

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

**Elucidación del efecto nefroprotector de principios activos de plantas de uso
tradicional en Guatemala, análisis *in silico***

INFORME DE TESIS

Presentado por:

Emily María Ortiz Lima

Estudiante de la carrera de

Químico Farmacéutico

Guatemala, 11 de octubre de 2021.

JUNTA DIRECTIVA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. 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 Ortíz	Vocal IV
Br. Paola Margarita Gaitán Valladares	Vocal V

AGRADECIMIENTOS:

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala por formarme, a mis catedráticos por orientarme, guiarme y brindarme sus conocimientos, al Bioterio Dr. Amarillis Saravia por impulsarme en el camino de la investigación, a mi familia (Papá, Mamá, Hermana y Sobrino) por su esfuerzo, su amor, por su apoyo moral y por nunca dejarme. A mis amigos y colegas por hacer este viaje más ameno.

DEDICATORIA:

A mi familia:

Edwin Antonio Ortiz Ambrocio

Lidia Margarita Lima Santillana

Cintya Lily Ortiz Lima

Juan Antonio Calderón Ortiz

Gracias por siempre apoyarme.

INDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	3
III. ANTECEDENTES	5
3.1 <i>Enfermedad renal</i>	5
3.2 <i>Aspectos anatómicos del riñón</i>	6
3.3 <i>Fisiopatología y clasificación</i>	7
3.3.1 <i>Insuficiencia renal aguda</i>	7
3.3.2 <i>Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica</i>	8
3.3.3 <i>Enfermedad renal crónica de causa no tradicional</i>	9
3.3.4 <i>Nefrotoxicidad</i>	11
3.3.5 <i>Nefrotoxicidad por aminoglucósidos</i>	11
3.3.6 <i>Diabetes</i>	13
3.4 <i>Biomarcadores de enfermedad renal</i>	13
3.4.1 <i>Biomarcadores en nefrotoxicidad por aminoglucósidos</i>	14
3.4.2 <i>Biomarcadores nefropatía diabética</i>	14
3.5 <i>Biomarcadores de nefroprotección</i>	16
3.5.1 <i>Nfr2</i>	16
3.6 <i>Estudios previos de nefropatía mesoamericana en Guatemala o Centro América</i>	17
3.6.1 <i>Histopatología de ERCnT en humanos</i>	17
3.6.2 <i>Modelos in vivo de investigación deshidratación por calor (ERCnt)</i>	18
3.6.3 <i>Marcadores en ERCnT</i>	20
3.6.4 <i>Farmacología antioxidante en biomarcadores de deshidratación</i>	21
3.7 <i>Medicina tradicional guatemalteca</i>	22
IV. JUSTIFICACION	23
V. OBJETIVOS	24
5.1 <i>Objetivo General</i>	24
5.2 <i>Objetivos Específicos</i>	24
VI. HIPÓTESIS	25
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	26
7.1 <i>Universo, población y muestra</i>	26

7.1.1	<i>Universo</i>	26
7.1.2	<i>Muestra</i>	26
7.2	<i>Materiales</i>	26
7.2.1	<i>Hardware</i>	26
7.2.2	<i>Softwares y páginas</i>	26
7.2.3	<i>Metabolitos</i>	27
7.2.3	<i>Biomarcadores</i>	28
7.2.4	<i>Controles de actividad farmacológica</i>	29
7.3	<i>Métodos</i>	30
7.4	<i>Índices</i>	31
7.5	<i>Análisis de resultados</i>	31
7.5.1	<i>Resultados docking</i>	31
VIII.	RESULTADOS	33
IX.	DISCUSIÓN	64
X.	CONCLUSIONES	71
XI.	RECOMENDACIONES	72
XII.	REFERENCIAS	73
XII	ANEXOS	83

I. RESUMEN

Se ha estimado que la enfermedad renal crónica ha incrementado su incidencia en los últimos años, convirtiéndose en una gran carga económica para muchos países. Este incremento en su incidencia está relacionado al incremento concomitante de múltiples factores etiológicos que se han asociado a una pérdida de nefronas funcionales, como diabetes, hipertensión, nefrotoxicidad, deshidratación por calor, entre otras. Sin embargo, a pesar de que entre las metas mundiales de desarrollo sostenible en la próxima década está reducir el número de muertes y enfermedades producto de procesos crónicos a partir de prevención y cobertura de salud universal, a la fecha la generación de candidatos nefroprotectores es aún limitado. Por ello, este estudio pretendió determinar potenciales nefroprotectores a partir de un tamizaje *in silico* etnofarmacológico de especies vegetales por medio de docking molecular utilizando biomarcadores relacionados a distintas causas fisiopatológicas de daño renal. Los biomarcadores evaluados fueron el receptor activado por proliferador peroxisomal alfa y gamma (PPAR- α y PPAR- γ), factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-KB), Proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (KEAP-1) y epóxido hidrolasa soluble (SEH). Las especies vegetales fueron seleccionadas en base a criterios de inclusión etnofarmacológicos como origen, uso tradicional relacionado a una afección renal, y compuestos químicos reportados para la especie vegetal. Las simulaciones de docking de los compuestos reportados se llevaron a cabo utilizando Autodock Vina y se visualizaron utilizando Discovery Studio, lo que permitió realizar un tamizaje de actividad a partir de una evaluación multi-target que clasificara los índices de energía de interacción y la interacción de aminoácidos para distintos biomarcadores de daño renal comparado con controles positivos. Los tamizajes posteriores para la selección de candidatos consistieron en filtros farmacocinéticos (absorción intestinal humana y unión a proteínas plasmáticas), toxicidad (mutagenicidad y carcinogenicidad) y punteo predictivo de índice de semejanza-a-droga. Se encontraron 69 especies con uso tradicional en Guatemala para afecciones renales, de las cuales 59 especies fueron incluidas al cumplir los criterios de inclusión y aproximadamente 500 principios activos a ser evaluados. Posterior a la realización de simulaciones y aplicación de

filtros para selección de candidatos, 36 principios activos presentaron potencial actividad en base al índice de potencial multi-target, número de violaciones de la regla a semejanza a droga, parámetros farmacocinéticos (porcentaje de unión a proteínas y absorción intestinal), potencial seguridad en perfiles toxicológicos (carcinogenicidad y mutagenicidad), comparables con controles con actividad demostrada. El análisis de los candidatos reveló que las especies *Annona cherimola*, *Byrsonima crassifolia*, *Solanum americanum*, *Verbena litoralis*, *Cnidioscolus chayamansa*, *Zea Mays*, *Salvia coccinea* y *Tagetes lucida*, son posibles candidatos para realizar futuros estudios. De estas especies, sobresalen con altos índices comparados con controles el ácido salvianólico, diosgenina, anonaina, epigallocatequina-3-*O*-galato, N-trans-feruloiltiramina, luteolina-7-glucosido, Oregonina, delta-tocotrienol, ácido rosmarínico, isoramnetina-7-*O*-glucosido. Estos resultados sugieren que el uso de parámetros etnofarmacológicos permite proponer candidatos nefroprotectores a partir de docking moleculares entre biomarcadores relevantes a patologías renales y especies tradicionalmente utilizadas para afecciones renales.

II. INTRODUCCION

El deterioro del riñón por diferentes agentes etiológicos, como pueden ser: hipertensión, diabetes, agentes nefrotóxicos, deshidratación, etc. lo cual produce una disminución en la función o en el peor de los casos un cese de las funciones de filtrado de los riñones. La incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) continúa aumentando en todo el mundo (Murphy et al., 2016) En la actualidad, la ERC es la sexta causa de muerte en el mundo, estimándose en que 850 millones de personas en el mundo padecen la enfermedad y provoca aproximadamente 2.5 millones de muertes al año, siendo múltiples causas involucradas en su desarrollo y severidad (Oreopoulos & Tzamaloukas, 2008). Se ha reportado que Guatemala tiene altas tasas de ERC y mortalidad por insuficiencia renal: en 2013, 14.7 por 100,000, de los cuales, 39 % se presentaron en individuos menores de 60 años (OPS, 2017), la gran mayoría de pacientes que presentan la ERC son trabajadores del área Agrícola (Krisher et al., 2020). Las condiciones socioeconómicas de la población guatemalteca o permiten a un solo paciente el cubrir la demanda de una terapia para ECR, debido a esto en Guatemala existen diversas unidades encargadas de diagnosticar, tratar y evitar la ECR como lo son: Unidad Nacional de Atención al Enfermo Renal Crónico (UNAERC), Fundación para el niño enfermo renal (FUNDANIER), cuyos tratamientos se basan en: Hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal con un costo estimado de 127 millones de quetzales al año (Cardona, 2011). En los últimos años diversos países han implementado en sus sistemas de salud la medicina preventiva ya que esta permite disminuir el número de pacientes en estos programas y por ende la reducción de los costos por año (Cardona, 2011). Por ello es importante buscar una terapia de prevención cuyo costo sea bajo y que la población guatemalteca tenga acceso.

Guatemala es un país megadiverso, multiétnico y multicultural que ha utilizado por milenios especies vegetales dentro de su medicina tradicional. El uso de plantas nativas prescritas como tratamientos para enfermedades renales como, cálculos, mal de orín,

etc. A partir de estos estudios basados en el uso etnofarmacológico estas plantas, puede explorarse su efectividad como tratamiento preventivo de ECR en modelos animales y ensayos clínicos. Para ello es necesario evaluar la actividad de los principios activos presentes en ellas para determinar el mejor candidato y que pueda ser utilizado como terapia de bajo costo y de fácil acceso. A nivel mundial no existe un medicamento capaz de proteger a los riñones contra el daño y la degeneración producida por diferentes etiologías, por ello es necesario explorar futuros candidatos con la capacidad de proteger al riñón de daño involucrando rutas celulares. Para ello es necesario un estudio que abarque la enfermedad renal desde las principales etiologías tomando en cuenta sus principales biomarcadores. En la actualidad métodos computacionales (*in silico*) son ampliamente utilizados para el desarrollo de nuevos fármacos a partir de componentes presentes en especies vegetales; estos métodos *in silico* incluyen, bases de datos, acoplamiento ligando-receptor (docking molecular), farmacoforos, modelos de homología aprendizaje automático, etc. Un estudio preliminar *in silico* mediante docking molecular y bases de datos para identificar, predecir y evaluar el perfil farmacocinético y toxicológico brindará la oportunidad para comenzar tamizajes farmacológicos y delimitar candidatos con origen tradicional de la medicina guatemalteca que puedan tener futuro en el desarrollo de nuevos fármacos con actividad nefroprotectora.

III. ANTECEDENTES

3.1 Enfermedad renal

Se define como enfermedad renal, a la pérdida progresiva o total de las funciones de filtrado, metabolismo y excreción del riñón, la etiología de la enfermedad es multifactorial, quiere decir que no existe un solo agente etiológico para que esta se desarrolle y progrese, los principales factores etiológicos son: Enfermedades (Diabetes, hipertensión, cáncer de riñón, litiasis renal, enfermedades cardiovasculares, obesidad, infecciones, etc.), sustancias químicas (antibióticos, citotóxicos, metales pesados, etc.), factores genéticos, deshidratación, etc.(Kellum et al., 2012)

La enfermedad renal comienza con un aumento asintomático en la creatinina sérica con proteinuria variable, pero generalmente de grado bajo o ausente. En ocasiones, se presenta en forma de fatiga, fiebre y síntomas agudos. Por definición, la presión arterial y las pruebas de laboratorio para la diabetes son normales (Bao et al., 2018). En ocasiones, cuando los individuos han progresado a la fase sintomática, el ultrasonido ha demostrado áreas de hiperglucemia y, en etapas posteriores, riñones pequeños. Las biopsias renales demuestran un proceso tubulointerstitial con atrofia tubular, inflamación, fibrosis y grados variables de glomeruloesclerosis y arrugamiento de la membrana basal glomerular por un proceso isquémico.

Los principales criterios de diagnóstico son bien así los biomarcadores (que son sustancias que se encuentran presentes o en una mayor cantidad de lo normal en la muestra que se analice), los cuales son, un aumento de la creatinina sérica, una disminución de la tasa de filtrado glomerular, proteinuria (en algunos casos). En cuanto al tratamiento para el daño renal las únicas opciones directamente involucradas al riñón son, el trasplante renal y las diálisis. Pero en general el tratamiento para la enfermedad consiste en tratar el agente causal de la enfermedad y así evitar el daño al riñón, la terapia de prevención cobra mucha importancia aquí ya que aún no existen terapias de regeneración o recuperación renal (Kellum et al., 2012).

3.2 Aspectos anatómicos del riñón

El riñón es un órgano par que se ubica en la región retroperitoneal, entre el nivel de la doceava vertebra torácica y la tercera vértebra lumbar, su aspecto normal semeja un frijol de gran tamaño, el riñón derecho se ubica en posición más baja al ser desplazado por el hígado (Restrepo & Parra, 2007). Como bien es sabido la función del riñón es filtrar la sangre y concentrar desechos metabólicos en lo orina, debido a esto el riñón tiene una anatomía un poco compleja y cada parte cumple funciones específicas.

La unidad funcional del riñón es la nefrona, de las cuales hay aproximadamente un millón por cada riñón. Su número se establece durante el desarrollo prenatal, y luego del nacimiento no se pueden generar nuevas nefronas. Esta estructura se encuentra constituida por el glomérulo, túbulo contorneado proximal, rama descendente delgada, rama ascendente delgada, rama ascendente gruesa, túbulo contorneado distal, túbulo conector y túbulo colector (cortical y medular). Cada túbulo colector recibe las terminales de seis túbulos conectores, y cada segmento de la nefrona está constituido por células con funciones de transporte específicas (Restrepo & Parra, 2007).

La corteza está constituida principalmente por glomérulos, túbulos contorneados proximal y distal, mientras que el asa de Henle y túbulos colectores ocupan principalmente la región medular. Las nefronas superficiales o corticales contienen asa de Henle cortas, mientras que las yuxtamedulares se caracterizan por glomérulos en la región de la corteza adyacente a la medula, y contiene asa de Henle largas que se extienden profundamente en la medula, participando activamente en la concentración de la orina.

El aparato yuxtaglomerular es una región especial de la nefrona constituida por la arteriola aferente, arteriola eferente, y la rama ascendente gruesa del asa de Henle en su porción distal. En este último segmento tubular se presenta un grupo de células epiteliales hiperplásicas que constituyen la macula densa, con importantes propiedades en la detección del contenido de sodio en la luz tubular. También tenemos en la pared de la arteriola aferente células musculares especializadas llamadas yuxtaglomerulares o granulosa, que contienen renina siendo el único sitio demostrado hasta la fecha de su síntesis (Rusu et al., 2018). Esta región se encuentra densamente inervada por terminales nerviosas simpática.

A nivel estructural el glomérulo está constituido por la capsula de Bowman, espacio de Bowman donde se deposita el filtrado glomerular, asas capilares con endotelio fenestrado, rodeadas por la membrana basal glomerular (MBG), células epiteliales viscerales conocidas también con el nombre de podocitos que abrazan los capilares glomerulares, y células epiteliales parietales adheridas a la capsula de Bowman. En la parte central del glomérulo se observa el mesangio constituido por la matriz y células mesangiales de gran tamaño, las cuales tienen actividad fagocítica y previenen la acumulación glomerular de macromoléculas anormalmente filtradas. También tiene actividad contráctil, gracias a la presencia de microfilamentos de actina, miosina y alfa-actinina, con lo que pueden modificar la superficie de filtración glomerular (Restrepo & Parra, 2007)

3.3 Fisiopatología y clasificación

Se puede definir como enfermedad renal, a cualquiera que disminuya, afecte o cese por completo las funciones fisiológicas de los riñones, por ende, los riñones no son capaces de filtrar adecuadamente las toxinas y otras sustancias de desecho de la sangre, durante el desarrollo del daño renal se pueden observar diferentes cambios fisiológicos en el cuerpo los cuales sirven como indicador para determinar el estado funcional de los riñones (He et al., 2017). Este año puede presentarse finalmente como Insuficiencia renal aguda (IRA) e insuficiencia renal crónica (ICR).

3.3.1 Insuficiencia renal aguda

La lesión renal aguda o insuficiencia renal (IRA) generalmente es causada por un evento que conduce a un mal funcionamiento del riñón, como por ejemplo: deshidratación, enfermedades cardiovasculares, diabetes, litiasis, pérdida de sangre por una cirugía una lesión mayor o bien el uso de algunos medicamentos (Heung & Chawla, 2014) en IRA se han descrito diversos mecanismos donde el riñón posee la capacidad de regenerar sus células del túbulo y del endotelio y de recuperarse del daño, sin embargo y a pesar de esta característica, la probabilidad de desarrollar más adelante una los pacientes tengan otro episodio de IRA o bien desarrollen un insuficiencia renal crónica (Devarajan & Jefferies, 2016).

Durante la insuficiencia renal aguda cuando se disminuye o se pierde la funcionalidad parcial del riñón debido al daño se desarrollan mecanismos de compensación adaptativa (aumenta el flujo de sangre y comienza una hiperfiltración glomerular), como consecuencia se produce el aumento de la función de la nefrona y esto lleva a la hipertrofia del glomérulo y de los túbulos (Venkatachalam et al., 2010). El aumento de estas funciones produce un mayor gasto de las estructuras que aún son funcionales, por ende, al pasar del tiempo conlleva a un fallo del riñón.

Cabe destacar que existe una interconexión entre el desarrollo de IRA en una Insuficiencia renal crónica o una enfermedad renal crónica, ya que se ha demostrado que IRA produce una disminución de la expresión de factores de formación de vasos sanguíneos, también una disminución de la expresión de VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular) y también el desprendimiento de células periciticas de soporte, lo que lleva a la falla de las células endoteliales para regenerarse y a una rara rarefacción capilar peritubular. Por ello es que la progresión de la insuficiencia renal aguda hacia la crónica se caracteriza por una continua, avanzada e irreversible erosión de las estructuras del riñón, que conduce a la pérdida de la función y del peso de las nefronas y el reemplazo del tejido sano por cicatrices (Venkatachalam et al., 2010).

Lo anterior exagera la hipoxia tisular y favorece la aparición de procesos isquémicos; por ende, tiene tres efectos principales posteriores que promueven la fibrosis tubulointersticial: En primer lugar, la falla de las células epiteliales del túbulo para regenerarse y repararse, segundo el reclutamiento de células inflamatorias que secretan citosinas profibróticas, y tercero la activación de fibroblastos (Basile et al., 2001). Estos efectos están ligados a causa de enfermedades como hipertensión, aterosclerosis, diabetes; también pueden desencadenarse por un proceso infeccioso, autoinmune o bien una predisposición genética (Venkatachalam et al., 2010).

3.3.2 Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología que se asocia a la diabetes y enfermedades cardiovasculares (así como IRA). Consiste en la destrucción progresiva de unidades funcionales del riñón hasta perder la capacidad de eliminar sustancias tóxicas

también es caracterizada por el remplazo de las estas unidades (Colop, 2020) por tejido principalmente cicatrizante (Venkatachalam et al., 2010) generalmente es causada por una enfermedad a largo plazo, como presión arterial alta o diabetes, que daña lentamente los riñones y reduce su función con el tiempo, es decir es una enfermedad caracterizada por la pérdida gradual de la función renal en un periodo de meses a años (He et al., 2017). Está asociada a mecanismos que incluyen las vías de señalización de las células del riñón, como lo son: activación de factores como, p53, TGF- β , factor inducible de hipoxia, mismos que se ven desencadenados por la presencia de una IRA, por lo cual los mecanismos de daño por medio de los cuales se ocasiona la ERC, son los mismos que en IRA, cuyo único factor diferentes es el tiempo, que el paciente pasa sin diagnósticos, sin tratamiento o bien expuesto a los factores etiológicos del daño renal.

Los pacientes con estadios tempranos de ERC, que no son diagnosticados ni tratados oportunamente, con frecuencia presentan múltiples factores de riesgo que incrementan la pérdida de la función renal como por ejemplo: Los factores predisponentes o de susceptibilidad, factores iniciadores y factores perpetuadores del daño renal y su progresión (Colop, 2020)

Los factores predisponentes son características de los sujetos que incrementan la probabilidad de desarrollar ERC. Los factores iniciadores son aquellos que, de manera independiente, pueden ser asociados al desarrollo de ERC, y los de progresión o perpetuadores son aquellos que pueden estar asociados a la progresión del daño renal.

3.3.3 Enfermedad renal crónica de causa no tradicional

La nefropatía mesoamericana, también conocida como enfermedad renal crónica (ERC) de causa no tradicional (ERCnT) surgió en la década de 1970. La epidemia fue descrita por primera vez en Costa Rica, donde los investigadores observaron que los hombres que vivían en la región costera de Guanacaste eran mucho más propensos a desarrollar la ERC en comparación con las mujeres y con el resto de la población de Costa Rica (Krisher et al., 2020). Además, observaron un aumento en la incidencia de la enfermedad con el paso del tiempo.

La ERCnT es una patología que en los últimos años han surgido numerosos casos entre los trabajadores agrícolas, así como entre otros que realizan trabajo manual en diversas regiones del mundo. En este punto es importante recordar que Guatemala es un país cuya principal actividad de comercio y fuente de trabajo es el sector agrícola. La enfermedad no parece deberse a las causas clásicas de la enfermedad renal, como lo son diabetes, hipertensión, enfermedad glomerular, obesidad, exposición a nefro-toxicantes. En el modelo multiterminante se consideran dos mecanismos hipotéticos principales en la etiología de esta patología (Krisher et al., 2020).

Por un lado, las prácticas agrícolas que involucran un trabajo intenso y el estrés térmico agravado por un evidente cambio climático, aunado a la deshidratación que esto provoca en el individuo, son las causas principales de esta disfunción renal en la cual los cortadores de caña son considerados una población en riesgo. Por otro lado además de las condiciones laborales precarias y extremas la exposición a agroquímicos y antiinflamatorios no esteroidales (de alto consumo para aliviar los dolores provocados por una jornada laboral ardua) en un contexto de vulnerabilidad social y clima tropical, han determinado que esta patología constituya un importante problema de salud pública en el país (Kellum et al., 2012).

Tomando en cuenta el conocimiento que se tiene en la actualidad, la enfermedad parece presentarse, en parte, debido a la exposición a condiciones de mucho calor que pueden dar lugar a la deshidratación y pérdida de volumen extracelular, así como a un aumento en la temperatura corporal. Como consecuencia, los individuos que desarrollan la ERCnT serán más propensos a padecer hiperosmolaridad, cristaluria, rabdomiólisis, inflamación renal y daño tubular. Así mismo, las hipótesis predominantes analizan el papel que juegan las toxinas y los agentes tóxicos; incluso los pesticidas, metales pesados, sílice y los agentes infecciosos tales como la leptospira, el hantavirus y otros agentes en combinación a la exposición al calor, la cual provoca una deshidratación recurrente (Krisher et al., 2020).

Los mecanismos implicados en la lesión renal inducida por el estrés por calor recurrente no se comprenden completamente, sin embargo, la activación crónica de las vías de vasopresina y poliol-fructoquinasa puede tener un papel importante (García et al., 2019; Glaser et al., 2016; Roncal et al., 2013).

3.3.4 Nefrotoxicidad

El riñón se ve expuesto a un sinnúmero de sustancias químicas, las cuales poseen la característica de producir un daño o un deterioro de las unidades funcionales del riñón, esto bien puede observarse a largo o corto plazo. Como bien es sabido la exposición a drogas o a químicos resulta en toxicidad para algunos organismos vivos, también cabe resaltar que no todas las sustancias poseen igual toxicidad para todas las partes del cuerpo si no que los efectos tóxicos pueden manifestarse en órganos específicos, los cuales son conocidos como órganos objetivos de toxicidad (Pedraza-Chaverrí et al., 2000)

Muchos factores determinan la susceptibilidad de un órgano en particular hacia un tóxico. Estos factores incluyen la farmacocinética, la vía metabólica de la droga y la habilidad del órgano para responder ante un proceso de intoxicación. El riñón como otros órganos es capaz de metabolizar las sustancias químicas y convertirlos en intermediarios reactivos tóxicos (Pfaller & Gstraunthaler, 1998)

Los medicamentos antibióticos (amino glucósidos) de los cuales se tiene bien establecido que uno de sus principales efectos adversos es la toxicidad producida en el riñón de los pacientes que los consumen (Barnett, 2018), por lo cual, gracias a la amplia información con la que se encuentra sobre el mecanismo por medio del cual causan daño renal, se tomarán como ejemplo principal de medicamentos nefrotóxicos.

3.3.5 Nefrotoxicidad por aminoglucósidos

Cerca del 36% de los casos de nefrotoxicidad son atribuidos a los aminoglucósidos (Faria et al., 2019) la nefrotoxicidad es típicamente caracterizada por una necrosis tubular, un leve aumento de la creatinina sérica y una marcada disminución en la tasa de filtración glomerular (Martínez-Salgado et al., 2007) . La gentamicina (GM) es un antibiótico aminoglucósido comúnmente utilizado para abordar infecciones bacterianas gramnegativas. Debido al alto flujo sanguíneo relativo, el riñón es propenso al daño inducido por fármacos. Gentamicina es una de las principales causas de nefrotoxicidad inducida por fármacos, ya que es todavía ampliamente utilizada en clínica y muy eficiente en el tratamiento de infecciones (Hariprasad et al., 2012)

3.3.5.1 Daño glomerular

El glomérulo es la primera parte de la nefrona que entra en contacto con gentamicina, ya que es la principal vía de excreción, donde produce los siguientes cambios: Produce contracciones mesangiales las cuales tienen como resultado una reducción de la filtración glomerular (Martínez-Salgado et al., 2007). Simula una proliferación mesangial por medio del incremento de la apoptosis celular, creando un mecanismo de compensación mutua. Produce alteraciones del tamaño, la forma redondeada y en su densidad, hinchazón de la barrera de filtración de neutrófilos, lo cual promueve la inflamación (aumentando las contracciones mesangiales). Pérdida de la selectividad de la membrana de filtrado glomerular (evento de suma importancia ya que contribuye a la proteinuria, marcador clínico que es utilizado para verificar el estado de la función renal) (Lopez-Novoa et al., 2011)

Lo anterior puede ser clínicamente detectado o evidenciado mediante un aumento en los niveles séricos de urea y creatinina, lo que apunta a una reducción en la filtración glomerular que en la mayoría de los casos se evidencia con tan solo un 30% de daño renal leve (Pfaller & Gstraunthaler, 1998). Esto debido a que los niveles de creatinina van de la mano con la filtración glomerular y en menor medida a la secreción tubular (Lopez-Novoa et al., 2011) así mismo durante las alteraciones producidas, la urea otro marcador importante pasa del flujo sanguíneo al filtrado glomerular, la concentración de urea en el filtrado a medida que se forma es similar a la concentración de urea en plasma, por ende la cantidad de urea que ingresa al túbulo proximal (Udupa & Prakash, 2019), desde el glomérulo está determinada por la tasa de filtrado glomerular, esto se ha evidenciado tanto en modelos animales y humanos.

3.3.5.2 Daño tubular

También se ha establecido que la gentamicina causa una toxicidad tubular por medio de dos aspectos: Muerte de las células epiteliales del túbulo mayormente observado en el proximal, por medio de apoptosis y/o necrosis. La alteración funcional de componentes celulares asociados al transporte de agua y solutos, este mecanismo no es letal para las

células del túbulo. Se tiene establecido en modelos in vitro que la forma de daño renal ocasionada por gentamicina es por medio de apoptosis, debido a que es necesario exponer a las células a dosis altas de gentamicina (Udupa & Prakash, 2019).

3.3.6 Diabetes

Diabetes Mellitus envuelve muchos desordenes metabólicos teniendo como característica la hiperglicemia, la hiperglicemia crónica causa un daño en los capilares glomerulares dando como resultado una nefropatía. Los hallazgos histológicos durante la nefropatía diabética incluyen expansión mesangial, hipertrofia mesangial, número reducido de podocitos y acumulación de proteínas como colágeno (proteína asociada con fibrosis) en la matriz extracelular, glomérulos y compartimientos tubulares, incluido colágeno, una proteína asociada con la fibrosis (Nascimento & Domingueti, 2019) lo cual da como resultado albuminuria y proteinuria glomerular. También el estado funcional del riñón se ve afectado por diabetes, esto puede observarse por medio de glucosuria que es un punto crítico en el diagnóstico de diabetes, lo cual conlleva a una deshidratación debido a una diuresis osmótica producto de la glucosa, esta deshidratación se acompaña de pérdida severa de electrolitos como potasio, sodio, cloruro, calcio y fosfatos (Gaw et al., 2000) Como veremos en el siguiente apartado la deshidratación también es un factor etiológico importante de daño renal.

3.4 Biomarcadores de enfermedad renal

Un biomarcador es una característica biológica que se mide y evaluado objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuesta farmacológica a intervención terapéutica (Hewitt et al., 2004) Al estar alterada la función renal de un paciente, se han observado y estudiado la relevancia clínica de estos biomarcadores los cuales puede ser, mRNA, proteínas, patrones proteómicos, lípidos, etc. Que se expresan durante esta patología, siempre tomando en cuenta los principales criterios de diagnóstico como la tasa de filtrado glomerular, elevación de los niveles de creatinina, etc. (Hewitt et al., 2004). Estos marcadores se han tomado como criterios de diagnóstico para determinar y clasificar el grado de daño renal que tiene el paciente. También se han

utilizado como objetivos terapéuticos ya que al aumentar o disminuir ciertas proteínas se puede evitar la progresión del daño renal.

3.4.1 Biomarcadores en nefrotoxicidad por aminoglucósidos

3.4.1.1 Apoptosis

Como es conocido los aminoglucósidos en especial gentamicina, inducen al daño renal por medio de estrés oxidativo, este mecanismo a su vez conlleva o desencadena los procesos de inflamación y de apoptosis celular, a dosis bajas.

Durante la exposición de las células renales ante gentamicina o algún aminoglucósido se puede observar distintos marcadores de apoptosis como lo son las CASPASAS-3 y 8, bax, fas y el gen anti apoptótico bcl2, también se puede observar la activación de la vida de señalización que envuelve a PI3K, AKT Y MAPK.

3.4.1.2 Daño oxidativo

Gentamicina induce el anión superóxido, peróxido de hidrogeno y el radical hidroxilo de la mitocondria renal, Además, se ve aumentada la generación de H₂O₂, la lipoperoxidación y el contenido de nitrotirosina, la proteína carbonilo también se da la de reducción el glutatión está en la corteza renal (Pedraza-Chaverrí et al., 2004). También se observa las células renales son muy vulnerables a la oxidación debido a la deficiencia de enzimas antioxidantes como Mn-superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa y glutatión reductasa,(Pedraza-Chaverrí et al., 2000) esta disminución es un marcador que indica un proceso de daño renal inducido por gentamicina.

También durante la exposición a gentamicina en el plasma celular se ven elevados los niveles de neutrófil gelatinasa asociada a lipocaina (NGAL) y la molécula de daño renal KIM-1 (Mahmoud, 2017)

3.4.2 Biomarcadores nefropatía diabética

Como bien es conocido durante el daño renal producido por diabetes mellitus, al igual que en aminoglucósidos y deshidratación, se da un aumento de la producción de especies

reactivas del oxígeno (ROS) y de nitrógeno (NOX) (Kitada et al., 2003). La glucosa alta disminuye las enzimas que se encargan de neutralizar y detener el daño oxidativo, también se puede observar un aumento de los niveles de los productos de peroxidación, como 4-hidroxinenal (4-HNE) o malondialdehído (MDA) y oxidación proteica (García-Arroyo et al., 2016).

3.4.2.1 Apoptosis

En el riñón, GSK-3b se expresa en epitelio tubular células, células mesangiales y podocitos, lo que sugiere que GSK-3b actúa directamente sobre estas células renales. La evidencia acumulada ha indicado que GSK-3b está involucrado en la patogénesis de varias enfermedades renales incluida la nefropatía diabética (Paeng et al., 2014; Rifai et al., 2008)

Se ha observado que las células mesangiales expuestas a una gran concentración de glucosa aumentan la actividad de GSK-3b y caspasa -3 aumentando así la apoptosis de las células.

3.4.2.3 Inflamación

Los productos finales de glicación avanzada (AGE) pueden activar la inflamación de las vías involucradas en la nefropatía diabética. Las complicaciones de la diabetes están esencialmente vinculadas con una respuesta inflamatoria crónica y una respuesta significativa, alteración del equilibrio redox, lo que resulta en estrés oxidativo. Estos dos aspectos han sido vinculados por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que pueden explicar tanto el componente inflamatorio como el estrés oxidativo, en la nefropatía diabética (Serban et al., 2015). El reconocimiento del ligando del receptor de AGE, no da como resultado la absorción y degradación del ligando si no, da como resultado la activación de vías RAGE como Jak / Stat, NF- κ B y proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), como p38, extracelular regulado (ERK) -1/2 y c-Jun N-terminal quinasa (JNK) (Kierdorf & Fritz, 2013; Ott et al., 2014).

Durante el daño renal, se puede observar un aumento de la IL-6 que es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria (Serban et al., 2015).

3.5 Biomarcadores de nefroprotección

Los mecanismos nefro protectores se combinan para mejorar hemodinámica glomerular, restablecer la función de la barrera de filtración glomerular y los efectos límite de angiotensina II y aldosterona como la fibrosis y disfunción endotelial vascular. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y angiotensina. Los bloqueadores de los receptores II (BRA) son los fármacos de elección. Para controlar la presión arterial de pacientes con DM mientras previene el riesgo e impide la progresión de DKD (Nascimento & Domingueti, 2019).

3.5.1 Nfr2

Factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (NRF2) es un factor de transcripción crítico para la respuesta antioxidante al estrés y activa una variedad de genes citoprotectores relacionados con redox y desintoxicación. La actividad de NRF2 es regulada por la molécula del sensor de estrés oxidativo tipo Kelch como proteína 1 asociada a ECH (KEAP1) que induce una degradación proteasomal de NRF2 a través de la ubiquitinación de NRF2 en condiciones sin estrés. Debido a que el estrés oxidativo es un importante factor patogénico y agravante de las enfermedades renales, se ha propuesto sistema KEAP1-NRF2 como objetivo terapéutico para la protección renal (Nezu et al., 2017) . A su vez El factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 regulado por la vía de la proteína asociada a ECH similar a Kelch (Nrf2-Keap1) es el regulador principal de las enzimas antioxidantes y desintoxicantes y su desregulación se ha asociado con varias formas de daño renal asociado con el estrés oxidativo (García et al., 2019)

3.6 Estudios previos de nefropatía mesoamericana en Guatemala o Centro América

Como se mencionó anteriormente la ERCnT o nefropatía Mesoamericana es el padecimiento renal que más afecta la región (Mexico-Guatemala-Centroamérica); como su nombre lo indica aún se desconoce la etiología de esta enfermedad, por ende, es difícil encontrar un tratamiento que logre ya sea: prevenir, tratar o bien recuperar al riñón del daño causado. Sin embargo, en los últimos años se le ha dedicado más tiempo y esfuerzos a entender primero la causa y el mecanismo por medio del cual se desarrolla esta patología, para en un futuro poder encontrar un tratamiento y así lograr disminuir el número de pacientes afectados en la región.

3.6.1 Histopatología de ERCnT en humanos

A pesar que esta patología no presenta las mismas causas etiológicas comunes como las que se han descrito anteriormente, un estudio epidemiológico en El Salvador revela que aproximadamente un 67% de los casos de fallo renal no se deben a las causas tradicionales que comúnmente se reportan ya que, los pacientes que se reportan en este estudio son personas jóvenes hombres y mujeres que no presentan alguna enfermedad o algún riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes sin embargo se observan los mismos marcadores característicos del daño renal, como lo son un aumento de los niveles de creatinina, una disminución de la TFG y una disminución de la función renal de los pacientes que participaron en el estudio (Aguilar-Ramirez & Madero, 2018). Esta patología ha sido caracterizada en Guatemala, Honduras, Panamá, México, Nicaragua, El Salvador y Costa Rica, en estos últimos 3 la enfermedad ha sido muy bien documentada (Wesseling et al., 2014)

Un estudio realizado en un hospital privado en un área de agricultura en Nicaragua en 2018, reveló que los resultados histológicos de las biopsias de los riñones de los pacientes sospechosos de nefropatía mesoamericana varían mucho dependiendo del estadio en que se encuentre el daño o enfermedad renal, se ha descrito que la histológica de los riñones de los pacientes que se encuentran en una etapa temprana de daño renal son: Una nefritis tubulointersticial, con diferentes grados de inflamación, fibrosis y edema intersticial; más sin embargo no presentaron un daño glomerular (Fischer et al., 2018). También se pueden observar infiltrados celulares intersticiales de linfocitos t y monocitos, acumulación de

neutrófilos en los lúmenes tubulares. Mientras que la histología renal característica de un estadio de ERCnT avanzada tiene las mismas características de un riñón con ERC de etiología conocida los cuales son: glomerulonefritis, enfermedad túbulo intersticial, fibrosis y atrofia de los riñones (Fischer et al., 2018).

3.6.1.1 Túbulo-intersticio

Los principales hallazgos histopatológicos que se encontraron en los estudios realizados en El Salvador y Nicaragua a nivel de los túbulos fueron: a nivel microscópico; una nefritis tubulointersticial caracterizada por una inflamación inicial, esto secundado con los resultados de inmunofluorescencia donde se observa la presencia de inmunoglobulinas M y A, con una predominación de células mononucleares, algunas acumulaciones neutrofilicas en el lumen tubular, también se observaron varias anormalidades en la corteza renal, edema y presentaban indicios de comienzo de una fibrosis intersticial y un proceso de atrofia (Aguilar-Ramirez & Madero, 2018). Un daño agudo fue observado pronunciado en los túbulos proximales y en otros segmentos tubulares aunado a esto se caracteriza por una contracción celular con la membrana del plasma intacto, usualmente acompañado por un desdoble basolateral (Fischer et al., 2018).

3.6.1.2 Glomérulo

En contraste con todos los cambios y daños tubulares observados, el glomérulo no presenta daños o los daños que presenta son leves. A nivel microscópico y con inmunofluorescencia esta estructura presento cambios menores, como isquemia, cambios escleróticos, sin otras anormalidades, presencia de inmunoglobulinas A y M asociados a C3 en algunos segmentos (Fischer et al., 2018).

3.6.2 Modelos in vivo de investigación deshidratación por calor (ERCnt)

En cuanto a la asociación de deshidratación con la ECR en un estudio realizado en agricultores y trabajadores de empresas cañeras, en Chichigalpa un poblado al noreste de Nicaragua, establece que primero se puede decir que cuando la causa de la enfermedad renal es deshidratación regularmente se observa fallo en otros órganos no solo en los riñones, y no existen reportes en otros países donde IRA sea relacionada con el estrés por

calor (Weiner et al., 2013). También extrapola la hipótesis a todos los lugares que posean un clima tropical en Centro América.

También como es sabido, los modelos animales pueden proporcionar información importante sobre agentes específicos y las interacciones sinérgicas de diferentes factores de riesgo ambiental. Tales interacciones pueden incluir, por ejemplo, pérdida de agua y solutos en combinación con arsénico, fructosa, AINE o agua dura. De esta manera, podríamos aislar mejor los efectos ambientales que informarían la práctica clínica y los estudios epidemiológicos (Wesseling et al., 2014).

Según un estudio realizado en ratas macho Wistar en México, la evidencia experimental sugiere que los mecanismos fisiopatológicos inducidos por la deshidratación causa del el estrés térmico recurrente incluyen la activación de las vías polioli-fructoquinasa y vasopresina secundaria al aumento de la osmolaridad sérica (Sánchez-Lozada et al., 2018). Además, ambas vías son sinérgicas y, por tanto, el bloqueo de cualquiera de ellas da como resultado un efecto protector que incluye la prevención de la sobre activación de la otra vía. El ácido úrico endógeno (AU) se sintetiza como el producto final de la sobre activación de la vía de la polioli-fructoquinasa (Sánchez-Lozada et al., 2018) y posiblemente tiene un papel en el daño renal inducido por la deshidratación inducida por el calor. Al respecto, se ha demostrado que cuando aumenta la AU en una célula, hay una activación de la NADPH oxidasa en el riñón que aumenta el estrés oxidativo y varios mediadores proinflamatorios y vasoactivos que conducen a vasoconstricción renal, hipertensión glomerular y eventualmente fibrosis tubulointersticial y esclerosis glomerular (Sánchez-Lozada et al., 2018).

Si bien de por si la fructosa por sí misma pueda no ser toxica, cuando es metabolizada por la fructoquinasa, puede resultar en una depleción adenosina trifosfato con la generación de ácido úrico, agentes oxidantes y mediadores inflamatorios. El daño o mecanismo por el cual sucede daño en modelos de daño renal in vivo, se considera en algunos estudios medicado por la vía fructoquinasa-dependiente, la cual se depende de la activación de la fructosa endógena que puede a su vez ser activada mediante la vía polioli (Roncal et al., 2013). Al final del estudio se puede tomar estos resultados como relevantes y poder

asociarlos con ECRnT en Humanos, ya que se obtienen los mismos resultados evaluándolos en vivo y en estudios clínicos.

La hipótesis sostiene que la hiperosmolaridad asociada a la deshidratación puede activar la vía de la aldosereductasa en la corteza renal y, por tanto, conducir a la generación de fructosa durante la recuperación de glucosa por el túbulo proximal (Roncal et al., 2013). A su vez, el metabolismo de la fructosa por la fructoquinasa en el túbulo proximal conduciría a la generación de oxidantes y quimiocinas (MCP-1) que resultarían en lesión e inflamación tubular local.

3.6.3 Marcadores en ERCnT

Exponiendo el mecanismo por el cual la deshidratación y el estar expuesto a estrés por calor y a condiciones arduas de trabajo, se toman en cuenta las principales vías de daño al riñón, inflamación, estrés oxidativo y apoptosis. Partiendo esto se toman en cuenta varias opciones de tratamiento para lograr disminuir y evitar el daño causado al riñón (Wesseling et al., 2014).

En este sentido, tomando en cuenta que el estrés oxidativo también tiene un papel muy importante en la progresión o desarrollo de ECRnT, ha demostrado que hay terapias que confiere protección parcial cuando esta vía se bloquea. Los mecanismos protectores ejercidos estas terapias incluían un menor estrés oxidativo y una menor activación del inflammasoma, así como una menor apoptosis (Roncal et al., 2013). Además, la prevención de la hiperactividad de la poliol-fructoquinasa y la xantina oxidasa con las terapias AP y BC resultó en una reducción de la fructosa (Weiner et al., 2013)

Un estudio en la región costera del golfo de México enfocado en identificar la lesión renal subclínica y los biomarcadores podrían ser útiles para definir la fisiopatología, la historia natural y la detección clínica temprana de la ERC; posible tratamiento; y como puntos finales sustitutos en estudios de intervención. Se deben buscar marcadores urinarios tempranos de lesión tubular aguda y crónica para mejorar la albúmina como marcador, es decir, b2-microglobulina, clusterina, cistatina C, molécula de lesión renal 1 (Kim-1), factor de trébol 3, lipocalina asociada a neutrófilgelatinasa (NGAL) y otras (Wesseling et al., 2014). Varias tecnologías emergentes han permitido a los investigadores medir varias

proteínas en una sola muestra de orina de manera rápida y confiable, de modo que se puedan procesar y analizar grandes cantidades de muestras de una manera de alto rendimiento (Wesseling et al., 2014). La cistatina C en suero también puede proporcionar una medida más precisa para estimar la TFG. También existe la necesidad de desarrollar biomarcadores para una mejor detección de exposiciones, tales como productos químicos e infecciones pertinentes. Los biomarcadores de susceptibilidad deben considerarse en función de enfoques genéticos.

3.6.4 Farmacología antioxidante en biomarcadores de deshidratación

Una investigación realizada en México utilizando como modelo animal ratas macho wistar reporta que estar sometido a estrés térmico y a deshidratación desencadena un proceso de estrés oxidativo el cual puede repercutir en un daño renal. A su vez establecen la hipótesis que algunas sustancias antioxidantes puede proveer una manera novedosa de prevenir el daño renal (García et al., 2019), lo cual es de suma importancia dado que la gran mayoría de metabolitos secundarios encontrados en las especies nativas tienen la característica de ser antioxidantes.

Durante este estudio se demostró que después de 4 semanas, las ratas de control expuestas al calor con rehidratación de fructosa desarrollaron función renal alterada, lesión tubular, estrés oxidativo intrarrenal, una reducción en la vía antioxidante Nrf2-Keap1, estimulación de la vasopresina y la vía intrarrenal de poliol-fructoquinasa (García et al., 2019). Por el contrario, la dosificación de antioxidantes en el agua del grifo (es decir, antes de la exposición al calor y la rehidratación con fructosa) preservó la función renal, previno la disfunción del túbulo renal y evitó el aumento de la presión arterial sistémica.

Estos efectos probablemente se debieron a la amplificación de las defensas antioxidantes a través del aumento de la translocación nuclear de Nrf2 estimulada por los antioxidantes y por la prevención de la sobreactivación de la vía del poliol fructoquinasa. Se justifican más estudios para comprender los mecanismos implicados en esta patología, ya que existe evidencia reciente de que también pueden estar operando en humanos (Roncal et al., 2013). Los suplementos antioxidantes destinados a prevenir la sobreexpresión de la vía poliol-fructoquinasa. La expresión de la aldosa reductasa está fuertemente regulada por el factor

de transcripción NFAT5 que es transactivado por el estrés oxidativo y aumenta su translocación nuclear por estrés osmótico.

3.7. Medicina tradicional guatemalteca

La medicina tradicional, según la definición de la Organización Mundial de la Salud, es la suma total de los conocimientos, habilidades y prácticas basadas en las teorías, creencias y experiencias indígenas de diferentes culturas, ya sean explicables o no, utilizadas también en el mantenimiento de la salud. Como en la prevención, diagnóstico, mejora o tratamiento de enfermedades físicas y mentales (Kuete, 2013)

El empleo de las plantas medicinales con fines curativos es una práctica que se ha utilizado ancestralmente. Durante mucho tiempo los remedios naturales fueron el principal recurso disponible, esto hizo que se profundizara en el conocimiento de las especies vegetales, surgiendo así como una disciplina la fitoterapia (Cruz, 2016)

En Guatemala, la medicina tradicional, tiene sus comienzos en conjunto con los mayas, ya que con el nacimiento de esta sociedad, vienen los “males” que aquejaban a las personas que vivían ahí, por ende el Curandero, el cual era (o es en la actualidad) el encargado de diagnosticar a la persona y de tratarla mediante una serie de “ remedios, preparaciones, menjurjes, magia”, a base de las plantas nativas de las regiones en las que se encontraban con el objetivo de curar a las personas (Girón et al., 1991)

En Guatemala existe una práctica tradicional de uso de plantas medicinales, además se cuenta con un Programa Nacional de Medicina Tradicional y con el Vademécum Nacional de Plantas Medicinales, el cual contiene la información sobre plantas medicinales validadas y con suficiente evidencia científica. Derivado del análisis de la situación del sistema de salud, se plantea como una de las estrategias para mejorar el acceso, la calidad de la atención y la promoción de la salud, un abordaje intercultural, dándole un nuevo enfoque al sistema de salud de una forma integrada, incluyente y pluricultural, que promueva la calidad en el servicio y que responda a las necesidades de la comunidad con los recursos que le brinda su ambiente (Cruz, 2016).

IV. JUSTIFICACION

La enfermedad renal, constituye un problema de salud pública a nivel mundial, presentando en países en vías de desarrollo un aumento en los últimos años. Es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) una epidemia mundial, esto debido a que existen numerosos factores por medio de los cuales se pueda originar un daño renal, alterando la función de este. Guatemala tiene una de las tasas más altas observadas en América de enfermedad renal y de mortalidad por insuficiencia renal (Laux et al., 2016). Durante las dos últimas décadas, en Centroamérica y otros países tropicales se han reportado en forma creciente, altos índices de incidencia, prevalencia y mortalidad por ERC de etiología desconocida (Laux et al., 2016). La mayoría de los trabajadores afectados por esta patología emergente son hombres jóvenes entre los 18 y 35 años, trabajadores agrícolas, inmigrantes y trabajadores temporales, concentrados en la costa del Pacífico de Mesoamérica. Para evaluar y demostrar el potencial de diversos productos naturales como nefroprotectores, han sido utilizadas diversas estrategias que involucran la evaluación de biomarcadores específicos de daño renal. Compuestos derivados de plantas medicinales como fenoles y flavonoides han sido los activos en una gran variedad de modelos farmacológicos. En la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, diversos metabolitos secundarios, han liderado como nefroprotectores en los últimos años, incluyendo ginsenósidos, gingerona, silimarina, proantocianidina, crocina, quercetina, curcumina, compuestos polifenólicos, compuestos organosulfurados (Boozari & Hosseinzadeh, 2017). En este sentido, Guatemala al ser país megadiverso, y un centro de origen de plantas cultivadas, las especies vegetales y sus variedades específicas podrían contribuir en el descubrimiento de nuevas drogas. Adicionalmente, la riqueza cultural que acompaña a las especies nativas ha brindado un amplio repertorio de especies de uso tradicional que puede proponer candidatos efectivos y seguros (Castañeda et al., 2020). Sin embargo, no se ha realizado un estudio preliminar para determinar futuros candidatos con capacidad nefroprotectora, utilizando biomarcadores relevantes, de algunas plantas nativas utilizadas en la medicina tradicional guatemalteca para patologías renales. Es por ello que un estudio *in silico* exploratorio de docking molecular contribuirá significativamente en la exploración racional tomando en cuenta una optimización de recursos utilizados para lograr el desarrollo de nuevas drogas.

V. OBJETIVOS

5.1. *Objetivo General*

- 5.1.1 Predecir por medio de análisis *in silico* candidatos potenciales presentes en las especies vegetales utilizadas en medicina tradicional guatemalteca para enfermedades renales, evaluados en biomarcadores asociados a nefroprotección

5.2 *Objetivos Específicos*

- 5.2.1 Determinar los biomarcadores más relevantes involucrados en los principales mecanismos fisiopatológicos de daño renal a utilizar como dianas terapéuticas.
- 5.2.2 Enumerar las principales especies vegetales nativas utilizadas en la medicina tradicional guatemalteca para enfermedades renales.
- 5.2.3 Proponer principios activos presentes en especies vegetales nativas (candidatos) con mayor probabilidad que sean utilizados en los principales mecanismos fisiopatológicos de daño renal.
- 5.2.4 Establecer la relevancia de los principios activos candidatos por medio de evaluación de parámetros como, interacciones moleculares con las diferentes dianas terapéuticas, farmacocinética y toxicidad.

VI. HIPÓTESIS

Los compuestos seleccionados de plantas tradicionalmente utilizadas para afecciones renales (candidatos) presentan interacciones moleculares e índices de modelaje molecular, farmacocinética y toxicidad, igual o superior a controles positivos.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Universo, población y muestra

7.1.1 Universo

Especies vegetales guatemaltecos medicinales utilizados en enfermedades renales.

7.1.2 Muestra

Principios activos que se encuentren en mayor proporción en la especie vegetal o que tengan alguna evidencia de prevención previa asociada a los diferentes mecanismos fisiopatológicos en enfermedad renal.

7.2 Materiales

7.2.1 Hardware

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 Softwares y páginas

7.2.2.1 Avogadro 1.1.1 (<https://avogadro.uptodown.com/windows>) editor de moléculas utilizado para optimizar las moléculas, con el fin de obtener la conformación con menor impedimento estérico.

7.2.2.2 Open babel 2.3.1 (http://openbabel.org/wiki/Main_Page) programa utilizado para transformar las moléculas del formato SDF a formato MOL2 y a formato PDBQT.

7.2.2.3 AutoDock 4.2 (<http://autodock.scripps.edu/>) utilizado para la simulación del docking molecular.

7.2.2.4 AutoDock Tools 4.2 (<http://mgltools.scripps.edu/downloads>) utilizado para realizar el docking preparando la molécula y el sitio activo.

7.2.2.5 AutoDock Vina 1.1.2 (<http://vina.scripps.edu/download.html>) utilizado para correr y realizar el acoplamiento o docking molecular.

7.2.2.6 Discovery Studio Biovia (<https://www.3dsbiovia.com/>), software utilizado para identificar los aminoácidos del sitio active que interaccionan con el ligando.

7.2.2.7 PreADME online (<https://preadmet.bmdrc.kr/>) utilizado para evaluar como descriptores moleculares la absorción intestinal, unión a proteínas plasmáticas y cardiotoxicidad mediada por inhibición de canales de K⁺ de los candidatos.

7.2.2.8 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) y RSCB PDB (<https://www.rcsb.org/>) páginas utilizadas para obtener las proteínas (biomarcadores) y los ligandos (metabolitos presentes en la planta que se encuentren en pubchem)

7.2.2.9 Cygwin: utilizado para realizar el docking de una manera automatizada.

7.2.3 Metabolitos

De todas las especies reportadas tradicionalmente para afecciones renales se seleccionaron como criterios para ser incluidas en el estudio de tamizaje *in silico* etnofarmacológico de afecciones renales en base a criterios operacionales que permitieron cumplir con los objetivos del estudio (Cuadro 1).

Cuadro 1 Criterios evaluados para seleccionar los metabolitos utilizados en el estudio de tamizaje *in silico* etnofarmacológico.

Criterio	Definición	Fuente de consulta	Seleccionar si:
Endemismo de la especie vegetal	Este criterio se refiere a si la especie vegetal seleccionada es de distribución nativa, o mesoamericano.	Global biodiversity information facility: https://www.gbif.org/es/	El mapa muestra a la especie en su mayoría ubicada en Mesoamérica.
Etnofarmacología de la especie vegetal	Criterio que indica si la especie vegetal es utilizada tradicionalmente para tratar padecimientos que afectan al riñón.	Tesis, estudios, enciclopedias botánicas.	En las fuentes de consulta se indica que la población guatemalteca utiliza esta planta para tratar: <ol style="list-style-type: none"> a) Mal de orín b) Diurético c) Piedras en el riñón d) Dolor de riñones e) Riñón

Evidencia científica de la especie vegetal	Criterio utilizado para verificar si la especie vegetal tiene estudios farmacológicos previos, sea para patologías renales o no.	Artículos de la especie vegetal publicados en fuentes confiables como PUBMED, GoogleScholar, etc.	Existen suficientes fuentes de consulta y la evidencia que se encuentra es relevante.
Compuestos químicos presentes en droga vegetal	Criterio que permitió verificar si existen estudios previos que demuestren cuales son los metabolitos secundarios presentes en la planta.	Artículos publicados en fuentes confiables como PUBMED, GoogleScholar, etc.	Metabolitos secundarios reportados en droga vegetal.

A cada uno de los criterios de selección anteriores se les dio un puntaje de 0 a 25 según la evidencia que presenten, luego de sumar todo el puntaje de cada criterio se tomó en cuenta solo las plantas con puntajes superiores o iguales a 70 (Cuadro 2).

Cuadro 2. Descripción de los criterios de puntuación utilizados para realizar la selección de metabolitos para tamizaje *in silico* etnofarmacológico.

Puntaje	Significado
0	No se encontró evidencia o la evidencia encontrada no es relevante.
1-14	Poca evidencia.
15-25	Cantidad de evidencia significativa.
<i><70: Mal candidato, no se toma en cuenta para el estudio.</i>	
<i>≥70: Buen candidato, se toma en cuenta para el estudio.</i>	

7.2.3 Biomarcadores

Se seleccionaron los biomarcadores (proteínas) más relevantes reportados en modelos con distintos factores etiológicos con evidencia *in silico*, *in vitro*, *in vivo* y datos en humanos involucrados en daño renal agudo y crónico (Cuadro 3).

Cuadro 3. Criterios evaluados para seleccionar los biomarcadores utilizados en el estudio.

Criterio	Significado
Significancia	El biomarcador se manifiesta en varias etiologías o que es clave en una vía de señalización responsable del daño renal (Deberá de utilizarse mínimo un biomarcador por etiología).
Farmacológicamente modulable	El biomarcador puede utilizarse como blanco de un principio activo y que su interacción sea comprobable en nefroprotección.
Modulación <i>In silico</i> o de docking molecular	El biomarcador cuente con evidencia previa de estudios <i>in silico</i> , ya que esto será importante para la fase de validación de programas y de metodología.

7.2.4 Controles de actividad farmacológica

Se seleccionaron moléculas activas de comparación para cada marcador seleccionado, reportadas en modelos *in silico*, *in vitro* o *in vivo* involucrados en daño renal agudo y crónico (Cuadro 4).

Cuadro 4. Criterios evaluados para seleccionar los controles de actividad farmacológica a ser utilizados como controles en el estudio.

Criterio	Significado
Blanco	Se utilizó más de un control por cada biomarcador o blanco que se seleccione.
Controles de actividad farmacológica	Se utilizó un fármaco o fármacos inhibidores o activadores con evidencia molecular <i>in vitro</i> o <i>in vivo</i> .
Controles de actividad farmacológica <i>in silico</i>	Se utilizó un fármaco o fármacos cuyo análisis haya sido realizado utilizando el mismo PDB ID del biomarcador que se utilizó en el estudio.
Controles de productos naturales <i>in silico</i>	Se utilizaron metabolitos secundarios que reporten actividad con el biomarcador a ser estudiado.

7.3 Métodos

- 7.3.1 Se descargaron, obtuvieron e instalaron todos los programas según las instrucciones y consideraciones de cada programa o software.
- 7.3.2 Se obtuvieron las estructuras (en formato SDF) en <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, de los metabolitos a evaluar.
- 7.3.3 Se obtuvieron las estructuras tridimensionales de los biomarcadores a estudiar en <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.
- 7.3.4 Por medio del software Open Babel se transformaron las estructuras (que fueron necesarias) de los ligandos a 3D y se guardaron en formatos PDB.
- 7.3.5 Utilizando el programa Discovery estudio se prepararon los biomarcadores, removiendo de la estructura las moléculas de agua.
- 7.3.6 Utilizando Avogadro se optimizó al ligando y se definió la conformación con menor impedimento estérico.
- 7.3.7 Se definieron las energías, hidrógenos, farmacóforo y conformaciones de los ligandos por medio de autodocktools, luego se convirtieron a formato PDBQT por medio de open babel.
- 7.3.8 Definir por medio de autodocktools el tamaño del sitio activo (coordenadas) de caja.
- 7.3.9 Escribir los comandos apropiados para hacer correr Autodock vina, y los comandos para correr en el programa de docking automatizado CWING.
- 7.3.10 Se realizó el Docking en el programa Cwing.
- 7.3.11 Se utilizó el software BIOVIA Discovery Studio para observar las interacciones con los aminoácidos específicos, los tipos y distancias de enlace, y diseño de formatos.
- 7.3.12 Se sometieron las moléculas candidatos a un análisis en PreADME, y se logró obtener los niveles de absorción, unión a proteínas y toxicidad.
- 7.3.13 Se realizó el análisis de los datos obtenidos por medio del Docking y el análisis farmacocinético por medio de PreADME.
- 7.3.14 Se estableció el valor promedio de la energía obtenida de la interacción de los controles con cada biomarcador.
- 7.3.15 Se estableció el valor promedio de la energía obtenida de la interacción de todas las moléculas candidato con cada biomarcador.

7.3.16 Con el objetivo de evaluar la actividad potencial de los candidatos en múltiples objetivos se comparó el promedio de las energías de candidatos, contra el promedio de los valores promedio de los controles.

7.4 Índices

Se realizaron índices individuales entre cada molécula incluida en el tamizaje *in silico* etnofarmacológico y cada biomarcador a partir de la comparación entre la energía de enlace de la molécula utilizada como control con el mayor valor de energía (normalización con control = Energía de molécula/Energía de control). A partir de la generación de cada índice individual normalizado con controles específicos para cada marcador se promediaron los índices para obtener los mejores candidatos en tamizaje (valor que representa potencial multi-target). Posteriormente se aplicaron filtros de absorción (absorción intestinal humana), distribución (unión a proteínas plasmáticas), toxicidad (mutagenicidad y carcinogenicidad) y punteo predictivo de índice de semejanza-a-droga (CMC) para la selección de candidatos.

7.5 Análisis de resultados

7.5.1 Resultados docking

Los resultados se analizaron y ordenaron en función de su punteo para predecir un mejor perfil nefroprotector. Cada parámetro utilizado para filtrar los candidatos consistió en valores reportados (Cuadro 5).

Cuadro 5. Criterios de análisis para los resultados obtenidos durante el estudio.

Criterio	Definición
Energía libre de Gibbs promedio del candidato	A menor valor, la estabilidad del complejo ligando-receptor será mayor
Energía libre de Gibbs promedio del candidato con todos los biomarcadores vrs energía libre de Gibbs de los controles.	El valor de la energía libre de Gibbs del metabolito se comparó con controles individuales para cada biomarcador (parámetro normalizado).
Violaciones a la regla CMC-like	Se utilizó como parámetro en el proceso de filtración a partir de: metabolitos que tuvieran de 1 a 0 violaciones a la regla.
Toxicidad	Se utilizó como parámetro en el proceso de filtración a partir de: A= El metabolito no presenta evidencia de ser mutágeno ni de

	tener actividad carcinógena en ratas.
	B = El metabolito presenta predicción de ser mutágeno en ratas
	C = El metabolito presenta predicción de ser carcinógeno en ratas
	D = El metabolito presenta evidencia de ser mutágeno y de tener actividad carcinógena en ratas.
Valor de distribución y absorción	Se utilizaron como parámetros en el proceso de filtración a partir de: Porcentajes de unión a proteínas ≥ 70 y permeabilidad intestinal ≥ 20 obtenida en preADME fueron considerados óptimos.
Evidencia renal <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> , <i>in silico</i> . de candidatos con potencial multi-target	Se contrastaron los candidatos con los mayores punteos normalizados de energía de enlace con literatura reportada en modelos de daño renal para clasificar el nivel potencial de candidato: E = Candidato con evidencia renal y con cumplimiento de parámetros de filtrado; F= Candidato con evidencia renal, pero incumplimiento de parámetros de filtrado; G= Candidato sin evidencia renal, pero con cumplimiento de parámetros de filtrado; H= Candidato sin evidencia renal e incumplimiento de parámetros de filtrado.

7.5.1.2 Interacciones metabolito- biomarcador: Los biomarcadores tienen residuos clave identificados, de acuerdo con los controles y artículos que validaron su actividad nefroprotectora. Se tomaron en cuenta los metabolitos que tuvieron mayor interacción con los residuos clave para determinar su perfil nefroprotector y su potencial multi-target.

VIII. RESULTADOS

De la revisión de fuentes bibliográficas, se obtuvo un listado inicial de 69 especies cuyo uso tradicional en Guatemala está relacionado con afecciones renales (Anexo 1), solamente se tomaron en cuenta las especies que cumplían con los criterios de inclusión los cuales establecen la idoneidad de las especies para ser evaluadas en un estudio *in silico* de etnofarmacología. De igual manera se incluyeron los principios activos reportados en la literatura de las 59 especies seleccionadas, obteniendo un listado de más de 500 principios activos para el estudio (Tabla 1). Las familias Asteraceae y Verbenaceae son las que presentaron más número de especies a utilizar en el estudio con un total de 5, seguidas por las familias Costaceae, Fabaceae, Malvaceae con 3 especies cada una.

Tabla 1. Especies vegetales nativas de Guatemala seleccionadas y compuestos reportados para realizar tamizaje *in silico* etnofarmacológico de afecciones renales.

Familia	Especie Vegetal	Compuestos reportados
<i>Betulaceae</i>	<i>Alnus acuminata</i> sbsp. <i>arguta</i> (Schltdl.) Furlow	Oregonina, hirsutenona, myricetin, β -sitosterol, β -sitosterol glycoside (Sitogluside), δ -Amirone, 4',7-dimethoxy apigenin, taraxerol /taraxeril acetate, 14-taraxeren-3-one, (-)-cent-trolobol, 1,7-Bis(4-hydroxyphenyl)hept-4-en-3-one, hirsutanonol, Hirsutanonol-5-O-beta-D-glucopyranoside.
<i>Bromeliaceae</i>	<i>Ananas comosus</i>	Bromelain, Bromamine acid
<i>Annonaceae</i>	<i>Annona cherimola</i> Mill	Methylene DI-T-Butylcresol, Asimelobine, Pronuciferine, Lagunosine, Liriodenine, Lyscamine, Anonaine, Squamocin, Anolobine, Isocorydine, (+)-reticuline, Xylopine, Yagamabin/Lirioresinol B, Kikemanine, Micheline A, N-cis, Feruloyltyramine, (+)-N-Methylaurotetanine, N-Formylanonaine, N-Methylasimilobine, Oxoalobine, Oxonantenine, Thalifoline, Cherimorile, Cheritamine, Cherianoine, Laurotetanine, Norisocorydine, (-)-Michelalbine, O-Methylatheroline, Romucosine, Romucosine H, Cherimolacyclopeptide A, Cherimolacyclopeptide B, Cherimolacyclopeptide C, Cherimolacyclopeptide D, Cherimolacyclopeptide F, Methyl Benzoate, N-p-Coumaroyltyramine, Annocherine A, Annocherine B, Artabonatine B, Aromin A, trans-N-feruloyl-3-O-methyldopamine
<i>Begoniaceae</i>	<i>Begonia heracleifolia</i> Cham. & Schltdl.	Curcubitacin B, 23,24-dihydrocurcubitacin D, 23,24-dihydrocurcubitacin f, stigmasterol, Chlorophyll a Chlorophyll b

<i>Burseraceae</i>	<i>Bursera simaruba</i> (L.) Sarg	Yatein, Hinokinina, bursehernin, scopoletin, picraquassioside D, methyl -beta-peltatin A, (-)-Epicatechin, sitosterol, amyrenol, elemicin.
<i>Malpighiaceae</i>	<i>Byrsonima crassifolia</i>	ent-Epicatechin-(4alpha->6)-ent-epicatechin, ent-Epicatechin-(4alpha->8)-ent-epicatechin, (-)-Epicatechin gallate, ent-Epicatechin 3-O-gallate, 5-O-galloylquinic acid, 3-O-galloylquinic acid, 3,4-di-O-galloylquinic acid, 3,5-di-O-galloylquinic acid, 3,4,5-tri-O-galloylquinic acid, (+)-epicatechin-3-gallate, (+)- catechin, (+)-epicatechin
<i>Rutaceae</i>	<i>Casimiroa edulis</i> La Llave	Edulitine, Edulinine, casimiroedine, casimiroin, umbelliferone, esculetin, imperatorin, xanthotoxol
	<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Polák	Isoferulic acid, rosmarinic acid, ribitol, arbutin
	<i>Cirsium subcoriaceum</i> (Less.) <i>Sch.Bip. ex Sch.Bip.</i>	Pectolarin
	<i>Pluchea odorata</i> (L.) Cass.	Cuauhtemone, Eupalitin, 3-O-Angeloylcuauhtemone
<i>Asteraceae</i>	<i>Senecio salignus</i> DC.	hexadecanoic acid, (Z, Z)-octadecadienoic acid. Z, Z, Z)-9,12,1, octadecatrienoic acid, squalene, nona-cosane , Isocaryophyllene alfa-cadinene, Eicosanoic acid, Octadecanoic acid
	<i>Tagetes lucida</i> Cav.	(dimethylfraxetin), herniarine, scoparone Dihydroxycoumarin, umbelliferone, 6-hydroxy-7-methoxycoumarin, esculetin, scopoletin, patuletin, isorhamnetin isorhamnetin 7-O-glucoside, Quercetin, rutin, quercetagenin, naringenin
<i>Amaranthaceae</i>	<i>Chenopodium berlandieri</i> Moq.	Oleanolic Acid, Hederagenin Acid, Phytolaccagenic Acid, Serjanic Acid
<i>Euphorbiaceae</i>	<i>Cnidoscolus aconitifolius</i> (Mill.) I.M.Johnst./ <i>Cnidoscolus chayamansa</i>	Amentoflavone, hesperidin, quercetin, Rutine, vanillin, coutaric, phytolaccagenic Acid, oleanolic, hederagenin, choline, trigonelline, gallo catechin gallate, epigallo catechin gallate, naringenin, vinleurosine, catharanthine, vindoline, vinblastine, dihydrositsirikine, sitsirikine, palmatine, nicotinic acid, trans-resveratrol, quercetin-3-O-rhamnoside, quercetin-3-O-galactosid, epicatechin-3-O-gallate, procyanidin B2, ferulic acid, p-Coumaric acid, syringic acid, caffeic acid, caftaric acid
<i>Arecaceae</i>	<i>Cocos nucifera</i> L.	trans-Zeatin, stigmasterol, spinasterol, sorbitol, octanoic acid, lauric acid, gamma-Tocotrienol, gamma-Tocopherol, gamma-Nonalactone, fucosterol, delta-Tocotrienol, delta-Tocopherol, caproic acid, capric acid, beta-Tocotrienol, beta-Tocopherol, alpha-Tocotrienol, alph, Tocopherol, 9-Ribosyl-trans-zeatin, 4-hydroxybenzoic acid
<i>Costaceae</i>	<i>Costus pictus</i> D.Don	Kaempferol, quercetin , ascorbic acid, lupeol, diosgenin, β -sitosterol, stigmasterol, β -amyrin
	<i>Costus pulverulentus</i> C.Presl	Glyceric acid , 4-hydroxy benzaldehyde, hydroquinone, malic acid, cinnamic Acid, 5-Hydroxymethyl-2-furoic

		Acid, 4-hydroxybenzoic acid, vanillic acid, syringic acid, hydroxycinnamic acid, ethyl palmitate, palmitic acid, ferulic acid, ethyl linolate, linoleic acid, oleic acid, stearic acid, dehydroabiatic Acid, δ -Tocopherol, γ -Tocopherol, cholestane-3 β ,5 α -diol, campesterol, stigmasterol, β -sitosterol
	<i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw.	Quercetin, kaempferide, tamarixetin, hirsutrin, quercetin 3-O-neohesperidoside, kaempferol 4'-methyl ether 3-neohesperidoside, kaempferol 7,4'-dimethyl ether 3-neohesperidoside, tamarixetin 3-neohesperidoside
Equisetaceae	<i>Equisetum hyemale</i> <i>var. affine</i> (Engelm.) A.A. Eaton	Palustrine, herbacetin 3-sophoroside-8-glucoside, gossypetin 3-sophoroside-8-glucoside
	<i>Equisetum myriochaetum</i> Schltdl. & Cham.	Kaempferol, β -sitosterol, kaempferol-3-O-sophoroside, pinocembrin, chrysin, b -D-glucose
	<i>Eysenhardtia adenostylis</i> Baill.	3-O-acetyloleanolic acid
Fabaceae	<i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam	Gibberellin A1, gibberellin A3, gibberellin A5, gibberellin A19, gibberellin A20 trans-Zeatin, 9-Ribosyl-cis-zeatin, 9-Ribosyl-trans-zeatin, E-beta-carotene, Spermidine, calystegin A3, calystegin B2, ipomoeamarone, cyanidin 3-sophoroside-5-glucoside, peonidin 3-sophoroside-5-glucoside, cyanidin 3-(6"-caffeylsophoroside)-5-glucoside, cyanidin 3-(6"-6"'-dicaffeylsophoroside)-5-glucoside, cyanidin 3-(6"-caffeyl-6"'-ferulylsophoroside)-5-glucoside, peonidin 3-ferulyldigluconide-5-glucoside, batatic acid, dihydro-, hydroxymyoporone, 6-Myoporol, 7-Hydroxymyoporone, dehydroipomeamarone, (+)-7-Hydroxycostol, (+)-7-Hydroxycostal, ipomoeaxanthin A, ipomoeaxanthin B, ipomoeaxanthin C1, ipomoeaxanthin C2
	<i>Hymenaea courbaril</i> L	7,13-Eperuadien-15-oic acid, (-)-Ozic acid, copalic acid, α -copaene, spathulenol, β -selinene, germacrene-D, β -caryophyllene, bicyclogermacren, astilbin
Malvaceae	<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.	Procyanidin B1, procyanidin B2, procyanidin B5, procyanidin c1, cinnamtannin A2, epicatechin, tiliroside, catechin, quercetin, luteolin
	<i>Pachira aquatica</i> Aubl.	Palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, gallic acid, quercetin, protocatechuic acid, 4-Hydroxybenzoic acid, gentisic acid, chlorogenic acid, caffeic acid, p-Coumaric acid, vanillic acid, ferulic acid, 2-Pentylfuran, cineole, decane
	<i>Sida rhombifolia</i> L.	scopoletin, Kaempferol, quindoline, quindolinone
Lamiaceae	<i>Hyptis verticillata</i> Jacq.	Podophyllotoxin, dehydropodophyllotoxin, deoxydehydropodophyllotoxin, 4'-demethyldeoxydehydropodophyllotoxin, 4'-demethylpodophyllotoxin, 5-

		methoxydehydrodopodophyllotoxin, isodeoxydopodophyllotoxin, deoxypicropodophyllin, beta-apopicrodopodophyllin, dehydro-beta-peltatin methyl ether, epipodorhizol, hyptinin, beta-peltatin, podorhizol, yatein, hyptoside (4-MTDND), (R)-5-hydroxypyrrolidin-2-one, alfa-pinene, beta-pinene, thymol, cadina-4,10(15)-dien-3-one, 3,7,11,15-tetramethylhexadec-1-en-3-ol, 3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en-1-ol, 7,11,15-trimethyl-3-methylenehexadecane-1,2-diol, oleanolic acid, ursolic acid, sideritoflavone, rosmarinic acid, maslinic acid, royleanone
	<i>Salvia coccinea</i> Buc'hoz ex Etl.	Carnosol, carnosic acid, rosmarinic acid, caffeic acid, ferulic acid, chlorogenic acid, salvianolic acid, camphor, 1, 8-cineole, α -thujone, beta-thujone, borneol, bornyl acetate, camphene, linalol, caryophyllen alfa, caryophyllen beta, α -humulene, Trans, trans-Farnesol, Carvacrol, Thymol, phytol, Geraniol, Geranyl acetate
	<i>Lantana camara</i> L., <i>Lantana horrida</i> Kunth	Velutin, 5-Hydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone
	<i>Lippia graveolens</i> Kunth	Lapachenole, loganin, secologanin, caryoptoside, loganate, 8-epiloganic acid, secoxyloganin, caryoptosidic acid
	<i>Phyla scaberrima</i> (Juss. Ex Pers.) Moldenke	Acteoside, hernandulcin, cirsimaritin, salvigenin, eupatorin, 5-Hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone, 5,3'-Dihydroxy-6,7,4',5'-tetramethoxyflavone, lamiide, decaffeoylverbascoside, isoacteoside, epilippidulcine A, lippidulcine A, 8-Epiloganin
Verbenaceae	<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.)Vahl	iridoidipolamiide, acteoside, verbascoside
	<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Verbenachalcone, 8,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone, Littorachalcone, 4'-Hydroxywogonin, Brasoside, 10-Hydroxycornin, 9-Hydroxysemperoside, Acetylacteoside, Apigenin, Asiatic acid, Demethoxycentaureidin, Griselinoside, Hastatoside, Iristectorin A, Isoverbascoside, Jaceosidin, Luteolin, Luteolin 7-glucoside, Nodifloretin, Nuchensin, Pedalin, Scutellarein, Theviridoside, Tormentic acid, Verbascoside.
Myrtaceae	<i>Myrciaria cauliflora</i>	Protocatechuic acid, quercimeritrin, ellagic acid, jaboticabin, pyranocyanin B
Passifloraceae	<i>Passiflora coriacea</i> Juss.	Isoorientin, schaftoside, isoschaftoside, isoorientin-2''-Orhamnoside, hydroxy-octadecatrienoic acid
Lauraceae	<i>Persea americana</i> Mill	Obovaten, Perseal C, perseal D, schottenol, vignaticol, ryanodol, perseanol, garajonone, anhydrocinnzeylanone, indicol, avocadienofuran, isoavocadienofuran, avocadenofuran, avocadynofuran, perseafuran, majorynolide, 4-hydroxycinnamoylputrescine, Persenone

		a, Persenone B, Avocadoin, Secosubamolide
<i>Phytolaccaceae</i>	<i>Petiveria alliacea</i> L	Leridal, eridol, 5-O-Methylleridol, eridal chalcone, stilbene, benzyl benzoate, benzyl alcohol, benzaldehyde, dibenzyl disulfide, dibenzyl trisulfide, S-Benzyl-L-cysteine sulfoxide trans-Stilbene, S-Benzyl-, cysteine sulfoxide, Benzyl trisulfide, Dibenzyl disulfide, 2-(Benzylthio)ethanol [(Benzyltrisulfanyl)methyltrisulfanyl]methylbenzene di-n-propyl disulphide petiveriin A, (R)-S-(2-hydroxyethyl) cysteine, Z)-thiobenzaldehyde S-oxide, leridol, 5-O-methylleridol, engeletin, astilbin, Myricitriin, dihydroquercetin, myricetin, leridal chalcone, allantoin
	<i>Phytolacca icosandra</i> L	Serjanic, acinosolic, phytolaccagenic acid
	<i>Piper auritum</i> Kunth	Pilloin, cepharadione A, cepharadione B, p-Cymene, γ -Terpinene, citral
<i>Piperaceae</i>	<i>Piper peltatum</i> L	4-Nerolidylcatechol
	<i>Piper tuerckheimii</i> C. DC	D-Fructofuranoside, 1,2,3-Propanetriol, 1-(3,4-dimethoxyphenyl), 1,2,3-Propanetriol, 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)
<i>Rubiaceae</i>	<i>Psychotria poeppigiana</i>	2-phenyltridecane, stigmast-5-en-3beta-ol, stigmast-4-en-3-one, androst-4-en-3-one, 4,8,12,16-tetramethylheptadecan-4-olide, methyl, 14-methylhexadecanoate, methyl palmitate, methoxyeugenol, elemicin, methyl margarate, methyl stearate methyl linoleate, ergost-5-en-3beta-ol, Vanillin, syringaldehyde, lauric acid, myristic acid, pentadecanoic acid, palmitic acid, scopoletin
<i>Rosaceae</i>	<i>Prunus capulli</i>	p-Coumaric acid, amygdalin, scopoletin, chlorogenic acid, hyperoside pelargonidin 3-glucoside
<i>Cerambycidae</i>	<i>Sambucus canadensis</i> L.	neochlorogenic acid, Chlorogenic acid, rutin, isorhamnetin 3-rutinoside
<i>Agromyzidae</i>	<i>Sida acuta</i> Burm.f	Vasicinol, Vasicinone, Scopoletin, (+)-Blumenol A
<i>Smilacaceae</i>	<i>Smilax domingensis</i> Willd; <i>Smilax lundellii</i> Killip & C.V.Morton	Trimethylsilyl ether of glycerol, Butanedioic acid(Succinic acid), Propanedioic acid, Propanoic acid, 2,3-bis[(trimethylsilyl)oxy, 2-Butenoic acid, Propanoic acid, Malic acid, 3-Hydroxy glutaric acid Pentanoic acid, 4-methyl-2-[(trimethylsilyl)oxy Threitol, Xylitol, 1,2,3,4,5-pentakis-O-(trimethylsilyl), D-Ribofuranose, Glucofuranoside, methyl 2,3,5,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl), D-Xylopyranose, D-Fructose D-Glycero-L-manno-Heptonic acid, 2,3,5,6,7-pentakis-O-(trimethylsilyl)-, .gamma.-lactone, 2-Deoxy-galactose, D-Galactose beta.-D-Galactofuranose, Ribonic acid, hexadecanoic acid, 9,12-Octadecadienoic acid, Oleic acid, Octadecanoic acid,

		D-Glucuronic acid, 1,2-Benzenedicarboxylic acid bis(2-ethylhexyl) ester, 4,6-Dioxohept-2-enoic acid, tri-TMS
Anacardiaceae	<i>Spondias purpurea L.</i>	Caffeic acid, Epigallocatechin gallate, chlorogenic acid
Solanaceae	<i>Solanum americanum</i>	Malvidin 3-sophoroside-5-glucoside, 4-hydroxybenzoic acid, 3-indolecarboxylic acid, N-trans-p-coumaroyloctopamine, N-trans-feruloyloctopamine, N-trans-p-coumaroyltyramine, N-trans-feruloyltyramine, Corchorifatty acid B, Cantalasonin 3
Apocynaceae	<i>Vinca major L.</i>	Reserpine, Pubescine, Rhein
Poaceae	<i>Zea Mays L.</i>	Chrysoeriol Uracil, Genistein, Vanillic acid, Vanillin, Acetovanillone, stigmasterol, delta-Tocopherol, beta-Tocopherol, gamma-Tocopherol, alpha-Tocopherol, Adenosine, Guanosine, 7alpha-Hydroxysitosterol, Sitostenone, Lumichrome, alpha-Tocotrienol, beta-Tocotrienol, delta-Tocotrienol, gamma-Tocotrienol, 6-Methoxybenzoxazolin-2(3H)-one

Se utilizaron 5 biomarcadores como dianas terapéuticas en el estudio *in silico*, elegidos a partir del análisis de criterios como el papel que juegan en la enfermedad renal, capacidad de ser modulable farmacológicamente tanto *in vivo*, *vitro* y/o *in silico* (Cuadro 3). Todos los biomarcadores según la literatura se encuentran involucrados en al menos un modelo de daño renal relevante para el estudio (Tabla 2)

Tabla 2. Biomarcadores con relevancia fisiopatológica en daño renal para realizar tamizaje *in silico* etnofarmacológico.

Nombre	PDBID	Función fisiológica en el riñón	Modelo de daño renal	Ref.
Receptor activado por proliferador peroxisomal alfa (PPAR- α)	2p54	-Mantenimiento de un balance en la producción y consumo de energía. - Regulador del metabolismo de lípidos. -Control de inflamación. -Oxidación de ácidos grasos. -Inducción de la expresión de enzimas de beta-oxidación y acetyl-coa oxidasa en la corteza renal. -Sensibilización a la insulina. -Adipogénesis. - Crecimiento celular.	Nefropatía diabética y nefrotoxicidad por medicamentos.	(Tachibana et al., 2006, Gangwal et al., 2015)

Receptor activado por proliferador peroxisomal gamma (PPAR- γ)	4ema	<ul style="list-style-type: none"> - Transcripción de genes. -Activación del sistema renina angiotensina. -Metabolismo renal de lípidos. -Desarrollo normal del riñón. -Funciones antiinflamatorias. -Reabsorción de agua y sodio en los tubos colectores distales. - -Almacén de lípidos. 	Nefropatía diabética	(Kpemissi et al., 2020, Gangwal et al., 2015, Mao & Ong, 2009)
Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B)	4kik	<ul style="list-style-type: none"> -Regulación de inflamación. -Proliferación celular -Inmunidad. -Inducción y propagación de la respuesta inflamatoria e inmune ante estímulos. -Apoptosis. -Desarrollo de órganos. 	Nefrotoxicidad por medicamentos.	(Durand & Baldwin, 2017 ,Serban et al., 2015)
Proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (KEAP-1 kelch domain)	4I7b	<ul style="list-style-type: none"> -Sensor de estrés oxidativo o electrofílico. -Regula los niveles de NFR2 (regulación antioxidante). 	Nefrotoxicidad por aminoglucósidos, deshidratación.	(García-Arroyo et al., 2019, Zhang et al., 2017)
Epoxido hidrolasa soluble (SEH)	3ans	<ul style="list-style-type: none"> -Detoxificación y control de moléculas de señalización fisiológica. -Metabolismo de ácidos grasos epóxidos. -Función pro-inflamatoria. -En las células endoteliales determina las concentraciones plasmáticas de ácidos epoxieicosatrienoicos (EET). -Regula la tonificación vascular. 	Deshidratación, nefrotoxicidad.	(Wang et al., 2013, (Kpemissi et al., 2019 ^a))

Los resultados de la validación *in silico* de los biomarcadores seleccionados como dianas terapéuticas (Tabla 3), sirvieron para identificar el sitio de unión de estos, mediante la

comparación de las interacciones con los aminoácidos, obtenidas en estudios *in silico* realizados previamente con controles de actividad farmacológica de cada biomarcador, los cuales fueron elegidos tomando en cuenta criterios de inclusión (Cuadro 4). Para el biomarcador PPAR- γ , los aminoácidos involucrados en el enlace de la cadena a con el ligando son SER289, TYR473, MET364, TYR327, HIS449, CYS285, ARG288, PHE282, PHE287, ILE341, LYS367, ILE281 y VAL339. Para PPAR- α los aminoácidos involucrados en el enlace en su cadena A son SER280, CYS275, MET330, VAL332, ILE339, TYR334, ALA333, MET345, CYS276, HIS440, VAL 255, VAL 324, THR283, MET320, MET220 y PHE273. Mientras que para EPOXIDO HIDROLASA (SEH) los aminoácidos involucrados en el enlace en su cadena A son LEU499, MET419, TYR383, TRP525, PHE331, TRP336, ASP335, PHE267, MET339, TYR343, ALA365, LEU208, ILE375 y PHE 381. A su vez para KEAP 1 los aminoácidos involucrados en el enlace en el dominio kelch cadena B son TYR334, ARG415, TYR572, SER363, SER602, ALA556, ASN414, TYR525, PHE 577 y ARG380. Para finalizar NF-KB los aminoácidos involucrados en el enlace de la subunidad quinasa beta cadena A son LEU21, VAL152, GLU97, CYS99, SER181, SER177, ARG144, VAL 29, MET96, LYS44, MET83, ILE165, ASP103, TYR98, THR23, ALA42, ASP166. Mediante la comparación de los aminoácidos reportados en los estudios que se utilizaron como referencia para validación y los aminoácidos reportados obtenidos mediante redocking se puede observar que se logró obtener las coordenadas adecuadas de los sitios de unión de todos los biomarcadores.

Tabla 3. Validación de parámetros de interacción molecular reportados de los biomarcadores renales seleccionados para tamizaje *in silico* con compuestos de referencia.

Proteína (código PDB)	Nombre de ligando	Aminoácidos de interacción reportados	Aminoácidos de interacción realizado	Ref.
CONTROLES DE ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.				
PPAR- γ (4EMA)	Rosiglitazona	SER289, TYR473, HIS449	SER289, TYR473, MET364, ILE326, CYS285, ARG288, MET348, ILE341.	(Variy a et al., 2016)
	t2384	TYR327, LYS367	VAL339, LEU330, MET364, CYS285, ILE341, ARG288, PHE287, VAL290	(Variy a et al., 2016, Nezu et al., 2017,

						Li et al., 2008)
PPAR- α (2P54)	Saroglitazar	SER280, HIS440 CYS275, PHE318, MET330, VAL332, LEU460	TYR314, TYR464, GLN277, LEU321, LEU331, ILE339,	SER280, CYS276, ILE339, TYR334	MET330, ILE241, CYS275, TYR334	(Aoki, 2008)
EPOXIDO HIDROLASA (3ANS)	5- (fenetilamino) -5-oxo-3- fenilo ácido pentanoico (6322781)	TYR383, ASP335, LUE397, TRP336	TYR466, MET419,	TRP336, LEU408, TYR383	MET339, ASP335,	(Tripathi et al., 2018)
	Éster butílico del ácido 12- (3-adamantan-1-il-ureido) dodecanoico (11236241)	TYR383, ASP335	TYR466,	MET339, HIS524, TRP524, TRP525, LEU417.	TRP336, LEU499,	(Kpemi et al., 2019b)
KEAP 1 (4L7B)	RA839	ARG415,SER602,TYR 334, TYR572.ARG483	PHE577,	SER602,SER363,SER508,ARG483, ARG415,ALA556,TYR572,PHE577 ,TYR334.		(Winkel et al., 2015)
NF-KB (4KIK)	Antibiotico (252a3035817)	K VAL152,LEU21,CYS9 9,GLU97,ALA42VAL2 9,ILE165,MET96,LYS 44,GLU149,		THR23,KEU21, VAL152,CYS99,GL U97,VAL29,ILE165,MET96,LYS44		(Zhang et al., 2017)
CONTROLES IN SILICO REPORTADOS						
PPAR- γ (4EMA)	Rosiglitazona	SER 289, TYR 473, MET 364, TYR 327, CYS 285, LEU 330, ARG 268, GLY 284, ILE 341, ILE 281.		SER289, TYR473,MET364,ILE326,CYS285, VAL339, ARG288 ,MET348,ILE341.		(Variya et al., 2016)
PPAR- α (2P54)	GW7647	VAL255, MET330,VA L332,ILE339,LEU344, MET355,PHE273, TYR314, TYR464, HIS440, PHE273, GLN277,VAL444,LEU- 456, THR-283, CYS 276, CYS275		SER280,PHE318,ILE317,LEU321,C YS276, ILE339,VAL332,TYR464,P HE273,LEU456,GLN277,VAL444,H IS440.		(Kanlaya & Thongboonkerd, 2019)
EPOXIDO HIDROLASA (3ANS)	4-Ciano-N - [(1s, 2r) -2- fenilciclopropil] benzamida (49837852)	ASP335,PHE387,LEU4 08, TYR383, TYR466, T RP336, LEU499		LEU499, TRP336, PHE267, LEU408		(Tripathi et al., 2018)
KEAP 1 (4L7B)	ML334 (56840728)	TYR572,SER602,ASN 414,		ARG380,ARG415,ASN414, TYR334 ,SER555, TYR525, ALA556, SER602,		(Boyen et al., 2018)

		TYR334,ARG415,ALA556	TYR572	al., 2021)
NF-KB (4KIK)	Antibiotico K (252a3035817)	VAK152,LEU21,CYS9 9,GLU97,ALA42,VAL2 9,ILE165,MET96,LYS4 4,GLU149,	THR23,KEU21,VAL152,CYS99,GL U97,VAL29,ILE165,MET96,LYS44	(Zhang et al., 2017)
CONTROLES DE PRODUCTOS NATURALES <i>IN SILICO</i>.				
PPAR- γ (4EMA)	5-hidroxi-L-triptófano (439280) saussureamina c (9998735)	CYS285,SER289,TYR327,LYS367,HIS449 SER289,TYR327,LYS367,HIS449,LEU476	SER289, HIS 449, CYS285, LEU330,ILE326, ARG288,MET364, SER289,ARG288,CYS285,ILE341	(Chen & Chen, 2014)
PPAR- α (2P54)	linalol (6549)	HIS 440, TYR 464	LEU456, HIS440,PHE273,VAL444,LEU460,CYS276,TYR464	(Varth ya et al., 2020)
EPOXIDO HIDROLASA (3 ANS)	Epicatequina	HIS506,PHE362,PRO3 61,ASN472,	HIS524, TRP525,VAL498,TYR466, ASP335,MET419	(Kpem issi et al., 2019 ^a , Uysal et al., 2018)
KEAP 1 (4L7B)	ML334 (56840728) (Wedelolactona)	TYR572, SER602, ASN414,TYR334,ARG415,ALA556	ARG380,ARG415,ASN414,TYR334, SER555,TYR525,ALA556,SER602, TYR572	(Kanla ya & Thong boonk erd, 2019)
NF- κ B (4KIK)	kaempferol(5280863)	LYS 44, ASP 166, CYS99	LYS44, ASP166,VAL29,MET96,ILE165,VAL152,ALA42,LEU21,ASP103,CYS99	(Ott et al., 2014)

Los aminoácidos relevantes, involucrados en la interacción receptor-ligando se encuentran en negrita.

La energía libre obtenida a través del tamizaje *in silico* (Anexo 3) se utilizó como filtro para determinar los mejores candidatos (Cuadro 5) tomando en cuenta aquellos cuyos valores se encontraron dentro del rango de energías o bien menor al valor del mejor control y utilizando solamente los principios activos que demostraron poseer un potencial multi-target al obtener un valor promedio del índice normalizado de 0.90 a mayor a 1, dando como resultado un total de 86 candidatos incluyendo principios activos y controles (Tabla 4). Para PPAR- α un 28 principios activos y 3 controles 4CMPB (control SEH), RA839 (control KEAP-1) y t2384 (control PPAR- γ) obtuvieron energías menores al mejor control gw76447 (-8.5) a su vez 64 metabolitos tienen valores de energía menores a su peor control

linalol (-5.3); el mejor candidato según el valor de energía para este biomarcador es t2384 (control de gamma) con un valor de -10.2, a su vez el principio activo Isoverbascosido (*Verbena litoralis* Kunth) demostró ser un candidato prometedor al contar con un valor de energía de -9.8 para este biomarcador y con un valor promedio de índice normalizado 1.12 siendo el candidato con el mejor potencial multi-target del estudio. Mientras que para NF- κ B solamente 3 principios activos lagunosina (-10.9) liriodenina (-11.1), ambos metabolitos de *Annona cherimola* Mill. y Cefaradiona A (-11.1) metabolito de *Piper auritum* Kunth obtuvieron valores de energía menores al mejor control Antibiótico k (-10.8) y un total de 56 candidatos y controles obtuvieron valores menores al peor control kaempferol (-9.3). Por otra parte para Keap-1 10 principios activos y 1 control GW76447 (control PPAR- α) obtuvieron valores de energía menores al mejor control ML334 (-11.1) y un total de 58 metabolitos tienen valores de energía menores al peor control RA839 (-9.5); el mejor candidato basados en el valor de energía para este biomarcador es Ipomoeaxantina C1 (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) con un valor promedio de índice normalizado de 0.98 de potencial multi-target, a su vez GW76447 (control PPAR- α) es un buen candidato para este biomarcador al tener un valor de energía de -11.6 y ser el mejor control basado en el valor de potencial multi-target (1.06). Para SEH 47 principios activos y 2 controles, obtuvieron valores de energía menores a los del mejor control 4CMPB (-9.4) y un total de 25 principios activos obtuvieron valores menores al peor control (-)-Epicatequina (-8.8), el mejor candidato según energía es Ipomoeaxantina C1 (*Ipomoea batatas* (L.) Lam) con un valor de -11.7 y un total de 25 principios activos tienen valores de energía menores al peor control (-)-Epicatequina (-8.8). Por último los resultados para PPAR- γ 17 principios activos y 1 control GW76447 (control PPAR- α) obtuvieron valores menores al mejor control T2384 (-8.5) en este biomarcador el principio activo Isoverbascosido (*Verbena litoralis* Kunth) demostró ser un candidato prometedor al contar con un valor de energía de -10.8; un total de 71 principios activos tienen valores de energía menores a el control más bajo, Saussureamina (-7.0). A nivel general los datos (Tabla 4) indican que Isoverbascosido (*Verbena litoralis*) es el principio activo con mejor potencial multi-target, seguido por Amentoflavona (*Cnidocolus chayamansa*) y Littorachalcona (*Verbena litoralis*), en cuanto a controles los que mejores resultados obtuvieron fueron GW76447 control de PPAR- α y T2384 Control de PPAR- γ .

Tabla 4. Tamizaje *in silico* etnofarmacológico de afecciones renales de compuestos seleccionados en base a energías de interacción comparables con compuestos de referencia.

Especie	Compuesto	PPAR- α	NF- κ B	Keap1	SEH	PPAR- γ	Promedios de
		(-5.3 -8.5)	(-9.3 -10.8)	(-9.5 -11.1)	(-8.8 -9.4)	(-7.0 -8.5)	Índice normalizado
<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Isoverbascosido	-9.8	-10.8	-10.9	-11.2	-10.8	1.12
<i>Cnidoscopus</i> <i>chayamansa</i>	Amentoflavona	-9.3	-10.6	-11.3	-11.2	-9.8	1.09
<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Litorachalcona	-9.3	-9.9	-11.6	-10.5	-9.6	1.06
Control PPAR- α	GW76447	-8.5	-10.6	-11.6	-10.7	-9.6	1.06
Control PPAR- γ	T2384	-10.2	-9.5	-10.5	-9.8	-8.5	1.01
<i>Lippia alba</i>	Isoacteosido	-9.7	-9.5	-10.9	-9.7	-8.6	1.01
<i>Lippia alba</i>	Forsitosido B	-9.1	-9.6	-11.3	-9.6	-8.6	1.00
<i>Verbena litoralis</i>	Verbenachalcona	-8.3	-9.4	-10.9	-9.1	-9.9	0.99
<i>Sambucus mexicana</i> , <i>Cnidoscopus</i> <i>chayamansa</i>	Rutina	-8.2	-10.6	-10.5	-10	-8.5	0.99
<i>Salvia coccinea</i> <i>Cnidoscopus</i> <i>chayamansa</i>	Ácido salvianólico	-8.8	-9.8	-10.4	-9.5	-9	0.99
<i>Ipomoea batatas</i>	Hesperidina	-8.2	-10.4	-10.8	-9.3	-8.9	0.99
<i>Guazuma ulmifolia</i>	Ipomoeaxantina C1	-7.5	-8.9	-11.8	-11.7	-7.7	0.98
<i>Byrsonima crassifolia</i>	Tilirosido	-8.4	-9.4	-10.5	-10.2	-8.5	0.98
<i>Sambucus</i> <i>canadiensis</i>	(-)-Epicatequina galato	-8.5	-10.3	-10.1	-10.5	-7.7	0.98
<i>Costus pictus</i>	Isorhamnetina 3-rutinósido	-8.2	-10.5	-10.4	-9.7	-8.3	0.98
<i>Cirsium</i> <i>subcoriaceum</i>	Diosgenina	-7.9	-9.6	-11	-10.2	-8.3	0.97
<i>Equisetum hyemale</i>	Pectolarina	-9.1	-10	-9.7	-9.6	-8.2	0.97
<i>Annona cherimola</i>	Herbacetina 3-soforosido-8-glucósido	-6.7	-10.1	-11.6	-9.4	-9.2	0.97
<i>Ipomoea batatas</i>	Lagunosina	-9.5	-10.9	-8.7	-8.8	-8.4	0.97
<i>Ipomoea batatas</i>	E-beta-caroteno	-7.9	-9.2	-10.7	-11.2	-7.6	0.97
<i>Ipomoea batatas</i>	Cianidina 3- (6 " - cafeil-6 " '- ferulilsoforósido) -5-glucósido	-8.2	-9.5	-10.7	-8.7	-9.2	0.96
<i>Lippia alba</i>	Apigenina 7-O-beta-D-glucurónido	-7.8	-10.1	-10.7	-9.9	-8	0.96
<i>Annona cherimolia</i>	Liriodenina	-8.7	-11.1	-9.5	-8.6	-8.4	0.96
Control NF-KB	Antibiótico k	-7.2	-10.8	-11.1	-8.9	-8.5	0.96
<i>Piper auritum</i>	Cepfaradiona A	-8.5	-11.1	-9.3	-8.7	-8.5	0.96
<i>Annona cherimolia</i>	Anonaina	-9.2	-10.8	-9.6	-8.7	-7.8	0.96
<i>Cnidoscopus</i> <i>chayamansa</i>	Galocatequina galato	-8.5	-9.5	-10.4	-9.1	-8.5	0.96

<i>Annona cherimola</i>	Oxoalobina	-8.9	-10.8	-9.2	-8.6	-8.4	0.96
<i>Cnidioscolus</i> <i>chayamansa</i> , <i>Spondias purpurea</i>	Epigalocatequina galato	-7.4	-10.3	-10.2	-10.1	-8.1	0.95
<i>Byrsonima crassifolia</i>	Ent-Epicatequina- (4alfa->6) -ent-epicatequina	-8	-9	-10	-10.4	-8.3	0.95
<i>Verbena litoralis</i>	Escutellareina	-7.6	-10	-10.1	-9.3	-8.8	0.95
<i>Lippia alba</i>	Luteolina 7-O-beta-D-glucurónico	-7.4	-10.4	-10.8	-9.4	-8	0.95
Control keap1	ML56840728	-7.1	-8.5	-11.1	-10.9	-8.2	0.95
<i>Equisetum hyemale</i>	Gossypetin 3-soforosido-8-glucósido	-6.9	-10.3	-10.6	-9.7	-8.4	0.95
<i>Bursera simaruba</i>	Hinokinina	-8.8	-9.5	-9.7	-9.9	-7.6	0.95
<i>Lippia alba</i>	Isonuomioside A	-9.2	-9	-10.2	-8.6	-8.3	0.95
<i>Ipomoea batatas</i>	Cianidina 3- (6", 6" '-dicafeilsoforósido) -5-glucósido	-8.1	-9	-11.3	-8.6	-8.5	0.94
<i>Stachytarpheta</i> <i>cayennensis</i> , <i>Lippia</i> <i>alba</i> , <i>Phyla</i> <i>scaberrima</i>	Acteosido	-8.2	-8.8	-10.6	-9.6	-8.1	0.94
<i>Verbena litoralis</i>	Verbascosido	-8.2	-8.8	-10.6	-9	-8.6	0.94
<i>Verbena litoralis</i>	Luteolina 7-glucosido	-8.3	-9.8	-10.3	-9	-7.9	0.94
<i>Annona cherimola</i>	(-)-Michelalbina	-9.2	-10.2	-9.4	-8.6	-7.7	0.94
<i>Passiflora coriácea</i>	Isoorientina	-8.3	-10.2	-10.4	-8.7	-7.7	0.94
<i>Byrsonima</i> <i>crassifolia</i> , <i>Cnidioscolus</i> <i>chayamansa</i>	Epicatequina-3-O-galato	-8.4	-10.3	-10.1	-8.7	-7.6	0.93
<i>Annona cherimola</i>	N-formylanonaina	-8.7	-10.3	-9.2	-8.9	-7.8	0.93
<i>Guazuma ulmifolia</i>	Procianidina B5	-7.5	-9.3	-10.1	-10.2	-7.9	0.93
<i>Annona cherimola</i>	Anolobina	-8.3	-10.6	-9.6	-8.7	-7.8	0.93
<i>Prunus capuli</i>	Pelargonidina 3-glucosido	-7.9	-9.7	-9.4	-10.2	-7.7	0.93
<i>Annona cherimola</i>	Xylopina	-8.5	-10.6	-9.1	-9	-7.7	0.93
<i>Salvia coccinea</i> ,, <i>Chaptalia nutans</i> <i>Hyptis verticillata</i> ; <i>Salvia coccinea</i>	Acido rosmarinico	-9.5	-8.6	-8.6	-9.7	-8	0.93
Control keap1	RA839	-9.3	-10.0	-9.5	-8.4	-7.4	0.93
<i>Annona cherimola</i> .	Cherimolaciclopéptido C	-7.4	-8.7	-11.5	-7.7	-9.3	0.93
<i>Myrciaria cauliflora</i>	Quercimeritrina	-8.4	-9.7	-10.1	-8.8	-7.5	0.92
<i>Alnus acuminata</i>	Amirona	-7.3	-8.6	-10.1	-10.3	-8.1	0.92
<i>Alnus acuminata</i>	Oregonina	-8.2	-8.5	-10.3	-9.7	-7.6	0.92
<i>Tagetes lucida</i> .	Isorhamnetina 7-O-glucósido	-7.9	-9.6	-10.2	-8.8	-7.9	0.92

<i>Byrsonima crassifolia</i>	Ácido 3,4,5-tri-O-galoilquínico	-6.5	-9.5	-11.2	-9.8	-7.7	0.92
<i>Passiflora coriácea</i>	Isoschaftosido	-7.1	-10	-9.7	-9.6	-8	0.92
<i>Verbena litoralis</i>	Luteolina	-8.2	-10	-9.2	-9.8	-7.1	0.92
<i>Zea mays</i>	Gamma-Tocotrienol	-8.9	-9.1	-10.3	-8.1	-7.8	0.92
<i>Byrsonima crassifolia</i>	Ácido 3,5-di-O-galoilquinico	-8.7	-8.3	-10.8	-9.2	-7.2	0.92
<i>Sida rhombifolia</i>	Quindolinona	-9.2	-9.8	-9	-8.9	-7.1	0.92
<i>Solanum americanum</i>	N-trans-feruloiltiramina	-8.4	-8.7	-8.6	-9.2	-8.8	0.92
<i>Zea Mays, Cocos nucifera</i>	Delta-Tocotrienol	-9.1	-8	-10.3	-9.1	-7.4	0.92
Control SEH	4CMPB	-8.6	-8.8	-9.4	-9.4	-7.6	0.92
<i>Tagetes lucida</i>	Quercetagenina	-7.8	-9.4	-9.6	-9.9	-7.3	0.91
<i>Vinca major</i>	Rhein	-8.7	-9.9	-9.7	-8.1	-7.5	0.91
<i>Ipomoea batatas</i>	Ipomoeaxantina A	-8	-8.1	-11.6	-9.7	-6.7	0.91
<i>Guazuma ulmifolia, Cnidocolus chayamansa</i>	Procianidina B2	-6.9	-8.2	-10.2	-9.9	-8.6	0.91
<i>Psychotria poeppigiana</i>	Ergost-5-en-3-beta-ol	-6.8	-10.2	-9.9	-9.4	-7.8	0.91
<i>Costus pulverulentus</i>	Ácido dehidroabietico	-8.8	-8.7	-9.1	-9.6	-7.4	0.91
<i>Verbena litoralis</i>	Iristectorina a	-8.8	-9.2	-9.3	-9.1	-7.3	0.91
<i>Alnus acuminata</i>	14-taraxeren-3-ona	-7.9	-7.9	-10.4	-10.1	-7.4	0.91
<i>Solanum americanum</i>	N-trans-feruloiloctopamina	-8.6	-8.6	-8.6	-8.8	-8.7	0.91
<i>Alnus acuminata</i>	Taraxerol /acetato de taraxeril	-7.9	-7.8	-9.2	-10.3	-8.2	0.91
<i>Byrsonima crassifolia</i>	Ent-Epicatequina 3-O-galato	-7.2	-9	-10	-10.1	-7.5	0.91
<i>Psychotria poeppigiana</i>	Androst-4-en-3-ona	-8.3	-8.5	-9.1	-10	-7.5	0.91
<i>Cocos nucifera</i>	Estigmasterol	-6.7	-9.4	-10.3	-9.3	-8.1	0.91
<i>Vinca major</i>	Pubescina	-7.5	-8.9	-9.6	-9.5	-8	0.91
<i>Ipomoea batatas</i>	Ipomoeaxantina B	-6.8	-8	-11.4	-10.8	-6.8	0.90
<i>Pachira aquatica</i>	Ácido clorogenico	-7.9	-8.6	-9	-9.7	-8	0.90
<i>Annona cherimola</i>	Romucosina	-6.9	-10.6	-9.3	-8.7	-8.1	0.90
<i>Lippia alba</i>	Decaffeoilverbascosido	-7.2	-8.3	-10.1	-10	-7.8	0.90
<i>Cnidocolus chayamansa</i>	Quercetina-3-O-rhamnosido	-6.6	-10.7	-9.2	-9.1	-8	0.90
<i>Petiveria alliacea</i>	Dihidroquercetina	-8	-9.4	-9.3	-9.5	-7.1	0.90
<i>Prunus capuli</i>	Hiperosido	-7.1	-10.5	-9.6	-8.7	-7.6	0.90
<i>Zea mays</i>	Lumicromo	-8.3	-9.3	-9.3	-9.1	-7.2	0.90

CMC-like rule

1 violations	3+ violations
Chlorogenic acid Decaffeoylverbascoside Quercimeritrin Iristectorin A Ipomoeaxanthin C1 Salvianolic acid Diosgenin Rutin 3,5-di-O-galloylquinic acid delta-Tocotrienol Hyperoside	Control PPAR alpha (GW7647) gamma-Tocotrienol Isoschaftoside Taraxerol Ipomoeaxanthin A Acteoside Isorhamnetin 3-rutinoside 14-taraxeren-3-one Isonuomioside A Isoacteoside Forsythoside B Luteolin 7-O-beta-D-glucuronide, Gossypetin 3-sophoroside-8-glucoside Herbacetin 3-sophoroside-8-glucoside Cyanidin 3-(6'',6'''-dicaffeylsophoroside)-5-glucoside Cyanidin 3-(6''-caffeyl-6'''-ferulylsophoroside)-5-glucoside Hesperidin Amirone E-beta-carotene Cherimolacyclopeptide C Ipomoeaxanthin B Isoverbascoside Littorachalcone Verbenachalcone Stigmasterol Pectolinarin Verbascoside
0 violations	2 violations
Control PPAR gamma (4CMPB) Control KEAP1 (RA839) Control NFkB (Antibiotic K) Control KEAP1(ML334) Scutellarein Cepharedione A Pubescine Quindolinone Anonaine Epigallocatechin gallate ent-Epicatechin 3-O-gallate Epicatechin gallate Lumichrome Hinokinin N-trans-feruloyltyramine Luteolin 7-glucoside Gallocatechin gallate Oregonin Isoorientin	Control PPAR gamma (T2384) Amentoflavone Procyanidin B5 3,4,5-tri-O-galloylquinic acid Tiliroside Apigenin 7-O-beta-D-glucuronide Procyanidin B2 ergost-5-en-3beta-ol ent-Epicatechin-(4alpha->6)-ent-epicatechin (Procyanidin B7)
Rosmarinic acid Dihydroquercetin Liriodenine Anolobine Dehydroabiatic Acid N-trans-feruloyloctopamine Luteolin Romucosine Rhein quercetagenin Michelalbine Androst-4-en-3-one N-Formylanonaine Oxalobine Lagunosine Xylopin isorhamnetin 7-O-glucoside Quercetin-3-O-rhamnoside pelargonidin 3-glucoside	

Figura 1. Punteo predictivo de índice de semejanza-a-droga de compuestos seleccionados. Los candidatos que se reportan de 0 a 1 violaciones se consideraron en base a las siguientes reglas, peso molecular (230-390), AlogP (1.3-4.1), refractividad molar (70-110), numero de átomos (30-55).

		Toxicity	
Ames test (Mutagenicity)	No carcinogenic activity Mutagenicity	3,4,5-tri-O-galloylquinic acid 3,5-di-O-galloylquinic acid Amirone Ipomoeaxanthin A Ipomoeaxanthin B Taraxerol Stigmasterol 14-taraxeren-3-one E-beta-carotene	Verbenachalcone Procyanidin B2 Procyanidin B5 Procyanidin B7 Epigallocatechin gallate Epicatechin gallate Galocatechin gallate ent-Epicatechin 3-O-gallate
	Carcinogenic activity Mutagenicity		Rosmarinic acid Salvianolic acid Littorachalcone Luteolin Amentoflavone Scutellarein Dihydroquercetin Quercetagenin Cepharadione A Apigenin 7-O-beta-D-glucuronide Lagunosine Liriodenine Ipomoeaxanthin C1 Rhein Luteolin 7-O-beta-D-glucuronide
	No carcinogenic activity No mutagenicity	Control KEAP1 (RA839) Control NFkB (Antibiotic K) Control PPAR gamma (T2384) Pelargonidin 3-glucoside Oregonin Tiliroside Quercimeritrin Hyperoside Isoschaftoside Androst-4-en-3-one N-trans-feruloyloctopamine Isorhamnetin 3-rutinoside Isorhamnetin 7-O-glucoside Quercetin-3-O-rhamnoside Gossypetin 3-sophoroside-8-glucoside Herbacetin 3-sophoroside-8-glucoside Cyanidin 3-(6",6"-dicaffeylsophoroside)-5-glucoside Cyanidin 3-(6"-caffeyl-6"-ferulylsophoroside)-5-glucoside	Dehydroabietic Acid Pectolarin delta-Tocotrienol Rutin Isonuomioside A Hesperidin gamma-Tocotrienol Diosgenin Forsythoside B Verbascoside Iristectorin A Ergost-5-en-3beta-ol
	Carcinogenic activity No mutagenicity		Control PPAR alpha (GW7647) Control PPAR gamma (4CMPB) Control KEAP1(ML334) Isoorientin Xylopin Luteolin 7-glucoside Anolobine Isoacteoside Lumichrome Chlorogenic acid Michelalbaine Isoverbascoside N-Formylanonaine Acteoside Anonaine Pubescine Quindolinone Decaffeoylverbascoside
		Carcinogenicity (rat)	

Figura 2. Índices de toxicidad predictivos en base a mutagenicidad y carcinogenicidad de compuestos seleccionados. Candidatos que no sean descritos con una actividad carcinogénica o mutágeno, se consideraron como óptimos para estudio ya que estos datos nos brindan el perfil de seguridad del principio activo.

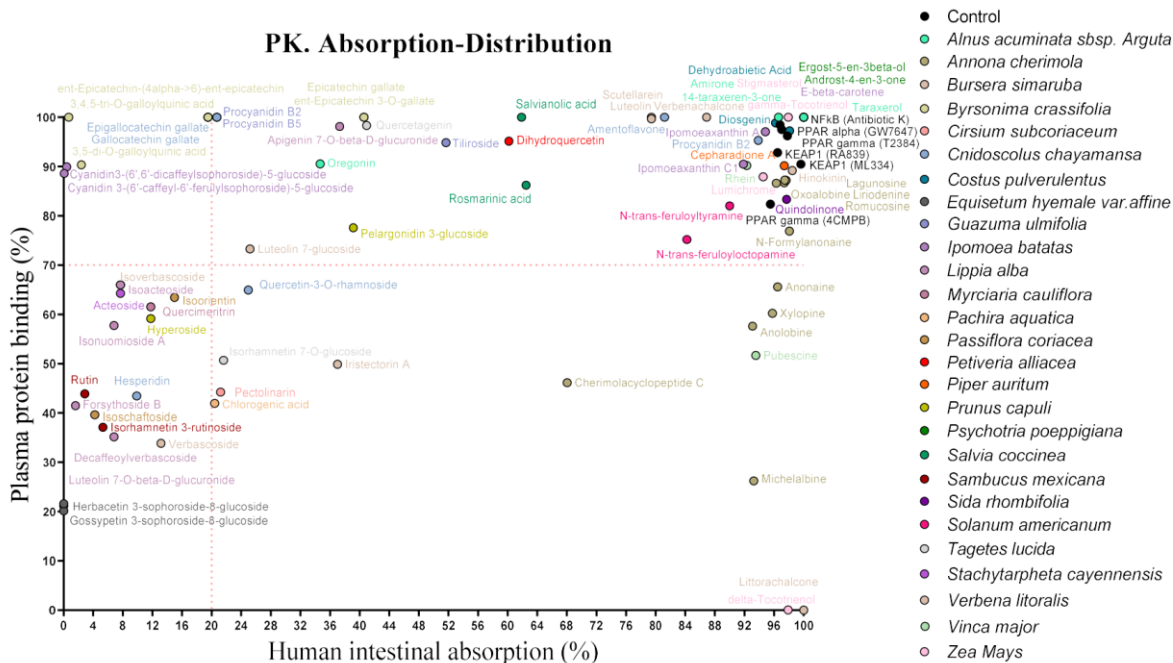


Figura 3. Índices de predicción de absorción y distribución de compuestos seleccionados. Los candidatos que cuyo índice de predicción sea un porcentaje mayor del 20% de absorción intestinal y mayor del 70% de unión a proteínas, se consideraron como óptimos al tener un buen perfil farmacocinético.

Para finalizar 44 principios activos y 4 controles elegidos en base al número de violaciones de la regla a semejanza a droga, fueron evaluados, tomando en cuenta los parámetros *in silico* obtenidos, promedio de índice normalizado (potencial multi-target), farmacocinética (porcentaje de unión a proteínas y absorción intestinal), perfil toxicológico y el más importante la evidencia del candidato (Tabla 5) obteniendo así un listado final de 36 principios activos (Figuras 4 a 8 y Anexos 4 a 8). Estos datos sugieren a *Annona cherimola* Mill como la especie que tiene más componentes que tienen 0 a 1 violaciones a la regla semejanza a droga, también apuntan a Anonaina como el mejor candidato presente en esta especie al tener evidencia sólida de su potencial como candidato en el tratamiento de enfermedad renal y respaldarlo con sus resultados del tamizaje *in silico*. Otras especies como *Byrsonima crassifolia*, *Solanum americanum*, *Verbena litoralis* Kunth, *Cnidoscopus chayamansa*, *Zea Mays* L, *Salvia coccinea* Buc'hoz ex Etl, *Tagetes lucida* Cav también se postulan como buenos candidatos para realizar futuros estudios ya que al menos 2 de sus componentes obtuvieron buenos resultados en el tamizaje. En cuanto a los candidatos, ácido salvianiolico es el candidato con mejor potencial multi-target (0.99), seguido Diosgenina (0.97) y por Anonaina,

Antibiótico K, Galocatequina galato (0.96). Los candidatos Oregonina (*Alnus acuminata sbsp. arguta*), Acido dehidroabietico (*Costus pulverulentus C.Presl*) cumplen con todos los parámetros evaluados y pueden ser comparados con los obtenidos por los controles Antibiótico k (Control NFKB), RA839 (Control Keap).

Tabla 5 Criterios de selección basados en parámetros farmacocinéticos, toxicológicos, índice de semejanza a droga, evidencia previa y potencial multi-target.

Especie	Candidato	Promedios de índice normalizado	Violaciones CMC- Like rule	Toxicidad	Absorción y distribución	Evidencia	Potencial de candidato
<i>Costus pictus D.Don</i>	Diosgenina	0.97	1	A	>20,70	(Borse et al., 2018)	E
Control 1 SEH	4CMPB	0.92	0	C	>20,70	(Dorrance et al., 2005)	E
Control 2 Keap 2	RA839	0.93	0	A	>20,70	(Kanlaya & Thongboonkerd, 2019)	E
Control 2 NFKB	Antibiótico k	0.96	0	A	>20,70	(Durand & Baldwin, 2017)	E
Control 1 Keap 1	ML334	0.95	0	C	>20,70	(García-Arroyo et al., 2019; Y. Zhang et al., 2017)	E
<i>Annona cherimola Mill.</i>	Anonaina	0.96	0	C	>20 <70	(Sri Damayanti et al., n.d.)	E
<i>Byrsonima crassifolia</i>	Ent-Epigalocatequina 3-O-galato	0.95	0	B	>20,70	(Santos et al., 2016; Varthya et al., 2020b)	E
<i>Byrsonima crassifolia</i>	Epicatequina galato	0.93	0	B	>20,70	(Nakano et al., 2018; Varthya et al., 2020b)	E
<i>Bursera simaruba (L.) Sarg</i>	Hinokinina	0.95	0	C	>20,70	(Borges et al., 2018; Lima et al., 2017; Maldini et al., 2009)	E
<i>Solanum americanum</i>	N-trans-feruloitiramina	0.92	0	C	>20,70	(Amaro et al., 2014; Kanada et al., 2012; Thangnipon et al., 2012)	E
<i>Verbena litoralis Kunth</i>	Luteolina 7 -glucosido (Cinarosido)	0.95	0	C	>20,70	(Farag et al., 2016; Li et al.,	E

						2020; Uysal et al., 2018a)	
<i>Alnus acuminata</i> <i>sbsp. arguta</i>	Oregonina	0.92	0	A	>20,70	(Krasilnikova et al., 2018)	E
<i>Costus pulverulentus</i> C.Presl	Ácido dehidroabietico	0.91	0	A	>20,70	(Costa et al., 2016; Gao et al., 2014)	E
<i>Zea Mays L., Cocos nucifera L.</i>	Delta tocotrienol	0.92	1	A	>20 <70	(Casati et al., 2017; Khan et al., 2014; Rodrigues et al., 2019)	E
<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Escutelareina	0.95	0	D	>20,70	(Deng et al., 2018)	F
<i>Cnidioscolus chayamansa,</i> <i>Spondias purpurea L.</i>	Epigalocatequina galato	0.95	0	B	<20 >70	(Varthya et al., 2020b)	F
<i>Passiflora coriacea</i> Juss.	isoorientina	0.94	0	C	<20, <70	(Abourashed et al., 2002; Fan et al., 2020; Farag et al., 2016; Perico et al., 2020)	F
<i>Salvia coccinea</i> Buc'hoz ex Etl., <i>Chaptalia nutans</i> (L.) Polák, <i>Hyptis verticillata</i> Jacq., <i>Salvia coccinea</i> Buc'hoz ex Etl.	Ácido rosmarinico	0.93	0	D	>20,70	(Jiang et al., 2012; Ramos-Gomez et al., 2017)	F
<i>Petiveria alliacea</i>	Dihidroquercetina (taxifolina)	0.9	0	D	>20,70	(Akinmoladun et al., 2020; Kara et al., 2019; Tanaka et al., n.d.)	F
<i>Verbena litorali</i> sKunth	Luteolina	0.9	0	D	>20,70	(Farag et al., 2016; Jackson et al., 2007; Uysal et al., 2018b)	F
<i>Vinca major L.</i>	Rhein	0.92	0	D	>20,70	(D. Chen et al., 2018; Rauf et	F

						al., 2020; Sha et al., 2019)	
<i>Cnidocolus chayamansa</i>	Quercetina-3-O rhamnosido (quercitrina)	0.9	0	A	>20 <70	(Y. Chen, Ye, et al., 2018; Jackson et al., 2007; L. Wu et al., 2019)	F
<i>Pachira aquatica Aubl.</i>	Ácido clorogenico	0.9	1	C	>20 <70	(Domitrović et al., 2014; Loizzo et al., 2012; Uysal et al., 2018a)	F
<i>Verbena litoralis Kunth</i>	Iristectorina A	0.91	1	A	>20 <70	Si evidencia	F
<i>Salvia coccinea Buc'hoz ex EtI</i>	Ácido salvianolico	0.99	1	D	>20,70	(Ibrahim et al., 2020; P. Wu et al., 2016; H. Zhang et al., 2019)	F
<i>Sambucus canadensis</i>	Rutina	0.94	1	A	<20, <70	(Kanada et al., 2012; Malik et al., 2019)	F
<i>Prunus capulli</i>	Hiperosido	0.90	1	A	<20, <70	(Y. Chen, Lihong, et al., 2018; Halder et al., 2021; L. Wu et al., 2019)	F
<i>Cnidocolus chayamansa</i>	Galocatequin galato	0.96	0	B	<20 >70	(Santos et al., 2016)	F
<i>Vinca major L.</i>	Pubescina	0.91	0	C	>20 <70	Sin evidencia	G
<i>Sida rhombifolia L</i>	Quindolinona	0.92	0	C	>20,70	Sin evidencia	G
<i>Zea Mays L.</i>	Lumicromo	0.9	0	C	>20,70	Sin evidencia	G
<i>Annona cherimola Mill.</i>	Anonlobina	0.93	0	C	>20 <70	Sin evidencia	G
<i>Solanum americanum Mill</i>	N-trans-Feruloilactopamina	0.91	0	A	>20,70	Sin evidencia	G
<i>Annona cherimola Mill.</i>	(-)-Michelalbina	0.94	0	C	>20 <70	Sin evidencia	G
<i>Psychotria poeppigiana</i>	Androst-4-en-3-ona	0.91	0	A	>20,70	Sin evidencia	G
<i>Annona cherimola Mill.</i>	N-Formilanonaina	0.93	0	C	>20,70	Sin evidencia	G
<i>Annona cherimola Mill.</i>	Oxoanolobina	0.96	0	C	>20,70	Sin evidencia	G

<i>Annona cherimola</i> Mill.	Xilopina		0.93	0	C	>20 <70	Sin evidencia	G
<i>Tagetes lucida</i> Cav.	Isorhamnetina glucosido	7-O-	0.92	0	A	>20 <70	Sin evidencia	G
<i>Prunus capuli</i>	Pelargonidina glucosido	3-	0.93	0	A	>20,70	Sin evidencia	G
<i>Byrsonima</i> <i>crassifolia</i>	acido galoilquinico	3,5-di-O-	0.92	1	B	<20 >70	Sin evidencia	G
<i>Piper auritum</i> Kunth	Cefaradiona A		0.96	0	D	>20,70	Sin evidencia.	H
<i>Annona cherimolia</i>	Liriodenina		0.96	0	D	>20,70	Sin evidencia	H
<i>Tagetes lucida</i> Cav.	Quercetagenina		0.91	0	D	>20,70	Sin evidencia	H
<i>Annona cherimola</i> Mill.	Lagunosina		0.97	0	D	>20,70	Sin evidencia	H
<i>Lippia alba</i>	Descafeoilverbascósido / descafeoil-acteosido		0.9	1	C	<20, <70	Sin evidencia	H
<i>Myrciaria cauliflora</i>	Quercimeritrina		0.92	1	A	<20, <70	Sin evidencia	H
<i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam	Ipomoeaxantina C1		0.9	1	D	>20,70	Sin evidencia	H

Toxicidad: A= El metabolito no presenta evidencia de ser mutágeno ni de tener actividad carcinógena en ratas, B= el metabolito presenta predicción de ser mutágeno en ratas, C= el metabolito presenta predicción de ser carcinógeno en ratas, D= el metabolito presenta evidencia de ser mutágeno y de tener actividad carcinógena en ratas. **Potencial de candidato:** E= Candidato con evidencia renal y con cumplimiento de parámetros de filtrado, F= Candidato con evidencia renal, pero incumplimiento de parámetros de filtrado, G= Candidato sin evidencia renal, pero con cumplimiento de parámetros de filtrado, H= Candidato sin evidencia renal e incumplimiento de parámetros de filtrado.

Como resultado del tamizaje *in silico* observamos que las moléculas que mostraron más interacciones con aminoácidos de PPar- α comparadas con controles fueron: Pelargonidina 3-glucosido de la especie *Prunus capulli* (Figura 4(B-46)) y ácido salvianólico de la especie *Salvia coccinea* Buc'hoz ex Etl (Figura 4(B-30)) ya que interaccionan con 6 de los 11 aminoácidos relevantes del sitio de unión, seguidos por N-trans-feruloiltiramina de la especie *Solanum americanum* (Figura 4(B-19)), Hinokinina de la especie *Bursera simaruba* (L.) Sarg (Figura 4(B-18)) y Oxoanobina de la especie *Annona cherimola* Mill (Figura 4(B-44)) con 5 interacciones cada uno.

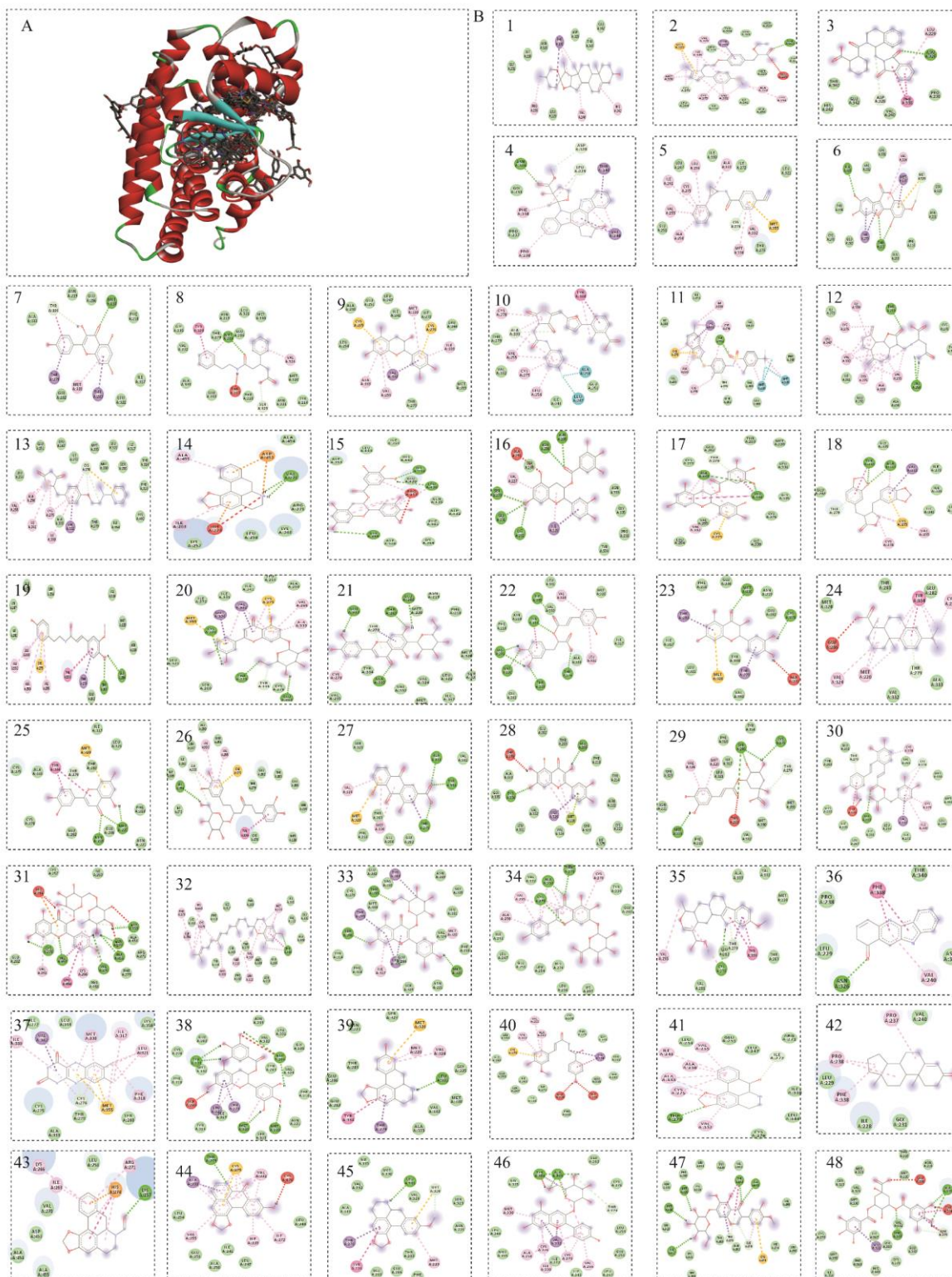


Figura 4. Interacciones entre PPar- α y metabolitos secundarios tamizados de especies vegetales usadas tradicionalmente para afecciones renales: A) PPar- α con candidatos principales; B) Interacciones de aminoácidos con: 1= Diosgenina 2= Saroglitazar (Control PPAR- α), 3= MI334 (Wedelolactone), 4= Antibiótico K, 5=4CMB, 6= RA839,7= Kaempferol, 8= SCHEMBL2222874, 9=(-)-Epicatechin, 10= Gw7647 (Control PPAR- α), 11= T2384, 12= Saussureamina C, 13= Rosiglitazona, 14 = Anoaína, 15= Epigallocatequina galato,16 = Ent-Epicatequina 3-O-galato, 17=(-)-Epicatequina galato (Epicatequina-3-O-galato), 18= Hinokinina, 19= N-trans-feruloiltiramina, 20= Luteolina 7 -glucosido (Cinarosido), 21= Isorientina, 22= Acido rosmarinico, 23= Dihidroquercetina, 24=

Acido dehidroabietico, 25= Luteolina, 26= Oregonina, 27= Rhein, 28= Quercetagenina, 29= ácido clorogenico, 30= ácido salvianolico, 31= Rutina, 32= Delta-Tocotrienol, 33= Hiperosido, 34= Escutelareina, 35= Pubescina, 36= Quindolinona, 37= Lumicromo, 38= Galocatequina galato, 39= Anolobina, 40= N-trans-Feruloilactopamina, 41=(-)-Michelalbina, 42=Androst-4-en-3-ona, 43= N-formilanonaina, 44= Oxoanolobina, 45= Xilopina, 46= Pelargonidina-3-glucosido, 47= Iristectorin A, 48=Acido 3,5-di-O-galoilquinico

Como resultado del tamizaje *in silico* observamos que las moléculas que mostraron más interacciones con aminoácidos de NF- κ B comparadas con controles fueron Oregonina de la especie *Alnus acuminata sbsp. arguta* (Figura 5(B-26)) ya que interacciona con 12 de los 15 aminoácidos relevantes del sitio de unión seguida por (-)-Epicatequina galato (Epicatequina-3-O-galato) de la especie *Byrsonima crassifolia* (Figura 5(B-16)) y Acido clorogénico de la especie *Pachira aquatica* Aubl. (Figura 5(B-29)) con 11 interacciones.

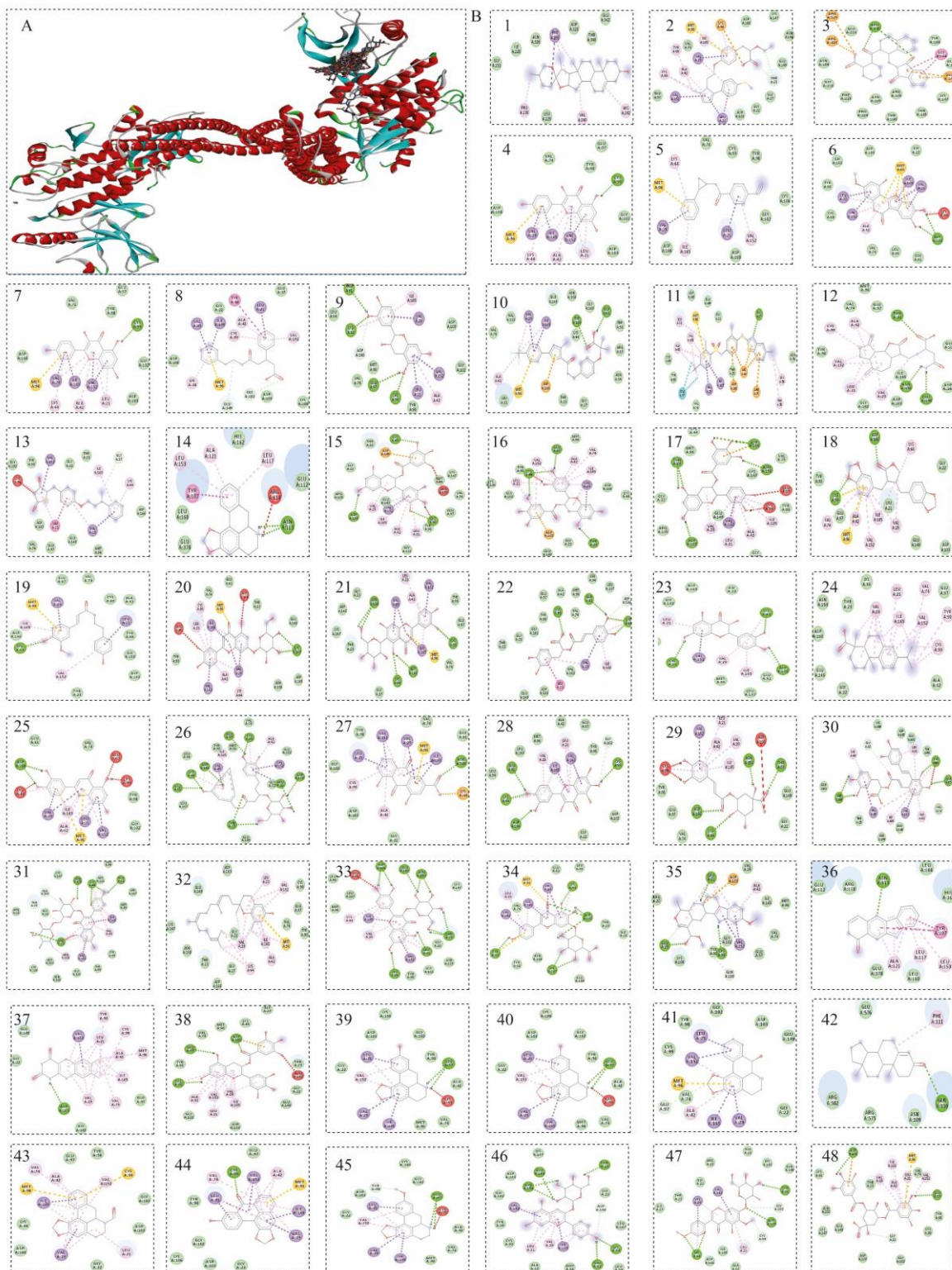


Figura 5. Interacciones entre NF- κ B y metabolitos secundarios tamizados de especies vegetales usadas tradicionalmente para afecciones renales. A) NF- κ B con candidatos principales; B) Interacciones de aminoácidos con: 1= Diosgenina 2= Saroglitazar (Control PPAR- α), 3= MI334 (Wedelolactone), 4= Antibiótico K, 5=4CMB, 6= RA839,7= Kaempferol, 8= SCHEMBL2222874, 9=(-)-Epicatechin, 10= Gw7647 (Control PPAR- α), 11= T2384, 12= Saussureamina C, 13= Rosiglitazona, 14 = Anoaína, 15= Epigallocatequina galato, 16 = Ent-Epigallocatequina 3-O-galato, 17=(-)-Epigallocatequina galato (Epigallocatequina-3-O-galato), 18= Hinokinina, 19= N-trans-feruloiltiramina, 20= Luteolina 7 -glucosido (Cinarosido), 21= Isorientina, 22= Acido rosmarínico, 23= Dihidroquercetina, 24=

Acido dehidroabietico, 25= Luteolina, 26= Oregonina, 27= Rhein, 28= Quercetagenina, 29= ácido clorogenico, 30= ácido salvianolico, 31= Rutina, 32= Delta-Tocotrienol, 33= Hiperosido, 34= Escutelareina, 35= Pubescina, 36= Quindolinona, 37= Lumicromo, 38= Galocatequina galato, 39= Anolobina, 40= N-trans-Feruloilactopamina, 41=(-)-Michelalbina, 42=Androst-4-en-3-ona, 43= N-formilanonaina, 44= Oxoanolobina, 45= Xilopina, 46= Pelargonidina-3-glucosido, 47= Iristectorin A, 48=Acido 3,5-di-O-galoilquinico

Como resultado del tamizaje *in silico* observamos que las moléculas que mostraron más interacciones con aminoácidos de KEAP-1 comparadas con controles fueron Rutina de la especie *Sambucus canadensis* (Figura 6(B-31)) y Galocatequina galato de la especie *Cnidocolus chayamansa* (Figura 6(B-38)) ya que interaccionan con 7 de los 10 aminoácidos relevantes del sitio de unión, seguidos por Epigalocatequina galato de las especies *Cnidocolus chayamansa* y *Spondias purpurea* L. (Figura 6(B-15)), (-)-Epicatequina galato (Epicatequina-3-O-galato) de la especie *Byrsonima crassifolia* (Figura 6(B-16)) y ácido salvianolico de la especie *Salvia coccinea* Buc'hoz ex Etl (Figura 6(B-30)) con 6 interacciones.

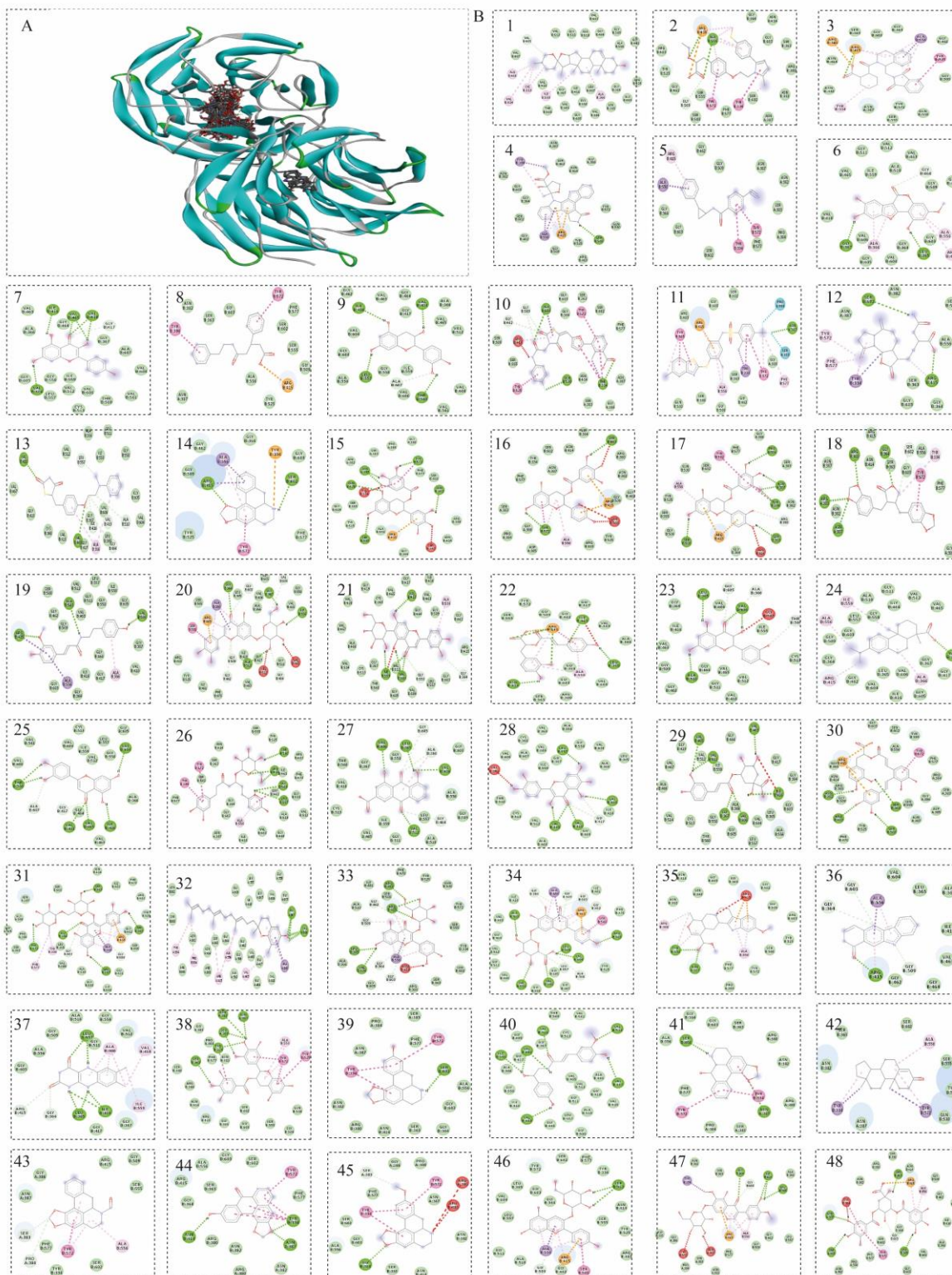


Figura 6. Interacciones entre KEAP-1 y metabolitos secundarios tamizados de especies vegetales usadas tradicionalmente para afecciones renales. A) Keap-1 con candidatos principales; B) Interacciones de aminoácidos con: 1= Diosgenina 2= Saroglitazar (Control PPAR- α), 3= MI334 (Wedelolactone), 4= Antibiótico K, 5=4CMB, 6= RA839,7= Kaempferol, 8= SCHEMBL2222874, 9=(-)-Epicatechin, 10= Gw7647 (Control PPAR- α), 11= T2384, 12= Saussureamina C, 13= Rosiglitazona, 14 = Anoaína, 15= Epigallocatequina galato,16 = Ent-Epicatequina 3-O-galato, 17=(-)-Epicatequina galato (Epicatequina-3-O-galato), 18= Hinokinina, 19= N-trans-feruloiltiramina, 20= Luteolina 7 -glucosido (Cinarosido), 21= Isorientina, 22= Acido rosmarínico, 23= Dihidroquercetina, 24=

Acido dehidroabietico, 25= Luteolina, 26= Oregonina, 27= Rhein, 28= Quercetagenina, 29= ácido clorogenico, 30= ácido salvianolico, 31= Rutina, 32= Delta-Tocotrienol, 33= Hiperosido, 34= Escutelareina, 35= Pubescina, 36= Quindolinona, 37= Lumicromo, 38= Galocatequina galato, 39= Anolobina, 40= N-trans-Feruloilactopamina, 41=(-)-Michelalbina, 42=Androst-4-en-3-ona, 43= N-formilanonaina, 44= Oxoanolobina, 45= Xilopina, 46= Pelargonidina-3-glucosido, 47= Iristectorin A, 48=Acido 3,5-di-O-galoilquinico

Como resultado del tamizaje *in silico* observamos que las moléculas que mostraron más interacciones con aminoácidos de PPar- γ comparadas con controles fueron Iristectorina A de la especie *Verbena litoralis* Kunth (Figura 7(B-47)) ya que interacciona con 7 de los 13 aminoácidos relevantes del sitio de unión de seguido por Rutina de la especie *Sambucus canadensis* (Figura 7(B-31)) y delta-Tocotrienol de las especies *Zea Mays L.* y *Cocos nucifera L.* (Figura 7(B-32)) con 6 interacciones.

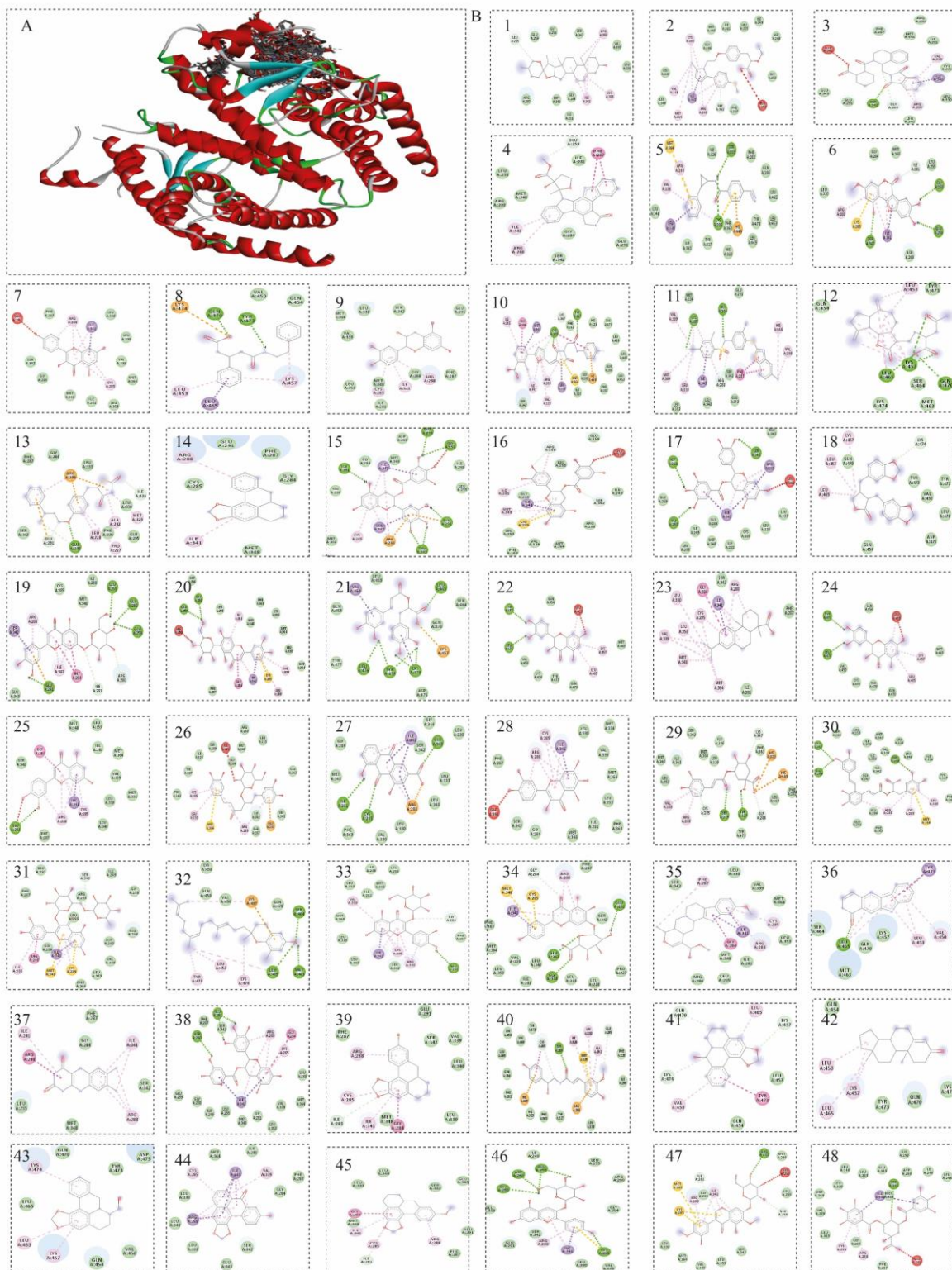


Figura 8. Interacciones entre PPAR- γ y metabolitos secundarios tamizados de especies vegetales usadas tradicionalmente para afecciones renales. A) PPAR- γ con candidatos principales; B) Interacciones de aminoácidos con: 1= Diosgenina 2= Saroglitazar (Control PPAR- α), 3= MI334 (Wedelolactone), 4= Antibiótico K, 5=4CMB, 6= RA839,7= Kaempferol, 8= SCHEMBL2222874, 9=(-)-Epicatechin, 10= Gw7647 (Control PPAR- α), 11= T2384, 12= Saussureamina C, 13= Rosiglitazona, 14 = Anoaína, 15= Epigallocatequina galato, 16 = Ent-Epigallocatequina 3-O-galato, 17=(-)-Epigallocatequina galato (Epigallocatequina-3-O-galato), 18= Hinokinina, 19= N-trans-feruloiltiramina, 20= Luteolina 7 -glucosido (Cinarosido), 21= Isorintina, 22= Acido rosmarínico, 23= Dihidroquercetina, 24=

Acido dehidroabietico, 25= Luteolina, 26= Oregonina, 27= Rhein, 28= Quercetagenina, 29= ácido clorogenico, 30= ácido salvianolico, 31= Rutina, 32= Delta-Tocotrienol, 33= Hiperosido, 34= Escutelareina, 35= Pubescina, 36= Quindolinona, 37= Lumicromo, 38= Galocatequina galato, 39= Anolobina, 40= N-trans-Feruloiltiramina, 41=(-)-Michelalbina, 42=Androst-4-en-3-ona, 43= N-formilanonaina, 44= Oxoanolobina, 45= Xilopina, 46= Pelargonidina-3-glucosido, 47= Iristectorin A, 48=Acido 3,5-di-O-galoilquinico

Como resultado del tamizaje *in silico* observamos que las moléculas que mostraron más interacciones con aminoácidos de SEH comparadas con controles fueron ácido clorogénico de la especie *Pachira aquatica* Aubl. (Figura 8(B-29)) ya que interacciona con 7 de los aminoácidos mientras que N-trans-feruloiltiramina de la especie *Solanum americanum* (Figura 8(B-19)) interacciona con 6 de los 12 aminoácidos y ácido dehidroabietico de la especie *Costus pulverulentus* C.Presl (Figura 8(B-24)) con 5 interacciones.

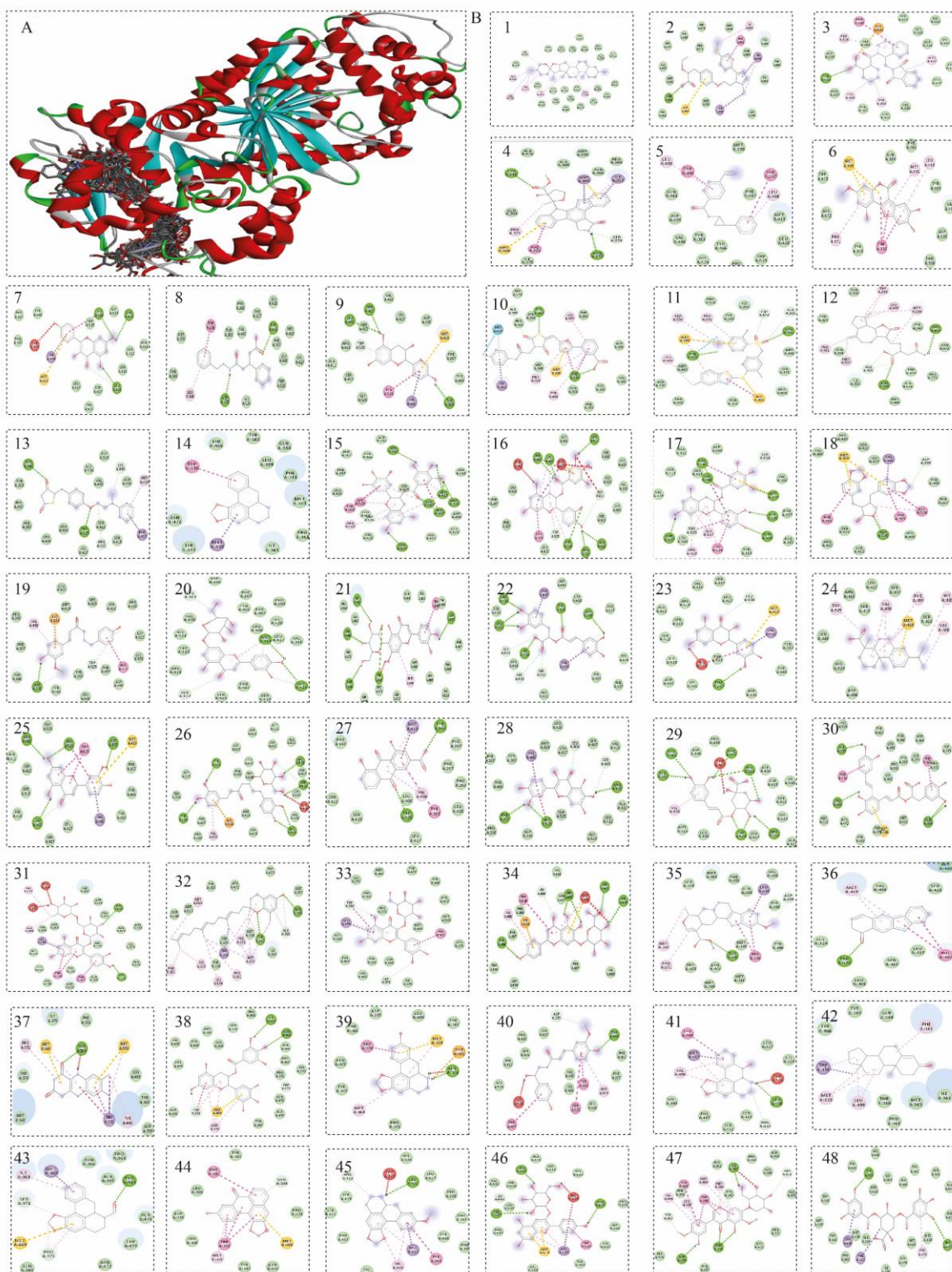


Figura 7. Interacciones entre SEH metabolitos secundarios tamizados de especies vegetales usadas tradicionalmente para afecciones renales. A) SEH con candidatos principales; B) Interacciones de aminoácidos con: 1= Diosgenina 2= Saroglitazar (Control PPAR- α), 3= MI334 (Wedelolactone), 4= Antibiótico K, 5= 4CMB, 6= RA839, 7= Kaempferol, 8= SCHEMBL2222874, 9= (-)-Epicatechin, 10= Gw7647 (Control PPAR- α), 11= T2384, 12= Saussureamina C, 13= Rosiglitazona, 14 = Anoaína, 15= Epigallocatequina galato, 16 = Ent-Epigallocatequina 3-O-galato, 17= (-)-Epigallocatequina galato (Epigallocatequina-3-O-galato), 18= Hinokinina, 19= N-trans-feruloiltiramina, 20= Luteolina 7-glucosido (Cinarosido), 21= Isorientina, 22= Acido rosmarínico, 23= Dihidroquercetina, 24=

Acido dehidroabietico, 25= Luteolina, 26= Oregonina, 27= Rhein, 28= Quercetagenina, 29= ácido clorogenico, 30= ácido salvianolico, 31= Rutina, 32= Delta-Tocotrienol, 33= Hiperosido, 34= Escutelareina, 35= Pubescina, 36= Quindolinona, 37= Lumicromo, 38= Galocatequina galato, 39= Anolobina, 40= N-trans-Feruloilactopamina, 41=(-)-Michelalbina, 42=Androst-4-en-3-ona, 43= N-formilanonaina, 44= Oxoanolobina, 45= Xilopina, 46= Pelargonidina-3-glucosido, 47= Iristectorin A, 48=Acido 3,5-di-O-galoilquinic

IX. DISCUSIÓN

Durante las dos últimas décadas, se han desarrollado y aplicado varios métodos *in silico* para el desarrollo y ensayo de hipótesis farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas. El utilizar docking molecular tomando como base la interacción ligando-receptor tomando en cuenta la relevancia del receptor en el desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC), para la cual hasta el momento no existe un medicamento o bien una terapia que ayude a proteger al riñón del daño, nos permitió proponer candidatos provenientes de especies utilizadas en la medicina tradicional guatemalteca. Seleccionando aquellos con probabilidad de tener actividad nefroprotectora, a partir de parámetros como, interacción ligando-receptor (energía libre de Gibbs, interacciones con aminoácidos relevantes y potencial multi-target), perfil farmacocinético, perfil toxicológico y la evidencia previa de compuestos activos, permitirá direccionar las especies nativas a estudiar en futuros estudios con modelos *in vitro* e *in vivo*.

Este listado permite cumplir con uno de los objetivos del estudio, que es el proponer que principios activos provenientes de las especies tienen mayor probabilidad de ser elegibles como candidatos para descubrimiento y el desarrollo de nuevos fármacos con actividad nefroprotectora a partir de productos naturales utilizados en la medicina tradicional guatemalteca. Para estimar el potencial nefroprotector de las 59 especies seleccionadas, se evaluaron aproximadamente 500 estructuras 3D de los principios activos incluyendo, ácidos fenólicos (ácido clorogénico), ácidos (ácido salvianólico), lignanos (Hinokinina), saponinas (diosgenina), terpenos (14-taraxeren-3-ona, Androst-4-en-3-ona), flavonoides (rutina, Epigallocatequina galato, Quercetagenina, Dihidroquercetina), alcaloides (Michelalbina, Pubescina) glicósidos (Isoverbascosido, Acteosido, Verbascosido, Luteolina 7-glucosido), carotenoides (Ipomoeaxatina C1, Ipomoeaxantina A), etc. en diferentes biomarcadores involucrados en la enfermedad renal.

En la enfermedad renal se observan diversos mecanismos patológicos y vías de señalización desencadenados por uno o varios estímulos (Castañeda et al., 2020). Mediante la búsqueda bibliográfica se logró determinar cuáles eran los biomarcadores que juegan un papel importante en diferentes modelos, vías de señalización y procesos fisiológicos

involucrados en el desarrollo o prevención de las afecciones renales, estableciendo así su relevancia para utilizarse como dianas terapéuticas. Existen diversos biomarcadores involucrados en daño renal, por lo que fue necesario seleccionar solamente 5 para facilidad de estudio, siendo estos receptor activado por proliferador peroxisomal alfa y gamma (PPAR- α , PPAR- γ), Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), Proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (KEAP-1 kelch domain) y Epóxido hidrolasa soluble (SEH). PPAR- α aumenta la capacidad antioxidante en el metabolismo de lípidos mediante la unión de una molécula agonista a su sitio activo, disminuye la inflamación crónica, reduce TGF- β 1 y la expresión de colágeno tipo IV por lo cual previene la acumulación de ácidos grasos y la toxicidad inducida por lípidos protegiendo del daño a los riñones (Tachibana et al., 2006). Por otro lado, PPAR- γ , al unirse una molécula agonista, disminuye la hiperglicemia regulando los niveles y la respuesta a la insulina a hipertensión y albuminuria a su vez inactiva mediadores de las principales vías de señalización (TGF- β 1, fibronectina, y colágeno tipo IV) por las cuales se produce el daño renal, amortigua la inflamación y el estrés oxidativo y bloquea los mecanismos promotores del daño renal (Mao & Ong, 2009). Un factor estudiado en varios procesos de regulación celular es NF- κ B, que también ha demostrado una relevancia importante en daño renal debido a su actividad en la inducción y propagación de la respuesta inmune e inflamatoria ante estímulos externos la cual conlleva a la apoptosis de las células del riñón, lo que sugiere que es necesario que un inhibidor se una a esta proteína y evite su activación (Durand & Baldwin, 2017). KEAP-1 es un sensor de estrés oxidativo que regula la actividad de NRF2 mediante la ubiquitinación en condiciones no estresadas. Dado que el estrés oxidativo es un factor patogénico y agravante importante de las enfermedades renales, se ha propuesto que el sistema KEAP1-NRF2 es un objetivo terapéutico para la protección renal (Boyenle et al., 2021) Finalmente, SEH se encarga de la degradación y metabolismo de los ácidos epoxieicosatrienoicos los cuales tienen funciones de relajación vascular, expresión de sodio, respuesta antiinflamatoria, debido a esto el objetivo es encontrar una molécula que funcione como inhibidor de SEH (Liu, 2019).

Mediante la validación de los sitios activos de los biomarcadores fue posible asegurar que los principios activos interaccionan en un lugar de la proteína cuyo efecto farmacológico esperado es el de disminuir, evitar o proteger al riñón del daño; posterior a esto, se realizó

el tamizaje cada una de las estructuras 3D de los principios activos con los 5 biomarcadores. Obteniendo así libre de Gibbs resultante de la interacción de los aminoácidos presentes en el sitio de unión-acción con los principios activos, este parámetro es un resultado que se basa en las bases físicas de la simulación molecular, mientras menor sea el valor de la energía libre más estable será este (Cournia et al., 2017; Variya et al., 2016). Se tomaron como mejores resultados de energía los que tienen un valor menor al resultado obtenido por el mejor control, lo cual indica que el principio activo tiene un mejor acoplamiento ligando-receptor, sin embargo, este criterio de manera individual no es suficiente para determinar si un principio activo es un candidato potencial para desarrollo de nuevas drogas. El análisis del promedio del índice normalizado del metabolito nos permitió establecer su potencial multi-target, el cual a entre más cercano a uno nos indica que el principio activo tiene afinidad por varios biomarcadores. Estos datos indican que isoverbacosido glucósido feniletanoide de *Verbena litoralis* Kunth (Lima et al., 2020), al tener un promedio de índice normalizado de (1.12) es el metabolito que mejor acoplamiento ligando receptor tienen con 4 de los 5 biomarcadores.

Es necesario tomar en cuenta criterios como el promedio del índice de normalizado de la energía libre de Gibbs, interacciones moleculares con las diferentes dianas terapéuticas, los perfiles farmacocinético y toxicológico *in silico*, ya que al obtener resultados de alta calidad en dianas terapéuticas previamente validadas, el principio activo puede proponerse como candidato farmacológico para el tratamiento de la enfermedad (Durán et al., 2020). Para establecer la relevancia farmacológica de los 90 principios activos fue utilizada la regla de semejanza a droga, donde los principios activos debían de tener de 0 a 1 violaciones, reduciendo la lista a un total de 44 principios activos y 4 controles. Este parámetro es el resultado final de un procedimiento lógico y categórico que transforma la información química codificada dentro de una representación simbólica de una molécula en un número útil o el resultado de algún experimento estandarizado (Todeschini & Consonni, 2000, 2009), se establece a partir del análisis computacional de las características estructurales y/o de las propiedades fisicoquímicas del principio activo dejando fuera a los principios activos que tienen propiedades indeseables (Tian et al., 2015).

Los resultados obtenidos por los controles son útiles para comparar los resultados obtenidos por los principios activos con moléculas que no solamente demuestran su actividad *in silico* en los biomarcadores estudiados si no que tienen estudios *in vivo* o *in vitro* que respaldan los datos de docking molécula. Por ejemplo, podemos decir que los candidatos cuyos datos obtenidos en este estudio sean mejor que para el control RA839 inhibidor selectivo de KEAP-1, tienen buena probabilidad de ser utilizados *in vivo* e *in vitro* y demostrar su actividad como inhibidores de KEAP-1.

Los candidatos deben de cumplir con características como peso molecular (230-390), AlogP (1.3-4.1), refractividad molar (70-110), número de átomos (30-55), al violar más de 1 estas características se predice que el principio activo tiene una mayor probabilidad de tener una pobre absorción y/o permeabilidad (Variya et al., 2016). Un ejemplo de ello fue observado con Isoverbacosido a pesar de ser el mejor principio activo con potencial multi-target no puede ser tomado en cuenta como candidato potencial ya que al someterlo a filtrado para la regla de semejanza a droga este no cumple con los criterios de peso molecular, refractividad molar y número de átomos, haciendo un total de 3 violaciones.

Los índices de absorción y unión a proteínas juegan un papel muy importante en el desarrollo de nuevos tratamientos, mientras mayor sea el porcentaje de absorción de la droga aumentara la probabilidad de esta de regresar a la circulación sistémica y que esta continúe con su actividad terapéutica, determina también la biodisponibilidad en el torrente sanguíneo (Durán et al., 2020; Tian et al., 2015). A su vez es importante identificar los riesgos potenciales reportados de los candidatos de manera temprana, para en un futuro tomarlos en cuenta al momento de pensar en utilizarla como terapia farmacológica, tomando en cuenta que estos son estudios y resultados *in silico* se realizó una búsqueda literaria y se compararon estos perfiles con los reportados en otros estudios *in vivo*, *in vitro* o *in silico* de los candidatos (Tabla 5), en base a la calidad y relevancia de reportes previos en cuanto a su actividad nefroprotectora se asignó el potencial de candidato.

La literatura reporta que los datos obtenidos a nivel *in silico* tienen un alto rendimiento y a gran escala pueden utilizarse, sin embargo, depende de la calidad y cantidad de datos que se encuentren disponibles (J. Y. Liu et al., 2013). Por ejemplo, un estudio realizado a los principios activos de *Astragali Radix* (especie utilizada en medicina tradicional en China),

utilizando parámetros *in silico*, comparables a los utilizados en este estudio, para determinar el perfil farmacocinético como lo son la masa molecular, el número de hidrógeno aceptores de enlaces, el número de donantes de enlaces de hidrógeno, refractividad molar, los cuales estiman las propiedades de absorción oral de los constituyentes de la especie, obteniendo un total de 26 candidatos potenciales, de los cuales 12 fueron seleccionados de manera exitosa después de realizar una validación *in vivo* e *in vitro* (Xu et al., 2006). En resumen, los modelos son capaces de proporcionar información útil para absorción intestinal de fármacos, tomando en cuenta sus propiedades y limitaciones de aplicación individual.

Luego de filtrar los candidatos los datos indican que existen 36 candidatos potenciales, un total 23 principios activos tienen evidencia que respalda su uso como fitoterapia en la enfermedad renal, como candidatos en estudios *in silico* o bien su actividad con los biomarcadores seleccionados, se pueden observar 2 candidatos que cumplen con todos los parámetros, es decir no violan ninguna regla, tienen buen perfil farmacocinético, toxicológico, siendo uno de ellos Oregonina presente en *Alnus acuminata sbsp. arguta*, cuyos estudios demuestran que tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, utilizadas en la prevención de enfermedades metabólicas y de obesidad (Krasilnikova et al., 2018) debido a esto se puede proponer a Oregonina como un potencial candidato con actividad nefroprotectora en nefropatía diabética ya que es el candidato que tiene mayor número de interacciones con los aminoácidos de uno de los principales biomarcadores que se encuentra involucrado en el daño renal por esta etiología NF-K β (Figura 5-26 y Anexo 5), a su vez, demuestra tener un buen potencial multi-target (0.92) y a su vez las interacciones con los aminoácidos de las demás dianas terapéuticas. Por su parte ácido dehidroabietico presente en *Costus pulverulentus* C. Presl tiene estudios que demuestran mediante la unión al receptor KEAP-1 aumenta la actividad antioxidante de Nrf2 (Gao et al., 2021), sin embargo las interacciones obtenidas en el tamizaje muestran que solamente interacciona con 2 de los aminoácidos relevantes, es por ello que fue de suma importancia la revisión literaria para no descartar un candidato potencial. A su vez Ent-Epigalocatequina-3-O-galato y epicatequina galato metabolitos de *Byrsonima crassifolia*, Hinokinina (*Bursera simaruba* (L.) Sarg), N-trans-feruloytyramina (*Solanum americanum*), Luteolina 7 -glucosido (Cinarosido) (*Verbena litoralis* Kunth), escutelareina (*Verbena*

litoralis Kunth), isorientina (*Passiflora coriacea* Juss.), ácido rosmarínico (*Salvia coccinea*, *Chaptalia nutans* *Hyptis verticillata*), dihidroquercetina (taxifolin) (*Petiveria alliacea*), Quercetina-3-O-rhamnosido (quercitrina) (*Cnidioscolus chayamansa*) son candidatos potenciales que cumplen con la mayoría de parámetros evaluados, cuyos datos son comparables con los de 4 controles (4CMPB, RA839, Antibiótico k y ML334), vale la pena estudiar en un futuro la acción *in vivo* o *in vitro* en modelos de daño renal, ya sea de manera individual o extractos de la especie en la cual se encuentran presente.

Candidatos como Diosgenina (*Costus pictus* D. Don), son de extrema relevancia ya que posee uno de los mejores potencial multi-target sin embargo no presenta interacciones con ninguno de los aminoácidos de PPAR- α ni de KEAP-1, más si interacciona con los aminoácidos de los otros biomarcadores otro criterio importante es que viola la característica de total de átomos necesarios en la regla de semejanza a droga, pese a estas limitantes obtenidas en el docking molecular, sin embargo estudios previos revelan el papel de diosgenina en nefroprotección en mecanismos antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos en diferentes biomarcadores expresados durante la enfermedad renal crónica inducida por diabetes, gentamicina y otras sustancias nefrotóxicas (Manivannan et al., 2013; Mishra et al., 2021; Zhong et al., 2021). De igual manera Delta tocotrienol principio activo presente en especies como *Zea Mays L.* y *Cocos nucifera L.* posee un buen índice de potencial multi-target, sus características farmacocinéticas indican que tiene un porcentaje menor a 70 y viola la regla de AlogP, presenta interacciones con los aminoácidos relevantes de todos los biomarcadores lo cual es notorio en la interacción con los aminoácidos de SEH (Figura 7-32 y Anexo 7) y la evidencia de su actividad antioxidante y modulador de las funciones fisiológicas de biomarcadores como NF-kB dando como resultado efecto de nefroprotección (Khan et al., 2014) esto lo convierte en un candidato con buen potencial para estudio. Por otra parte, los datos de candidatos como ácido clorogénico Iristectorina A, Ácido salvianólico, rutina, hiperosido, indican 1 violación a la regla de semejanza a droga y también no cumplen por completo todos los parámetros ya sea por farmacocinética o toxicología, pero el respaldo de estudios previos los coloca como candidatos potenciales como fitoterapia de nefroprotección

Podemos observar que los candidatos pubescina, quindolinona, lumicromo, anonlobina, N-trans-feruloilactopamina, (-)- michelabina, oxoanolobina, androst-4-en-3-ona, N-formilanonaina, xilopina, isorhamnetina-7-*O*-glucosido, pelargonidina-3-glucosido y ácido 3,5-di-*O*-galoilquinico, a pesar de contar con buenos datos obtenidos *in silico*, no se encontró evidencia previa de estudios *in silico* o de farmacología renal que demostrarán su relevancia en farmacología de nefroprotección, pese a esto, no debe de hacerse omiso que los datos indican que son candidatos potenciales con alta probabilidad de tener resultados relevantes en estudios *in vivo*, *in vitro* o *in silico* en farmacología de nefroprotección.

Por último, principios activos como cefaradiona A (*Piper auritum* Kunth), liriodenina (*Annona cherimola* Mill.), quercetagenina (*Tagetes lucida* Cav.), lagunosa (*Annona cherimola* Mill.), Decafeoilverbascosido (*Lippia alba*), quercimeritrina (*Myrciaria cauliflora*), ipomoeaxantina C1 (*Ipomoea batatas* (L.) Lam), a pesar de tener buenos resultados de docking molecular con los biomarcadores utilizados como dianas terapéuticas, el incumplimiento de los parámetros y la falta de soporte literario en cuanto a su actividad terapéutica en daño renal o *in silico*, los convierten en principios activos no elegibles como candidatos potenciales con probabilidad de tener actividad nefroprotectora. Sin embargo, cabe resaltar que especies como a las que pertenecen tienen componentes que sí son candidatos potenciales por lo que un estudio *in vitro* o *in vivo* de los extractos de estas podría arrojar resultados diferentes.

X. CONCLUSIONES

- 10.1 A partir del tamizaje *in silico* de aproximadamente 500 principios activos presentes en especies vegetales de uso tradicional en trastornos renales se determinaron 36 moléculas candidatas potenciales comparables con controles con actividad demostrada.
- 10.2 Se determinaron 5 biomarcadores (PPAR- α , NF- κ B, KEAP-1, PPAR- γ , SEH) como proteínas modulables, seleccionados en base a su relevancia en los principales mecanismos de daño renal asociados a diabetes, nefrotoxicidad y deshidratación.
- 10.3 Se encontraron 69 especies con uso tradicional en Guatemala para afecciones renales, de las cuales 59 especies fueron incluidas al cumplir los criterios de inclusión.
- 10.4 Según los datos los principios activos que cumplen con todos los parámetros para ser candidatos potenciales son Oregonina (*Alnus acuminata sbsp. arguta*), Acido dehidroabietico (*Costus pulverulentus C.Presl*) pueden ser comparados con los obtenidos por los controles.
- 10.5 Entre los principios activos evaluados sobresalen con altos índices comparados con controles el ácido salvianólico, diosgenina, anonaina, epigallocatequina-3-*O*-galato, N-trans-feruloiltiramina, luteolina-7-glucosido, Oregonina, delta-tocotrienol, ácido rosmarínico, isoramnetina-7-*O*-glucosido.
- 10.6 El análisis de los candidatos reveló que las especies *Annona cherimola*, *Byrsonima crassifolia*, *Solanum americanum*, *Verbena litoralis*, *Alnus acuminata sbsp. Arguta*, *Zea Mays*, *Salvia coccinea* y *Tagetes lucida*, son posibles candidatos para realizar futuros estudios.

XI. RECOMENDACIONES

- 11.1 Realizar un tamizaje *in silico* de los candidatos potenciales con otros biomarcadores asociados a procesos de inflamación, daño oxidativo, apoptóticos, etc. Para lograr evaluar el potencial multi-target de los candidatos a mayor escala.

- 11.2 Utilizar modelos *in vivo* para determinar la actividad nefroprotectora extractos de las especies *Annona cherimola* Mill, *Byrsonima crassifolia*, *Solanum americanum*, *Verbena litoralis* Kunth, *Cnidocolus chayamansa*, *Zea Mays* L., *Salvia coccinea* Buc'hoz ex Etl, *Tagetes lucida* Cav cuyos principios activos en este estudio demostraron ser candidatos potenciales para utilizarse como fitoterapia en la enfermedad renal crónica.

- 11.3 Evaluar la actividad reguladora de los biomarcadores en modelos *in vitro* en células renales.

XII. REFERENCIAS

- Aguilar-Ramirez, D., & Madero, M. (2018). Untangling Mesoamerican Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(4), 469–471. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.008>
- Alonso-Castro, A. J., Zapata-Morales, J. R., González-Chávez, M. M., Carranza-Álvarez, C., Hernández-Benavides, D. M., & Hernández-Morales, A. (2016). Pharmacological effects and toxicity of *Costus pulverulentus* C. Presl (Costaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 180, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.011>
- Amaya, N., Padulosi, S., & Meldrum, G. (2020). Value Chain Analysis of Chaya (Mayan Spinach) in Guatemala. *Economic Botany*, 74(1), 100–114. <https://doi.org/10.1007/s12231-019-09483-y>
- Aoki, T. (2008). Current status of carcinogenicity assessment of peroxisome proliferator-activated receptor agonists by the US FDA and a mode-of-action approach to the carcinogenic potential. *Journal of Toxicologic Pathology*, 20(4), 197–202. <https://doi.org/10.1293/TOX.20.197>
- Arnason, T., Uck, F., Lambert, J., & Hebda, R. (1980). Maya medicinal plants of San Jose Succotz, Belize. *Journal of Ethnopharmacology*, 2(4), 345–364. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(80\)81016-6](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(80)81016-6)
- Bao, Y.-W., Yuan, Y., Chen, J.-H., & Lin, W.-Q. (2018). Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. *Science Press Zoological Research*, 39(2), 72–86. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2017.055>
- Barnett, L. & C. B. . (2018). Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective. *The Society of Toxicology*, 164(2), 379–390. <https://sci-hub.tw/10.1093/toxsci/kfy159>
- Blanco, L., & Thiagarajan, T. (2017). Ethno-botanical study of medicinal plants used by the Yucatec maya in the Northern District of Belize. *International Journal of Herbal Medicine*, 5(4), 33–42.

Boyenle, I. D., Divine, U. C., Adeyemi, R., Ayinde, K. S., Olaoba, O. T., Apu, C., Du, L., Lu, Q., Yin, X., & Adelusi, T. I. (2021). Direct Keap1-kelch inhibitors as potential drug candidates for oxidative stress-orchestrated diseases: A review on In silico perspective. *Pharmacological Research*, 167, 105577. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105577>

Cáceres, A., Girón, L. M., & Martínez, A. M. (1987). Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *Journal of Ethnopharmacology*, 19(3), 233–245. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(87\)90001-8](https://doi.org/10.1016/0378-8741(87)90001-8)

Cardona, J. (2011). *Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Económicas Escuela de Estudios de Postgrado Maestría en Formulación y Evaluación de Proyectos Análisis de la incidencia de la enfermedad renal crónica, para una propuesta de prevención en Guatemala*. Usac.

Castañeda, R., Ortiz, E., Aldana, C., Cruz, M. S., & Cáceres, A. (2020). Biomarcadores traslacionales de modelos in vitro e in vivo de daño renal: Una perspectiva para abordar nefrotoxicidad desde múltiples factores etiológicos. *124 | Ciencia, Tecnología y Salud Num. 1 2020, Vol. 7.*

Colop, B. (2020). Prevalencia y Mortalidad de Enfermedad Renal Crónica en Guatemala (2008-2018). *Ciencia, Tecnología y Salud*, 7(1), 0–00. <https://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas/index.php/cytes/article/view/881>

Cournia, Z., Allen, B., & Sherman, W. (2017). Relative Binding Free Energy Calculations in Drug Discovery: Recent Advances and Practical Considerations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(12), 2911–2937. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00564>

Cruz, S. M. (2016). Medicina tradicional y fitoterapia una alternativa para el mejoramiento de la salud en Guatemala Ensayo Científico / Scientific Essay. *Tecnología y Salud*, 3(1).

Durán, N. A., Díaz, B. I., & Medina, J. L. (2020). In Silico ADME/Tox Profiling of Natural Products: A Focus on BIOFACQUIM. *ACS Omega*, 5(26), 16076–16084. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.0C01581>

Durand, J. K., & Baldwin, A. S. (2017). Targeting IKK and NF- κ B for Therapy. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 107, 77–115. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2016.11.006>

Fischer, R. S., Vangala, C., Truong, L., Mandayam, S., Chavarria, D., Granera Llanes, O. M., Fonseca Laguna, M. U., Guerra Baez, A., Garcia, F., García-Trabanino, R., & Murray, K. O. (2018). Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney International*, 93, 681–690. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.012>

Gangwal, R. P., Damre, M. V., Das, N. R., Sharma, S. S., & Sangamwar, A. T. (2015). Biological evaluation and structural insights for design of subtype-selective peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR- α) agonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25(2), 270–275. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.11.052>

Gao, G., Xie, Z., Li, E., Yuan, Y., Fu, Y., Wang, P., Zhang, X., Qiao, Y., Xu, J., Hölscher, C., Wang, H., & Zhang, Z. (2021). Dehydroabietic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through activating the Keap1/Nrf2-ARE signaling pathway to reduce ferroptosis. *Journal of Natural Medicines*, 75(3), 540–552. <https://doi.org/10.1007/S11418-021-01491-4>

García, F. E., Gonzaga, G., Muñoz, I., Osorio, H., Iroz, A., Vecchio, M., Tapia, E., Roncal-Jiménez, C. A., Johnson, R. J., & Sánchez-Lozada, L. G. (2019). Antioxidant supplements as a novel mean for blocking recurrent heat stress-induced kidney damage following rehydration with fructose-containing beverages. *Free Radical Biology and Medicine*, 141, 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.06.016>

Gaw, A., Shepher, J., & Stewart, M. (2000). Clinical Biochemistry. *Today's Life Science*, 12(6), 49. <https://doi.org/10.1080/09674845.2011.11978202>

Giovannini, P., Howes, M. J. R., & Edwards, S. E. (2016). Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 184, 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.02.034>

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)

Glaser, J., Lemery, J., Rajagopalan, B., Diaz, H. F., García-Trabanino, R., Taduri, G., Madero, M., Amarasinghe, M., Abraham, G., Anutrakulchai, S., Jha, V., Stenvinkel, P., Roncal-Jimenez, C., Lanaspá, M. A., Correa-Rotter, R., Sheikh-Hamad, D., Burdmann, E. A., Andres-Hernando, A., Milagres, T., ... Johnson, R. J. (2016). Special Feature Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, *11*, 1472–1483. <https://doi.org/10.2215/CJN.13841215>

He, L., Wei, Q., Liu, J., Yi, M., Liu, Y., Liu, H., Sun, L., Peng, Y., Liu, F., Venkatachalam, M. A., & Dong, Z. (2017). AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney International*, *92*(5), 1071–1083. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.030>

Hitziger, M. (n.d.). *Mayan phytotherapy in Guatemala: A transdisciplinary study for ethnographic documentation and local empowerment*. <https://doi.org/10.3929/ethz-a-010735971>

Hitziger, M., Heinrich, M., Edwards, P., Pöll, E., Lopez, M., & Krütli, P. (2016). Maya phytomedicine in Guatemala - Can cooperative research change ethnopharmacological paradigms? *Journal of Ethnopharmacology*, *186*, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.03.040>

Kanlaya, R., & Thongboonkerd, V. (2019). Molecular Mechanisms of Epigallocatechin-3-Gallate for Prevention of Chronic Kidney Disease and Renal Fibrosis: Preclinical Evidence. *Current Developments in Nutrition*, *3*(9). <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz101>

Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray, P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M., & Uchino, S. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group.

KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1–138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>

Khan, M. R., Ahsan, H., Siddiqui, S., & Siddiqui, W. A. (2014). Tocotrienols have a nephroprotective action against lipid-induced chronic renal dysfunction in rats. *Http://Dx.Doi.Org/10.3109/0886022X.2014.959433*, 37(1), 136–143. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.959433>

Kpemissi, M., Ekl-Gadegbeku, K., Veerapur, V. P., Negru, M., Taulescu, M., Chandramohan, V., Hiriyan, J., Banakar, S. M., NV, T., Suhas, D. S., Puneeth, T. A., Vijayakumar, S., Metowogo, K., & Aklikokou, K. (2019). Nephroprotective activity of Combretum micranthum G. Don in cisplatin induced nephrotoxicity in rats: In-vitro, in-vivo and in-silico experiments. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 116. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108961>

Kpemissi, M., Potârniche, A. V., Lawson-Evi, P., Metowogo, K., Melila, M., Dramane, P., Taulescu, M., Chandramohan, V., Suhas, D. S., Puneeth, T. A., S, V. K., Vlase, L., Andrei, S., Ekl-Gadegbeku, K., Sevastre, B., & Veerapur, V. P. (2020). Nephroprotective effect of Combretum micranthum G. Don in nicotinamide-streptozotocin induced diabetic nephropathy in rats: In-vivo and in-silico experiments. *Journal of Ethnopharmacology*, 261, 113133. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113133>

Krasilnikova, J., Lauberte, L., Stoyanova, E., Abadjieva, D., Chervenkov, M., Mori, M., De Paolis, E., Mladenova, V., Telysheva, G., Botta, B., & Kistanova, E. (2018). Oregonin from Alnus incana bark affects DNA methyltransferases expression and mitochondrial DNA copies in mouse embryonic fibroblasts. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 1055–1063. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1476504>

Krisher, L. K., Butler-Dawson, J., Dally, M., Jaramillo, D., & Newman, L. S. (2020). Enfermedad renal crónica de causa desconocida: investigaciones en Guatemala y oportunidades para su prevención. *Ciencia, Tecnología y Salud*, 7(1). <https://digi.usac.edu.gt/ojsrevistas/index.php/cytes/article/view/884>

Kuete, V. (2013). Medicinal Plant Research in Africa. In *Medicinal Plant Research in Africa*. <https://doi.org/10.1016/c2012-0-03354-6>

- Kufer, J., Heinrich, M., Förther, H., & Pöll, E. (2010). 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>
- 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>
- Liu, J. (2019). Inhibition of Soluble Epoxide Hydrolase for Renal Health. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.01551>
- Liu, J. Y., Lee, K. F., Sze, C. W., Tong, Y., Tang, S. C. W., Ng, T. B., & Zhang, Y. B. (2013). Intestinal absorption and bioavailability of traditional Chinese medicines: A review of recent experimental progress and implication for quality control. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(5), 621–633. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01608.x>
- Manivannan, J., Barathkumar, T. R., Sivasubramanian, J., Arunagiri, P., Raja, B., & Balamurugan, E. (2013). Diosgenin attenuates vascular calcification in chronic renal failure rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 378(1–2), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1588-8>
- Mao, Z., & Ong, A. C. M. (2009). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in kidney disease - Future promise, present fears. *Nephron - Clinical Practice*, 112(4). <https://doi.org/10.1159/000224789>
- Mishra, P., Mandlik, D., Arulmozhi, S., & Mahadik, K. (2021). Nephroprotective role of diosgenin in gentamicin-induced renal toxicity: biochemical, antioxidant, immunological and histopathological approach. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00318-z>
- Oreopoulos, D. G., & Tzamaloukas, A. (2008). World kidney day. *International Urology and Nephrology*, 40(1), 151–152. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9345-8>

Ott, C., Jacobs, K., Haucke, E., Navarrete Santos, A., Grune, T., & Simm, A. (2014). Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biology*, 2(1), 411–429. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.016>

Pedraza-Chaverri, J., Maldonado, P. D., Medina-Campos, O. N., Olivares-Corichi, I. M., Granados-Silvestre, M. D. L. Á., Hernández-Pando, R., & Ibarra-Rubio, M. E. (2000). Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: Relation to antioxidant enzymes. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(7), 602–611. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00354-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00354-3)

Pfaller, W., & Gstraunthaler, G. (1998). Nephrotoxicity Testing in Vitro-What We Know and What We Need to Know. *Environmental Health Perspectives*. <http://ehpnetl.niehs.nih.gov/docs/1998/Suppl-2/>

Restrepo, A., & Parra, C. (2007). Anatomia y Fisiologia. *Anatomia y Fisiologia*, 790–795. <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/12/ANATOMIA-Y-FISIOLOGIA-RENAL.pdf>

Roncal, C. A., Ishimoto, T., Lanasa, M. A., Rivard, C. J., Nakagawa, T., Ahsan Ejaz, A., Cicerchi, C., Inaba, S., Le, M., Miyazaki, M., Glaser, J., Correa-Rotter, R., González, M. A., Aragón, A., Wesseling, C., Sánchez-Lozada, L. G., & Johnson, R. J. (2013). Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney International*, 86, 294–302. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.492>

Rusu, M. C., Mogoantă, L., Pop, F., & Dobra, M. A. (2018). Molecular phenotypes of the human kidney: Myoid stromal cells/telocytes and myoepithelial cells. *Annals of Anatomy*, 218, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.12.015>

Sánchez-Lozada, L. G., García-Arroyo, F. E., Gonzaga, G., Silverio, O., Blas-Marron, M. G., Muñoz-Jimenez, I., Tapia, E., Osorio-Alonso, H., Madero, M., Roncal-Jiménez, C. A., Weiss, I., Glaser, J., & Johnson, R. J. (2018). Kidney Injury from Recurrent Heat Stress and Rhabdomyolysis: Protective Role of Allopurinol and Sodium Bicarbonate. *American Journal of Nephrology*, 48(5), 339–348. <https://doi.org/10.1159/000494663>

Serban, A. I., Stanca, L., Geicu, O. I., & Dinischiotu, A. (2015). Ages-induced IL-6 synthesis precedes RAGE up-regulation in HEK 293 cells: An alternative inflammatory

mechanism *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(9), 20100–20117.
<https://doi.org/10.3390/ijms160920100>

Tachibana, K., Anzai, N., Ueda, C., Katayama, T., Kirino, T., Takahashi, R., Yamasaki, D., Ishimoto, K., Tanaka, T., Hamakubo, T., Ueda, Y., Arai, H., Sakai, J., Kodama, T., & Doi, T. (2006). Analysis of PPAR alpha function in human kidney cell line using siRNA. *Nucleic Acids Symposium*, *50*, 257–258. <https://doi.org/10.1093/NASS/NRL128>

Tian, S., Wang, J., Y, L., D, L., L, X., & T, H. (2015). The application of in silico drug-likeness predictions in pharmaceutical research. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *86*, 2–10. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2015.01.009>

Todeschini, R., & Consonni, V. (2000). *Handbook of molecular descriptors*. Wiley-VCH.

Todeschini, R., & Consonni, V. (2009). Molecular Descriptors for Chemoinformatics. In *Prevention* (pp. 27–31). <http://www.wiley-vch.de/publish/en/books/specialOffer/3-527-31852-6/?sID=6de4ec6262b15323b6e71478c175dabe>

Tripathi, N., Paliwal, S., Sharma, S., Verma, K., Gururani, R., Tiwari, A., Verma, A., Chauhan, M., Singh, A., Kumar, D., & Pant, A. (2018). *Discovery of Novel Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors as Potent Vasodilators*. *8*, 14604. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32449-4>

Uysal, S., Ugurlu, A., Zengin, G., Baloglu, M. C., Altunoglu, Y. C., Mollica, A., Custodio, L., Neng, N. R., Nogueira, J. M. F., & Mahomoodally, M. F. (2018). Novel in vitro and in silico insights of the multi-biological activities and chemical composition of *Bidens tripartita* L. *Food and Chemical Toxicology*, *111*, 525–536. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.058>

Variya, B. C., Modi, S. J., Savjani, J. K., & Patel, S. S. (2016). in silico molecular docking and pharmacokinetic prediction of gallic acid derivatives as ppar- γ agonists. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *9*(1), 102. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i1.15294>

Varthya, S. B., Sarma, P., Bhatia, A., Shekhar, N., Prajapat, M., Kaur, H., Thangaraju, P., Kumar, S., Singh, R., Siingh, A., Prakash, A., & Medhi, B. (2020). Efficacy of green tea,

its polyphenols and nanoformulation in experimental colitis and the role of non-canonical and canonical nuclear factor kappa beta (NF- κ B) pathway: a preclinical in-vivo and in-silico exploratory study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1785946>

Venkatachalam, M. A., Griffin, K. A., Lan, R., Geng, H., Saikumar, P., & Bidani, A. K. (2010). Acute kidney injury: A springboard for progression in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 298(5), F1078–F1094. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00017.2010>

Wang, Q., Pang, W., Cui, Z., Shi, J., Liu, Y., Liu, B., Zhou, Y., Guan, Y., Hammock, B. D., Wang, Y., & Zhu, Y. (2013). Upregulation of soluble epoxide hydrolase in proximal tubular cells mediated proteinuria-induced renal damage. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 304(2), F168. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00129.2012>

Weiner, D. E., Mcclean, M. D., Kaufman, J. S., & Brooks, D. R. (2013). Mini-Review The Central American Epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8, 504–511. <https://doi.org/10.2215/CJN.05050512>

Wesseling, C., Crowe, J., Hogstedt, C., Jakobsson, K., Lucas, R., & Wegman, D. H. (2014). Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: A research workshop summary. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(3), 396–404. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.014>

Winkel, A. F., Engel, C. K., Margerie, D., Kannt, A., Szillat, H., Glombik, H., Kallus, C., Ruf, S., Güssregen, S., Riedel, J., Herling, A. W., Von Knethen, A., Weigert, A., Brüne, B., & Schmoll, D. (2015). Characterization of RA839, a noncovalent small molecule binder to Keap1 and selective activator of Nrf2 signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 290(47), 28446–28455. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.678136>

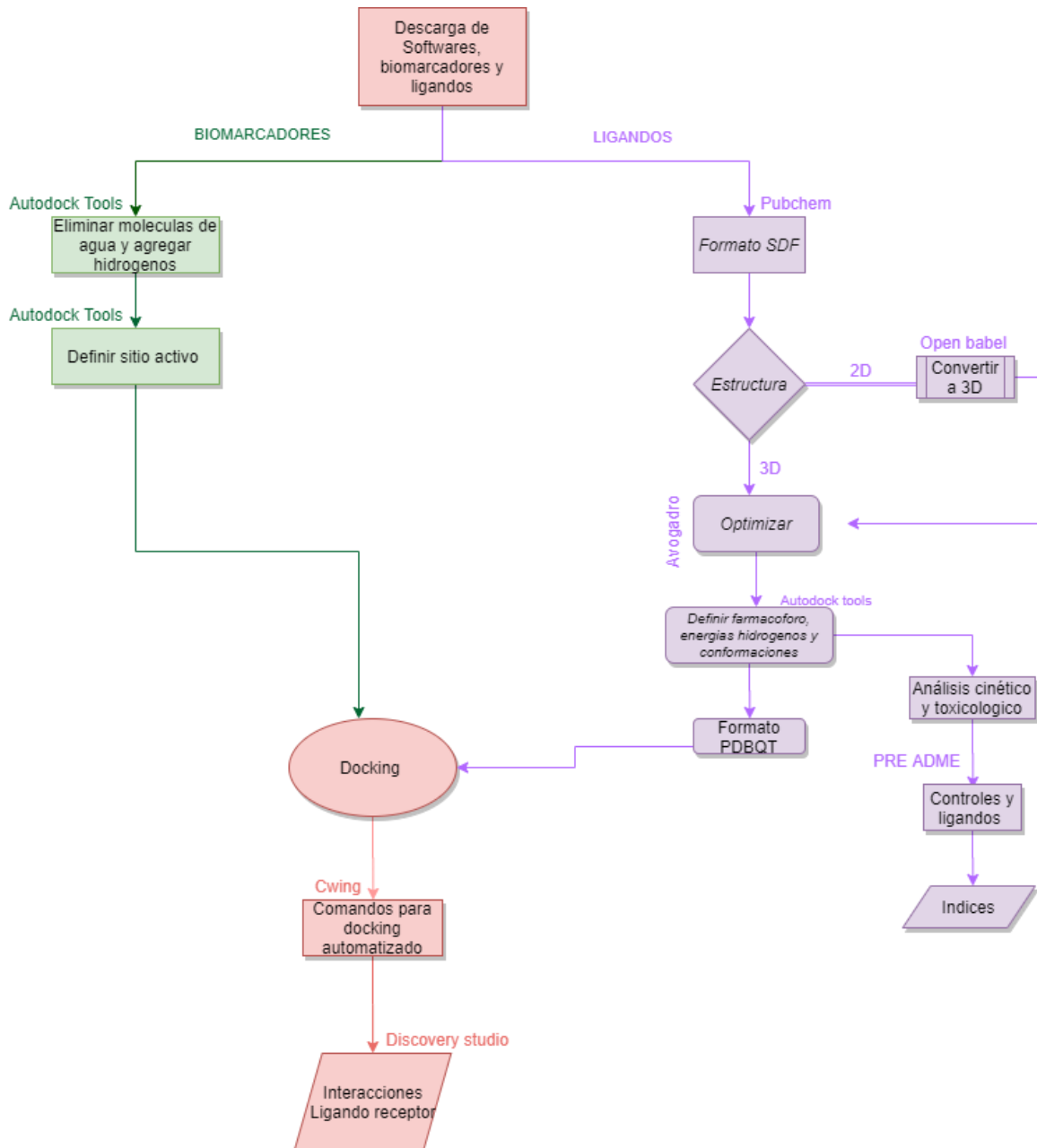
Xu, F., Zhang, Y., Xiao, S., Lu, X., Yang, D., Yang, X., Li, C., Shang, M., Tu, P., & Cai, S. (2006). Absorption and metabolism of astragali radix decoction: In silico, in vitro, and a case study in vivo. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(6), 913–924. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.008300>

Zhang, Y., Tao, X., Yin, L., Xu, L., Xu, Y., Qi, Y., Han, X., Song, S., Zhao, Y., Lin, Y., Liu, K., & Peng, J. (2017). Protective effects of dioscin against cisplatin-induced nephrotoxicity via the microRNA-34a/sirtuin 1 signalling pathway. *British Journal of Pharmacology*, *174*(15), 2512–2527. <https://doi.org/10.1111/bph.13862>

Zhong, Y., Jin, C., Han, J., Zhu, J., Liu, Q., Sun, D., Xia, X., Zhang, Y., & Peng, X. (2021). Diosgenin Protects Against Kidney Injury and Mitochondrial Apoptosis Induced by 3-MCPD Through the Regulation of ER Stress, Ca²⁺ Homeostasis, and Bcl2 Expression. *Molecular Nutrition and Food Research*, *65*(15). <https://doi.org/10.1002/mnfr.202001202>

XII ANEXOS

Anexo no.1 Diagrama de procedimiento:



Anexo 2 Especies utilizadas en Guatemala para afecciones renales.

Nombre científico	Uso tradicional renal	Grupo étnico	Ref.
<i>Alnus acuminata</i> sbsp. <i>arguta</i> (Schltdl.) Furlow	Inflamación de riñones, purificación de la sangre	kakchiquel, varios	(Hitziger, n.d.)
<i>Ananas comosus</i>	Afecciones renales	Kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Annona cherimola</i> Mill	Piedras de riñón, purificación	Kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Arachniodes denticulata</i> (Sw.) Ching	Limpia los riñones	Kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Arthrostemma ciliatum</i> Pav. ex D. Don	Dolor al orinar infecciones urinarias, problemas urinarios	Q'eqchi', varios q'eqchi'	(Giovannini et al., 2016; Hitziger et al., 2016)
<i>Begonia heracleifolia</i> Cham. & Schltdl.	Dolor al orinar	q'eqchi'	(Hitziger, n.d.)
<i>Bomarea acutifolia</i> (Link & Otto) Herb.	Desinflama el riñón	Kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Bursera simaruba</i> (L.) Sarg	Problemas renales	Chorti, Kakchiquel, Varios	(Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, n.d.; Kufer et al., 2010)
<i>Byrsonima crassifolia</i>	Especie nativa, nefropatía diabética.	Kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Casimiroa edulis</i> La Llave	Purificación de sangre Inflamación del sistema urinario	Kakchiquel q'eqchi'	(Hitziger, n.d.) (Hitziger, n.d.)
<i>Chaptalia nutans</i> (L.) Polák	Purificación, tónico	Kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Chenopodium berlandieri</i> Moq.	Infección de riñón, purificación de la sangre	Kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Cirsium subcoriaceum</i> (Less.) Sch.Bip. ex Sch.Bip.		Kakchiquel	
<i>Cnidioscolus aconitifolius</i> (Mill.) I.M.Johnst./ <i>Cnidioscolus chayamansa</i>	Nefroprotector y para el riñón Litiasis renal, mal de orin, afección de riñones, desinflamación de riñón	Varios	(Amaya et al., 2020; Blanco & Thiagarajan, 2017) (Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, n.d.)
<i>Cocos nucifera</i> L.	Infecciones urinarias, diuretico	Varios, kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Costus pictus</i> D.Don		Kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Costus pulverulentus</i> C.Presl	Problemas urinarios	q'eqchi'	(Alonso-Castro et al., 2016; Hitziger, n.d.)
<i>Costus spicatus</i> (Jacq.) Sw.	Purificador renal	Varios	(Cáceres et al., 1987)
<i>Cuscuta corymbosa</i> var. <i>grandiflora</i>	Litiasis renal Infección urinaria, para riñones, tónico	Kakchiquel	(Hitziger, n.d.) (Hitziger, n.d.)
<i>Dahlia imperialis</i> Roez1 ex Ortgies		kakchiquel	
<i>Equisetum hyemale</i> var. <i>affine</i> (Engelm.) A.A. Eaton	Para riñón, litiasis renal, problemas urinarios	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Equisetum myriochaetum</i> Schltdl. & Cham.	Problemas renales, bloqueo urinario	Chorti	(Giovannini et al., 2016; Kufer et al., 2010)
<i>Eysenhardtia adenostylis</i> Baill.	Enfermedad e infecciones renales	kakchiquel	(Giovannini et al., 2016; Hitziger, n.d.)
<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.	Problemas urinarios	Varios	(Giovannini et al., 2016)
<i>Hyptis verticillata</i> Jacq.	Nefroprotección	Varios	(Hitziger, n.d.)
<i>Hymenaea courbaril</i> L.	Problemas de riñón	Chorti	(Giovannini et al., 2016; Kufer et al., 2010)
<i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam	Problemas urinarios	q'eqchi'	(Hitziger, n.d.)
<i>Lantana camara</i> L., <i>Lantana horrida</i> Kunth	Problemas urinarios	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Lippia graveolens</i> Kunth	Enfermedades del tracto urinario, renal, purificador de sangre	Yucateco	(Blanco & Thiagarajan, 2017; Kufer et al., 2010)
<i>Myrciaria cauliflora</i>	Nefro protección antiinflamatoria	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Mimosa albida</i> Willd.	Riñones, purificación	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Nopalea cochenillifera</i> (L.) Salm-Dyck	Inflamación de riñones	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Pachira aquatica</i> Aubl.	Dolor de riñón	Itzaes, varios	(Arnason et al., 1980; Cáceres et al., 1987; Giovannini et al.,

			2016)
			(Giovannini et al., 2016; Girón et al., 1991; Hitziger et al., 2016)
<i>Passiflora coriacea</i> Juss.	Para el tracto urinario, infección urinaria	q'eqchi', varios	(Hitziger, n.d.)
<i>Passiflora hahnii</i> (E.Fourn.) Mast.	Problemas urinarios	q'eqchi'	(Hitziger, n.d.)
<i>Passiflora membranacea</i> Benth.	Inflamación de riñón, y litiasis renal.	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Passiflora ornithoura</i> Mast. ex J.D.Smith	Limpia riñones	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Persea americana</i>	Litiasis renal, nefroprotección	varios	(Hitziger, n.d.)
<i>Persicaria glabra</i> (Willd.) M.Gómez	Piedras en el riñón	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Petiveria alliacea</i> L.	Para riñones	q'eqchi'	(Hitziger, n.d.)
<i>Phlebodium aureum</i> (L.) J. Sm.	Inflamación de riñones	Varios	(Cáceres et al., 1987)
<i>Polypodium echinolepis</i> Fée	Para el riñón	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Phyla scaberrima</i> (Juss. Ex Pers.) Moldenke	Para el riñón	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Phytolacca icosandra</i> L.	Infecciones urinarias	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Piper auritum</i> Kunth	Enfermedad renal	Varios	(Giovannini et al., 2016)
<i>Piper peltatum</i> L.	Problemas urinarios y antiinflamatorio	q'eqchi'	(Hitziger, n.d.)
<i>Piper tuerckheimii</i> C. DC	Problemas urinarios, antiinflamatorio	q'eqchi'	(Hitziger, n.d.)
<i>Pleopeltis angusta</i> Humb. & Bonpl. ex Willd.	Purificación de sangre, infecciones en riñón	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Pluchea odorata</i> (L.) Cass.	Problemas urinarios	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Polypodium echinolepis</i> Fée	Para el riñón	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Pontederia cordata</i> L.	Para el riñón	q'eqchi'	(Hitziger, n.d.)
<i>Prunus capulli</i>	Riñón	Varios	(Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, n.d.)
<i>Salvia coccinea</i> Buc'hoz ex Etl.	Diuretico	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Sambucus canadensis</i> L.	Problemas urinarios, purificación de la sangre, tónico	kakchiquel, varios	(Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Hitziger, n.d.)
<i>Saurauia oreophila</i> Hemsl.	Para el riñón, purificación de sangre	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Senecio salignus</i> DC.	Antiinflamatorio, purificación de sangre	kakchiquel	(Hitziger, n.d.; Hitziger et al., 2016)
<i>Sida acuta</i> Burm.f	Litiasis renal, inflamación renal	kakchiquel, varios	(Cáceres et al., 1987; Hitziger, n.d.)
<i>Sida rhombifolia</i> L.	Afecciones urinarias, purificación de sangre	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Smilax domingensis</i> Willd; <i>Smilax lundellii</i> Killip & C.V.Morton	Dolor renal, purificación de sangre	kakchiquel	(Cáceres et al., 1987; Hitziger, n.d.)
<i>Spondias purpurea</i> L.	Afecciones renales	Afecciones renales	(Hitziger, n.d.)
<i>Solanum nigrescens</i> M. Martens & Galeotti	Purificación de sangre, ácido úrico	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Solanum Americanum</i>	Inflamación	Varios	(Hitziger, n.d.)
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl	Problemas renales	q'eqchi'	(Hitziger, n.d.)
<i>Tagetes lucida</i> Cav.	Problemas urinarios, purificación de la sangre	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Verbena litoralis</i> Kunth	Problemas urinarios, purificación de sangre	kakchiquel, varios	(Hitziger, n.d.)
<i>Viguiera dentata</i> (Cav.) Spreng	Riñón, infecciones urinarias	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Vinca major</i> L.	Diuretico	kakchiquel	(Hitziger, n.d.)
<i>Zea Mays</i> L.	Proteccion renal, dificultad en pasar agua, enfermedad renal y dificultades urinarias	Chorti, Varios	(Cáceres et al., 1987; Giovannini et al., 2016; Kufer et al., 2010)

Anexo 3 Energías de interacción de los compuestos presentes en las especies y controles con biomarcadores.

No.	Metabolito	PPAR- α	NF-kB	KEAP-1	SEH	PPAR- γ
1	Littorachalcone	-9.3	-9.9	-11.6	-10.5	-9.6
2	Clerodendrin	-5.4	-6.6	-8.9	-8.6	-6.4
3	Verbenachalcone	-8.3	-9.4	-10.9	-9.1	-9.9
4	Garajonone	-5.9	-6.8	-8.7	-7.9	-6.8
5	9-hydroxysemperoside	-5.8	-7.8	-10.2	-9.1	-7.1
6	10-hydroxycornin	-6.2	-6.6	-8.1	-7.9	-6.4
7	Hyptinin	-6.3	-7.6	-10.2	-8.7	-7.7
8	Rhein	-8.7	-9.9	-9.7	-8.1	-7.5
9	Cistanoside F	-6.4	-7.4	-10.3	-8	-6.7
10	4'-demethyldeoxypodophyllotoxin	-6.3	-6.9	-9.4	-8.8	-8
11	Persenone A	-6.4	-6.1	-6.4	-6.6	-6.5
12	3-o-angeloylcuaahemone	-6.3	-6.9	-8.2	-8.5	-6.8
13	Ipomoeaxanthin A	-8	-8.1	-11.6	-9.7	-6.7
14	Ipomoeaxanthin B	-6.8	-8	-11.4	-10.8	-6.8
15	Ipomoeaxanthin C1	-7.5	-8.9	-11.8	-11.7	-7.7
16	Avocadoin	-7.3	-6	-6	-7.1	-5.1
17	Elemicin	-6.1	-6.1	-6.4	-6.1	-5.4
18	Perseal D	-7.8	-9.3	-8.2	-8.4	-7.4
19	Obovaten	-7.9	-9.7	-9	-9	-7.3
20	Propanoic acid	-3.6	-4.3	-3.9	-3.7	-3.6
21	Carvacrol	-6.1	-6.9	-6.4	-6.3	-6.2
22	3,7,11,15-tetramethylhexadec-1-en-3-ol	-5.8	-5.6	-6.3	-6.3	-5.3
23	Eicosanoic acid	-5.6	-5.6	-5.4	-5.9	-4.3
24	Oleanolic acid	-7.5	-7.1	-9.6	-9.6	-6.9
25	Leridol	-7.4	-8.9	-8.4	-8.5	-7.1
26	Deoxydehydrodopodophyllotoxin	-6.1	-10.2	-9	-8.6	-7.7
27	8-epiloganin	-5.7	-8	-8	-7.9	-6.9
28	7,11,15-trimethyl-3-methylenehexadecane-1,2-diol	-5.6	-5.8	-6.2	-6.5	-5.3
29	(+)-7-hydroxycostol	-7.7	-6.7	-8.2	-7.7	-6.8
30	Syringic acid	-6	-5.9	-6.4	-6.2	-4.9
31	Herniarine	-6.4	-7	-6.9	-7.2	-6
32	6-Methoxybenzoxazolin-2(3H)-one	-6.3	-6.4	-6.5	-6.8	-5.9
33	Geniposide	-7.6	-7.7	-7.5	-8.1	-6.4
34	Hirsutanonol	-7.8	-8.2	-8.9	-8.8	-8.4
35	Liriodenine	-8.7	-11.1	-9.5	-8.6	-8.4
36	Picraquassioside D	-7.3	-6.9	-8.5	-8.2	-5.9
37	3-O-galloylquinic acid	-8	-7.9	-9.3	-9	-7
38	Syringic acid	-5.9	-5.9	-6.4	-6.2	-5.4
39	Trans-Zeatin	-6.4	-6.2	-7.1	-6.6	-6.2
40	Myristic acid	-5.6	-5.8	-5.4	-6	-4.9
41	Beta-D-Galactofuranose	-5.5	-5.6	-6.3	-6.1	-5.6
42	Spermidine	-4	-4.3	-4.6	-4.6	-4.3
43	1,2,3-Propanetriol,1-(3,4-dimethoxyphenyl)-	-6.4	-6.2	-6.8	-6.2	-5.7
44	[(Benzyltrisulfanyl)methyltrisulfanyl]methylbenzene	-7.1	-6.7	-6.6	-7.2	-5.2
45	1, 8-cineole	-6.3	-5.8	-6.6	-6.6	-6.4
46	Procyanidin B1	-6.8	-7.8	-10	-9.9	-8.3
47	Isoorientin	-8.3	-10.2	-10.4	-8.7	-7.7
48	Stilbene	-7.5	-8.1	-6.9	-7.7	-6.9
49	Perseafuran	-5.9	-6.5	-6	-6.2	-4.9
50	Epilippidulcine A	-6.8	-7.3	-7.6	-7.9	-6.5
51	Lippidulcine A	-6.7	-7.4	-7.6	-8	-6.8
52	Deoxypicropodophyllin	-6.9	-7.5	-9.6	-8.6	-7.9
53	Uracil	-4.6	-4.6	-5.2	-5.4	-5
54	Vanillin	-5.6	-5.8	-5.9	-5.8	-5.6
55	Asiatic acid	-7	-7.2	-9	-9.3	-6.9
56	(R)-S-(2-hydroxyethyl) cysteine	-4.6	-4.5	-4.8	-5.1	-4.7
57	Astilbin	-6.3	-10.1	-9	-9.3	-8.1
58	Iristectorin A	-8.8	-9.2	-9.3	-9.1	-7.3
59	(-)-cen-trololol (CETROBOLOL)	-7.6	-8.1	-7.5	-8.2	-6.3
60	(+)- Reticuline	-6.7	-8.8	-8.3	-8.9	-6.4
61	Amyrenol	-8.1	-7.5	-9.2	-10.4	-7.5
62	Ent-Epicatechin-(4 α ->6)-ent-epicatechin	-8	-9	-10	-10.4	-8.3
63	Epigallocatechin gallate	-7.4	-10.3	-10.2	-10.1	-8.1
64	Capric acid	-5.6	-5.2	-6.1	-6	-5.9

65	Borneol	-5.8	-4.9	-6	-6.1	-5.5
66	Cadina-4,10(15)-dien-3-one	-7.7	-9	-7.9	-7.2	-6.8
67	4'- demethylpodophyllotoxin	-6.1	-7.2	-9.4	-8.9	-7.4
68	Procyanidin B2	-6.9	-8.2	-10.2	-9.9	-8.6
69	Dibenzyl trisulfide	-6.9	-7.1	-7	-7.3	-6
70	Batatic acid	-5.9	-6.4	-7	-6.4	-6.3
71	Alfa-cadinene	-7.3	-9	-7.7	-7.2	-6.9
72	Serjanic	-7.5	-7.4	-9.4	-9.1	-7
73	Ethyl palmitate	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	-5.7
74	Di-n-propyl disulphide	-3.8	-3.9	-3.6	-3.7	-3.4
75	Procyanidin B5	-7.5	-9.3	-10.1	-10.2	-7.9
76	Nona-cosane	-6.3	-5.8	-5.9	-5.8	-5.4
77	Hernandulcin	-6.9	-7.6	-7.1	-7.6	-6.3
78	4-hydroxy benzaldehyde	-5.5	-5.6	-5.2	-5.7	-5.1
79	D-fructofuranoside	-5.4	-5.3	-6.3	-6	-4.8
80	Hydroxy-octadecatrienoic acid	-6	-6.5	-6	-6.4	-6.8
81	Quindolinone	-9.2	-9.8	-9	-8.9	-7.1
82	2-Deoxy-galactose	-5.3	-5.5	-6.3	-5.9	-5.1
83	Oregonina	-8.1	-8.8	-9.6	-9.3	-8.4
84	Laurotetanine	-6.1	-9.1	-8.2	-7.8	-7.6
85	Hederagenin acid	-7	-7.2	-9	-8.8	-7
86	Stigmasterol	-6.7	-6.8	-10.3	-9.1	-8.1
87	Avocadienofuran	-5.9	-6.7	-6.2	-6.4	-6.8
88	4-hydroxycinnamoylputrescine	-6.7	-6.5	-6.9	-6.9	-6.2
89	Caryoptosidic acid	-5.3	-6.5	-9.6	-8.9	-6.4
90	5-methoxydehydrodopodophyllotoxin	-7.5	-8.7	-8.3	-7.5	-7.3
91	(+)-Blumenol a	-6.3	-7.8	-9.1	-8.2	-7.5
92	4-hydroxybenzoic acid	-5.9	-5.8	-5.9	-6.3	-5.4
93	D-xylopyranose	-5	-5.3	-6.2	-6	-4.6
94	Guanosine	-7.9	-7.4	-9.4	-8.2	-6.2
95	Pentadecanoicacid	-5.4	-6.2	-5.5	-5.9	-6
96	Phytolaccagenic acid	-7.2	-6.9	-8.4	-8.7	-6.8
97	Decaffeoylverbascoside	-7.2	-8.3	-10.1	-10	-7.8
98	Isoverbascoside	-9.8	-10.8	-10.9	-11.2	-10.8
99	Shanzhiside methyl ester	-6.6	-8.1	-8.4	-8.2	-6.6
100	9-Ribosyl-cis-zeatin	-7.8	-7.6	-9.2	-9.1	-6.6
101	1,7-Bis(4-hydroxyphenyl)hept-4-en-3-one	-7.6	-8.2	-7.9	-8.5	-8.4
102	Thalifoline	-6.5	-7.5	-7.1	-6.7	-5.9
103	(-)-Epicatechin gallate, Epicatechin-3-O-gallate	-8.4	-10.3	-10.1	-8.7	-7.6
104	Fucosterol	-7	-7.9	-10	-9.2	-7.1
105	(+)-7-hydroxycostal	-7.8	-6.5	-7.6	-7.3	-6.5
106	Ryanodol,	-5.9	-6.9	-9.7	-7.6	-6.8
107	3-Hydroxy glutaric acid	-7.2	-6.4	-8	-7.1	-6
108	Beta-pinene	-5.8	-5	-5.3	-6.4	-5.9
109	Alpha-Tocopherol	-8.5	-8.1	-7.8	-7.4	-7.7
110	Lagunosine	-9.5	-10.9	-8.7	-8.8	-8.4
111	Procyanidin B2	-6.8	-7.9	-10.2	-9.9	-8.6
112	Spinasterol	-7.1	-8.8	-10	-9.8	-6.9
113	3-O-acetyloleanolic acid	-6.9	-7.5	-8.9	-9.7	-7.4
114	5-Hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone	-8.1	-8.7	-9.1	-8.3	-6.7
115	Leridal chalcone	-7.6	-8.1	-8.4	-7.9	-7
116	(Z, Z)-octadecadienoic acid	-5.3	-5.9	-6	-5.9	-6.3
117	Geranyl acetate	-5.7	-6.2	-6.4	-6.5	-5.9
118	Sideritoflavone	-8.7	-9.5	-8.9	-8.4	-6.5
119	Decane	-4.7	-5	-4.7	-4.6	-4.4
120	Methyl margarate	-5.4	-6	-5.8	-6.1	-6.1
121	Pinocembrin	-8	-9.8	-8.6	-8.7	-7.3
122	Caryoptoside	-5.6	-7.8	-8.3	-7.4	-6.7
123	Verbascoside	-8.2	-8.8	-10.6	-9	-8.6
124	8-Epiloganic acid	-7.3	-7.6	-8.7	-8.4	-6.7
125	Dihydroxycoumarin	-7	-8.6	-9	-9.4	-7
126	O-methylatheroline	-7.7	-9.7	-8.3	-7.8	-7.3
127	Gallocatechin gallate	-8.5	-9.5	-10.4	-9.1	-8.5
128	Alpha-Tocotrienol	-8.9	-8.7	-8.9	-8	-7
129	S-Benzyl-L-cysteine sulfoxide	-6.2	-6.3	-6.4	-6.7	-6
130	Jaboticabin	-7.8	-8.7	-8.3	-8.9	-7.5
131	Secosubamolide	-5.8	-6.3	-6.1	-6.7	-4.7
132	Isoorientin-2-O-rhamnoside	-6.8	-8.8	-10.3	-9.3	-8
133	Salvigenin	-8.9	-8.6	-9.1	-8.5	-6.6
134	Secologanin	-6.9	-6	-8.6	-6.9	-6

135	Amirone	-7.3	-8.6	-10.1	-10.3	-8.1
136	7alpha-Hydroxysitosterol	-6.5	-8.6	-9.9	-8.7	-7.2
137	Secoxyloganin	-6.3	-6.7	-8.4	-8.4	-6
138	Threitol	-4	-4.5	-4.8	-5	-4.2
139	Procyanidin c1	-7	-8.9	-10.5	-8.7	-8.2
140	Lyscamine	-7.5	-10.2	-9	-7.6	-7.1
141	Vindoline	-5.5	-5.9	-8.5	-7.8	-6.4
142	Beta-Tocotrienol	-8.1	-8.3	-8.4	-8.6	-6.8
143	Campesterol	-6.5	-9.9	-9.8	-9.2	-7.6
144	Epipodohizol	-8.5	-8.5	-9	-8.2	-6.9
145	Lapachenole	-8.5	-8.7	-8.5	-8.6	-7.1
146	Cantalasaponin 3	-6.4	-8.4	-9.3	-8.1	-7.7
147	Theviridoside	-5.6	-7.3	-8	-8.3	-6.6
148	Chlorogenic acid	-7.9	-8.6	-9	-9.7	-8
149	N-formylanonaine	-8.7	-10.3	-9.2	-8.9	-7.8
150	Trans-resveratrol	-7.2	-8.5	-8.2	-8	-7.2
151	Gamma-Tocotrienol	-6.9	-9.4	-10.2	-8.1	-7.1
152	Mussaenoside	-6.2	-8.2	-9.3	-8	-6.7
153	5,3'-Dihydroxy-6,7,4',5'-tetramethoxyflavone	-8	-8.6	-9.2	-7.9	-6.7
154	Scutellarein	-7.6	-10	-10.1	-9.3	-8.8
155	Cirsimaritin	-7.9	-9.3	-8.9	-8.1	-6.7
156	Cepharadione B	-6.5	-10.3	-8.9	-8.1	-7.4
157	Xylopin	-8.5	-10.6	-9.1	-9	-7.7
158	Ferulic acid	-6.5	-6.8	-7	-6.7	-6.5
159	2-Butenoic acid	-3.9	-4.1	-4.5	-4.6	-4
160	2-pentylfuran	-5.1	-5.3	-5.1	-5	-5.3
161	Anonaine	-9.2	-10.8	-9.6	-8.7	-7.8
162	P-Coumaric acid	-6.2	-6.7	-6.9	-6.6	-6
163	9-Ribosyl-trans-zeatin	-7.5	-7.1	-9.3	-9	-6.7
164	Squamocin	-8.4	-7.5	-8.7	-8.6	-6.9
165	Bromelain	-6.6	-7.1	-8.7	-8	-6.2
166	Chlorophyll b	-7.4	-8.3	-8.2	-8.2	-8.8
167	Elemicin	-6.1	-6.1	-6.4	-6.1	-5.4
168	Ent-Epicatechin-(4alpha->8)-ent-epicatechin;	-6	-8.2	-10.2	-6.8	-7.5
169	Imperatorin	-8.2	-8.7	-8.4	-8.5	-7.1
170	Ribitol	-4.5	-4.9	-5.5	-5	-4.6
171	Oleanolic acid	-7.4	-7.1	-9.5	-9.7	-7.5
172	Pectolarin	-9.1	-10	-9.7	-9.6	-8.2
173	Vinblastine	-6	-7.5	-9.6	-8.4	-6.9
174	4-hydroxybenzoic acid	-5.8	-5.8	-5.9	-6.3	-5.3
175	Quercetin	-7.3	-9.4	-9.5	-9.6	-7.2
176	?-Amyrin	-7.8	-8	-9.4	-9.7	-7.3
177	A-copaene,	-7.5	-6.7	-7.1	-7.7	-6.6
178	Pilloin	-6.1	-6.3	-6.2	-6.2	-6.1
179	2-phenyltridecane	-6.1	-7.1	-5.9	-6.8	-5.5
180	Asimelobine	-8.6	-10.2	-8.9	-8.1	-7.3
181	Caffeic acid	-6.4	-6.9	-7.4	-6.7	-6.2
182	Beta-Tocopherol	-8.3	-8	-7.9	-6.9	-7.8
183	Acetylacteoside	-8.2	-7.6	-9.8	-9.5	-7.4
184	Vignaticol	-5.7	-7.3	-8.8	-7.8	-7.3
185	Perseanol	-6.2	-7.1	-9	-7.7	-7.1
186	Kikemanine	-6.8	-9.3	-8.7	-8.6	-7.3
187	Sitsirikine	-6.6	-8.9	-8.5	-8.1	-7.4
188	Acetovanillone	-5.9	-6.2	-6.1	-6.2	-5.6
189	Cholestane-3?,5?-diol	-6.8	-7.9	-9.3	-10.2	-6.5
190	?-Sitosterol	-7.1	-9.6	-9.7	-8.8	-7.7
191	Methoxyeugenol	-6	-6.1	-6.4	-6.1	-5.8
192	Anolobine	-8.3	-10.6	-9.6	-8.7	-7.8
193	Benzyl benzoate	-7.1	-7.7	-7.7	-7.6	-7.4
194	N-trans-p-coumaroyloctopamine	-8.5	-8	-8.5	-9.2	-7.4
195	Forsythoside B	-9.1	-9.6	-11.3	-9.6	-8.6
196	N-methylasimilobine	-7	-10.2	-9.1	-7.9	-7.4
197	Quercetin-3-O-rhamnoside	-6.6	-10.7	-9.2	-9.1	-8
198	Benzaldehyde	-4.9	-5.6	-5.2	-5.8	-4.8
199	N-trans-feruloyloctopamine	-8.6	-8.6	-8.6	-8.8	-8.7
200	Benzoic acid	-5.3	-6.9	-5.9	-6.5	-5.3
201	Benzyl alcohol	-5	-6.7	-5.2	-5.9	-4.9
202	Micheline A	-7	-10.4	-9.2	-8.5	-7.6
203	Amentoflavone	-9.3	-10.6	-11.3	-11.2	-9.8
204	Androst-4-en-3-one	-8.3	-8.5	-9.1	-10	-7.5

205	Theveside	-6.9	-7.5	-8.8	-8.1	-6.6
206	camphor	-5.6	-5	-6.1	-6.7	-5.6
207	Pronuciferine	-6.7	-8.6	-8.2	-7.8	-7.1
208	Hyperoside	-7.1	-10.5	-9.6	-8.7	-7.6
209	A-thujone	-5.8	-5.4	-5.6	-6.2	-5.8
210	Yagamabin/lirioresinol b	-6.8	-7.6	-9.5	-7.2	-6.8
211	Dihydrositsirikine	-7.1	-8.4	-8.4	-8	-6.5
212	D-fructose	-5.3	-5.5	-6.5	-6.3	-5.2
213	Cineole	-6	-4.9	-5.7	-6	-5.7
214	(+)-N-methyllaurotetanine	-6.4	-9.5	-8.8	-7.9	-7.1
215	Oxonantenine	-6.2	-10.5	-8.9	-8	-8.4
216	Caftaric acid	-7.1	-7.4	-7.9	-8.2	-6.6
217	Cherianoine	-6.7	-7.3	-7.4	-6.9	-5.7
218	Coutaric	-7.3	-7.3	-7.6	-8.2	-6.1
219	Hirsutenona	-8.1	-8.7	-7.9	-9.2	-8.1
220	Aromin A	-7.9	-7.3	-7.4	-8.5	-8.3
221	Bromamine acid	-7.3	-9.8	-9.3	-8.3	-7.4
222	Chlorophyll a	-6.8	-8.6	-8.6	-8.9	-8.7
223	(+)- Catechin	-7.7	-9.2	-9.5	-9.5	-7
224	Xanthoxol	-7.4	-7.8	-7.9	-7.3	-7
225	Spathulenol	-8.4	-7.5	-7.7	-7.7	-6.6
226	Arbutin	-7.3	-7.1	-8.1	-8.1	-5.9
227	Hederagenin acid	-7.2	-7.1	-9.1	-9	-7
228	Vinleurosine	-6.5	-7.6	-8.5	-9.1	-7.6
229	Octanoic acid	-4.7	-4.9	-4.6	-4.9	-4.8
230	Kaempferide	-7.3	-9.3	-9.5	-9.1	-7.1
231	Diosgenin	-7.9	-9.6	-11	-10.2	-8.3
232	Dimethylfraxetin	-6.7	-7.1	-7.3	-7.1	-6.3
233	Isoschaftoside	-7.1	-10	-9.7	-9.6	-8
234	Trans-N-feruloyl-3-O-methyl-dopamine	-7.9	-8.8	-8.4	-9	-7.5
235	Phytolaccagenic acid	-7	-7	-8.6	-8.5	-6.6
236	Pyranocyanin B	-6.7	-8.5	-10.1	-8.7	-7.8
237	N-trans-p-coumaroyltyramine	-7.8	-8.4	-7.9	-8.1	-8.2
238	Rutine	-7.2	-10.2	-10.2	-9.5	-8.3
239	N-cis-Feruloyltyramine	-7.8	-8.1	-8.2	-9.2	-6.2
240	Palmatine	-6.8	-8.6	-8.4	-8.3	-7.4
241	(-)-Michelalbine	-9.2	-10.2	-9.4	-8.6	-7.7
242	Isodeoxydopodophyllotoxin	-6.3	-8	-10.4	-8.5	-7.6
243	Gentisic acid	-6.2	-6.7	-6.8	-6.7	-5.8
244	Artabonatin B	-7.5	-9.8	-9.3	-8.5	-7.4
245	Brasoside	-6.6	-8.4	-8.7	-8.6	-7.3
246	Romucosine	-6.9	-10.6	-9.3	-8.7	-8.1
247	Cherimolacyclopeptide C	-7.4	-8.7	-11.5	-7.7	-9.3
248	Nuchensin	-7.6	-9.8	-9	-8.5	-7
249	Cherimolacyclopeptide D	-6.4	-7	-8.6	-6.6	-7.7
250	Norisocorydine	-5.8	-8.1	-8.3	-8.1	-7.1
251	9,12-Octadecadienoic acid	-6.2	-6.4	-6.5	-6.4	-6.6
252	Annocherine A	-8.2	-8.9	-8.6	-9.3	-7.6
253	Oregonina	-8.2	-8.5	-10.3	-9.7	-7.6
254	Cherimolacyclopeptide A	-5.2	-6.7	-9	-5.6	-6.9
255	23,24-dihydrocucurbitacin D	-6.8	-7.8	-9.8	-9	-7.3
256	(-)-Epicatechin	-7.7	-8.9	-9	-8.8	-6.6
257	Ent-Epicatechin 3-O-gallate	-7.2	-9	-10	-10.1	-7.5
258	Casimiroin	-7.2	-7.9	-8	-7	-6.3
259	Astilbin	-6.3	-10.1	-9.1	-9.3	-8.1
260	Rosmarinic acid	-9.5	-8.6	-8.6	-9.7	-8
261	Serjanic acid	-7.5	-7.4	-8.7	-9.1	-7.1
262	Choline	-3.4	-3.1	-3.9	-3.8	-3.3
263	Lauric acid	-5.1	-5.3	-5.3	-5.5	-5.6
264	Hirsutrin	-7.9	-8.3	-9.8	-8.6	-7.7
265	B-sitosterol	-6.4	-6.9	-9.6	-8.8	-6.6
266	Linalol	-5.3	-5.7	-5	-5.6	-4.8
267	7-hydroxymyoporone	-6.8	-6.8	-7	-7.3	-5.6
268	Annocherine B	-8.2	-8.1	-8.1	-8.3	-6.9
269	Romucosine H	-6.2	-9.4	-8.7	-7.8	-7
270	Leridal	-8.4	-9.2	-8.5	-8.5	-7.2
271	5-O-methyllderidol	-7.3	-8.6	-8.6	-8.1	-7.1
272	Oxoalobine	-8.9	-10.8	-9.2	-8.6	-8.4
273	Dihydroquercetin	-8	-9.4	-9.3	-9.5	-7.1
274	Methylene di-t-butylcresol,	-7.9	-9.7	-8.2	-9.1	-7.3

275	Schottenol	-7.7	-8.6	-9.5	-9	-6.8
276	Carnosol	-6.5	-8.4	-9.4	-8.5	-7.4
277	Royleanone	-6.9	-9.5	-8.7	-9	-7.6
278	Cuauhtemone	-7.4	-7.3	-8.5	-8.1	-6.7
279	Ipomoeamarone	-6.9	-6.6	-7.1	-7.5	-6.2
280	Iridoidipolamiide	-6	-7	-10	-8.4	-6.4
281	Cyanidin 3-sophoroside-5-glucoside	-5.9	-8.1	-9.7	-7.5	-7.7
282	Cyanidin 3-(6"-caffeylsophoroside)-5-glucoside	-7.5	-9.6	-11.1	-9.7	-7.4
283	Cyanidin 3-(6"-6"-dicaffeylsophoroside)-5-glucoside	-8.1	-9	-11.3	-8.6	-8.5
284	Cyanidin 3-(6"-caffeyl-6"-ferulylsophoroside)-5-glucoside	-8.2	-9.5	-10.7	-8.7	-9.2
285	Peonidin 3-sophoroside-5-glucoside	-5.9	-7.1	-9	-9.2	-7.7
286	Peonidin 3-ferulyldigluconide-5-glucoside	-7.2	-8.1	-9.7	-8.6	-6.9
287	8,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone	-7.7	-8.9	-9	-8.6	-6.9
288	Herbacetin 3-sophoroside-8-glucoside	-6.7	-10.1	-11.6	-9.4	-9.2
289	Gossypetin 3-sophoroside-8-glucoside	-6.9	-10.3	-10.6	-9.7	-8.4
290	Schaftoside	-6.3	-10.4	-9.3	-9.2	-7.6
291	Yatein	-7	-8.8	-9.1	-8.8	-8.5
292	Palustrine	-5.6	-6.5	-7.7	-7.3	-6.9
293	Vasicinol	-7.9	-7.4	-8.4	7.5	-6
294	Vasicinone	-8	-7.6	-8.2	-7.4	-6.4
295	Calystegin A3	-6.2	-5.5	-6.9	-6.3	-5.1
296	Calystegin B2	-6.4	-5.6	-7.2	-6.5	-5.3
297	(1s,4r)-(+)-isodihydrocarvone	-6	-6.5	-5.9	-6.4	-5.4
298	Lamiide	-5.8	-7.3	-8.9	-8.2	-7
299	Geniposidic acid	-5.8	-7.6	-8.7	-7.8	-6.7
300	Pelargonidin 3-glucoside	-7.9	-9.7	-9.4	-10.2	-7.7
301	Cinnamic acid	-6	-6.6	-6.7	-6.6	-5.9
302	Trans, trans-Farnesol	-5.8	-5.9	-5.9	-5.8	-5.3
303	Indicol	-6.4	-7.2	-9.4	-8.1	-7.3
304	Oleic acid	-5.1	-6	-5.3	-6	-5.8
305	Dehydro-beta-peltatin methyl ether	-6.1	-8.6	-8.3	-8.3	-7.9
306	Ferulic acid	-6.7	-6.9	-6.6	-6.7	-5.7
307	Ferulic acid	-6.9	-6.6	-7.3	-7.1	-7
308	Γ-Tocopherol	-8	-7.3	-7.6	-7.4	-6.4
309	Isonuomioside A	-9.2	-9	-10.2	-8.6	-8.3
310	E-beta-carotene	-7.9	-9.2	-10.7	-11.2	-7.6
311	Dihydro-7-hydroxymyoporone	-7.3	-6.7	-7.1	-7	-6.6
312	14-taraxeren-3-one	-7.9	-7.9	-10.4	-10.1	-7.4
313	Cherimolacyclopeptide B	-6.2	-6.8	-8.3	-6.4	-7
314	Stigmasterol	-6.6	-8.6	-9.9	-9	-7.9
315	Bursehernin	-7.1	-9	-9.3	-9.3	-7.3
316	(-)-Epicatechin gallate	-8.5	-10.3	-10.1	-10.5	-7.7
317	Edulinine	-7.2	-7.9	-7.1	-7.9	-6.7
318	B-caryophyllene	-7.8	-7.6	-7.4	-7.2	-7
319	Isoferulic acid	-5.9	-6.8	-7.1	-6.6	-5.8
320	Phytolaccagenic acid	-7.2	-7.1	-8.4	-8.4	-6.8
321	Naringenin	-8.2	-9.6	-9.2	-9.1	-7
322	Tamarixetin	-7.4	-8.7	-9.6	-9.5	-7
323	Lupeol	-7.2	-7.6	-8.8	-9.4	-7.1
324	6-myoporol	-6.5	-6.9	-6.5	-6.7	-6.9
325	Methyl 14-methylhexadecanoate	-5.9	-6.4	-5.3	-6.4	-4.6
326	Malic acid	-4.4	-5.3	-4.9	-5.1	-4.8
327	5-Hydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone	-8	-9.7	-8.7	-8.3	-7.2
328	Quercetin	-7.3	-8.7	-9.5	-9.6	-7.2
329	Gibberellin A1	-6	-7.2	-9.6	-9.3	-7.3
330	Phytol	-5	-5.9	-6	-6.5	-5.1
331	Apigenin	-8.4	-9.6	-9.1	-9.2	-6.8
332	Luteolin	-8.2	-10	-9.2	-9.8	-7.1
333	Linoleic acid	-5.7	-5.8	-6	-6.4	-4.6
334	Scopoletin	-6.6	-7.2	-7	-7	-6.2
335	Gibberellin A20	-7	-6.9	-9.2	-8.7	-7.4
336	N-trans-feruloyltyramine	-8.4	-8.7	-8.6	-9.2	-8.8
337	Neochlorogenic acid	-7.7	-8.4	-9.4	-9.2	-7.4
338	Luteolin 7-glucoside	-8.3	-9.8	-10.3	-9	-7.9
339	Chrysoeriol	-7.4	-9.6	-9.3	-9.2	-6.9
340	Stigmasterol	-6.7	-9.4	-10.3	-9.3	-8.1
341	Rutin	-8.2	-10.6	-10.5	-10	-8.5
342	Kaempferol (cc nfkb)	-7.1	-9.4	-9.4	-9	-6.8

343	Reserpinine	-7	-9.9	-9.2	-9.6	-7.4
344	Genistein	-8	-9.5	-8.9	-8.7	-6.7
345	Stearic acid	-5.7	-6	-6.2	-6	-6.2
346	Esculetin	-7	-7.2	-7.3	-7.1	-6.1
347	Umbelliferone	-6.3	-7	-6.8	-7.3	-6.2
348	B-caryophyllene	-7.9	-7.4	-7.4	-7	-7.1
349	Caryophyllen alfa	-7.8	-6.7	-7.4	-6.6	-6.7
350	Isocaryophyllene	-8.1	-8	-7.4	-7.7	-7.2
351	4',7-dimethoxy apigenin	-8.2	-9.5	-9	-9.1	-6.9
352	Quercetin-3-O-galactosid	-7	-10.5	-9.6	-8.7	-7.6
353	Myricetin	-7.6	-9.3	-9.6	-8.8	-7.1
354	Myricitrin	-6.6	-10.3	-9.3	-9	-7.9
355	Patuletin	-7.2	-9.3	-9.7	-8.9	-6.7
356	Quercetagenin	-7.8	-9.4	-9.6	-9.9	-7.3
357	Rosmarinic acid	-9.5	-8.5	-8.7	-9.7	-7
358	Salvianolic acid	-8.8	-9.8	-10.4	-9.5	-9
359	Acteoside	-8.2	-8.8	-10.6	-9.6	-8.1
360	Ellagic acid	-8.2	-9.3	-10.3	-7.5	-7.4
361	Gibberellin A5	-7.6	-7.3	-8.8	-9.1	-7.5
362	Kaempferol-3-O-sophoroside,	-6.6	-7.3	-9.4	-9.1	-7.7
363	Quercimeritrin	-8.4	-9.7	-10.1	-8.8	-7.5
364	Ethyl linolate	-6.2	-6.5	-5.9	-6.2	-6.6
365	Alpha-Tocotrienol	-9.1	-8.8	-8.3	-8.3	-7.1
366	Beta-Tocotrienol	-9.3	-8.5	-8.4	-8.7	-6.7
367	Gamma-Tocotrienol	-8.9	-9.1	-10.3	-8.1	-7.8
368	Delta-Tocotrienol	-9.1	-8	-10.3	-9.1	-7.4
369	Z, Z, Z)-9,12,15-octadecatrienoic acid	-5.7	-6.5	-5.2	-6.7	-4.9
370	Ergost-5-en-3beta-ol	-6.8	-10.2	-9.9	-9.4	-7.8
371	Methyl linoleate	-6.1	-6.4	-6.1	-6.3	-7
372	Dehydropodophyllotoxin	-7.8	-10.3	-8.6	-7.9	-7.6
373	Apigenin 7-O-beta-D-glucuronide	-7.8	-10.1	-10.7	-9.9	-8
374	Nodifloretin	-7.7	-9.6	-9.4	-9.1	-7.1
375	Piloin	-7.7	-9.8	-9.1	-9.2	-7
376	Tiliroside	-8.4	-9.4	-10.5	-10.2	-8.5
377	4'-hydroxywogonin	-8.6	-9.6	-8.5	-9.1	-6.9
378	Lumichrome	-8.3	-9.3	-9.3	-9.1	-7.2
379	4-nerolidylcatechol	-7.4	-8.2	-7.7	-8.7	-7.8
380	3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-en-1-ol	-4.1	-6.3	-6.3	-5.3	-4.9
381	N-trans-p-coumaroyltyramine	-8.2	-9	-8.4	-8.9	-8.4
382	; Jaceosidin	-7.8	-9.4	-9.5	-9	-6.8
383	Catharanthine	-7.5	-8.2	-8.7	-8.3	-7.1
384	Loganate	-6.2	-7.9	-8.6	-8.8	-6.9
385	Gibberellin A19	-6.3	-6.8	-8.2	-8	-6.9
386	Ribonic acid	-4.8	-5.5	-5.9	-5.6	-4.9
387	Velutin	-7.8	-9.7	-9.1	-8.7	-7.1
388	Demethoxycentaureidin	-7.8	-8.9	-9.5	-8.5	-6.9
389	Isorhamnetin 3-rutinoside	-8.2	-10.5	-10.4	-9.7	-8.3
390	Sitostenone	-7	-8.1	-9.4	-9.4	-6.8
391	4,8,12,16-tetramethylheptadecan-4-olide	-6.7	-7	-6.7	-6.9	-7.4
392	Eupalitin	-7.3	-9	-8.8	-8.5	-6.6
393	D-ribofuranose	-5	-4.9	-5.7	-5.8	-4.9
394	Taraxerol /taraxeril acetate	-7.9	-7.8	-9.2	-10.3	-8.2
395	Cherimorile	-7.8	-7.5	-7.7	-8.2	-6.9
396	Curcubitacin B	-7.1	-7.8	-9.9	-9.6	-7.2
397	Methyl -beta-peltatin A	-5.9	-6.6	-9	-8	-7.8
398	3,4,5-tri-O-galloylquinic acid	-6.5	-9.5	-11.2	-9.8	-7.7
399	Edulitine	-6.9	-6.9	-7.1	-6.8	-6.5
400	Copalic acid	-7.7	-7.8	-8.5	-8.8	-7.2
401	(-)-Ozic acid	-8.3	-8.6	-8.9	-7.8	-7.4
402	Nicotinic acid	-5	-5.1	-5.6	-5.7	-5.1
403	Sorbitol	-4.9	-5.5	-5.9	-5.8	-4.9
404	Quercetin 3-O-neohesperidoside	-6.6	-7.8	-9.3	-8.9	-8
405	Quercetin	-7.3	-8.7	-9.5	-9.6	-7.2
406	D-galactose	-5.6	-5.3	-6.4	-6.5	-5.1
407	Adenosine	-7.5	-6.9	-8.8	-7.5	-6.6
408	(+)-Piperitone	-6.1	-6	-5.8	-6.2	-6
409	Anhydrocinnzeylanone	-6.1	-7.7	-8.9	-8.6	-8.1
410	P-Coumaric acid	-6.3	-6.9	-6.3	-6.5	-5.8
411	Geraniol	-5.3	-5.6	-5.1	-5.5	-4.7
412	Citral	-5.4	-5.8	-5.8	-5.6	-5.4

413	Squalene	-8.3	-7.4	-7.7	-7.8	-5.4
414	Trans-Stilbene	-7.5	-8.1	-6.9	-7.7	-6.9
415	9-Ribosyl-trans-zeatin	-8.1	-7.3	-9.6	-8.9	-6.5
416	Bornyl acetate	-6.3	-6	-6.5	-6.7	-5.8
417	Beta-apopicrodophyllin	-6	-6.6	-10.1	-8.7	-7.7
418	Engeletin	-6.3	-9.6	-9.2	-9.3	-8.1
419	Isorhamnetin 7-O-glucoside	-7.9	-9.6	-10.2	-8.8	-7.9
420	Gibberellin A3	-7.7	-6.9	-8.7	-8.8	-7.3
421	Isoacteoside	-9.7	-9.5	-10.9	-9.7	-8.6
422	Ursolic acid	-7.2	-7.2	-9.1	-9.7	-8.2
423	Majorynolide	-5.7	-5.9	-6.1	-7.1	-6.4
424	Epigallocatechin gallate	-6.2	-10.3	-10.2	-10.1	-8.1
425	Gallocatechin	-6.8	-9	-9.6	-8.7	-6.8
426	Carnosic acid	-8.3	-7.8	-9.1	-9	-7
427	Linalol	-5.3	-5.8	-4.9	-5.3	-4.9
428	Amygdalin	-8.2	-8.1	-9.4	-9.1	-7.4
429	Camphene	-5.8	-5.2	-5.4	-6.2	-5.7
430	Alfa-pinene	-5.8	-5.1	-5.5	-6.2	-5.9
431	Beta-Tocopherol	-8.1	-8.2	-7.9	-8.7	-5.9
432	Avocadenofuran	-5.9	-6.4	-5.5	-6.4	-6.8
433	Avocadynofuran	-5.9	-6.1	-5.8	-6.2	-6.6
434	Caffeic acid	-6.4	-6.9	-7.3	-6.7	-6.2
435	Acinosolic	-7.9	-8.1	-9.2	-9.2	-7.2
436	3-indolecarboxylic acid	-6.1	-8.2	-6.5	-7.1	-6.2
437	Thymol	-5.9	-7.1	-6.5	-6.5	-5.9
438	6-hydroxy-7-methoxycoumarin,	-6.6	-7.2	-7.2	-7	-6
439	B-sitosterol	-6.4	-8.1	-7.5	-8.8	-6.4
440	Cheritamine	-7.3	-6.4	-7.3	-6.8	-7.5
441	23,24-dihydrocucurbitacin f	-7	-8	-9.8	-9.2	-7.2
442	Sitosterol, beta	-6.5	-8.2	-9.9	-8.8	-6.4
443	(+)-Epicatechin	-7.4	-8.6	-9.3	-8.6	-6.9
444	Esculetin	-7	-7.1	-7.2	-7.1	-6.1
445	Germacrene-D	-7.5	-7.2	-7.2	-7.1	-6.7
446	Oleanolic	-5.9	-8.6	-10	-8.9	-8.7
447	Gamma-Nonalactone	-5.4	-5.7	-5.5	-5.4	-5.3
448	Kaempferol 4'-methyl ether 3-neohesperidoside	-6.8	-7.8	-9.9	-8.3	-7.7
449	Hyptoside (4-MTDND)	-6.3	-9.4	-10.2	-8.9	-7.6
450	Protocatechuic acid	-6.2	-6.6	-6.6	-6.5	-5.6
451	(-)-Epicatechin	-7.7	-8.9	-9	-8.8	-6.6
452	Pubescine	-7.5	-8.9	-9.6	-9.5	-8
453	Tormentic acid	-7	-7.6	-9.9	-9	-7.3
454	Maslinic acid	-7.5	-7.7	-9.5	-9.7	-6.9
455	Pedalin	-7.1	-10	-10	-8.7	-7.5
456	1,2,3-Propanetriol, 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)	-6.3	-6.2	-6.4	-6.6	-5.4
457	Γ-Terpinene	-5.8	-6.6	-6.3	-6.4	-5.7
458	P-Cymene	-5.9	-6.7	-6.4	-6.5	-5.8
459	Glyceric acid	-4	-4.4	-4.6	-4.3	-4.3
460	2-(Benzylthio)ethanol	-5.3	-6	-5.8	-5.5	-5.4
461	Hydroquinone	-4.8	-5.1	-5.1	-5.2	-4.9
462	4?,7-dimethoxy apigenin	-8.5	-9.5	-8.9	-8.4	-7.1
463	Cherimolacyclopeptide F	-6	-6.7	-8.9	-6.3	-6.5
464	Yatein	-7.7	-8.8	-9.1	-9	-7.2
465	5-O-galloylquinic acid	-8.2	-8.1	-9	-9.2	-7
466	Umbelliferone	-6.3	-7	-6.8	-7.3	-6.4
467	Bicyclogermacren	-8.1	-6.7	-7.5	-7.9	-7.2
468	Vanillin	-5.5	-6.4	-6.3	-5.8	-5.6
469	Caproic acid	-4.2	-4.6	-4.5	-4.8	-4.2
470	Tamarixetin 3-neohesperidoside	-6.5	-7.5	-10.1	-8.3	-7.6
471	Stigmasterol	-7.1	-8.6	-10.3	-9.2	-7.1
472	Caproic acid	-5.3	-5.2	-6.1	-5.4	-5.6
473	Methyl palmitate	-5.5	-5.9	-5.6	-6.1	-5.9
474	Methyl stearate	-5.7	-6	-5.7	-5.9	-5.8
475	1,2-Benzenedicarboxylic acid bis(2-ethylhexyl) ester	-6.9	-7.1	-7.3	-7.7	-6.6
476	Scoparone	-6.7	-7.1	-7	-7	-6.1
477	Vanillic acid	-6	-5.9	-6.3	-6.4	-5.5
478	Luteolin 7-O-beta-D-glucuronide,	-7.4	-10.4	-10.8	-9.4	-8
479	Syringaldehyde	-5.6	-5.7	-6.2	-5.7	-5.5
480	Propanedioic acid	-3.9	-4.6	-4.7	-4.4	-4.1
481	Loganin	-6.4	-7.8	-8.4	-7.6	-6.9
482	Myricetin	-7	-9.4	-9.6	-8.8	-7.2

483	Methyl benzoate	-5.4	-6.1	-5.6	-6.2	-5.6
484	Hinokinina	-8.8	-9.5	-9.7	-9.9	-7.6
485	3,4-di-O-galloylquinic acid	-6.9	-8.3	-10.3	-9.7	-7.7
486	Casimiroedine	-8.7	-8.7	-9.9	-8.5	-6.9
487	7,13-Eperuadien-15-oic acid	-7.9	-7.3	-8.2	-8.9	-6.9
488	Trigonelline	-5.1	-5.5	-5.6	-6.2	-5.3
489	Alpha-Tocopherol	-8.4	-7.9	-8.2	-8.8	-6.6
490	Delta-Tocotrienol	-9	-7.3	-9.8	-9	-6.1
491	Kaempferol 7,4'-dimethyl ether 3-neohesperidoside	-7.1	-7.7	-9.7	-8.3	-7.9
492	Kaempferol	-7.9	-9.4	-9.4	-9	-6.8
493	Dibenzyl disulfide	-6.8	-7.2	-7.1	-7.6	-6
494	Isoavocadienofuran	-5.9	-6.5	-6.2	-6.6	-6.5
495	Verbascoside	-7.7	-8.1	-10.3	-9.1	-7.7
496	Catechin	-7.7	-9.2	-9.5	-9.5	-7
497	Beta-thujone	-5.8	-6.2	-5.6	-6	-5.5
498	Petiveriin A	-6.3	-6.3	-6.5	-6.9	-6.1
499	Griselinose	-5.9	-6.7	-8.4	-8.5	-7
500	Hastatoside	-5.9	-7.2	-8.8	-8.8	-6.9
501	Delta-Tocopherol	-8.1	-8.1	-8	-7.9	-7.4
502	Beta-peltatin	-5.9	-7	-10.5	-8.4	-7.8
503	Dehydropomeamarone	-7.2	-7.1	-7.5	-7.5	-7.7
504	Gamma-Tocopherol	-8.6	-7.6	-8.7	-8.9	-6.4
505	Naringenin	-8.2	-9.6	-9.1	-9.1	-7
506	Dehydroabietic acid	-8.8	-8.7	-9.1	-9.6	-7.4
507	Cepharadione A	-8.5	-11.1	-9.3	-8.7	-8.5
508	D-Glucuronic acid	-5.9	-6.6	-7	-6.8	-5.4
509	Eupatorin	-8.1	-8.9	-9.1	-8.5	-6.7
510	Palmitic acid	-5.7	-5.9	-5.2	-6.1	-6.1
511	Corchorifatty acid B	-6.3	-6.8	-6.5	-6.7	-6.4
512	Quindoline	-8.7	-9.5	-8.8	-8.7	-7
513	Podorhizol	-6.9	-8.3	-8.8	-8.5	-7.3
514	Perseal C	-7.7	-8.5	-8.4	-8.1	-7
515	Persenone B	-5.7	-5.9	-6.2	-6.5	-4.7
516	?-sitosterol glycoside (Sitogluside)	-7.2	-9.4	-10.5	-8.3	-7.3
517	Isocorydine	-6.1	-8.6	-8.2	-7.3	-7
518	Scopoletin	-6.5	-7.2	-7	-7	-6.2
519	3,5-di-O-galloylquinic acid	-8.7	-8.3	-10.8	-9.2	-7.2
520	B-selinene	-7.5	-7.3	-7.4	-7.7	-6.6
521	Hesperidin	-8.2	-10.4	-10.8	-9.3	-8.9
522	Gamma-Tocopherol	-8.3	-7.4	-8.2	-8.9	-7.3
523	Ascorbic acid	-5.5	-4.9	-6.2	-6.3	-5.6
524	Saroglitazar	-7.9	-7.6	-8.0	-7.5	-5.9
525	ML334 (Wedelolactone)	-7.1	-8.5	-11.1	-10.9	-8.2
526	Antibiótico k	-7.2	-10.8	-11.1	-8.9	-8.5
527	4CMPB	-8.6	-8.8	-9.4	-9.4	-7.6
528	Ra839	-9.3	-10.0	-9.5	-8.4	-7.4
529	Kaempferol	-8.3	-9.3	-9.4	-9.1	-6.8
530	Schembl22287463228	-7.8	-7.9	-8.2	-9.3	-6.5
531	(-)-Epicatechin72276	-7.6	-8.9	-9.0	-8.8	-6.6
532	Gw76447	-8.5	-10.6	-11.6	-10.7	-9.6
533	T2384	-10.2	-9.5	-10.5	-9.8	-8.5
534	Saussureamine C9998735	-7.9	-8.2	-8.8	-8.4	-7
535	Rosiglitazona	-8.3	-7.5	-7.9	-8.2	-7.1

Anexo 4 Interacciones moleculares en PPAR- α de candidatos etnofarmacológicos y controles

No.	Candidato	Pubchem ID	Energía (-5.3 a -8.5)	Aminoácidos-interacción
1	Saroglitazar (Control PPAR- α)	60151560	-7.9	SER280, MET330, VAL332, CYS276, ILE339, ILE241, CYS275, TYR334
2	ML334 (Wedelolactone)	56840728	-7.1	PHE338, ASP328, ASN326, LEU229.
3	Antibiótico k	3035817	-7.2	ASN326, ASP328, LEU229, THR340, VAL240, PRO238, PHE338.
4	4CMPB	49837852	-8.6	MET330, CYS275, ALA333, VAL 332, CYS276, ALA250, VAL255, ILE241, LEU254, MET335.
5	RA839	91971266	-9.3	THR279, ALA333, VAL324, MET220, MET320, THR283,
6	kaempferol	5280863	-8.3	THR279, THR283, MET320, TYR334, MET220.
7	SCHEMBL2222874	67322781	-7.8	TYR334, MET220, VAL324, SER323, THR283.
8	(-)-Epicatechin	72276	-7.6	CYS275, MET330, ILE339, ALA333, CYS276, VAL332, VAL255.
9	Gw7647 (Control PPAR- α)	3392731	-8.5	SER280, PHE318, ILE317, LEU321, CYS276, ILE339, VAL332, TYR464, PHE273, LEU456, GLN277, VAL444, HIS440.
10	T2384	10188148	-10.2	CYS275, ILE339, VAL332, ALA333, THR279, TYR334, CYS276, MET320, MET220, CYS278.
11	Saussureamine C	9998735	-7.9	THR279, ILE339, ALA333, VAL332, CYS275, LEU247, CYS276, VAL255, LEU254.
12	Rosiglitazona	77999	-8.3	CYS276, VAL255, ALA250, ILE241, CYS275, ILE339, VAL332.
13	Anonaine	160597	-9.2	ALA455, ASP453, VAL279, HIS274, ILE263.
14	Epigallocatechin gallate	65064	-7.4	LYS358, LEU436, PRO357, GLU356.
15	Ent-Epicatechin 3-O-gallate	65056	-7.2	LYS232, GLY231, SER230, VAL227, ALA233, ASN236, ASN235, ILE228.
16	(-)-Epicatechin gallate (Epicatechin-3-O-gallate)	107905	-8.4	VAL255, TYR334, ALA333, THR279, VAL332, CYS275.
17	Hinokinina	442879	-8.8	THR 279, ALA333, VAL332, CYS275, TYR334, VAL255, CYS278.
18	N-trans-feruloyltyramine	5280537	-8.4	ALA333, VAL332, ALA250, CYS275, VAL255, TYR334, THR279, THR283, GLU286
19	Luteolin 7 -glucoside (Cynaroside)	5280637	-8.3	MET330, VAL332, CYS275, ALA333, THR279, VAL255, MET355, GLU282, CYS276.
20	Isorientin	114776	-8.3	GLU 282, THR279, THR283, GLU286, ALA333, CYS278.
21	Rosmarinic acid	5281792	-9.5	THR 283, MET220, GLU286, TYR334, GLY335, VAL324, LEU321, THR279.
22	Dihydroquercetin	439533	-8.0	THE283, MET 220, CYS278, ALA333, THR279, MET320.
23	Dehydroabietic acid	94391	-8.8	GLU286, TYR334, CYS278, THR279, MET220, VAL324.
24	Luteolin	5280445	-8.2	TYR334, THR279, THR283, MET320, MET220, ASN219.
25	Oregonina	14707658	-8.2	LEU254, ALA333, VAL332, CYS275, TYR334, VAL255.
26	Rhein	10168	-8.7	ALA333, TYR334, THR279, MET220, MET320, VAL324.
27	Quercetagenin	5281680	-7.8	THR279, GLU286, MET220, MET320, TYR334.
28	Chlorogenic acid	1794427	-7.9	THR283, MET220, VAL324, MET320, SER280, CYS276, THR279, THR283.
29	Salvianolic acid	5281793	-8.8	CYS278, CYS276, THR279, CYS275, ILE339, VAL332, ALA333, TYR334.
30	Rutine	24832108	-7.2	HIS274, ASP453, GLN277, ALA455, VAL270, LYS266, LEU456, HIS457, CYS278, VAL281.
31	Delta-Tocotrienol	5282350	-9.1	TYR334, VAL324, LEU321, MET320, MET355, ILE354, PHE273, CYS276, HIS440, MET220.
32	Hyperoside	5281643	-7.1	THR283, TYR334, MET320, MET220, LEU321, ILE317, SER280, THR279.
33	Scutellarein	185617	-7.6	ALA250, VAL255, CYS275, ALA333, THR279, CYS278.
34	Pubescine	72313	-7.5	VAL255, TYR334, THR279, GLU282, CYS278.
35	Quindolinone	129686415	-9.2	ASN326, PHE338, VAL240.
36	Lumichrome	5326566	-8.3	ILE339, VAL332, MET330, ILE317, LEU321, PHE318, MET355, CYS276.
37	Gallocatechine gallate	199472	-8.5	TYR334, GLU286, MET220, MET320, THR279, LEU321, SER280.
38	Anolobine	164710	-8.3	MET320, MET220, VAL324, LEU331, THR279, TYR334.
39	N-trans-Feruloyloctopamine	24096391	-8.6	CYS275, VAL332, VAL255, ALA333 TYR334, GLU286, MET220.
40	(-)-Michelalbina	10378981	-9.2	VAL332, THR279, CYS275, ALA333, ALA250, ILE241, VAL255, ILE272

41	Androst-4-en-3-one	250294	-8.3	PHE338, PRO238, PRO237.
42	N-formylanonaine	158516	-8.7	LYS266, ILE263, ARG271, HIS274, LYS257
43	Oxoanolobine	135985965	-8.9	VAL255, ALA333, THR279, CYS275, VAL332, CYS276, ILE272, ILE339.
44	Xylopine	160503	-8.5	THR279, LEU331, MET320, MET220, TYR334.
45	Pelargonidin 3-glucoside	443648	-7.9	MET330, TYR334, ALA333, THR279, VAL255, CYS275, VAL332, CYS276, ILE339, ALA250
46	Iristectorin A	11968629	-8.8	ILE317, MET320, MET220, TYR334, ALA333, CYS275.
47	3,5-di-O-galloylquinic acid	460896	-8.7	GLU286, ALA333, TYR334, THR279, THR283, LEU321.
48	Diosgenina	99474	-7.9	PHE338, HIS242, VAL240, PRO238.

Anexo 5 Interacciones moleculares en NF-kB de candidatos etnofarmacológicos y controles

No.	Candidato	Pubchem ID	Energía (-9.3 a -10.8)	Aminoácidos-interacción
1	Saroglitazar	60151560	-7.6	VAL152, CYS99, ALA42, TYR98, VAL29, ILE145, MET96, LYS44, THR23, LEU21.
2	ML334 (Wedelolactone)	56840728	-8.5	ARG427, ARG575, ARG220, TYR188, GLY184, GLU149,
3	Antibiótico k (control NF-kB)	3035817	-10.8	THR23, LEU21, VAL152, CYS99, GLU97, VAL29, ILE165, MET96, LYS44
4	4CMPB	49837852	-8.8	MET96, LYS44, VAL29, ILE165, LEU21, VAL152.
5	RA839	91971266	-10.0	ALA42, VAL152, LEU21, MET96, ILE165, VAL29, LYS44, ASP166.
6	Kaempferol (control NF-kB)	5280863	-9.3	LYS44, ASP166, VAL29, MET96, ILE165, VAL152, ALA42, LEU21, ASP103, CYS99
7	SCHEMBL2222874	67322781	-7.9	VAL29, ILE165, CYS99, ALA42, TYR98, LEU21, VAL152, MET96, LYS44.
8	(-)-Epicatechin	72276	-8.9	LYS44, GLU61, ILE165, VAL29, VAL152, ALA42, LEU21, CYS99, GLU97, ASP166.
9	GW7647	3392731	-10.6	ALA42, VAL29, ILE165, TYR169, GLU61, ASP166, MET96.
10	T2384	10188148	-9.5	GLU97, ALA42, VAL152, LEU21, MET96, GLY27, LEU50, TRP58, ARG57, LYS44, ASP166, ILE165, VAL29.
11	Saussureamine C	9998735	-8.2	CYS99, ALA42, THR23, GLU149, ASN150, VAL29, LEU21, VAL152.
12	rosiglitazona	77999	-7.5	CYS99, VAL152, ILE165, GLY27, LYS44, VAL29, LEU21,
13	Anonaine	160597	-10.8	LEU153, ALA121, LEU117, ARG118, ASN113, TYR107.
14	Epigallocatechin gallate	65064	-10.3	ASP103, ASP166, LYS44, ASN150, CYS99, LEU21, ALA42, ILE165, VAL152, VAL29.
15	Ent-Epicatechin 3-O-gallate	65056	-9.0	ASP103, LEU21, CYS99, VAL152, GLU97, ALA42, VAL74, ILE165, VAL29, THR23.
16	(-)-Epicatechin gallate (Epicatechin-3-O-gallate)	107905	-10.3	THR23, ASP166, ASN150, GLU97, CYS99, ILE165, ALA42, LEU21, VAL152, VAL29, ASP103.
17	Hinokinina	442879	-9.5	CYS99, ASP166, LYS44, VAL29, ILE165, VAL152, ALA42, MET96, VAL74.
18	N-trans-feruloyltyramine	5280537	-8.7	ILE165, MET96, VAL29, LEU21, VAL152, LYS44.
19	Luteolin 7 -glucoside (Cynaroside)	5280637	-9.8	GLU97, LEU21, CYS99, ILE165, MET96, ASP166, LYS147, VAL29, LYS44, ALA42, VAL152.
20	Isoorientin	114776	-10.2	ASN150, VAL29, LEU21, ALA42, VAL152, CYS99, MET96, ILE165, ASP166, LYS44.
21	Rosmarinic acid	5281792	-8.6	CYS99, GLU61, ASP166, LYS44, ILE165, VAL29, LEU21.
22	dihydroquercetin	439533	-9.4	LEU21, LYS44, ASP166, ILE165, VAL29, VAL152, CYS99.
23	Dehydroabietic acid	94391	-8.7	VAL29, LEU21, ILE165, VAL152, VAL74, TYR98, CYS99.
24	Luteolin	5280445	-10.0	ASP166, GLU97, CYS99, VAL152, LEU21, MET96, ILE165, ALA42, VAL29, LYS44.
25	Oregonina	14707658	-8.5	GLU61, LYS44, ASP166, VAL29, ILE165, GLU97, CYS99, ALA42, VAL152, LEU21, ASP103, THR23.
26	Rhein	10168	-9.9	LEU21, VAL152, VAL29, MET96, ILE165, ASP166, LYS44, ALA42, CYS99.
27	Quercetagenin	5281680	-9.4	GLU61, VAL29, ILE165, LEU21, VAL152, GLY102, CYS99, ASP166, LYS44.
28	Chlorogenic acid	1794427	-8.6	CYS99, VAL152, LEU21, ALA42, VAL29, ILE165, ASN150, ASP103, THR23, ASP166, LYS44.
29	Salvianolic acid	5281793	-9.8	ASP166, LYS44, GLY22, LEU21, CYS99, GLU97, ALA42, VAL152, ILE165, VAL29.
30	Rutine	24832108	-10.2	THR23, GLU149, ASN150, LYS44, GLU61, ILE165, VAL29.

31	delta-Tocotrienol	5282350	-8.0	VAL152, LEU21, ARG105. LEU21, VAL152, MET96, ILE165, ALA42, LYS44, VAL29.
32	Hyperoside	5281643	-10.5	GLU61, ASP166, GLU149, ASN150, THR23, LEU21, VAL152, CYS99, VAL29, ILE165, LYS44.
33	Scutellarein	185617	-10.0	LEU21, CYS99, VAL152, VAL74, ILE165, VAL29, LYS44, ASP166, LYS147.
34	Pubescine	72313	-8.9	LEU21, ASP103, ALA42, VAL152, CYS99, GLU19.
35	Quindolinone	129686415	-9.8	ASN113, TYR107, LEU153, LEU117, ALA121
36	Lumichrome	5326566	-9.3	ASP103, VAL152, TYR98, LEU21, CYS99, ALA42, MET96, ILE165, VAL74, VAL29.
37	Galocatechine gallate	199472	-9.5	CYS99, GLU97, ASP166, ASN150, VAL29, ILE165, VAL152, LEU21, ALA42.
38	Anolobine	164710	-10.6	VAL152, LEU21, GLU97, CYS99, ILE165, VAL29.
39	N-trans-Feruloyloctopamine	24096391	-8.6	CYS99, TYR98, LEU21, VAL152, ALA42, GLY22, LYS44, GLU61, ASP166, VAL29, ILE165.
40	(-)-Michelalbina	10378981	-10.2	LEU21, VAL29, ILE165, ALA42, GLU97, MET96, VAL152.
41	Androst-4-en-3-one	250294	-8.5	PHE111, GLN110.
42	N-Formylanonaine	158516	-10.3	ILE165, MET96, VAL74, ALA42, VAL152, CYS99, LEU21, VAL29.
43	Oxoanolobine	135985965	-10.8	LEU21, VAL74, CYS99, VAL152, ALA42, MET96, ILE165, VAL29.
44	Xylopine	160503	-10.6	VAL152, LEU21, GLU97, CYS99, ILE165, VAL29.
45	Pelargonidin 3-glucoside	443648	-9.7	VAL152, ASN150, GLU149, THR23, ASP166, LYS44, GLU61, ILE165, VAL29, LEU21.
46	Iristectorin A	11968629	-9.2	LYS44, VAL29, VAL152, TYR98, GLY102, ASP103, CYS99, LEU21, LYS44.
47	3,5-di-O-galloylquinic acid	460896	-8.3	ASP166, VAL29, ILE165, ALA42, LEU21, MET96, VAL152, GLU97.
48	Diosgenina	99474	-9.6	VAL29, LEU21, VAL152, ILE165.

Anexo 6 Interacciones moleculares en KEAP-1 de candidatos etnofarmacológicos y controles

No.	Candidato	Pubchem ID	Energía (-9.5 a -11.1)	Aminoácidos-interacción
1	Saroglitazar	60151560	-8.0	ARG415, ALA556, TYR334, TYR572.
2	ML334 (Wedelolactone) (Control Keap-1)	56840728	-11.1	ARG380, ARG415, ASN414, TYR334, SER555, TYR525, ALA556, SER602, TYR572
3	Antibiótico k	3035817	-11.1	TYR334, SER508, ARG415, ALA556.
4	4CMPB	49837852	-9.4	ALA556, ARG415, TYR572, TYR334.
5	RA839 (Control Keap-1)	91971266	-9.5	SER602, SER363, SER508, ARG483, ARG415, ALA556, TYR572, PHE577, TYR334, SER363, ARG43
6	kaempferol	5280863	-9.4	ILE416, VAL465, VAL418, VAL604.
7	SCHEMBL2222874	67322781	-8.2	TYR334, TYR572, ARG415.
8	(-)-Epicatechin	72276	-9.0	ILE416, VAL418, THR560, THR560, LEU557.
9	GW7647	3392731	-11.6	ARG415, GLY462, GLY509, ALA556, TYR572, THR334, GLN530, TYR525.
10	T2384	10188148	-10.5	TYR525, ARG415, PRO384, ASN387, SER383, PHE577, TYR334, ALA556.
11	Saussureamine C	9998735	-8.8	SER602, ARG415, TYR334, PHE577, TYR572.
12	rosiglitazona	77999	-7.9	VAL420, LEU557, AL510, VAL463, ALA366, GLU464, ILE41, VAL465.
13	Anonaine	160597	-9.6	ALA556, TYR334, SER602, TYR572, ARG415.
14	Epigallocatechin gallate	65064	-10.2	GLN530, ASN387, TYR334, TYR572, ASN382, SER363, ARG415, SER508.
15	Ent-Epicatechin 3-O-gallate	65056	-10.0	TYR572, ALA556, SER363, ARG415, SER508.
16	(-)-Epicatechin gallate (Epicatechin-3-O-gallate)	107905	-10.1	ALA556, TYR572, PRO384, ASN387, TYR334, ARG380, SER353, ASN414, ARG415, SER508.
17	Hinokinina	442879	-9.7	ARG380, GLY364, SER602, TYR334, TYR572, ASN387.
18	N-trans-feruloyltyramine	5280537	-8.6	ARG415, ALA510, VAL606, ALA366, ALA556.
19	Luteolin 7 -glucoside (Cynaroside)	5280637	-10.3	SER508, ARG415, ALA556, GLY364, GLY603, GLY367, VAL604, ILE559, VAL465, GLY464, VAL512, ALA510, GLY509, GLY462.
20	Isoorientin	114776	-10.4	VAL418, ALA556, GLY364, VAL606, ILE559.
21	Rosmarinic acid	5281792	-8.6	ARG415, ILE416, LEU365, ALA556, ASN414.
22	dihydroquercetin	439533	-9.3	LEU365, GLY605, ALA366, VAL606, GLY367, THR560, ALA510.

23	Dehydroabietic acid	94391	-9.1	ALA556, ILE559, VAL418, ALA366, ARG415.
24	Luteolin	5280445	-9.2	THR560, ALA607, GLY417, GLY464, VAL418, VAL465, ILE416, VAL604.
25	Oregonina	14707658	-10.3	TYR334, TYR572, SER508, ARG415, GLY509, LEU557, ALA556.
26	Rhein	10168	-9.7	VAL606, LEU365, GLY605, ALA366, VAL604, VAL512.
27	Quercetagenin	5281680	-9.6	VAL561, LEU557, VAL463, GLY417, VAL418, VAL465.
28	Chlorogenic acid	1794427	-9.0	VAL465, VAL418, VAL463, ILE416, VAL606, GLY367.
29	Salvianolic acid	5281793	-10.4	ARG415, TYR572, SER363, SER508, ARG483, ASN382.
30	Rutine	24832108	-10.2	TYR572, SER363, SER508, ARG415, GLU509, ALA556, LEU557, TYR334, PHE577.
31	delta-Tocotrienol	5282350	-10.3	GLY367, VAL606, ALA366, VAL465, ALA556, ARG415, PRO384, TYR334.
32	Hyperoside	5281643	-9.6	ARG483, ARG415, GLY462, GLY509, LEU365, VAL604, ALA556, GLY364, GLY603, ASN414.
33	Scutellarein	185617	-10.1	ALA510, ILE416, GLY364, ALA556, GLY509, GLY603, ARG415, SER508, GLY462, ARG483, LEU365, VAL604, VAL606, ILE559.
34	Pubescine	72313	-9.6	ARG389, ARG415, ALA556, ASN387, TYR334.
35	Quindolinone	129686415	-9.0	GLY364, GLY603, ALA556, GLY509, ARG415.
36	Lumichrome	5326566	-9.3	ILE416, LEU365, GLY364, ARG415, LEU557, ALA366, VAL418, ILE559, ILE416.
37	Gallocatechine gallate	199472	-10.4	SER363, TYR334, SER383, ASN382, ASN287, ALA556, TYR572, TYR525.
38	Anolobine	164710	-9.6	TYR334.
39	N-trans-Feruloyloctopamine	24096391	-8.6	ILE559, VAL606, VAL418, VAL514, VAL467, VAL463.
40	(-)-Michelalbina	10378981	-9.4	SER602, TYR334, ASN387, TYR572.
41	Androst-4-en-3-one	250294	-9.1	TYR334, ALA556, TYR572
42	N-Formylanonaine	158516	-9.2	SER383, ALA556, TYR572, PRO384.
43	Oxoanolobine	135985965	-9.2	ASN414, TYR572, TYR334, ASN387.
44	Xylopine	160503	-9.1	GLY364, TYR334, SER383, TYR572, ARG380.
45	Pelargonidin 3-glucooside	443648	-9.4	SER363, SER508, ARG415, ALA556, GLY509.
46	Iristectorin A	11968629	-9.3	TYR572, TYR334, GLY364, GLY603, ILE416, LEU365, ALA556, ARG415, ASN387.
47	3,5-di-O-galloylquinic acid	460896	-10.8	SER383, ASN387, TYR334, SER363, ARG415, ALA556, LEU365, GLY603, TYR572.
48	Diosgenina	99474	-11	ALA466, VAL465, ALA366, ILE559, CYS513, VAL514.

Anexo no.7 Interacciones moleculares en SEH de candidatos etnofarmacológicos y controles

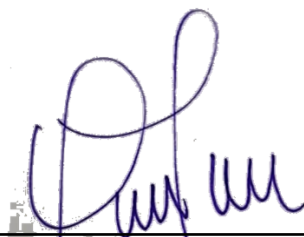
No.	Candidato	Pubchem ID	Energía (-8.8 a -9.4)	Aminoácidos-interacción
1	Saroglitazar	60151560	-7.5	ASN366, MET469, TRP336, LEU499, PHE381, ILE363.
2	ML334 (Wedelolactone)	56840728	-10.9	TRP525, PHE497, HIS524, MET419, TYR383, LEU408, TYR466.
3	Antibiótico k	3035817	-8.9	TYR343, MET369, ILE363, SER374, PHE381, MET469, PRO371,
4	4CMPB (Control SEH)	49837852	-9.4	LEU499, TRP336, PHE267, LEU408
5	RA839	91971266	-8.4	ME469, MET339, LEU499, TRP336, PRO371.
6	kaempferol	5280863	-9.1	TYR383, HIS524, ARG410, LEU408, VAL498, MET419.
7	SCHEMBL2222874 (Control SEH)	67322781	-9.3	TRP336, MET339, ASP335, LEU408, TYR383
8	(-)-Epicatechin	72276	-8.8	HIS524, TRP525, VAL498, TYR466, ASP335, MET419
9	GW7647	3392731	-10.7	MET503, ALA365, TYR343, LEU499, TRP336, TYR466, MET339, MET469, ILE363.
10	T2384	10188148	-9.8	TRP336, PRO371, TRP473, ALA365, ASN366, PHE381, LEU499, ASN472, MET339.
11	Saussureamine C	9998735	-8.4	TRP336, LEU499, MET339, MET469, ASN366, MET503, PHE381.
12	rosiglitazona	77999	-8.2	TYR466, LYS495, MET419, PHE497, TRP525.
13	Anonaine	160597	-8.7	TRP336, MET339.
14	Epigallocatechin gallate	65064	-10.1	TYR383, HIS524, SER412, LEU417, MET419, PHE497, VAL498, SER407, ARG410.
15	Ent-Epicatechin 3-O-gallate	65056	-10.1	TYR466, PHE497, VAL498, MET419, LEU417, SER415, ALA411, ARG410, HIS524, TRP525, TYR 383.
16	(-)-Epicatechin gallate (Epicatechin-3-O-gallate)	107905	-8.7	PHE497, SER418, MET419, ASP335, TYR466, HIS524, LEU417, TRP525, ARG410, SER407.
17	Hinokinina	442879	-9.9	MET419, VAL498, ASP335, HIS524, TYR383, TRP525, PHE497,
18	N-trans-feruloyltyramine	5280537	-9.2	VAL498, HIS524, ALA411, TRP525, ASP335.

19	Luteolin 7 -glucoside (Cynaroside)	5280637	-9.0	TYR383, MET419, HIS420, SER412.
20	Isoorientin	114776	-8.7	ILE363, TRP336, ASP335, MET339, TYR343, MET369, ASN366.
21	Rosmarinic acid	5281792	-9.7	MET419, PHE497, TRP525, ASP335, VAL498, SER412, SER415, HIS524, GLY523, LEU417.
22	dihydroquercetin	439533	-9.5	HIS524, LEU408, MET419, VAL498, PHE267.
23	Dehydroabietic acid	94391	-9.6	TRP525, VAL498, PHE497, MET419, HIS420, VAL380.
24	Luteolin	5280445	-9.8	ARG410, HIS524, TRP525, ASP335, MET419, VAL498, LEU408.
25	Oregonina	14707658	-9.7	TYR466, TYR383, ARG410, SER415, VAL416, HIS420, HIS524, VAL498.
26	Rhein	10168	-8.1	MET419, TYR466, VAL498, TYR383, TRP525.
27	Quercetagenin	5281680	-9.9	VAL498, LEU408, SER415, ARG410, HIS524, PHE267.
28	Chlorogenic acid	1794427	-9.7	TYR383, TYR466, PHE497, PHE267, HIS524, ARG410, TRP525, VAL498.
29	Salvianolic acid	5281793	-9.5	ASP335, PHE381, GLN384, MET339, MET469, TRP336.
30	Rutine	24832108	-9.5	TRP473, PRO364, TYR343, SER374, PHE381, TRP336, LEU499, ALA365, ASN366.
31	delta-Tocotrienol	5282350	-9.1	MET469, ASN366, ALA365, TYR343, MET339, PRO371, PRO361, TRP336, LEU499, ILE375, PHE381.
32	Hyperoside	5281643	-8.7	LEU499, TRP336, PHE381, SER374.
33	Scutellarein	185617	-9.3	TYR466, VAL498, HIS524, TRP525, LEU408, SER415, MET419, SER418, HIS420.
34	Pubescine	72313	-9.5	PRO371, MET369, LEU499, ASP335, TRP336, TYR343.
35	Quindolinone	129686415	-8.9	TRP525, MET419, PHE497.
36	Lumichrome	5326566	-9.1	PRO371, MET469, GLN384, MET339, TYR466, TRP336.
37	Gallocatechine gallate	199472	-9.1	ILE363, ASN366, TRP473, MET469, MET339, TRP336
38	Anolobine	164710	-8.7	TRP336, MET339, PHE381, GLN384, MET469.
39	N-trans-Feruloyloctopamine	24096391	-8.8	PHE497, HIS524, ASP335, TYR466, MET419, TYR383, TRP525.
40	(-)-Michelalbina	10378981	-8.6	VAL498, MET419, TYR383, TRP525, LEU408, ARG410.
41	Androst-4-en-3-one	250294	-10.0	LEU499, MET339, TRP336, PHE381.
42	N-Formylanonaine	158516	-8.9	PRO371, MET4669, SER374, ILE363, MET369, TYR343.
43	Oxoanolobine	135985965	-8.6	MET339, TRP336, PHE381, MET469, GLN384.
44	Xylopine	160503	-9.0	ARG410, TRP525, LEU408, TYR383, MET419, VAL498.
45	Pelargonidin 3-glucoside	443648	-10.2	SER407, LEU408, ARG410, HIS524, PHE267, TRP525, VAL498, MET419.
46	Iristectorin A	11968629	-9.1	TYR383, VAL498, LEU499, TYR466, TRP336, MET469, MET339, ILE363, TRP473, GLN384, ASP335.
47	3,5-di-O-galloylquinic acid	460896	-9.2	LEU499, TYR383, TRP473, PRO371, PHE381.
48	Diosgenina	99474	-10.2	TRP336, MET339, LEU499, MET503, PHE381, ILE363.

Anexo 8 Interacciones moleculares en PPAR- γ de candidatos etnofarmacológicos y controles

No.	Candidato	Pubchem ID	Energía	Aminoácidos-interacción
1	Saroglitazar	60151560	-5.9	CYS285, GLU259, SER342, ARG288, ILE341, MET364, VAL339.
2	ML334 (Wedelolactone)	56840728	-8.2	ASP260, VAL339, ILE341, ARG288, SER342.
3	Antibiótico k	3035817	-8.5	GLU259, PHE287, ARG288, ILE341.
4	4CMPB	49837852	-7.6	MET463, SER289, HIS449, CYS285, LEU330, VAL339, ARG288.
5	RA839	91971266	-7.4	ARG288, ILE281, GLY258, GLU259, ILE341, SER342, CYS285.
6	kaempferol	5280863	-6.8	GLU291, ARG288, ILE341, CYS285.
7	SCHEMBL2222874	67322781	-6.5	LYS474, GLN470, TYR473, LYS457, LEU465, LEU453.
8	(-)-Epicatechin	72276	-6.6	ARG288, ILE341, CYS285.
9	GW7647	3392731	-9.6	ILE281, GLY284, MET348, CYS285, LYS367, TYR327, HIS449, MET364, LEU330, ARG288, VAL339, ILE341.
10	T2384 (Control PPAR- γ)	10188148	-8.5	VAL339, LEU330, MET364, CYS285, ILE341, GLY284, ARG288, PHE287, HIS466, VAL290
11	Saussureamine C (Control PPAR- γ)	9998735	-7.0	SER289, ARG288, CYS285, ILE341
12	rosiglitazona	77999	-7.1	SER289, TYR473, MET364, ILE326, CYS285, VAL339, ARG288, MET348, ILE341.
13	Anonaine	160597	-7.8	ARG288, ILE341.
14	Epigallocatechin gallate	65064	-8.1	ILE281, ILE341, GLU259, GLY258, GLU291, GLU343, ARG288, SER342, CYS285.
15	Ent-Epicatechin 3-O-gallate	65056	-7.5	AR280, GLY258, SER342, CYS285, MET348, ILE341, ILE281.

16	(-)-Epicatechin gallate (Epicatechin-3-O-gallate)	107905	-7.6	ASP260, SER342, ARG288 , LEU340, ILE341 , GLY258.
17	Hinokinina	442879	-7.6	LYS457, LYS474, LEU465, LEU453.
18	N-trans-feruloyltyramine	5280537	-8.8	TYR473 , TYR327 , CYS285 , SER289 , MET329, LEU333, ARG288 , ALA292, HIS449 .
19	Luteolin 7 -glucoside (Cynaroside)	5280637	-7.9	SER342, ARG288 , LEU255, GLY258, GLU259, ARG280, ILE281 , GLY284, ILE341 , GLU291.
20	Isoorientin	114776	-7.7	ARG280, GLU259, GLY258, ILE281 , VAL339 , ARG288 , CYS285 , ILE341 , GLY284.
21	Rosmarinic acid	5281792	-8.0	VAL450, LEU465, LYS457, LYS474, TYR473 , LEU476.
22	dihydroquercetin	439533	-7.1	TYR477 , LEU453, LYS457, LEU465, LEU476.
23	Dehydroabiatic acid	94391	-7.4	MET348, VAL339, LEU353, LEU330, CYS285 , GLY284, ILE341 , ARG288 , MET364.
24	Luteolin	5280445	-7.1	GLU291, GLY284, CYS285 , ILE341 , ARG288 .
25	Oregonin	14707658	-7.6	ILE281 , GLU291, ARG288 , MET364, LEU330, CYS285 .
26	Rhein	10168	-7.5	ILE281 , ILE341 , GLU343, ARG288 , CYS285 .
27	Quercetagenin	5281680	-7.3	GLY291, ARG288 , CYS285 , ILE341 .
28	Chlorogenic acid	1794427	-8.0	VAL339, LYS367 , HIS323, HIS449 , GLN286, TYR327 , SER289 , CYS285 , ARG288 .
29	Salvianolic acid	5281793	-7.0	GLU259, GLY258, SER289 , LEU330, MET364, CYS285 , ARG288 .
30	Rutine	24832108	-8.3	SER342, CYS285 , MET348, ILE341 , ARG280 , ILE281 .
31	delta-Tocotrienol	5282350	-7.4	LYS457, SER464, MET463, LEU465, LYS474, LEU453, TYR473 .
32	Hyperoside	5281643	-7.6	VAL339, GLY284, GLU291, ARG288 , CYS285 , ILE341 .
33	Scutellarein	185617	-8.8	ILE341 , MET348, CYS285 , GLY284, ARG288 , GLU291, GLU343, GLY344.
34	Pubescine	72313	-8.0	PHE287 , CYS285 , ARG288 , ILE341 , GLY284.
35	Quindolinone	129686415	-7.1	LEU465, TYR473 , VAL450, LEU453.
36	Lumichrome	5326566	-7.2	ARG280, ILE281 , ILE341 , ARG288 .
37	Gallocatechine gallate	199472	-8.5	ASP260, GLU291, ARG288 , GLY284, CYS285 , ILE341 .
38	Anolobine	164710	-7.8	GLY284, ILE341 , ILE281 , CYS285 , ARG288 .
39	N-trans-Feruloyloctopamine	24096391	-8.7	HIS449 , CYS285 , SER289 , MET329, ILE326, LEU330, ALA292, GLU295, ARG288 .
40	(-)-Michelalbine	10378981	-7.7	LYS474, GLN470, LEU465, LYS457, TYR473 , VAL450.
41	Androst-4-en-3-one	250294	-7.5	LYS457, LEU465, LEU453.
42	N-Formylanonaine	158516	-7.8	LYS457, LEU453, LYS474.
43	Oxoanolobine	135985965	-8.4	ARG288 , CYS285 , ILE341 , VAL339 .
44	Xylopine	160503	-7.7	ILE281 , CYS285 , ILE341 , GLY284, ARG288 .
45	Pelargonidin 3-glucoside	443648	-7.7	GLY258 , ASP260, GLU259, CYS285 , ILE341 , ARG288 .
46	Iristectorin A	11968629	-7.3	CYS285 , MET348, ARG288 , ILE281 , ILE341 , ARG280, GLY258 , GLU259.
47	3,5-di-O-galloylquinic acid	460896	-7.2	ILE341 , SER342, MET348, GLU291, ARG288 , CYS285
48	Diosgenina	99474	-8.3	LEU255, ARG288 , CYS285 , ILE341 .



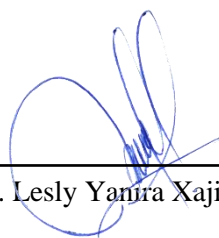
Br. Emily María Ortiz Lima

Autor



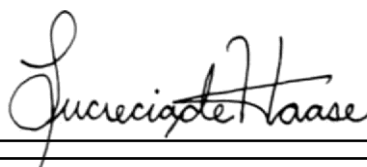
Rodrigo Castañeda Molina, PhD

Asesor



Licda. Lesly Yamira Xajil Ramos

Revisora



M.A. Lucrecia Martínez de Haase,

Directora de la Escuela de Química Farmacéutica



M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia