>
- Hitziger, M. (2016). *Mayan phytotherapy in Guatemala: A transdisciplinary study for ethnographic documentation and local empowerment*. <https://www.research-collection.ethz.ch/bitstream/handle/20.500.11850/121326/1/ETH23585.pdf>
- Jaiswal, B. S. (2012). *Solanum torvum*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(4), 104–111.
- Jamkhande, P. G., Ajgunde, B. R., & Jadge, D. R. (2017). *Annona cherimola* Mill. (Custard apple): a review on its plant profile, nutritional values, traditional claims and ethnomedicinal properties. In *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* (Vol. 17, Issue 3, pp. 189–201). <https://doi.org/10.1007/s13596-017-0263-0>
- Jannat, S., Balupuri, A., Ali, M. Y., Hong, S. S., Choi, C. W., Choi, Y. H., Ku, J. M., Kim, W. J., Leem, J. Y., Kim, J. E., Shrestha, A. C., Ham, H. N., Lee, K. H., Kim, D. M., Kang, N. S., & Park, G. H. (2019). Inhibition of  $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 and cholinesterases by pterosins via a specific structure–activity relationship with a strong BBB permeability. *Experimental and Molecular Medicine*, 51(2). <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0205-7>

- Jazayeri, A., Andrews, S. P., & Marshall, F. H. (2017). Structurally enabled discovery of adenosine a2a receptor antagonists. In *Chemical Reviews* (Vol. 117, Issue 1, pp. 21–37). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00119>
- Jenner, P., Mori, A., Aradi, S. D., & Hauser, R. A. (2021). Istradefylline—a first generation adenosine A2A antagonist for the treatment of Parkinson’s disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(3), 317–333. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1880896>
- Jiménez-Suárez, V., Nieto-Camacho, A., Jiménez-Estrada, M., & Alvarado Sánchez, B. (2016). Anti-inflammatory, free radical scavenging and alpha-glucosidase inhibitory activities of *Hamelia patens* and its chemical constituents. *Pharmaceutical Biology*, 54(9), 1822–1830. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1129544>
- John, S., Thangapandian, S., Sakkiyah, S., & Lee, K. W. (2011). Potent bace-1 inhibitor design using pharmacophore modeling, in silico screening and molecular docking studies. *BMC Bioinformatics*, 12(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-S1-S28>
- Joshi, A., Kumar, R., & Sharma, A. (2018a). Molecular Docking Studies, Bioactivity Score Prediction, Drug Likeness Analysis of GSK-3  $\beta$  Inhibitors: A Target Protein Involved in Alzheimer’s Disease. *Biosciences, Biotechnology Research Asia*, 15(2), 455–467. <https://doi.org/10.13005/bbra/2650>
- Joshi, A., Kumar, R., & Sharma, A. (2018b). Molecular Docking Studies, Bioactivity Score Prediction, Drug Likeness Analysis of GSK-3  $\beta$  Inhibitors: A Target Protein Involved in Alzheimer’s Disease. *Biosciences, Biotechnology Research Asia*, 15(2), 455–467. <https://doi.org/10.13005/bbra/2650>
- Kargutkar, S., & Brijesh, S. (2018). Anti-inflammatory evaluation and characterization of leaf extract of *Ananas comosus*. *Inflammopharmacology*, 26(2), 469–477. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0379-3>
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 3, Issue 11, pp. 935–949). <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Kone, W. M., Solange, K. N. E., & Dosso, M. (2011). Assessing sub-saharian *Erythrina* for efficacy: Traditional uses, biological activities and phytochemistry. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2011.560.571>
- Kramer, T., Schmidt, B., & Lo Monte, F. (2012). Small-molecule inhibitors of GSK-3: Structural insights and their application to Alzheimer’s disease models. In *International Journal of Alzheimer’s Disease*. <https://doi.org/10.1155/2012/381029>
- Krepesky, P. B., Isidório, R. G., De Souza Filho, J. D., Côrtes, S. F., & Braga, F. C. (2012). Chemical composition and vasodilatation induced by *Cuphea carthagenensis*

- preparations. *Phytomedicine*, 19(11), 953–957.  
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.05.011>
- Kufer, J., Heinrich, M., Förther, H., & Pöll, E. (2010a). Historical and modern medicinal plant uses — the example of the Ch'orti' Maya and Ladinos in Eastern Guatemala. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57(9), 1127–1152.  
<https://doi.org/10.1211/jpp.57.9.0008>
- Kufer, J., Heinrich, M., Förther, H., & Pöll, E. (2010b). Historical and modern medicinal plant uses — the example of the Ch'orti' Maya and Ladinos in Eastern Guatemala. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57(9), 1127–1152.  
<https://doi.org/10.1211/jpp.57.9.0008>
- Kumar, D., Ganeshpurkar, A., Kumar, D., Modi, G., Gupta, S. K., & Singh, S. K. (2018). Secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: Long road ahead. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 148, pp. 436–452).  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.035>
- Kumar, R., Khan, M. I., Prasad, M., & Badruddeen. (2019). Solasodine: A Perspective on their roles in Health and Disease. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(5), 2571. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2019.00432.3>
- Lecanu, L., Hashim, A. I., McCourty, A., Giscos-Douriez, I., Dinca, I., Yao, W., Vicini, S., Szabo, G., Erdélyi, F., Greeson, J., & Papadopoulos, V. (2011). The naturally occurring steroid solasodine induces neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience*, 183, 251–264. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.042>
- Lee, S., Suh, D. H., Lee, S., Heo, D. Y., Kim, Y. S., Cho, S. K., & Lee, C. H. (2014). Metabolite profiling of red and white pitayas (*Hylocereus polyrhizus* and *Hylocereus undatus*) for comparing betalain biosynthesis and antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(34), 8764–8771.  
<https://doi.org/10.1021/jf5020704>
- Li, Y., Zhou, Z. H., Chen, M. H., Yang, J., Leng, J., Cao, G. S., Xin, G. Z., Liu, L. F., Kou, J. P., Liu, B. L., Li, P., & Wen, X. D. (2016). Inhibition of Mitochondrial Fission and NOX2 Expression Prevent NLRP3 Inflammasome Activation in the Endothelium: The Role of Corosolic Acid Action in the Amelioration of Endothelial Dysfunction. *Antioxidants and Redox Signaling*, 24(16), 893–908.  
<https://doi.org/10.1089/ars.2015.6479>
- Lima, J. A., & Hamerski, L. (2018). Alkaloids as Potential Multi-Target Drugs to Treat Alzheimer's Disease. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 61).  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64183-0.00008-7>
- Lonikar, N., Choudhari, P., & Bhusnuare, O. (2021). Insilico analysis of marine indole alkaloids for design of adenosine A2A receptor antagonist. *Journal of Biomolecular*

*Structure and Dynamics*, 39(10), 3515–3522.  
<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1765874>

- López-Romero, J. C., González-Ríos, H., Peña-Ramos, A., Velazquez, C., Navarro, M., Robles-Zepeda, R., Martínez-Benavidez, E., Higuera-Ciapara, I., Virués, C., Olivares, J. L., Domínguez, Z., & Hernández, J. (2018). Seasonal Effect on the Biological Activities of *Litsea glaucescens* Kunth Extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2738489>
- Luz, D. A., Pinheiro, A. M., Silva, M. L., Monteiro, M. C., Prediger, R. D., Ferraz Maia, C. S., & Fontes-Júnior, E. A. (2016). Ethnobotany, phytochemistry and neuropharmacological effects of *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae): A review. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 185, pp. 182–201). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.053>
- Macías Pérez, M. E., Hernández Rodríguez, M., Cabrera Pérez, L. C., Fragoso-Vázquez, M. J., Correa-Basurto, J., Padilla-Martínez, I. I., Méndez Luna, D., Mera Jiménez, E., Flores Sandoval, C., Tamay Cach, F., & Rosales-Hernández, M. C. (2017). Aromatic Regions Govern the Recognition of NADPH Oxidase Inhibitors as Diapocynin and its Analogues. *Archiv Der Pharmazie*, 350(10). <https://doi.org/10.1002/ardp.201700041>
- Madrid, U. C. De. (2016). *NEURODEGENERATIVAS EN ESPAÑA Y SU IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL Madrid, Febrero 2016* (p. 175).
- Martínez-Vázquez, M., Estrada-Reyes, R., Araujo Escalona, A. G., Ledesma Velázquez, I., Martínez-Mota, L., Moreno, J., & Heinze, G. (2012). Antidepressant-like effects of an alkaloid extract of the aerial parts of *Annona cherimolia* in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(1), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.10.033>
- Mazumder, M. K., & Choudhury, S. (2019). Tea polyphenols as multi-target therapeutics for Alzheimer's disease: An in silico study. *Medical Hypotheses*, 125(February), 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.02.035>
- McPartland, J. C. (2016). Considerations in biomarker development for neurodevelopmental disorders. In *Current Opinion in Neurology* (Vol. 29, Issue 2, pp. 118–122). <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000300>
- Meckes, M., Calzada, F., Tortoriello, J., Gonzalez, J. L., & Martínez, M. (1996). Terpenoids isolated from *Psidium guajava* hexane extract with depressant activity on central nervous system. *Phytotherapy Research*, 10(7), 600–603. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199611\)10:7<600::AID-PTR918>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199611)10:7<600::AID-PTR918>3.0.CO;2-7)
- Mishra, H., Kesharwani, R. K., Singh, D. B., Tripathi, S., Dubey, S. K., & Misra, K. (2019). Computational simulation of inhibitory effects of curcumin, retinoic acid and their

- conjugates on GSK-3 beta. *Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics*, 8(1). <https://doi.org/10.1007/s13721-018-0177-x>
- Morton, J. F. (1994). Pito (*Erythrina berteroana*) and chipilin (*Crotalaria longirostrata*), (fabaceae) two soporific vegetables of Central America. *Economic Botany*. <https://doi.org/10.1007/BF02908199>
- Mullally, M., Cayer, C., Muhammad, A., Walshe-Roussel, B., Ahmed, F., Sanchez-Vindas, P. E., Otarola Rojas, M., Merali, Z., Cal, V., Durst, T., Trudeau, V. L., & Arnason, J. T. (2016). Anxiolytic activity and active principles of Piper amalago (Piperaceae), a medicinal plant used by the Q'eqchi' Maya to treat susto, a culture-bound illness. *Journal of Ethnopharmacology*, 185, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.013>
- Ngo, S. T., & Li, M. S. (2013). Top-leads from natural products for treatment of Alzheimer's disease: Docking and molecular dynamics study. *Molecular Simulation*, 39(4), 279–291. <https://doi.org/10.1080/08927022.2012.718769>
- Okunade, A. L. (2002). *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). In *Fitoterapia* (Vol. 73, Issue 1, pp. 1–16). [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(01\)00364-1](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(01)00364-1)
- Ortega-Arellano, H. F., Jimenez-Del-Rio, M., & Velez-Pardo, C. (2019). Neuroprotective Effects of Methanolic Extract of Avocado *Persea americana* (var. Colinred) Peel on Paraquat-Induced Locomotor Impairment, Lipid Peroxidation and Shortage of Life Span in Transgenic knockdown Parkin *Drosophila melanogaster*. *Neurochemical Research*, 44(8), 1986–1998. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02835-z>
- Passreiter, C. M., & Medinilla Aldana, B. E. (1998). Variability of sesquiterpene lactones in *Neurolaena lobata* of different origin. *Planta Medica*, 64(5), 427–430. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957474>
- Peretti, L. (2010). Las “Enfermedades Culturales”, La Etnopsiquiatría Y Los Terapeutas Tradicionales De Guatemala. *Scripta Ethnologica*, XXXII, 17–28.
- Pérez-Ortega, G., González-Trujano, M. E., Ángeles-López, G. E., Brindis, F., Vibrans, H., & Reyes-Chilpa, R. (2016). *Tagetes lucida* Cav.: Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of its tranquilizing properties. *Journal of Ethnopharmacology*, 181, 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.040>
- Periyayagam, K., Gokila, S., Balasubramaniam, K. G., Jagatheeswary, P. A. T., Suriakumar, J., & Parameshwari, R. (2015). Protective effect of the leaves of *Solanum torvum* wartz on *Drosophila melanogaster* against  $\beta$ -amyloid induced alzheimer disease. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 8(6), 719–727. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00114.6>

- Picard, G. (2011). *Discovery of novel neurologically active phytochemicals in Neotropical Piperaceae: an ethnopharmacological approach*. University of Ottawa.
- Piccinelli, A. L., Salazar De Ariza, J., Velásquez Miranda, R., Quesada Mora, S., Aquino, R., & Rastrelli, L. (2005). Three new furostanol saponins from the leaves of *Lycianthes synanthera* (“chomte”), an edible mesoamerican plant. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(2), 289–294. <https://doi.org/10.1021/jf048484w>
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Pitchai, A., Nagarajan, N., Vincent, S. G. P., & Rajaretinam, R. K. (2018a). Zebrafish bioassay guided isolation of human acetylcholinesterase inhibitory trans-tephrostachin from *Tephrosia purpurea* (L.) Pers. *Neuroscience Letters*, 687, 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.058>
- Pitchai, A., Nagarajan, N., Vincent, S. G. P., & Rajaretinam, R. K. (2018b). Zebrafish bioassay guided isolation of human acetylcholinesterase inhibitory trans-tephrostachin from *Tephrosia purpurea* (L.) Pers. *Neuroscience Letters*, 687, 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.058>
- Pradeep Kumar, R., Dinesh Babu, K. V., & Evans, D. A. (2019). Isolation, characterization and mode of action of a larvicidal compound, 22-hydroxyhopane from *Adiantum latifolium* Lam. against *Oryctes rhinoceros* Linn. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 153, 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2018.11.018>
- Prajapat, M., Sarma, P., Shekhar, N., Kaur, H., Singh, S., Kumar, S., Kaur, H., Mahendiratta, S., Sharma, A. R., Kaur, S., Mahalmani, V. M., & Medhi, B. (2020). In silico docking and comparative ADMET profile of different glycogen synthase kinase 3 beta inhibitors as the potential leads for the development of anti-Alzheimer drug therapy. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 11(4), 194–201. [https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR\\_178\\_19](https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_178_19)
- Rastogi, S., Pandey, M. M., & Rawat, A. K. S. (2018). Ethnopharmacological uses, phytochemistry and pharmacology of genus *Adiantum*: A comprehensive review. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 215, pp. 101–119). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.034>
- Ricardo, R. C., Rivera, J., Oropeza, M., Mendoza, P., Amekraz, B., Jankowski, C., & Campos, M. (2004). Methanol extracts of *Hamelia patens* containing oxindole alkaloids relax KCL-induced contraction in rat myometrium. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(10), 1617–1620. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.1617>



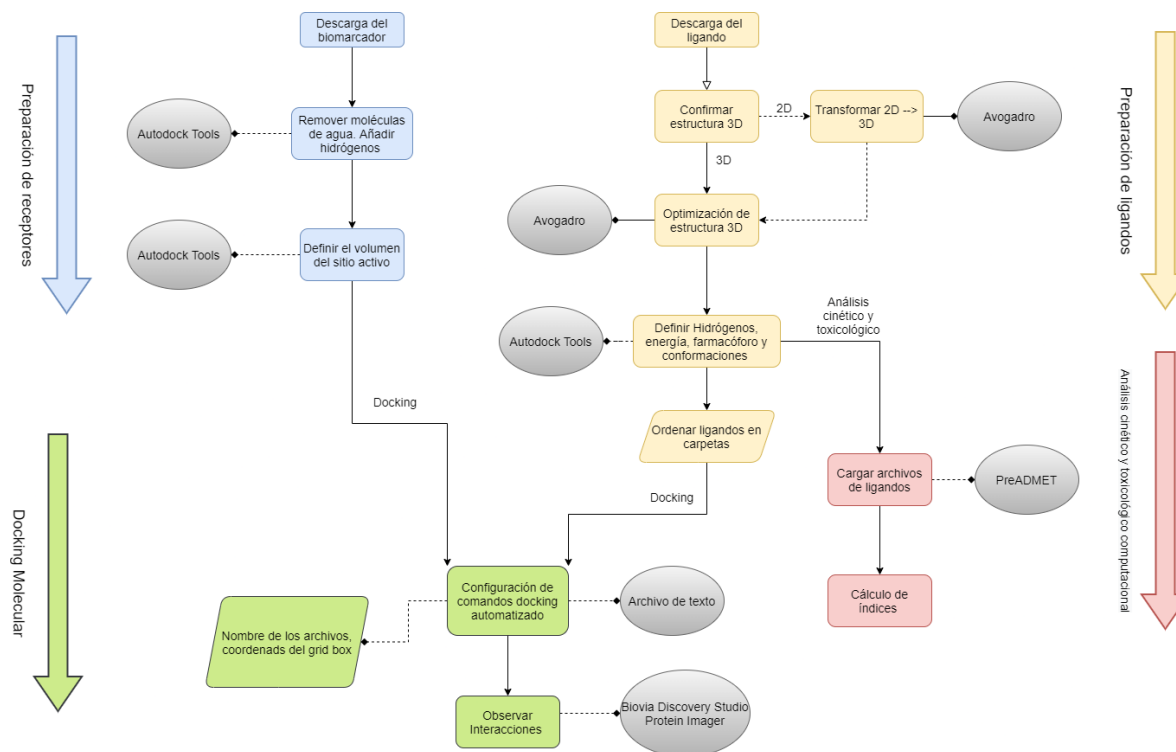
- Rosandy, A. R., Kamal, N. M., Talip, N., Khalid, R., & Bakar, M. A. (2017). Pengasingan empat steroid daripada daun paku pakis *Adiantum latifolium* Lam. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, *21*(2), 298–303. <https://doi.org/10.17576/mjas-2017-2102-04>
- Salamah, N. N., Aryati, W. D., & Yanuar, A. (2019). Virtual screening of Indonesian herbal database as adenosine A2A antagonist using AutoDock and AutoDock vina. *Pharmacognosy Journal*, *11*(6), 1219–1224. <https://doi.org/10.5530/pj.2019.11.189>
- Salehi, B., Valussi, M., Flaviana Bezerra Morais-Braga, M., Nalyda Pereira Carneiro, J., Linkoln Alves Borges Leal, A., Douglas Melo Coutinho, H., Vitalini, S., Kręgiel, D., Antolak, H., Sharifi-Rad, M., Cristina Cirone Silva, N., Yousaf, Z., Martorell, M., Iriti, M., Carradori, S., & Sharifi-Rad, J. (2018). *Tagetes* spp. Essential oils and other extracts: Chemical characterization and biological activity. In *Molecules* (Vol. 23, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/molecules23112847>
- Saptarini, N., Rahayu, D., & Herawati, I. (2019). Antioxidant activity of crude bromelain of pineapple (*Ananas comosus* (L.) Merr) crown from Subang district, Indonesia. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, *11*(8), S551–S555. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_200\\_19](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_200_19)
- Sbihi, H. M., Mokbli, S., Nehdi, I. A., & Al-Resayes, S. I. (2015). Physico-chemical properties of *Tecoma stans* Linn. seed oil: A new crop for vegetable oil. *Natural Product Research*, *29*(13), 1249–1255. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1024118>
- Schapoval, E. E. S., Winter De Vargas, M. R., Chaves, C. G., Bridi, R., Zuanazzi, J. A., & Henriques, A. T. (1998). Antiinflammatory and antinociceptive activities of extracts and isolated compounds from *Stachytarpheta cayennensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, *60*(1), 53–59. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00136-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00136-0)
- Selkoe, D. (2019).  $\beta$ -secretase inhibitors for Alzheimer's disease: heading in the wrong direction? In *The Lancet Neurology* (Vol. 18, Issue 7, pp. 624–626). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30202-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30202-9)
- Sharma, P. D., & Sharma, O. P. (1995). Natural products chemistry and biological properties of the *ageratum* plant. *Toxicological & Environmental Chemistry*, *50*(1–4), 213–232. <https://doi.org/10.1080/02772249509358217>
- Shi, W. Z., Jiang, L. Z., Song, G. P., Wang, S., Xiong, P., & Ke, C. W. (2020). Study on the antiviral activities and hemagglutinin-based molecular mechanism of novel chlorogenin 3-O- $\beta$ -chacotrioxide derivatives against H5N1 subtype viruses. *Viruses*, *12*(3). <https://doi.org/10.3390/v12030304>
- Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Ling, L., Che, Z., & Chen, X. (2020). Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *International Journal of Food Science & Technology*, *55*(1), 33–45. <https://doi.org/10.1111/IJFS.14325>

- Tipantuña Guamán, C. S. (2019). *Contenido de flavonoides totales y actividad antioxidante en inflorescencias, hojas y tallos de plantas endémicas: Verbena litoralis Kunth y Duranta triacantha Juss.* Universidad Central del Ecuador.
- Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key topics in molecular docking for drug design. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>
- Tyagi, N., Sharma, A., Kumar, S., & Sharma, S. (2021). CNS Acting Potential of Natural Products with Special Reference to Family Solanaceae. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 12(4), 219–223.
- Upadhyay, S. D., Ahmad, Y., Kohli, S., & Sharma, R. K. (2019). Evaluation of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of Huperzine-A; in silico and in vitro studies. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 56(3), 224–229.
- Vargas, J. M., & Andrade-Cetto, A. (2018). Ethnopharmacological field study of three Q'Eqchi communities in Guatemala. *Frontiers in Pharmacology*, 9(NOV). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01246>
- Vargas, Juan; Quijano, L. (2012). Aislamiento e identificación de metabolitos secundarios presentes en hojas de wigandia urens (hydrophyllaceae). *Scientia et Technica*, 2(51), 197–202. <https://doi.org/10.22517/23447214.6599>
- Wagle, A., Seong, S. H., Zhao, B. T., Woo, M. H., Jung, H. A., & Choi, J. S. (2018). Comparative study of selective in vitro and in silico BACE1 inhibitory potential of glycyrrhizin together with its metabolites, 18 $\alpha$ - and 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid, isolated from *Hizikia fusiformis*. *Archives of Pharmacal Research*, 41(4), 409–418. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1018-2>
- Walshe-Roussel, B., Otarola Rojas, M., Sanchez Vindas, P., Pesek, T., Cal, V., & Arnason, J. T. (2019). Ethnobotany of Immunomodulatory Treatments Used by the Q'eqchi' Maya of Belize. *Economic Botany*. <https://doi.org/10.1007/s12231-019-09451-6>
- Wang, F., Zhang, Y., Wu, S., He, Y., Dai, Z., Ma, S., & Liu, B. (2017). Studies of the structure-antioxidant activity relationships and antioxidant activity mechanism of iridoid valepotriates and their degradation products. *PLoS ONE*, 12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189198>
- Yadav, N., Ganie, S. A., Singh, B., Chhillar, A. K., & Yadav, S. S. (2019). Phytochemical constituents and ethnopharmacological properties of *Ageratum conyzoides* L. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2163–2178. <https://doi.org/10.1002/ptr.6405>

- Yi, Y., Wu, X., Wang, Y., Ye, W. C., & Zhang, Q. W. (2011). [Studies on the flavonoids from the flowers of *Hylocereus undatus*]. *Zhong Yao Cai = Zhongyaocai = Journal of Chinese Medicinal Materials*, 34(5), 712–716.
- Zheng, J., Zhang, X., & Zhen, X. (2018). Development of Adenosine A2A Receptor Antagonists for the Treatment of Parkinson's Disease: A Recent Update and Challenge. *ACS Chemical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00313>

## XIII. ANEXOS

## Anexo 1 Algoritmo de metodología



## Anexo 2 Listado preliminar de plantas con uso tradicional para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central

Planta	Actividad SNC
<i>Adiantum latifolium</i> Lam.	Nervios
<i>Ageratum conyzoides</i> (L.) L.	Fortalece el cerebro
<i>Ageratum corymbosum</i>	Ceremonias
<i>Artemisia ludoviciana subsp. mexicana</i> (Willd. ex Spreng.)	Depresión, insomnio
DDKeck	
<i>Begonia heracleifolia</i> Cham. & Schltld.	Problemas mentales
<i>Cassia grandis</i> L.f.	Tónico

---

<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Polák	Locura
Chiranthodendron pentadactylon Larreat	Nervios
<i>Cissampelos pareira</i> L.	Tensión, hormigueo en la cara
<i>Cosmos caudatus</i> Kunth	Antidepresivo, antioxidante
Costus pulverulentus C.Presl	Muerte repentina de niño
<i>Crescentia cujete</i> L.	Ataques
<i>Cuphea carthagenensis</i> (Jacq.) J.F.Macbr.	Nervios
<i>Cydonia oblonga</i> Mill.	Sagrado, espíritus malos, limpieza espiritual, sistema nervioso
<i>Dysphania ambrosioides</i> (L.) <i>Mosyakin &amp; Clemants</i>	Dolor de cabeza, purificación
<i>Ficus insipida</i> Willd.	Analgésico
Galinsoga quadriradiata Ruiz & Pav. <i>Hamelia patens</i> Jacq.	Inflamación de los nervios Nervios
<i>Hylocereus undatus</i> (Haw.) Britton & Rose	Relajante, balance hormonal, inflamación
<i>Hyptis mutabilis</i> (Rich.) Briq.	Purificación, dolor de cabeza
<i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam.	Analgésico
<i>Lantana camara</i> L.	Analgésico, antiinflamatorio, extremidades sin sensibilidad. Para debilidad mental, aumenta cognición e intelecto
<i>Litsea glaucescens</i> Kunth	Relajante, sagrado
Miconia oinochrophylla <i>Mimosa pudica</i> L.	Analgésico Locura, shock, espanto, susto, nervios
<i>Oxalis corniculata</i> L.	Estrés, dolor de cabeza, sistema nervioso
Passiflora coriacea Juss. <i>Passiflora edulis</i> Sims	Muerte repentina de niño, epilepsia, Ansiedad, convulsiones, sedante, antioxidante
Persea americana Mill. <i>Petiveria alliacea</i> L.	Problemas nerviosos Dolores de cabeza, síncope
<i>Piper Patulum</i> Bertol.	Antioxidante y antiinflamatorio
<i>Pluchea odorata</i> (L.) Cass.	Analgésico, inflamación
<i>Psidium guajava</i> L.	Problemas nerviosos, inflamación
<i>Quassia amara</i> L.	Nerviosismo
<i>Rivina humilis</i> L.	Locura, dolor de cabeza
<i>Sambucus canadensis</i> L.	Analgésico

---

---

<i>Senecio salignus</i> DC.	Sagrado, inflamación, analgésico, ceremonial
<i>Stachytarpheta cayennensis</i>	Shock, espanto, magia negra
<i>Tagetes erecta</i> L.	Sagrada, analgésico, dolor de cabeza
<i>Tagetes lucida</i> Cav.	Sagrada, problemas nerviosos, ceremonial, analgésico
<i>Tecoma stans</i> (L.) Juss. ex	Sistema nervioso, analgésico
<i>Valeriana prionophylla</i> Standl.	Sedante, calmante
<i>Valeriana sorbifolia</i> Kunth	Nervios, depresión, stroke
<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Epilepsia, tranquilizante
<i>Wigandia urens</i> (Ruiz & Pav.)	Epilepsia, psicológico
<i>Zea mays</i> L.	Analgésico, inflamación, sistema nervioso
<i>Adiantum tetraphyllum</i> Humb. & Bonpl. ex Willd	Epilepsia, ataques, susto
<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	Neurastenia, melancolía, memoria pobre; nervios agotamiento
<i>Euphorbia hirta</i> L.	Insomnio y ansiedad
<i>Neurolaena lobata</i> (L.) R.Br. ex Cass.	Debilidad nervioso
<i>Sonchus oleraceus</i> (L.) L.	Problemas en los nervios
<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson	Purificación,
<i>Lycianthes synanthera</i> (Sendt.)	Susto
<i>Acanthocereus tetragonus</i> (L.) Hummelinck	Relajante
<i>Acacia hindsii</i> Benth	Epilepsia, brujería
<i>Acourtia nudicaulis</i> (A.Gray) BLTurner	Nervios, relajante
<i>Adiantum princeps</i> T. Moore	Epilepsia, ataques, susto
<i>Adiantum wilsonii</i> Hook.	Epilepsia, ataques, locura, dolor de cabeza, insomnio
<i>Agave tecta</i> Trelease	Nervios
<i>Arachnothryx buddleioides</i> (Benth.) Planch.	Epilepsia
<i>Aristolochia grandiflora</i> Sw.	Epilepsia, susto, dolor de cabeza
<i>Aristolochia pilosa</i> Kunth	Locura
<i>Arracacia bracteata</i> J.M.Coult. & Rose	Nervios, depresión, parálisis cerebral, migraña, circulación
<i>Asplenium serratum</i> L.	Mal espíritu, dolor de adentro del cuerpo,
<i>Bignonia aequinoctialis</i> L.	Espíritus malos

---

---

Bolbitis pergamentacea (Maxon)	Locura
Ching	
<i>Bouvardia leiantha</i> Benth.	Ceremonial
<i>Buddleja americana</i> L.	Toxpe (ira), nervios, depresión, espanto, mal de ojo, ceremonial, brujería
Calyptocarpus wendlandii Sch.Bip	Nervios, falta de sueño
Conyza laevigata (Rich.) Pruski	Cansancio
Crotalaria longirostrata Hook.& Arn.	Insomnio
Cupressus lusitanica Mill.	Ceremonial, sagrado, sistema nervioso
<i>Didymaea microphylla</i>	Manos sin sensibilidad
Eremosis leiocarpa (DC.)	Espanto, shock, susto
Fleischmannia pycnocephala	Epilepsia
<i>Forchhammeria trifoliata</i> Radlk. ex Millsp	Espíritus malos, dolor de cabeza
<i>Hypericum epigeium</i> Keller	Depresión, problemas nerviosos
<i>Hyptis urticoides</i> Kunth	Analgésico
<i>Justicia aurea</i> Schldtl.	Dolor de cabeza, locura, epilepsia, ataques
<i>Lippia umbellata</i> Cav.	Sagrado, sistema nervioso,
Lygodium heterodoxum Kunze	Epilepsia
Lygodium venustum Sw.	Epilepsia, susto, dolor de cabeza, locura
<i>Marcgravia gentlei</i> Lundell	Síntomas de Alzheimer
<i>Milla biflora</i> Cav.	Sistema nervioso
<i>Nicotiana tabacum</i> L. (muy complicado)	Espanto, ceremonial, brujería
<i>Odontonema callistachyum</i> (Schldtl. & Cham.) Kuntze	Epilepsia, limpia espiritual
<i>Passiflora ligularis</i>	Nervios, problemas nerviosos
<i>Phacelia platycarpa</i> (Cav.) Spreng.	Nervios
<i>Phoradendron quadrangulare</i>	Nervios
<i>Pilea pubescens</i> Liebm.	Analgésico, inflamación
<i>Pinus pseudostrobus</i> var.	Purificación, ceremonial, analgésico
Plectranthus amboinicus (Lour.) Spreng.	Insomnio y ansiedad
<i>Polypodium echinolepis</i> Fée	Nervios, inflamación
<i>Polypodium polypodioides</i> (L.) Watt	Nervios, estres, falta de sueño

---

<i>Porophyllum punctatum</i> (Mill.)	Locura
<i>Quercus conspersa</i> Benth.	Sistema nervioso
<i>Saurauia oreophila</i> Hemsl.	Sistema nervioso
<i>Selaginella stellata</i> Spring	Epilepsia, susto, locura
<i>Telanthophora arborescens</i>	Relajante, inflamación
<i>Theobroma cacao</i>	Sagrado
<i>Turnera diffusa</i> Willd. ex Schult.	Nervios
<i>Valeriana urticifolia</i> Kunth	Insomnio y ansiedad
<i>Yucca gigantea</i> Lem.	Analgésico, inflamación, tónico
<i>Zinnia peruviana</i> (L.) L.	Depresión, epilepsia, locura, dolor de cabeza,

### Anexo 3 Energías de interacción de los compuestos presentes en las especies vegetales seleccionadas y los controles

No.	Ligando Nombre	Pubchem ID	Bsecretase	AChE	A2A	GSK3	NOX2
1	Cantalasaponin-3	175951	-12	-10.4	-9.1	-9.1	-10.7
2	Isoneriucoumaric acid	10100394	-10.3	-10	-10.7	-10.4	-9.4
3	Jacoumaric acid	11700083	-10.6	-9.7	-11	-9	-9.5
4	Calomelanol H	42607934	-9.2	-11.6	-10.8	-10.3	-8.2
5	Chitranone	633072	-8.7	-9.9	-12.6	-10.5	-7.8
6	Calomelanol J	13842400	-9.3	-10.8	-10.7	-9.7	-8.6
7	(S)-6'-Debromohamacanthin B	11774151	-9.1	-9.2	-11.7	-10.8	-8.1
8	Calomelanol I	42607883	-9.3	-10.6	-10.6	-9.5	-8.3
9	Strictinin	73330	-10	-10.4	-9.4	-9.4	-9
10	Narirutin	442431	-9.2	-9.7	-10.2	-11	-8.2
11	Psidinín A	131752720	-10.2	-10.2	-8.7	-8.2	-10.5
12	5,7,2',5'-Tetrahydroxyflavanone 7-O-rutinoside	42607842	-9.7	-9.3	-9.6	-10.9	-8.3
13	Calomelanol G	42607961	-9.2	-10.8	-10.6	-8.9	-8.3
14	Hesperidina	10621	-8.6	-11.1	-9.2	-10.3	-8.6
15	Apimaysin	44257705	-8.9	-10.3	-10.3	-9.5	-8.5
16	Diosgenin	99474	-8.6	-8.7	-12.4	-9.6	-8
17	Purapuridíne	442985	-9.1	-8.8	-12.3	-8.9	-8.1
18	Liriodenine	10144	-7.9	-10.2	-10.9	-10.9	-7.6
19	Ilelatifol D	102572108	-10.4	-9.4	-9.8	-8.4	-9
20	Rutin	5280805	-10.1	-9.4	-8.6	-10.4	-8.5
21	Psiguavin	131752694	-9.6	-10.1	-8.9	-8.4	-9.7
22	3'-O-Methylmaysin	44258173	-9	-9	-10.3	-9.6	-8.8



23	Verbenachalcone	10098909	-9.5	-9.5	-10.3	-9.9	-7.6
24	Apigenin 7-O-beta-D-glucuronide	5319484	-8.2	-10.2	-10.2	-10	-8.3
25	Fulvene-5	25165376	-9.5	-9.5	-8.7	-10.2	-8.8
26	Garciniaxanthone E	10457167	-8.7	-10.7	-11.1	-9.5	-6.9
27	Derhamnosylmaysin	44257945	-7.7	-10.3	-11.3	-10.1	-7.5
28	Umibecestat	88602735	-8.3	-11.3	-10.1	-9.1	-7.9
29	Alsterpaullone	5005498	-8.2	-10.8	-10	-9.9	-7.8
30	Quercetin 4'-glucuronide	57331045	-8.3	-10	-10.6	-9.6	-7.9
31	Chlorogenone	13889197	-9.9	-10	-9.4	-8.3	-8.6
32	Guajavin A	131752682	-10.3	-10.7	-8.3	-8	-8.9
33	Solasonine	119247	-9.4	-9.8	-8.9	-8.2	-9.8
34	Anonaine	160597	-8.1	-9.8	-10.9	-10.3	-7.3
35	Celastrol	122724	-9.6	-9.5	-10.7	-7.7	-8.5
36	Calomelanol D	44259049	-10.4	-9.4	-7.8	-10.3	-8.2
37	Chlorogenin	12303065	-9	-9.1	-11.2	-8.6	-8.1
38	Casuarictin	73644	-10.1	-10	-8.3	-8.2	-9.3
39	(-)-8-(2-Carboxy-1-phenylethyl)- 3,5,7-trihydroxyflavone delta- lactone	44258733	-9.6	-10.4	-7.5	-10.6	-8
40	Littorachalcone	10029455	-9	-10.8	-10.6	-9.1	-6.6
41	Cosmosiin	5280704	-8.5	-9.4	-9.8	-10	-8.2
42	Withaferin A	265237	-9.5	-9.9	-9.2	-9	-8.2
43	2-Amino-3-((1r)-1-Cyclohexyl-2- [(Cyclohexylcarbonyl)amino]ethyl)- 6-Phenoxyquinazolin-3-Ium	44631815	-8.8	-10.5	-9.1	-10.1	-7.5
44	5alpha,8alpha-Epidioxergosta- 6,22-dien-3beta-ol	5351516	-9.1	-8.2	-10.8	-9.7	-7.8
45	Quercimeritrin	5282160	-8.5	-9.7	-9.1	-10.3	-8.2
46	Luteolin 7-O-beta-D-glucuronide	5280601	-8.6	-10	-9.2	-9.7	-8.2
47	5'-Prenylhomoeriodictyol	442457	-8.6	-9.9	-9.7	-9.9	-7.6
48	Jurubine	52931419	-8.9	-8.6	-10.2	-8.9	-8.8
49	Psidin B	131752719	-9.6	-10.3	-8.2	-8.3	-9.1
50	Torvoside M	25208940	-10.6	-9.4	-8	-8.3	-8.9
51	Tiliroside	5320686	-8.9	-10.2	-9.3	-9.5	-7.6
52	Eugenigrandin A	44559700	-10.7	-9.5	-7.7	-8.3	-8.9
53	Topsentin C	132575294	-8.4	-8.7	-10.7	-9.5	-7.9
54	Stachyurin	157395	-9.7	-10	-8.7	-7.6	-9.1
55	Hydroxysitosterol	161816	-8.3	-9.7	-10.4	-9.7	-7.2
56	Naringin	442428	-8.6	-9.4	-9.1	-9.9	-8.2
57	Elenbecestat	57827330	-8.2	-11	-8.4	-9.3	-8.4
58	Adiantulapanone	10787860	-9.2	-8.9	-11.2	-7.7	-7.9
59	Isoorientin	114776	-8.5	-9.8	-10.2	-9	-7.6

60	Xylopinine	160503	-7.7	-9.7	-10.6	-10.2	-7
61	beta-Amyrin	73145	-10.1	-9.3	-9.1	-7.8	-8.5
62	4'-Methylsigmoidin B	21721826	-8.4	-10	-9.8	-9.6	-7.3
63	Isovitexin	162350	-8.4	-10.3	-10	-8.7	-7.6
64	1,4,5,6-tetrahydroxy-7,8-di(3-methylbut-2-enyl)xanthone	10092134	-8.1	-10.4	-8.6	-10.2	-7.8
65	Calomelanol C	11003984	-8.6	-8.8	-9.9	-9.4	-8.1
66	Swertisin	124034	-8.5	-10.5	-10.2	-8.3	-7.4
67	(+)-Sesamin	72307	-8	-8.3	-10.6	-10.4	-7.5
68	Guavin A	73814546	-9.9	-9.9	-7.9	-7.7	-9.2
69	Donepezil	3152	-8	-10.4	-10.1	-8.9	-7.5
70	Isostriectinin	13917513	-8.9	-10.3	-8.5	-9	-8.1
71	Taraxerone	92785	-10	-8.9	-9.3	-7.8	-8.4
72	2"-O-alpha-L-Rhamnosyl-6-C-quinovopyranosyl-luteolin	44257958	-8.9	-9	-9.3	-8.7	-8.6
73	3S-5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxy-5'-prenylisoflavanone	7330526	-7.8	-9.6	-9.7	-9.9	-7.7
74	Cassiaoccidentalinalin B	70698280	-8.7	-8.6	-9.5	-8.8	-8.8
75	Acteoside	5281800	-8.7	-10.6	-8.7	-9.1	-7.6
76	alpha-Amyrin	73170	-9.3	-9.2	-9.5	-7.8	-8.5
77	Kaempferol 3- glucoside-7-rhamnoside	44258812	-9	-8.7	-7.8	-10.3	-8.6
78	Cucurbitacin B	5281316	-10.1	-8.6	-9.5	-7.1	-8.8
79	Maysin	70698181	-8.3	-9.3	-8.5	-9.1	-9.1
80	Calomelanol D-1	14586249	-8.6	-8.8	-10.3	-9.3	-7.3
81	Patulitrin	5320435	-8.5	-9.3	-9	-10.2	-7.4
82	Calomelanol B	15837975	-8.7	-8.6	-10.4	-9.1	-7.4
83	Euphorbianin	44259305	-8.8	-9.3	-7.7	-10.2	-8.3
84	Calomelanol A	42607700	-8.7	-8.6	-10	-8.8	-8
85	18b-Glycyrrhetic acid	9897771	-9.6	-9.8	-8.2	-7.6	-8.8
86	Littoralisone	10391419	-9.2	-8.8	-8	-10.1	-8
87	Tideglusib	11313622	-8.1	-8	-11	-9.2	-7.7
88	Corosolic acid	6918774	-9.6	-8.9	-9.3	-7.8	-8.3
89	2"-O-alpha-L-Rhamnosyl-6-C-fucosyl-luteolin	44257957	-9	-9.1	-9.1	-8	-8.7
90	6-Hydroxykaempferol 7-glucoside	44259740	-8.3	-8.6	-9.1	-9.8	-8.2
91	Kaempferitrin	5486199	-8.7	-10	-7.4	-9.6	-8.4
92	Guavacoumaric acid	101211344	-9.8	-8.5	-8.7	-9	-7.8
93	1,3,5,6-Tetrahydroxy-4,7,8-tri(3-methyl-2-butenyl)xanthone	10389717	-7.7	-9.4	-10.1	-9.2	-7.6
94	Ellagic acid	5281855	-7.7	-10	-9.3	-9.7	-7.4
95	6-Hydroxykaempferol 7-alloside	14825511	-8.2	-8.5	-9.4	-10	-7.8

96	Quercetin 3,7-O-beta-diglucopyranoside	10121947	-8.2	-8.8	-9.2	-9.8	-7.9
97	Taraxerol	92097	-9.8	-9.2	-8.5	-7.8	-8.4
98	Guajavin B	44559701	-9.7	-9.6	-7.9	-7.5	-9
99	Maniladiol	397934	-9.7	-9.1	-8.8	-7.6	-8.4
100	AZD3293	57404290	-8.3	-9.4	-9	-9.2	-7.9
101	BIO-Acetoxime	135398521	-8.1	-9.2	-9.4	-9.7	-7.4
102	Justicidin B	442882	-8.1	-9.2	-8.4	-10.4	-7.7
103	Maslinic acid	73659	-9.3	-9.4	-9	-7.6	-8.2
104	Luteolin	5280445	-7.5	-10.8	-9.5	-9.2	-6.9
105	Engeletin	6453452	-8.3	-10.3	-7.3	-9.9	-8
106	Tellimagrandin I	442690	-9.8	-9.9	-7.6	-7.7	-8.5
107	Gossypetin 3-glucuronide	44259994	-8.3	-9.1	-7.6	-10.3	-8.3
108	Morin	5281670	-7.6	-10.1	-9.5	-8.6	-7.8
109	(R)-Canadine	443422	-7.5	-8.7	-10.5	-9.6	-7.2
110	Campesterol	173183	-8.3	-7.7	-10.4	-9.6	-7.3
111	Flavocommelin	5317357	-8.4	-11	-7.8	-8.9	-7.5
112	6-BIO	448949	-6.9	-9	-10.4	-9.8	-7.4
113	Stigmasterol	5280794	-7.4	-10.1	-10.3	-8.4	-7.3
114	Kaempferol	5280863	-7.4	-9.9	-9.4	-9.4	-7.4
115	3-O-beta-D-Glucopyranosyl sitosterol	70699351	-7.8	-9.6	-9.5	-8.9	-7.5
116	(2R,3R)-Pterosin C	319180616	-7.6	-9.8	-9.6	-9	-7.3
117	Oleanolic acid	10494	-9.2	-9	-8.8	-7.8	-8.2
118	2-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-1,4,5-trihydroxy-9H-xanthen-9-one	364825	-7.4	-9.4	-9.7	-9.6	-7.2
119	Cyanin	441688	-8.9	-9.4	-7.3	-9.5	-8
120	Astilbin	119258	-8.6	-9.3	-7.6	-9.7	-7.9
121	Peonin	44256843	-9	-9.5	-7.5	-9.5	-7.6
122	naringenina	932	-7.2	-10.3	-9	-9.3	-7.4
123	1,2,6-Trihydroxy-5-methoxy-7-(3-methyl-2-butenyl)xanthone	10042990	-7.6	-9.6	-9.8	-9.1	-7
124	Quercetin	5280343	-7.6	-10.5	-9.3	-9	-6.8
125	Quercetagetin 7-glucoside	44259796	-8.1	-8.7	-8.6	-10	-7.6
126	Normuciferine	41169	-7.3	-9	-10.1	-9.5	-7.1
127	Quercetagetin	5281680	-7.6	-10.2	-9.2	-8.9	-7.1
128	Quercetin 3-O-neohesperidoside	5748416	-8.9	-8.7	-7.6	-9.5	-8
129	Ursolic acid	64945	-9.2	-8.6	-8.9	-7.6	-8.2
130	Apigenin	5280443	-7.5	-9.3	-9.4	-9.2	-7.4
131	3-(2,4-Dichlorophenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione	176158	-8.6	-8.6	-8.1	-9	-8.2

132	Guavin D	73814547	-9.4	-9.8	-7.5	-7.7	-8.1
133	22-hydroxyhopane	164874	-9.2	-8.6	-9.8	-6.9	-7.8
134	Cyanidin 3,5,3'-triglucoside	44256717	-9.4	-8.9	-7.1	-9.5	-7.6
135	Simalikilactone D	441808	-8.7	-8.7	-9.4	-7.9	-7.6
136	Aromadendrin	122850	-7.3	-9.5	-9.1	-9.2	-7.4
137	Orientin	5281675	-7.9	-9.1	-7.5	-10.4	-7.6
138	Leridal	42607880	-7.2	-9.5	-9.6	-9.2	-7
139	Ageconyflavone A	10089586	-7.3	-9.5	-9.7	-9.2	-6.8
140	Hopanol	179507	-8.9	-8.3	-9.3	-7.7	-7.9
141	2,3-dihydroxy-4-methoxy-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran	10062529	-7.6	-8.8	-9.1	-9.4	-7.4
142	23,24-dihydrocurbitacin D	180535	-8.9	-8.3	-8.8	-7.6	-8.4
143	23,24-dihydrocurbitacin F	72421	-9.1	-8.8	-8.6	-7.1	-8.4
144	Stigmast-4-ene-3-6-dione	11743229	-8.2	-7.4	-10.6	-8.4	-7.4
145	Stigmast-4-en-3-one	5484202	-8.2	-8.1	-9.7	-8.7	-7.4
146	N-(3-((4As,7aS)-2-amino-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-d][1,3]thiazin-7a-yl)-4-fluorophenyl)-5-fluoropicolinamide	49837968	-8	-8.2	-9	-9.1	-7.8
147	Swertiajaponin 2''-O-rhamnoside	44258371	-8.5	-8.2	-8.5	-8.8	-8
148	Taxifolin	439533	-7.6	-10.1	-9.1	-8.7	-6.8
149	Quercetin-3-sulfate	5280362	-7.5	-10.8	-8.1	-8.5	-7.4
150	Quercitrin	5280459	-8.6	-8.4	-7.6	-9.5	-7.9
151	Garbanzol	442410	-7.1	-9.4	-9.2	-9.3	-7.2
152	Oxycoccicyanin	44256838	-8.5	-9.1	-6.9	-9.8	-7.8
153	Lup-20(29)-en-28-ol	605587	-8.7	-8.9	-8.9	-7.7	-7.7
154	Rosmarinic acid	5281792	-7.6	-10.5	-9.1	-8.5	-6.5
155	Velutin	5464381	-7.3	-9.3	-9.4	-9.2	-6.9
156	Psidinin C	131752695	-9.1	-9.2	-8.2	-6.5	-8.7
157	Thalictricavine	12443379	-7.6	-9	-9.2	-9.1	-7.1
158	8-Hydroxyquercetagetin	44260065	-7.5	-9.2	-9.4	-8.8	-7.1
159	5,6,7,3'-Tetramethoxy-4',5'-methylenedioxyflavone	184922	-7.2	-9.6	-9.4	-9.2	-6.7
160	Curcubitacin D	5281318	-9.3	-8.3	-8	-7.1	-8.9
161	Vitexin	5280441	-8.5	-8.2	-7.3	-10.4	-7.5
162	Isopteropodine	9885603	-8.8	-8.2	-7.3	-9.5	-8
163	Swertisin 2''-O-rhamnoside	44258329	-8.5	-8.6	-8.3	-8.6	-7.8
164	Preladenant	10117987	-7.6	-8.9	-9.2	-8.1	-8
165	Ludovicin C	147182	-7.1	-9.8	-9.2	-9	-6.9
166	Leridol	10495449	-6.9	-9.2	-9.8	-9.1	-6.9
167	Asiatic acid	119034	-9.5	-8.6	-8.8	-6.9	-7.7
168	Guavanoic acid	101211343	-9.6	-8.7	-8.2	-7	-8

169	Callistephin	44256621	-7.8	-9.3	-6.9	-9.7	-8.1
170	Cianidanol	9064	-7.3	-9.8	-9.1	-8.5	-7.1
171	Myricitrin	5281673	-8.6	-8.2	-7.7	-9.5	-7.6
172	Quercetin 3-O-alpha-D-arabinopyranoside	44259270	-8.3	-9	-7.3	-9.6	-7.5
173	Kigelinone	442752	-7.2	-9.5	-9.2	-9.1	-6.8
174	Ludalbin	12311443	-7.1	-9.9	-7.9	-9.1	-7.8
175	7,8-Dihydroxy-6,4'-dimethoxyflavanone	42607838	-7.4	-9	-9.4	-8.9	-7
176	Tagetiin	11968966	-8.6	-8.6	-7.8	-9.3	-7.3
177	myricetin	5281672	-7.7	-9	-9.3	-9.1	-6.6
178	Stigmasta-5-ene-3beta,7alpha,22alpha-triol	11004815	-8	-8.1	-10	-8.3	-7.1
179	Quassin	65571	-7.7	-8.6	-8	-9.4	-7.9
180	Chlorogenic acid	1794427	-7.6	-10.1	-8.7	-8.2	-7.1
181	4-(2-((7-Amino-2-(furan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-5-yl)amino)ethyl)phenol	176407	-8.2	-8.9	-8.6	-8.4	-7.4
182	Lutein	5281243	-8.3	-9.2	-9.7	-7.2	-7
183	Luteoforol	114505	-7.6	-9.3	-9	-8.7	-6.9
184	Eupatilin	5273755	-6.9	-9.2	-9.2	-9.2	-7
185	Isoludalbin	101650348	-7.2	-10.6	-7.9	-8.7	-7.2
186	Epigallocatechin	72277	-7.3	-9.8	-8.9	-8.6	-6.9
187	Isorhamnetin-3-O-glucoside	5318645	-8.9	-8.4	-7.5	-9.3	-7.2
188	Arjunolic acid	73641	-8.8	-8.8	-8.2	-7.3	-8
189	beta-Carotene	5280489	-8	-9.5	-9.7	-7.1	-6.9
190	Parishin C	10676408	-8.4	-9.1	-7.9	-8.6	-7.2
191	Quercetagenin 6,7,3',4'-tetramethyl ether	5316832	-7.3	-9.3	-8.7	-9.1	-6.9
192	Verubecestat	51352361	-8.5	-8	-8.2	-8.6	-7.7
193	Trans-Tephrostachin	21721890	-7.7	-9.5	-7	-9.8	-7.3
194	Calomelanolactone	15599928	-7.1	-9.1	-9.8	-8.5	-6.7
195	betullinic acid	64971	-9.2	-8.5	-8	-7.4	-7.8
196	Neoquassin	72964	-8	-7.7	-8.4	-9.1	-7.7
197	βSitosterol	222284	-8.1	-7.4	-9.8	-8.4	-7.1
198	Luteic acid	5319108	-7.2	-9.6	-8.4	-8.9	-7
199	Centaureidin	5315773	-7	-9.1	-9.3	-8.8	-6.8
200	(-)- Epicatechin	72276	-7.3	-9.1	-8.9	-8.6	-7
201	Gibberellin A1	5280379	-7.7	-7.5	-8.5	-9.5	-7.5
202	Ursodeoxycholic acid	31401	-8.2	-8	-9	-7.8	-7.6
203	8-Hydroxypinoresinol	3010930	-7.2	-9.3	-8.9	-8.9	-6.6
204	Isoquercitrin	5280804	-8.9	-8.3	-7.4	-8.4	-7.5

205	Linderoflavone B	97151	-7.2	-8.9	-9.2	-8.8	-6.6
206	3-Hydroxysintaxanthin	131751826	-8.1	-7	-9.5	-9.6	-6.3
207	Astragalin	5282102	-8.4	-8.3	-7.4	-9.1	-7.3
208	Leucocyanidin	71629	-7.4	-9.2	-8.8	-8.3	-6.9
209	5-O-Methylleridol	42607881	-6.8	-8.9	-9.4	-8.7	-6.7
210	Apiferol	185795	-7.4	-8.7	-8.6	-8.6	-7.1
211	Curcumin	969516	-7.5	-9.2	-8.6	-8.8	-6.3
212	Avicularin	5490064	-8.2	-8.4	-7	-9	-7.5
213	Kaempferol 7,4'-dimethyl ether	44259575	-7	-9.3	-8.6	-8.3	-6.7
214	beta-Cryptoxanthin	5281235	-7.6	-9.4	-9.4	-6.2	-7.1
215	Ageconyflavone B	11574015	-6.9	-9.6	-8.7	-8.3	-6.4
216	Cadalene	10225	-6.9	-8.4	-10	-8.7	-5.8
217	Neoxanthin	5281247	-8.7	-7.6	-8.6	-7.3	-7.2
218	Leridal chalcone	15298277	-6.7	-8.9	-8.7	-8.5	-6.9
219	Ludovicin B	168723	-7.3	-8.3	-8.7	-8.6	-6.7
220	(S)-4-(2,4-Difluoro-5-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-4-methyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-amine	44251605	-7.6	-9.3	-8.2	-7.6	-6.9
221	Sinensetin	145659	-7	-9.2	-8.7	-8.4	-6.3
222	Zeaxanthin	5280899	-7.7	-9.3	-9.1	-6.6	-6.7
223	Torvanol A	5321987	-8.4	-6.9	-8.2	-8.7	-7
224	Ludovicin A	168722	-7.2	-8.1	-8.8	-8.4	-6.8
225	Valtrate	442436	-7	-9	-8.4	-8.4	-6.6
226	Huperzine A	854026	-7	-10.6	-6.9	-7.6	-7.3
227	Istradefylline	5311037	-6.4	-9.1	-8.7	-8.5	-6.6
228	Rumberine	102094751	-8.3	-8.2	-7	-7.5	-7.9
229	Monocrotaline	9415	-7.6	-7.8	-7.3	-8.5	-7.7
230	Stansioside	157557	-7.3	-9.1	-7.3	-8	-7.3
231	Neosakuranetin	11022479	-7.4	-8.7	-8.5	-7.9	-6.2
232	Prinsepiol	3010931	-7.4	-7.3	-8.5	-8.8	-6.4
233	$\alpha$ -cadinol	6431302	-6.5	-8.5	-8.9	-8	-6.4
234	Eupalestin	331149	-7.2	-7.4	-8.4	-8.9	-6.3
235	cis-Calamenene	6429077	-6.5	-8.6	-9.5	-7.9	-5.8
236	Zeinoxanthin	5281234	-8.1	-7.1	-9.5	-6.6	-6.6
237	Nobiletin	72344	-6.9	-8.5	-8.2	-8.4	-6.2
238	Wigandol	102090447	-7.3	-8.3	-8	-7.9	-6.6
239	Caryoptoside	15726439	-7	-8.6	-7.8	-8.2	-6.5
240	Gymnogrammene	6438580	-7.1	-8.5	-8.2	-8.3	-6
241	Plantarenaloside	155882	-7.6	-8.1	-7.2	-8.4	-6.7
242	Alpha cubebene	86609	-6.5	-8.5	-9	-8.2	-5.9
243	Ebselen	3194	-6.2	-8.6	-8.4	-8.4	-6.5

244	Calomelanone	3084606	-6.7	-8.7	-8.6	-7.8	-6.2
245	(R)-Pterosin B	5320780	-6.6	-8	-8.7	-8.1	-6.5
246	Sorbifolivaltrate B	24763410	-7.4	-7.3	-7.5	-8.7	-6.9
247	Flavidulol A	131752565	-7.3	-7.8	-8.4	-7.8	-6.5
248	Diapocynin	9927489	-6.5	-7.4	-8.7	-8.3	-6.9
249	gamma-Carotene	5280791	-7.3	-8.7	-9.2	-5.9	-6.6
250	Euphorbin E	6451097	-7.8	-8.5	-7	-7.5	-6.9
251	Glaucine	16754	-6.6	-7.6	-7.4	-9	-7.1
252	Galanthamine	9651	-7.4	-7.5	-7.5	-8.3	-6.9
253	5,6,8,3',4',5'-Hexamethoxyflavone	44257604	-6.7	-7.8	-8.5	-8.4	-6.3
254	δ-cadinene	6432404	-6.6	-8.2	-9.1	-7.9	-5.9
255	Asebogenin	442255	-6.5	-8.4	-8.5	-7.7	-6.5
256	Mussaenoside	182423	-7.4	-8.6	-7.2	-8.1	-6.3
257	Sorbifolivaltrate A	24763333	-6.8	-7.7	-8.1	-9	-6
258	8-Methoxy-2-methyl-2-(4-methyl-3-pentenyl)-2H-1-benzopyran-6-ol	9993496	-7	-8.6	-8.2	-7.6	-6.1
259	4'-Hydroxy-5,6,7,3',5'-pentamethoxyflavone --> Ageconyflavone C	44258535	-6.7	-7.6	-8.5	-8.2	-6.4
260	Bis-ferulamidobutane	5321825	-6.8	-8.4	-8.2	-8.2	-5.9
261	Prunasin	119033	-6.9	-9	-7.6	-7.7	-6.3
262	Acido 3-geranil-4-metoxibenzoico	10517475	-7.4	-8.4	-8.2	-7.5	-5.9
263	B-sitostenone	60123241	-8.7	-7.8	-7.4	-6.2	-7
264	N-ETHYL-5'-CARBOXAMIDO ADENOSINE	6604901	-6.9	-7.9	-8.1	-7.9	-6.5
265	Sorbifolivaltrate C	24763411	-8	-7.9	-6.2	-8.9	-6.3
266	Geniposide	107848	-7	-8.2	-6.8	-8.4	-6.9
267	Theveside	25085768	-6.9	-8.6	-7.3	-7.8	-6.5
268	5,6,7,3',4',5'-Hexamethoxyflavone	185670	-6.7	-7.5	-8.5	-7.9	-6.3
269	Spathulenol	92231	-7	-8	-8	-7.7	-6.2
270	Acevaltrato	65717	-7.1	-8	-7.2	-8.1	-6.5
271	Isovaltrate	92275	-6.8	-9	-6.8	-8.3	-6.1
272	Sorbifolivaltrate D	24763334	-7.1	-8.3	-6.9	-8.4	-6.2
273	5,6,7,8,3',4',5'-Heptamethoxyflavone	72815	-6.5	-8.5	-7.9	-8	-6
274	beta-Zeacarotene	5280790	-6.8	-8.4	-8.2	-6.6	-6.7
275	Ipolamiide	442425	-6.9	-7	-7.5	-8	-7.2
276	Quassamarin	9871858	-7.9	-7.4	-7.5	-6.1	-7.5
277	Germacrene D	5317570	-6.6	-8	-8.6	-7.7	-5.8
278	Cadinol	6428423	-6.4	-8.3	-8.6	-7.1	-6.1
279	Turgorin	442990	-7.5	-8	-6.4	-7.7	-6.8
280	6-Acetamidocoumarin	13262	-6.3	-8.2	-8.4	-7.6	-6

281	Didrovaltrato	65689	-7.6	-7.3	-6.9	-7.7	-6.8
282	Shanzhiside methyl ester	13892722	-7.4	-8.9	-6.1	-7.6	-6.5
283	Ionol	31404	-6.2	-7.9	-9.1	-7.6	-5.3
284	beta-Selinene	442393	-6.4	-7.9	-7.9	-7.8	-6
285	$\tau$ -muurolol	3084331	-6.1	-7.9	-8.7	-7.6	-5.7
286	(Z)-caryophyllene	6429301	-6.8	-7.9	-7.8	-7.2	-6.2
287	Diphenyleneiodonium	3101	-5.8	-7.9	-8.4	-8.1	-5.8
288	Mimopudine	100927206	-7	-7.9	-7.5	-6.7	-6.7
289	Geroquinol	5281857	-6.2	-8.1	-8.1	-7.5	-5.9
290	Bicyclogermacrene	13894537	-6.6	-8.1	-7.2	-7.5	-6.3
291	8-Hydroxy-5,6,7,3',4',5'- hexamethoxyflavone	15224755	-6.7	-6.7	-8	-7.8	-6.2
292	Liriodendrin	73636	-7.5	-7.1	-7	-6.9	-6.8
293	Caryophyllene oxide	1742210	-6.4	-7.9	-7.1	-7.6	-6.5
294	$\beta$ -Bisabolene	10104370	-6.3	-7.6	-8.1	-7.9	-5.5
295	Lycopene	446925	-6.6	-8.2	-8.2	-6.3	-6
296	Phytofluene	6436722	-6.2	-8.5	-8.3	-7.2	-5.2
297	Valeronona	171455	-6.5	-7.2	-7.9	-7.1	-6.4
298	Rubixanthin	5281252	-7	-7.1	-7.7	-6	-7
299	(1S,4S)-Tetraphyllin B	115164	-6.7	-8	-6.3	-7.4	-6.6
300	Valerenic acid	6440940	-6.4	-8.5	-6.8	-7.2	-6.1
301	Acido hidroxivalerénico	6537505	-6.3	-8.7	-7	-7.1	-5.9
302	$\alpha$ -Humulene	5281520	-6.6	-7.8	-7	-7.1	-6.3
303	B-Caryophyllene	5281515	-6.7	-7.1	-7.4	-7.3	-6.2
304	6-(1-ethoxyethyl)-7-methoxy-2,2- dimethylchromene	14427468	-6.3	-7.4	-8.2	-7	-5.8
305	Squalene	638072	-5.8	-8.4	-8.3	-7.4	-5
306	B-bisabolol	1549992	-6.1	-7.7	-8.2	-7	-5.7
307	Volkenin	181811	-6.3	-8.3	-6.9	-7.1	-6.1
308	Hinesol	10878761	-6.7	-7.9	-6.8	-6.8	-6.4
309	4-methoxy-3-(3-methyl-2-butenyl)- benzoic acid	641746	-6.1	-7.9	-7.8	-7.4	-5.5
310	5-Methylcoumarin	39172	-5.9	-7.8	-7.9	-7.5	-5.5
311	6-(1-methoxyethyl)-7-methoxy-2,2- dimethylchromene	14427467	-6	-7.7	-8.1	-7	-5.7
312	(S)-Tetraphyllin A	15596187	-6.2	-8	-6.8	-7.2	-6.3
313	Arbutin	440936	-6.7	-8.1	-6.7	-6.7	-6.1
314	Elemol	92138	-6.1	-7.1	-7.7	-7	-6.3
315	(1R,4S)-Taraktophyllin	184167	-6.1	-8.3	-6.8	-6.6	-6.3
316	Scoparone	8417	-5.9	-7.5	-7.5	-7.1	-5.6
317	Precocene I	28619	-5.7	-7.5	-7.5	-7.3	-5.6
318	Phytoene	5280784	-5.7	-8	-8	-6.7	-5.2



319	Ageratochromene (precocene II)	12565	-5.8	-7.7	-7.5	-6.7	-5.7
320	(Z)-Carotene	5280788	-6.8	-8	-7.6	-5.7	-5.2
321	Dimethylfraxetin	3083928	-5.7	-7.7	-7.5	-6.8	-5.6
322	Germacrane D	543807	-6.7	-6.3	-7.2	-7.1	-5.8
323	Valerenal	6440942	-6	-8.2	-6.3	-6.7	-5.8
324	7-Methoxycoumarin	10748	-5.6	-7.4	-7.3	-7	-5.5
325	2-(2'-methylethyl)-5,6-dimethoxybenzofuran	129847936	-6.2	-6.9	-7	-7.1	-5.3
326	Umbelliferone	5281426	-5.8	-7.2	-7.2	-6.8	-5.4
327	Tecomine	442553	-5.7	-7.2	-7.1	-6.9	-5.5
328	Dihydro-Beta-Ionone	519382	-5.5	-7	-7.8	-6.9	-5
329	Caffeic acid	689043	-5.9	-7	-7.1	-6.6	-5.3
330	Betalamic acid	5281176	-5.8	-7.2	-7.2	-6.6	-5.1
331	Subaphyllin	5281796	-5.3	-7.3	-7.1	-7	-5.2
332	alpha-Terthienyl	65067	-5.5	-6.8	-7.1	-7.1	-5.3
333	Rivastigmine	77991	-6	-5.9	-7.7	-6.5	-5.4
334	(-)-Jasmonic acid	5281166	-5.7	-6.9	-7.3	-6.6	-5.1
335	Ferulic acid	445858	-5.6	-7.1	-7	-6.7	-5.2
336	Boschniakine	442507	-5.5	-6.8	-7.1	-6.7	-5.3
337	Persin	5283266	-5.8	-7.5	-7	-6.1	-5
338	trans-Nerolidol	5284507	-5.1	-6.9	-7.2	-7	-5.2
339	S-Benzyl-L-cysteine sulfoxide	16075057	-5.5	-7.5	-7	-6.1	-5.2
340	Dihydro-Beta-Ionol	579336	-5.5	-7.1	-6.9	-6.6	-5.1
341	Carvacrol	10364	-5.6	-6.6	-7	-6.7	-5.2
342	Isoferulic acid	736186	-5.7	-6.8	-7	-6.6	-5
343	Sinapic acid	637775	-5.4	-7	-7	-6.5	-5.2
344	5-(3-Buten-1-ynyl)-2,2'-bithiophene	70813	-5.3	-6.7	-6.8	-6.8	-5.3
345	Gelsemiol	10375526	-5.7	-7	-6.4	-6.1	-5.6
346	2-isopropoxyphenyl ester	6425593	-5.5	-5.8	-7.2	-6.8	-5.4
347	4-Hydroxycinnamic acid	637542	-5.8	-7	-6.9	-6.2	-4.9
348	Terpinolene	11463	-5.3	-6.7	-7.3	-6.3	-5.1
349	Phytane	12523	-5.5	-6.7	-7	-6.7	-4.8
350	Methylisoeugenol	637776	-5.7	-6.7	-6.6	-6.6	-5
351	(1S,4R)-(+)-Isodihydrocarvone	443167	-5.5	-6.4	-7.1	-6.3	-5.1
352	Bornyl acetate	6448	-5.5	-7	-6.5	-5.9	-5.5
353	trans-Cinnamic acid	444539	-5.8	-6.7	-6.7	-6.3	-4.9
354	1,2,3-Propanetriol,1-(3,4-dimethoxyphenyl)	11042473	-5.6	-6.7	-6.3	-6.4	-5.2
355	4-methoxycinnamic acid	699414	-5.5	-6.4	-6.9	-6.3	-5
356	Limonene	22311	-5.3	-6.2	-6.9	-6.6	-4.8
357	Homovanillic acid	1738	-5.5	-6.5	-6.3	-5.9	-5.4

358	3-(4-Hydroxyphenyl)propionic acid	10394	-5.2	-6.6	-6.7	-6.2	-4.9
359	Gallic acid	370	-5.7	-6.5	-5.9	-6.3	-5.1
360	Methyleugenol	7127	-5.3	-6.5	-6.4	-6.4	-4.9
361	Terpine-4-ol	11230	-5.3	-6.1	-6.6	-6.2	-5.2
362	Phthalic acid	1017	-5.1	-7.1	-6.5	-5.7	-5
363	Acetovanillone	2214	-5.5	-6.2	-6.3	-6.1	-5.1
364	(E)-Anethole	637563	-5.8	-6	-6.5	-6.3	-4.6
365	Eugenol	3314	-5.3	-6.2	-6.6	-6.1	-5
366	4,5-seco-DOPA	14803858	-5.2	-7.1	-6.2	-5.6	-5.1
367	5-Hydroxyanthranilic acid	164592	-5.3	-6.9	-5.8	-5.5	-5.6
368	Methyl gallate	7428	-5.6	-6.5	-6	-5.7	-5.1
369	(+)-Piperitone	61362	-5.2	-6.2	-6.5	-5.5	-5.2
370	Cinnamaldehyde	637511	-5.6	-6.3	-6.4	-5.8	-4.5
371	Sabinene	18818	-5.3	-5.8	-6.7	-6	-4.7
372	Estragole	8815	-5.1	-6.1	-6.5	-6.1	-4.7
373	Vanillic acid	8468	-5.3	-6.2	-5.9	-5.8	-5.1
374	Methyl-4-O-methylgallate	5319726	-5.2	-6.3	-6	-5.7	-5.1
375	Borneol	64685	-5.1	-6.6	-5.8	-5.5	-5.3
376	(+/-)-Camphor	2537	-5.3	-6.7	-5.8	-5.4	-5
377	2-Methoxy-4-vinylphenol	332	-5.1	-6.1	-6.1	-5.8	-4.9
378	Chrysanthemol	110685	-4.8	-6.1	-6.4	-5.9	-4.8
379	4-Allylphenol	68148	-5	-6.3	-6.4	-5.8	-4.5
380	Tagetenone E	6428431	-5.1	-6.1	-6.4	-5.6	-4.7
381	B-pinene	14896	-5.3	-6.2	-6.1	-5.3	-4.9
382	a-pinene	6654	-5.2	-6.3	-6.1	-5.3	-4.9
383	3-Hydroxybenzoic acid	7420	-5.4	-6.4	-5.8	-5.4	-4.8
384	Ocimene	5281553	-4.7	-6.1	-6.4	-6	-4.5
385	Artemisia alcohol:(-)-Artemisia alcohol	524254	-4.8	-5.5	-6.6	-5.7	-4.9
386	L-Mimosine	3862	-5.1	-5.9	-5.6	-5.8	-5.1
387	Eucaliptol	2758	-5.1	-6.5	-5.7	-5.4	-4.8
388	Tagetenone Z	6428432	-4.7	-5.9	-6.3	-5.9	-4.5
389	D- pinitol	164619	-5.1	-6.4	-5	-5.6	-5
390	Tagetone E	5368938	-4.8	-5.7	-5.9	-5.8	-4.6
391	Chlorocresol	1732	-4.9	-6	-5.9	-5.5	-4.5
392	Tagetone Z	5368956	-4.4	-5.7	-6.1	-5.7	-4.6
393	Myrcene	31253	-4.6	-5.6	-5.8	-5.7	-4.3
394	Palmitone	94741	-5	-5.8	-6.1	-4.9	-4.1
395	Linalool	6549	-4.4	-5.7	-5.7	-5.2	-4.6
396	Dihydrotagetone	102706	-4.3	-5.6	-5.9	-5.4	-4.3
397	Lavander lactone	102550	-4.5	-5.6	-5.5	-5	-4.5

398	Catechol	289	-4.6	-5.6	-5.1	-4.7	-4.2
399	Toluenethiol	80407	-4.3	-5.1	-5.5	-5.1	-4
400	Perseitol	441436	-4.5	-5.1	-4.9	-5	-4.4
401	Xylitol /Ribitol	6912	-4.3	-4.8	-4	-4.7	-4
402	Vinyl crotonate	5365800	-4.1	-4.7	-4.7	-4.2	-3.9
403	Triethylether glycerol	548321	-3.9	-4.8	-4.4	-4.1	-4
404	D-Arabitol	94154	-4.2	-4.8	-3.9	-4.2	-4
405	Isovaleric acid	10430	-4	-4.5	-4.5	-4	-3.6
406	Betaine	247	-3.3	-4.1	-3.7	-3.6	-3.3

#### Anexo 4 Interacciones de los candidatos finales para cada biomarcador

Ligando	Pubchem ID	b-Secretase	AChE	A2A	GSK3	NOX	
Residuos clave	NA	<b>Asp32,</b> <b>Tyr71Phe108,</b> <b>Gly230,</b> <b>Ser35, Ile118,</b> <b>Trp115</b>	<b>His447,</b> <b>Phe295, Glu202</b>	<b>Trp86,</b>	<b>Met270,</b> <b>Ile66,</b> <b>Glu169,</b> <b>Ser67,</b> <b>Lys153,</b>	Val135, Asp133, Leu188, Asp200, Thr138, Cys199, Val110, Gln185, Ala83	Ser208, Asp261, Pro212, Pro16, Leu260, Leu210, Leu259
Solasodina	442985	<b>Tyr71,</b> <b>Trp115,</b> <b>Phe108,</b> Lys107, Ile110, Gln73, Tyr198, Thr329, Lys224, Gly34, Thr72	Gln413, Pro235, Gln369, Glu243, Val239, Glu313, Asn533, His409	Pro537, Pro290, Arg247, Thr238, Gly240, Asn233, Trp532,	Ala63, His278, Val84, Phe168, Ile274, Leu267, Tyr271, <b>Ser67,</b> <b>Ile66,</b> Tyr9, Thr88, Leu249, Clu169, Lei167, Leu167, <b>Met270,</b> <b>Lys153</b>	Asp133, Pro136, Cys107, Lys197, Val195, Asp190, Leu81, Tyr134, Gly80, ARg113, Arg111 Ile234	Lys282, Pro8, Lys235, Ser191, Glu190, Tyr231, Trp264, Leu280, Gln281, Met278,

Liriodenina	10144	<b>Tyr71Phe108</b> , Lys107, Gln73, Thr72, <b>Ser35, Asp32</b> , <b>Ile118</b> , <b>Trp115</b> , Lys107	Trp286, Val294, Asp74, Tyr337, Phe338, Ser293	Tyr341, Tyr72, Tyr124, Phe297, <b>Phe295</b> ,	Phe168, Ile274, Leu249, Asn253, Leu85, Ala63, <b>Ile66</b> , <b>Glu169</b> , <b>Met270</b> , Val84, Met177, His250, Trp246, Thr88	Val70, Cys199, Val110, Ala83, Leu132, Leu188, Tyr134, Val135, Ile62, Asp133, Asp200, Gly63, Thr138, Lys85	Phe195, Lys6, Arg202, Trp204, Glu174, Lus201, Gly203, Ser173, Gln7
Ilelatifol D	102572108	<b>Tyr71Arg235</b> , Thr329, <b>Asp32</b> , <b>Phe108</b> , <b>Ile118</b> , <b>Trp115</b> , Leu30, Ile110, Lys107, <b>Gly230</b> , Gln73, Asp228, Thr231, Lys224, Tyr198.	Trp532, Glu313, Thr128, Glu243, Gln369, Arg296, Leu540, Leu536, Pro537	Asn533, Pro235, Val239, Arg247, Pro368, Val370, His405,	Leu267, Tyr271, <b>Ser67</b> , Ile274, Ile3, Leu167, <b>Glu169</b> , <b>Lys153</b> , Lys150, Phe168, Asp170, His264	Leu81, Lys197, Glu80, Tyr134, Cys107, Arg111, Val135, Asp133, Arg113, Val82	Tyr279, Pro12, Trp263, Pro14, Arg15, Phe209, Pro17, Pro16, Ala18, Glu241, Glu244, Val240, Tyr237
Clorogenina	12303065	Gln73, <b>Tyr71Thr72</b> , <b>Ser35</b> , Lys224, Thr329, Gly34, Tyr198, <b>Gly230</b> , <b>Ile118</b> , <b>Trp115</b> , <b>Phe108</b> , Ile110	His287, Tyr124, Tyr341, <b>Phe295</b> , Tyr337, Tyr72	Trp286, Asp74, Val294, Phe297, Phe338,	Leu167, Phe168, Ala63, Ile274, Asn253, <b>Met270</b> , <b>Glu169</b> , <b>Lys153</b> , Leu267, Tyr271, <b>Ser67</b> , <b>Ile66</b> , Tyr99, Val84, His278,	Asp133, Ile62, Val70, Leu132, Val110, Cys199, Lys85, Met101, Glu97, Pro136, Tyr134, Val135, Leu188, Ala83, Leu130,	Glu190, Tyr231, Trp264, Gln281, Met278, Ile234, Lys235, Ser10, Gln7, Pro8, Ser191, Ser189

					Ser277, Thr88, Leu249	Phe201, Asp200, Gly63, Thr138, Gly137, Arg141.
5'- Prenilhomoeiodictiol	442457	<b>Tyr71</b> Val69, Arg128, Tyr198, Gln73, <b>Phe108</b> , Asn37, Gly34, Ile126, Asp228, <b>Asp32</b> , <b>Gly230</b> , <b>Ile118</b> , Leu30, <b>Trp115</b> , Lys107, Gly74	Tyr341, Tyr124, Phe297, <b>Phe295</b> , Val294, Tyr72, Asp74, Thr83, Trp8, Gly121, Ser203	Trp286, <b>His447</b> , Phe338, Arg296, Ser293, Tyr337, Asn87, Ser125, Gly122, Ser203	<b>Glu169</b> , Phe168, Ile274, Leu167, Leu267, Ala81, Asn253, Val84, <b>Ile66</b> , <b>Met270</b> , <b>Lys153</b> , Ile3, Tyr271, Gly5, <b>Ser67</b> , Ala63, His278, Leu249	Tyr140, Pro12, Ala83, Tyr279, Cys199, Trp263, Leu188, Pro276, Val70, Tyr237, Val135, Arg15, Asp133, Pro14, Tyr134, Asn11, Ile62, Thr170, Asp200, Pro17, Gln185, Pro16, Lys85, Phe109, Leu132, Glu241, Val110, Glu244, Asp133, Pro136, Glu137, Arg141, Thr138, Gln185
Adiantulupanona	10787860	<b>Tyr71</b> Gln73, Leu30, <b>Ile118</b> , Ile110, Lys107, <b>Phe108</b> , Gly74, Thr72, Tyr198, Gly34, <b>Ser35</b> , Thr231, <b>Gly230</b>	Pro235, Gly240, Arg247, Gln369, Arg296, Leu540, Leu536, Pro537	Val239, Thr238, Glu243, Pro368, Val370, His405, Trp532,	Met177, Asn253, Leu249, <b>Glu169</b> , <b>Met270</b> , Ile3, Leu267, Leu167, <b>Lys153</b> , Tyr271, <b>Ser67</b> , Phe168, Ile274, His278, Ala63, <b>Ile66</b> , Tyr9	Pro136, Asp261, Leu260, Pro191, Asp192, Leu259, Asp190, Pro22, Tyr134, Glu220, Val135, Thr219, Leu81, Pro212, Glu80, Ala207, Arg113, Ser208, Leu210, Pro16, Arg21, Tyr274

Taraxerona	92785	<b>Tyr71</b> , Gln73, Ile110, <b>Gly230</b> , <b>Trp115</b> , <b>Phe108</b> , Leu30, <b>Ile118</b> , <b>Asp32</b> , <b>Ser35</b> , Gly34, Ile126, Tyr198	Arg296, Val239, Gly240, Asn533, Trp532, His405, Val370, Pro368	Glu243, Arg247, Pro235, Pro537, Leu536, Leu540, Gln369, Tyr9,	Val8, Val12, Val275, Leu272, Trp268, Ser6, Tyr271, Tyr9, Leu267	Lys197, Arg113, Glu80, Leu81, Arg111, Pro136, Tyr134, Asp190, Val135, Asp133	Ser5, Trp264, Ser277, Met278, Ser191, Ser189, Pro8, Trp204, Gln7, Lys6, Glu190, Lys282, Tyr231, Gln281, Leu280
alfa-amirina	73170	<b>Phe108</b> , Tyr198, <b>Ile118</b> , <b>Tyr71</b> Thr329, Lys224, Ile226, Gly34, Asp228, Val332, Thr231, <b>Gly230</b> , Ile110, <b>Trp115</b> , Gln73, Lys107	Gly240, His405, Asn533, Pro235, Asn233, Pro312, Thr238, Val239	Pro537, Trp532, Gln413, Glu313, Thr311, Val303, Tyr271,	Leu267, Ile274, Leu167, His264, <b>Met270</b> , Ile3, Tyr271, <b>Ser67</b> , Asp170, <b>Glu169</b> , <b>Lys153</b> , Lys150, Phe168	Pro136, Ileu81, Tyr134, Val135, Glu80, Arg113, Lys197, Asp133, Asp190, Asp192, Pro191	Trp263, Val240, Glu244, Glu241, Ag15, Pro17, Pro16, Ala18, Phe209, Pro14, Pro12, Tyr279, Tyr237
Corosolic acid	6918774	<b>Asp32</b> , Thr329, Lys224, Tyr1198, <b>Tyr71</b> <b>Gly230</b> , <b>Ile118</b> , Leu30, <b>Phe108</b> , <b>Trp115</b> , Ile110, Lys107, Gln73, Thr231, Asp228, Arg235	Glu313, Pro368, Val239, Pro537, Asn533, Asn233, His405, Val370	Arg296, Gln369, Leu540, Gln413, Pro410, Pro235, Pro235,	Ile3, His264, Leu267, Tyr271, <b>Ser67</b> , Leu167, <b>Lys153</b> , <b>Glu169</b> , Lys150, Asp170, Phe168	Lys197, Tyr134, Leu81, Glu80, Val82, Asp133, Arg113, Val135, Arg111, Cys107,	Arg15, Pro17, Pro16, Ala18, Phe109, Pro14, Trp263, Pro12, Tyr279, Tyr237, Val240, Glu244, Glu241, Ala18

Taraxerol	92097	<b>Asp32</b> , Gln73, Lys107, Ile110, Leu30, <b>Ile118</b> , <b>Trp115</b> , <b>Phe108</b> , <b>Gly230</b> , <b>Tyr71Ser35</b> , Gly34, Ile126, Tyr198	Trp532, Pro235, Gly240, Val303, Glu313, Asn233,Gln413, Pro410, Asn533, Cys409, Trp532	His405, Val239, Thr311, Thr328, Pro537, Asn233,Gln413, Asn533, Trp532	<b>Met270</b> , His264, Ile274, Phe168, <b>Ile66</b> , <b>Glu169</b> , Leu167, <b>Ser67</b> , Leu267, <b>Lys153</b> , Ile3	Arg111, Arg113, Asp133, Glu80, Tyr134, Leu81, Pro136, Val135, Asp190, Lys1197, Cys107	Val240, Glu244, Glu241, Tyr237, Pro12, Asn11, Trp263, Pro14, Arg15, Phe209, Pro16, Ala18, Pro17
Maniladiol	397934	Lys224, Thr329, Gln73, Arg235, Val332, Tyr198, Ile226, Gly34, Asp228, Thr231, <b>Gly230</b> , Ile110, Leu30, <b>Trp115</b> , <b>Ile118</b> , Ohe108,, Gly74, <b>Tyr71Thr72</b>	Leu540, Glu243, Pro290, Pro368, Arg296, His405, Asn233,Trp532, Pro537, Asn533, Glu313	Val239, Arg247, Gln369, Val370, Pro235, Pro410, Asn233,Trp532, Asn533, Ile274, Tyr271, Leu167, <b>Ser67</b> , Ile3, Leu267	His264, <b>Lys153</b> , Pro260, Asp170, Lys150, <b>Glu169</b> , Phe168, <b>Ile66</b> , Ile274, Tyr271, Leu167, <b>Ser67</b> , Ile3, Leu267	Leu81, Pro136, Tyr134, Val135, Glu80, Lys197, Arg113, Asp133, Asp190, Pro191, Asp192	Pro16, Ala18, Pro17, Arg15, Phe109, Pro14, Pro12, Asn11, Trp163, Tyr237, Val240, Glu244
Maslinic acid	73659	<b>Asp32</b> , Arg235, Thr329, Lys224, Tyr198, <b>Tyr71Thr72</b> , <b>Phe108</b> , <b>Ile118</b> , Leu30, <b>Trp115</b> , Lys107, <b>Gly230</b> , Ile110, Thr231,	Asn533. Trp532, Leu540, Val370, Arg296, Arg247, Val239, Pro235, Gly234, Cys409	Pro537, Leu536, His405, Gln369, Pro368, Glu243, Thr238, Asn233, Pro410, Cys409	<b>Lys153</b> , Ile3, His264, <b>Met270</b> , Leu267, Tyr271, Ile274, <b>Ser67</b> , <b>Ile66</b> , Phe168, Leu167, Asp170, <b>Glu169</b> ,	Lys197, Tyr134, Leu81, Glu80, Val82, Arg113, Asp133, Arg111, Asp105, His106, Cys107	Arg15. Phe209, Pro17, Pro16, Ala18, Glu241, Glu244, Val240, Tyr237, Pro12, Tyr279, Asn11, Pro14, Trp263

---

Gln73,  
Asp228

Lys150,  
Thr256

---





---

Br. Andrea Michelle Castillo Paz

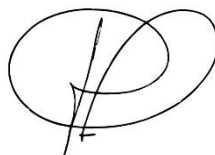
Autor



---

Dr. Rodrigo Castañeda Molina, PhD

Asesor



---

Licda. Lucía Arriaga Tórtola

Revisor



---

M.A. Lucrecia Martínez de Haase

Directora de Escuela



---

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano