



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO



**FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN ALIMENTOS Y
BIOTECNOLOGÍA**

CARRERA DE INGENIERÍA BIOQUÍMICA

Tema: Identificación de nuevos inhibidores de la enzima acetohidroxiácido sintasa (AHAS) de *Candida albicans* mediante cribado virtual de fragmentos.

Trabajo de Titulación, Modalidad: Proyectos de Investigación, previo la obtención del Título de Ingeniera Bioquímica, otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Autora: Amada Margarita Robalino Velasco

Tutor: Ph.D. Mario Daniel García Solís

Ambato - Ecuador

Septiembre - 2021

APROBACIÓN DEL TUTOR

Mario Daniel García Solís, PhD.

CERTIFICA

Que el presente trabajo ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizo la presentación de este Trabajo de Titulación bajo la modalidad de Proyecto de Investigación, el mismo que responde a las normas establecidas en el Reglamento de Títulos y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Ambato, 19 de Julio de 2021

PhD. Mario Daniel García Solís

C.I. 1103605471

TUTOR

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, Robalino Velasco Amada Margarita, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Trabajo de Titulación, modalidad Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniera Bioquímica son absolutamente originales, auténticos y personales; a excepción de las citas bibliográficas.

Amada Margarita Robalino Velasco

C.I. 1804838769

AUTORA

APROBACIÓN DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos Profesores Calificadores, aprueban el presente Trabajo de Titulación, modalidad proyecto de investigación, mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Para constancia firman:

Presidente del Tribunal

Dra. Núñez Villacis Lorena de los Ángeles

C.I. 1804256905

Dr. Tubón Usca Irvin Ricardo

C.I. 0604250357

Ambato, 23 de Agosto del 2021

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Trabajo de Titulación o parte de él, un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

Cedemos los Derechos en línea patrimoniales de mi Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además aprobamos la reproducción de este, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Amada Margarita Robalino Velasco

C.I. 1804838769

AUTORA

DEDICATORIA

“De la mano de Dios nada es imposible”

Llena de satisfacción y amor, dedico este trabajo a:

Mis padres Margarita y Germán

y, a mis hermanos Germán y Miguel.

Quienes han sido mi motor y motivo para cumplir esta meta.

Sin mi familia este logro no sería posible.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, por depositar en mi toda la fe, esperanza y sus bendiciones en cada paso de este camino. Además, permitirme compartir ahora este logro con mis seres queridos.

Han sido varias las personas que merecen mi agradecimiento por contribuir con mis estudios de Pre grado, No obstante, a continuación hago mención a aquellos que han sido imprescindibles.

Agradezco infinitamente a mis padres, por luchar por mi bienestar, educación y superación tanto personal como profesional. A ustedes que me forjaron como la mujer que soy actualmente con principios, valores y humildad, no me alcanzará la vida para agradecerles todo lo que hacen por mi.

A mi hermano, Germán por su apoyo incondicional. He perdido ya la cuenta de todos los momentos que he necesitado de ti pero lo que si tengo presente es que nunca me has fallado.

A mi hermano, Miguel por ser mi motivo para lograr mis metas. Cuando he sentido que no puedo avanzar solo ha bastado con mirarte a los ojos para llenarme de fuerza y retomar mi camino.

Durante mi paso por las aulas del alma mater conocí a tres personas excepcionales: Daysi, Maritza y Andrés a quienes les doy las gracias por su paciencia y amistad sincera durante todo momento.

Finalmente, Agradezco de manera muy especial a mi tutor Ph D. Mario García, quien compartió conmigo sus conocimientos, apoyó y guio durante la realización de este proyecto

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDO

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDO	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE TABLAS	x
ÍNDICE DE ANEXOS.....	x
RESUMEN.....	xii
ABSTRACT	xiii
CAPÍTULO I.....	1
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1. Antecedentes Investigativos.....	1
1.1.1. Enfermedades fúngicas invasivas y su incidencia mundial	1
1.1.2. Participación de <i>Candida spp.</i> en la ocurrencia de IFIS	2
1.1.4. Inhibición de la biosíntesis de aminoácidos esenciales.....	6
1.1.5. Ruta biosintética de los aminoácidos esenciales ramificados (BCAA) .	6
1.1.6. Acetohidroxiácido sintasa (AHAS).....	8
1.1.6.1. Rol metabólico.....	8
1.1.6.2. Estructura.....	8
1.1.6.3. Ocurrencia en diferentes organismos.....	9
• Bacterias.....	9
• Hongos	10
• Plantas	10
1.1.6.4. Inhibición de AHAS	10
1.1.6.5. Herbicidas inhibidores de AHAS del género <i>Candida</i> (CHAS)...	12
1.1.7. Cribado virtual basado en fragmentos	14
1.1.7.1. Auto Core Fragment in silico Screening (ACFIS).....	14
1.2. Objetivos	16
CAPÍTULO II	17
2. METODOLOGÍA	17
2.1. Materiales.....	17
2.2. Métodos.....	17
2.2.1. Obtención de estructura cristalina de complejos <i>CaAHAS-CE</i> y <i>CaAHAS-MT</i>	17
2.2.2. Preparación de los complejos <i>CaAHAS-CE</i> y <i>CaAHAS-MT</i>	17

2.2.3.	Generación de fragmentos centrales de los ligandos CE y MT	18
2.2.4.	Cribado molecular de fragmentos (ACFIS)	19
2.2.5.	Análisis de resultados de ACFIS 2.0.....	19
CAPÍTULO III		21
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
3.1.	Análisis estructural y generación de fragmentos centrales de los herbicidas CE y MT	21
3.2.	Cribado virtual de fragmentos basado en la estructura química de CE	24
3.2.1.	Cribado virtual de fragmentos en base a FRAG1	25
3.2.1.1.	KIN102 en AHAS de <i>C. albicans</i>	26
3.2.1.2.	KIN97 en AHAS de <i>C. albicans</i>	28
3.2.1.3.	KIN20 en AHAS de <i>C. albicans</i>	29
3.2.2.	Cribado virtual de fragmentos en base a FRAG2	30
3.2.2.1.	PAD271 en AHAS de <i>C. albicans</i>	32
3.2.2.2.	KIN192 en AHAS de <i>C. albicans</i>	33
3.2.2.3.	PAD181 en AHAS de <i>C. albicans</i>	33
3.3.	Cribado virtual de fragmentos basados la estructura química de MT.....	36
3.3.1.	PAD281 en AHAS de <i>C. albicans</i>	38
3.3.2.	PAD165 en AHAS de <i>C. albicans</i>	39
3.3.3.	PAD180 en AHAS de <i>C. abicans</i>	39
3.4.	Análisis ADME de posibles nuevos inhibidores de CE y MT.....	42
CAPÍTULO IV		47
4.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	47
4.1.	Conclusiones	47
4.2.	Recomendaciones.....	48
MATERIAL DE REFERENCIA		49
ANEXOS.....		58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Ruta biosintética de los aminoácidos BCAA.	7
Figura 2.	Estructuras de los complejos ScAHAS y AtAHAS.	9
Figura 3.	Inhibidores de AHAS.	11
Figura 4.	Fórmula estructural de los herbicidas objetivo.....	12
Figura 5.	Estructuras de herbicidas de las familias Sulfonilureas y Triazolopirimidinas	13

Figura 6. Flujo del proceso realizado por el servidor ACFIS 2.0.	15
Figura 7. Alineación de múltiples secuencias de las secciones implicadas en la interacción de heridas en AHAS fúngicos.	18
Figura 8. CE en AHAS de <i>C. albicans</i>	22
Figura 9. MT en AHAS de <i>C. albicans</i>	24
Figura 10. Estructuras 2D de los mejores resultados obtenidos en el cribado de fragmentos basado en FRAG1.	26
Figura 11. Mejores resultados producto del cribado de fragmentos basado en FRAG1 de CE en AHAS de <i>C. albicans</i>	27
Figura 12. Comparación del modo de unión de CE con los nuevos inhibidores desarrollados en base a FRAG1.	30
Figura 13. Estructuras 2D de los mejores resultados del cribado de fragmentos basado en FRAG2.	31
Figura 14. Mejores resultado producto del cribado de fragmentos basado en FRAG2 de CE en AHAS de <i>C. albicans</i>	32
Figura 15. Comparación del modo de unión de CE con los nuevos inhibidores desarrollados en base a FRAG2.	35
Figura 16. Estructuras 2D de los mejores resultados obtenidos en el cribado de fragmentos basado en FRAGMT.	37
Figura 17. Mejores resultados producto del cribado de fragmentos basado en FRAGMT de MT en AHAS de <i>C. albicans</i>	38
Figura 18. Comparación del modo de unión de MT con los nuevos inhibidores desarrollados en base a FRAGMT.	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Mejores ligandos obtenidos del cribado molecular a partir de FRAG1	26
Tabla 2. Mejores ligandos obtenidos del cribado molecular a partir de FRAG2	31
Tabla 3. Mejores ligandos obtenidos del cribado molecular a partir de MT	37
Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de las estructuras desarrolladas durante el cribado de fragmentos	46

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAG1 librería KinaFrag	58
Anexo 2. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAG1 librería PADFrag	62
Anexo 3. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAG2 librería KinaFrag	69
Anexo 4. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAG2 librería PADFrag	73
Anexo 5. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAGMT librería KinaFrag	81

Anexo 6. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAGMT librería PADFrag	85
Anexo 7. Diagrama esquemático de interacciones proteína-ligando de los herbicidas CE-AHAS y MT-AHAS de <i>C. albicans</i>	91
Anexo 8. Diagrama esquemático de interacciones proteína-ligando de los mejores resultados generados por ACFIS 2.0.....	92

RESUMEN

La enzima acetohidroxiácido sintasa (EC 2.2.1.6., AHAS) es considerada una nueva diana terapéutica para el control de infecciones fúngicas invasivas (IFIs), debido a que se encuentra inmersa en la biosíntesis de aminoácidos esenciales (BCAAs) de los agentes fúngicos causantes de dichas patologías. Entre los compuestos más prometedores para el desarrollo de un tratamiento de IFIs, mediante la inhibición de AHAS, se encuentran los herbicidas de las familias sulfonilureas y triazolopirimidinas. Este proyecto se centra en la identificación de posibles nuevos inhibidores de la enzima AHAS en la levadura *Candida albicans* mediante el cribado virtual de fragmentos. Se tomó como estructuras parentales los fragmentos centrales de los herbicidas Clorimurón etil (CE) y Metosulam (MT), mismos que se seleccionaron por medio de un análisis estructural de su modo de unión a AHAS, dando como resultado FRAG1 y FRAG2, a partir de CE, y FRAGMT, en base a MT. El cribado de fragmentos se realizó en el servidor ACFIS2.0, herramienta que generó aproximadamente 250 ligandos. El análisis la energía libre de Gibbs calculada, modo de unión ligando-*Ca*AHAS y propiedades ADME permitieron establecer las mejores moléculas. De esta forma se determinó que los ligandos KIN102, KIN97, KIN20 (generados a partir de FRAG1), PAD271, KIN192, PAD181 (generados a partir de FRAG2), PAD281, PAD165 y PAD180 (generados a partir de FRAGMT) presentan una mayor afinidad que CE y MT a AHAS de *C. albicans*. Además, estos ligandos exhibieron modos de unión análogos a sus herbicidas parentales, y, por lo tanto, podrían actuar como posibles inhibidores de AHAS y convertirse en fármacos para el tratamiento de IFIs.

Palabras clave: Bioinformática, Enfermedades fúngicas invasivas, herbicidas, acetohidroxiácido sintasa, AHAS, Clorimurón etil, Metosulam, cribado virtual de fragmentos, ligando, inhibidor enzimático.

ABSTRACT

The enzyme acetohydroxyacid synthase (EC 2.2.1.6., AHAS), is considered a new therapeutic target for the control of invasive fungal infections (IFIs) due to its crucial activity in the biosynthesis of essential amino acids (BCAAs) in the fungal agents that cause these diseases. The herbicides of the sulfonylurea and triazolopyrimidine families are some of the most promising compounds for the development of an IFIs treatment by the inhibition of AHAS. This project focuses on the identification of possible new inhibitors of the AHAS enzyme in the yeast, *Candida albicans*, using virtual fragment screening. The parental structures used for virtual screening are the central fragments of the herbicides Chlorimuron ethyl (CE) and Metosulam (MT), which were selected by a structural analysis of its binding mode to AHAS. This analysis yielded the fragments FRAG1 and FRAG2, based on CE, and FRAGMT, based on MT. Fragment screening was performed on the ACFIS2.0 server, a tool that provided approximately 250. The analysis of calculated Gibbs free energy, the ligand-*Ca*AHAS binding mode and ADME properties allowed the best molecules to be identified. Using this method, it was determined that ligands KIN102, KIN97 KIN20, (generated from FRAG1); PAD271, KIN192, PAD181 (generated from FRAG2), PAD281, PAD165 and PAD180 (generated from FRAGMT) present a higher affinity than CE and MT when binding *C. albicans* AHAS. Also, these ligands exhibited binding modes analogous to their parental herbicides; therefore, the ligands could act as possible inhibitors of AHAS and potentially become drugs for the treatment of IFIs.

Key Words: Bioinformatics, Invasive fungal diseases, herbicides, chlorimuron ethyl, acetohydroxy acid synthase, AHAS, metosulam, virtual fragment screening, ligand, enzyme inhibitor.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes Investigativos

1.1.1. Enfermedades fúngicas invasivas y su incidencia mundial

Las infecciones fúngicas invasivas (IFIs) son enfermedades sistémicas que generan tasas de morbilidad elevadas y muestran una mortalidad que fluctúa entre el 10 y 90 % en individuos inmunodeprimidos como pacientes con SIDA, cáncer o aquellos que han recibido un trasplante (**Maskarinec et al., 2016**). A la fecha, el Fondo de Acción para Infecciones Fúngicas (GAFFI por sus siglas en inglés) informa que en el mundo mueren 150 personas cada hora por una enfermedad fúngica invasiva (**Gaffi, 2020**). Estas patologías son producidas comúnmente por hongos pertenecientes a los géneros *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Pneumocystis* (**Pianalto & Alspaugh, 2016**). El GAFFI en 2020 reportó que a nivel global existieron ~13.500,000 de afectados por patógenos fúngicos invasivos de los cuales murieron ~1.600,000 pacientes con diferentes tipos de infecciones como criptococosis, candidiasis, candidemia, aspergilosis, histoplasmosis, pneumocystis o keratitis (**Gaffi, 2020**). En Ecuador se determinó que al menos el 3 % de la población ha padecido de una enfermedad fúngica severa (**Veletanga, 2017**).

El factor de riesgo principal para la diseminación de diferentes tipos de micosis es la modulación inmunitaria del hospedador, que está vinculada estrechamente por las terapias utilizadas actualmente para tratar enfermedades malignas o autoinmunes. Otro factor de riesgo está relacionado con la recepción de trasplantes de órganos y el uso de modificadores inmunitarios como los antagonistas del factor de necrosis tisular o los inhibidores del receptor de tirosina quinasa (**Friedman & Schwartz, 2019; Lockhart & Guarner, 2019**). A esta situación se suma la escases de nuevos fármacos en el mercado y la deficiencia en el diagnóstico oportuno de las patologías fúngicas (**Almeida et al., 2019**).

1.1.2. Participación de *Candida spp.* en la ocurrencia de IFIS

El género *Candida spp.* es el agente etiológico fúngico más común. Aproximadamente el 90% de las infecciones son causadas por cinco especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* (Turner & Butler, 2014). La incidencia mundial de candidiasis se ha estimado en 750.000 casos anuales (2,1 a 21 casos por 100.000 habitantes) (Ben-Ami, 2018). Estos patógenos provocan infecciones en la piel boca y vagina. Además, son responsables de infecciones sistémicas como la candidemia. La incidencia de candidemia a nivel global en 2017 fue de 159.253 casos en 39 países. El 60% de los casos se notificaron en la UCI, seguido de las unidades de cáncer y trasplantes (13%) (Bongomin et al., 2017).

Candida albicans es el patógeno más prevalente, con el 37 % de todos los casos de candidemia en Estados Unidos (CDC, 2019). Además, es la causa del 65,3 % de todos los casos de candidiasis a nivel mundial (Turner & Butler, 2014). *C. albicans* es una levadura que forma parte del microbiota del ser humano; sin embargo, cuando existen cambios en el microambiente del hospedador se promueve la patogenicidad. Es así como *C. albicans* es la causante de más del 90% de las candidiasis genital, oral y cutánea hasta la actualidad (Vila et al., 2020). Además, es responsable de la mayor parte de candidiasis invasivas como candidemia, infecciones profundas y síndromes como la candidiasis crónica diseminada con una tasa de mortalidad del 40 % (Davidson et al., 2018).

1.1.3. Fármacos utilizados para el tratamiento de IFI

El desarrollo de antifúngicos es un reto debido a que estos son organismos eucariotas y muchas dianas terapéuticas también se encuentran en los humanos, generando así una posibilidad de toxicidad elevada en el hospedador. Actualmente se utilizan cuatro clases de agentes antifúngicos (azoles, equinocandinas, polienos y análogos de pirimidina) por vía oral, tópica o intravenosa (Campoy & Adrio, 2017).

En función del target objetivo los antimicóticos se clasifican en los siguientes grupos:

- Inhibidores de la biosíntesis del ergosterol

El ergosterol es el principal componente de la membrana celular fúngica y, biorregulador de la fluidez e integridad de la membrana. Funciona como una hormona

en las células fúngicas al estimular el crecimiento. La inhibición de la enzima 1,4- α -desmetilasa impide la síntesis de ergosterol y la acumulación de esteroides 1,4-metilados. Las drogas con este objetivo son:

Azoles

Son los fármacos más usados en diferentes tipos de micosis por su amplio espectro. Actúan inhibiendo la enzima 1,4- α -lanosterol desmetilasa misma que convierte el lanosterol en ergosterol en la membrana celular. Los azoles son moléculas orgánicas cíclicas que se clasifican en dos grupos: imidazoles y triazoles. Los imidazoles (clotrimazol, miconazol y ketoconazol) fueron los primeros en ser descubiertos. No obstante, por su alta toxicidad, severos efectos secundarios y numerosas interacciones con otras drogas, los imidazoles han sido reemplazados por triazoles de primera generación (itraconazol y fluconazol) los cuales son ineficaces contra patógenos emergentes. Por ello se desarrollaron los triazoles de segunda generación (Voriconazol, Posaconazol) que poseen una actividad más amplia y perfiles de seguridad mejorados (**Kathiravan et al., 2012**).

Alilaminas

Drogas sintéticas que actúan como inhibidores no competitivos de la enzima escualeno epoxidasa la cual cataliza la conversión de escualeno en 2,3 epóxido de escualeno, conduciendo a la acumulación de escualeno que puede aumentar la permeabilidad y provocar una alteración en la organización celular del patógeno fúngico. Los fármacos representantes de este grupo son: naftifina y terbiafina (**Campoy & Adrio, 2017**).

- Disruptores de la membrana fúngica

Polienos

Los antimicóticos polienos son moléculas macrocíclicas formadas generalmente por un anillo de macrolactona de 20 a 40 carbonos conjugados con un grupo D-micosimina. Por su estructura anfifílica, forman un complejo con los poros productores de ergosterol promoviendo la ruptura de la membrana celular. Los polienos son los fungicidas que tienen el espectro de actividad más amplio en comparación con cualquier otra estructura fungicida. La nistatina, natamicina y la anfotericina B son los únicos polienos usados clínicamente. Los polienos tienen una pequeña afinidad por el colesterol lo que explica la alta toxicidad y los numerosos efectos secundarios en

animales, incluyendo los seres humanos. La anfotericina B es un fármaco administrado por vía intravenosa y que provocan efectos adversos en los riñones e hígado (**Odds et al., 2003**).

- Síntesis de la pared celular de hongos

Inhibidores de la síntesis de β -glucanos

Los D-glucanos constituyen el 50% de la pared celular y son los principales polisacáridos que se unen a otros componentes (quitinas y glicoproteínas) permitiendo el fortalecimiento de la pared celular fúngica. El polisacárido D-glucano consiste en monómeros de D-glucosa unidos entre sí por enlaces β -(1,3) o β -(1,6)-glucano. Los fármacos que se dirigen a la pared celular son las equinocandinas, lipopéptidos semisintéticos que actúan como inhibidores no competitivos del complejo enzimático β -(1,3)-D-glucano sintasa y se dirigen específicamente a la subunidad Fsk1 promoviendo inestabilidad osmótica. La estructura de estos fármacos consiste en un hexapéptido cíclico con diferentes cadenas laterales en la posición R5, lo cual da lugar a tres tipos de equinocandinas (casprofungina, micafungina y anidulafungina). La casprofungina tiene un ácido graso, anidulafungina cuenta con un grupo alcoxitrifénilo y la micafungina posee un sustituyente aromático. Las equinocandinas presentan baja toxicidad debido a que su objetivo está ausente en mamíferos. Sin embargo, por su elevado peso molecular poseen una mala absorción oral y, presentan una vida media corta. Por tanto, se deben administrar diariamente y por vía intravenosa, lo que limita su uso al hospital ya que su administración requiere personal calificado (**Kathiravan et al., 2012; Odds et al., 2003**).

Inhibidores de la síntesis de quitina

La quitina compone el (3%) de la pared celular de los hongos, proporcionando integridad estructural. Consiste en un homopolímero lineal de N-aetilglucosamina enlazado covalentemente a D-glucanos. La síntesis de quitina esta mediada por enzimas quitina sintasas. La quitina está ausente en el hospedador por tanto se considera un objetivo importante para agentes antimicóticos. Las polioxinas y Nikkomycin Z son dos clases de fármacos que se dirigen a la inhibición de la síntesis de quitina, pero su aplicabilidad se ve comprometida por su baja actividad *in vivo* (**Campoy & Adrio, 2017**).

- Biosíntesis de esfingolípidos

Los esfingolípidos son los compuestos más abundantes en la membrana de las células eucariotas, entre sus funciones destaca su papel importante en la patogénesis fúngica. La aureobasidina A es un péptido cíclico que inhibe la inositol fosforilceramida (IPC) sintasa la cual transfiere el grupo fosfoinositol del fosfatidilinositol al grupo 1-hidroxi de la fitoceramida para formar IPC. La IPC sintasa es un buen candidato como target debido a que no está presente en mamíferos (**Kathiravan et al., 2012; Odds et al., 2003**).

- Síntesis de ácidos nucleicos

Interferir el metabolismo de la pirimidina, así como la síntesis de ARN/ADN y proteínas es el objetivo de la flucitosina (5-FC; 5-fluorocitosina), un análogo de pirimidina fluorada con actividad fungistática. La 5-FC es captada por las células fúngicas mediante la citosina permeasa y convertida tras varias reacciones en monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, un potente inhibidor de la enzima timidilato sintasa que trunca la síntesis de ADN fúngico y la división nuclear. La limitación de este fármaco radica en que la mayor parte de hongos filamentosos carecen de la timidilato sintasa lo cual reduce el espectro útil de la flucitosina a levaduras patógenas (**Odds et al., 2003**).

- Inhibidores de la biosíntesis de proteínas

Las sordarinas son antifúngicos que inhiben selectivamente la síntesis de proteínas bloqueando el factor de elongación de traducción fúngica (EF2). Entre los compuestos más conocidos de esta clase se encuentran: sordarina, xilarina y zofimarina mientras que fármacos recién desarrollados son: isozofimarina y 40-O-desmetil sordina (**Vicente et al., 2009**).

El tavaborol es un antimicótico tipo oxaborol que inhibe la enzima leucil-tRNA sintetasa, el fármaco se dirige a la enzima uniéndose al sitio de edición junto con el ARNt impidiéndola transferencia de aminoácidos al ribosoma para el ensamblaje y la síntesis de proteínas (**Campoy & Adrio, 2017**).

1.1.4. Inhibición de la biosíntesis de aminoácidos esenciales

De los 20 aminoácidos proteínogénicos, nueve son esenciales para el ser humano (fenilalanina, valina, treonina, triptófano, isoleucina, metionina, leucina, lisina e histidina). Estos aminoácidos, son obtenidos en la dieta debido a que el ser humano carece de las rutas biosintéticas para su producción. Las plantas, bacterias y hongos han desarrollado las rutas biosintéticas necesarias para este cometido. Las enzimas requeridas en las rutas biosintéticas de aminoácidos se convierten en las principales dianas terapéuticas para agentes antifúngicos.

Las vías biosintéticas de aminoácidos esenciales humanos se agrupan en tres familias: la familia del aspartato (treonina y metionina), la familia de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina), la familia de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina y triptófano) y, la vía biosintética de la histidina (**Jastrzębowska & Gabriel, 2015**).

Los inhibidores antimetabólicos presentan características ventajosas, demuestran baja o ninguna toxicidad en mamíferos y son capaces de vencer a la resistencia de múltiples fármacos antimicóticos. Los targets más prometedores son las enzimas: homoserina deshidrogenasa, homoserina quinasa, treonina sintasa, metionina sintasa, homoserina transacetilasa y acetohidroxiácido sintasa (**Jastrzębowska & Gabriel, 2015**).

1.1.5. Ruta biosintética de los aminoácidos esenciales ramificados (BCAA)

Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs), L-isoleucina, L-leucina y L-valina, son sintetizados únicamente por microorganismos y plantas. En bacterias sus funciones van desde el apoyo a la síntesis de proteínas hasta la señalización y el ajuste de la adaptación a la falta de aminoácidos. Esta última función en bacterias patógenas incluye la inducción de la expresión de genes de virulencia (**Kaiser & Heinrichs, 2018**). En *Mycobacterium tuberculosis*, por ejemplo, al realizar deleciones en genes responsables de la síntesis de BCAA se obtuvo cepas atenuadas y menos patogénicas (**Amorim Franco & Blanchard, 2017**). De igual forma en cepas de *C. albicans* y *C. neoformans* mutantes carentes de AHAS se volvieron avirulentas y fueron incapaces de sobrevivir *in vivo* por inanición de isoleucina y valina siendo la deficiencia de valina la más perjudicial (**Kingsbury & Mccusker, 2010**). La ruta biosintética de los BCAAs

(Figura 1) es una vía bastante conservada entre los diferentes organismos y engloba nueve enzimas de las cuales cuatro de estas se comparten en la biosíntesis de los tres aminoácidos: acetohidroxiácido sintasa (AHAS), isomeroeductasa cetoácida (KARI), dihidroxiácido deshidratasa (DHAD) y aminotransferasa de cadena ramificada (BCAT) (Amorim Franco & Blanchard, 2017). Por lo tanto, las cuatro enzimas de esta ruta biosintética son objetivos potenciales para el desarrollo de herbicidas, fungicidas y compuestos antimicrobianos.

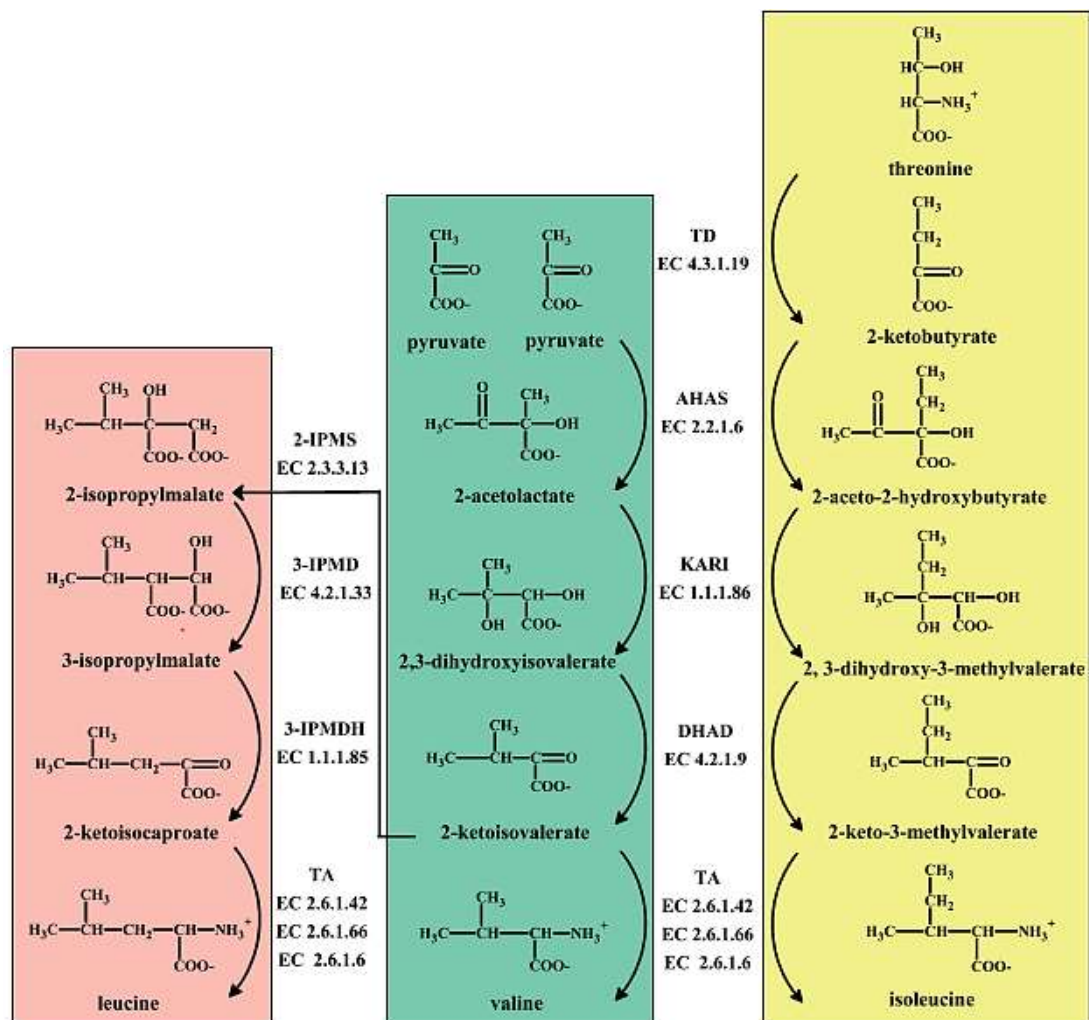


Figura 1. Ruta biosintética de los aminoácidos BCAA. TD, treonina desaminasa; AHAS, acetohidroxiácido sintasa; KARI, reductoisomerasa cetoácida; DHAD, dihidroxiácido deshidratasa; TA, aminotransferasa de cadena ramificada; 3-IPMDH, 3-isopropilmalato deshidrogenasa; 3-IPMD, 3-isopropilmalato deshidratasa; 2-IPMS, 2-isopropilmalato sintasa.

Nota: Esta figura ha sido extraída de: McCourt, J., & Duggleby, R. (2006). Figura de la vía de biosíntesis de los aminoácidos de cadena ramificada. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0297-3>.

1.1.6. Acetohidroxiácido sintasa (AHAS)

1.1.6.1. Rol metabólico

La enzima acetohidroxiácido sintasa (EC 2.2.1.6., AHAS) es la responsable del primer paso en la biosíntesis de BCAAs y se encuentra en un punto crítico debido a que sus reacciones determinarán la extensión del flujo de carbono a través de la vía de los BCAAs para la biosíntesis de valina, isoleucina y leucina (**Figura 1**) (**Duggleby & Siew, 2000**). AHAS pertenece a la subfamilia de la enzima piruvato oxidasa (POX) y cataliza la formación de 2-acetolactato o 2-aceto-2-hidroxiacetato por medio de la descarboxilación de una molécula de piruvato y, la posterior condensación con una segunda molécula de piruvato (en la ruta de la valina y leucina) o 2-cetobutirato (en la ruta de la isoleucina) (**Duggleby, 2005**). La actividad de esta enzima depende de presencia de tres cofactores, difosfato de tiamina (ThDP), ion magnesio (Mg^{2+}), y dinucleótido de flavina adenina (FAD) (**Garcia et al., 2017**).

1.1.6.2. Estructura

AHAS es un complejo enzimático heteromérico conformado por dos subunidades, la subunidad catalítica (CSU) de aproximadamente 60-70 kDa que contiene los cofactores FAD, ThDP y Mg^{2+} y una subunidad regulatoria (RSU) con un tamaño aproximado de 10 a 54 kDa, misma que mejora la actividad de CSU y contiene los sitios de unión para valina y leucina las cuales regulan la actividad enzimática por retroalimentación (**Figura. 2**) (**Amorim Franco & Blanchard, 2017; Lonhienne et al., 2020**). La CSU de AHAS es un homodímero; sin embargo, en las estructuras cristalinas de AHAS de *Candida albicans* y *Arabidopsis thaliana*, forma un tetrámero en ausencia de la RSU. Además, la CSU está conformada por tres dominios: α , β y γ , que poseen secuencias de aminoácidos altamente conservados. En contraste, en la RSU tanto la estructura como la secuencia son variables. La RSU contiene un dominio ACT por medio del cual esta subunidad interactúa con la CSU. En plantas se ha observado la presencia dos dominios ACT en un solo polipéptido debido a una duplicación del gen que codifica a la RSU, mientras que en microorganismos esta subunidad contiene solo un dominio ACT.

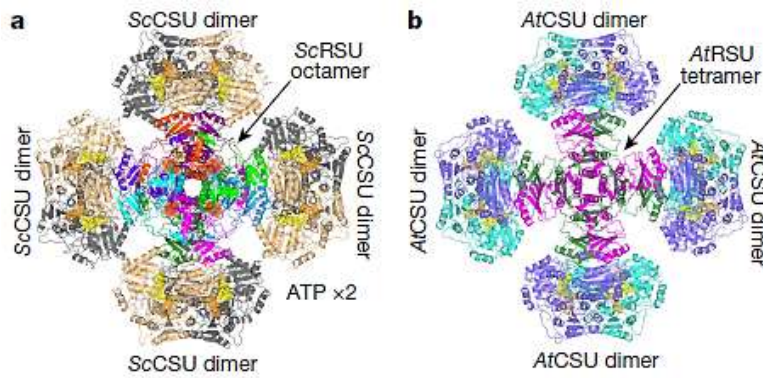


Figura 2. Estructuras de los complejos ScAHAS y AtAHAS. a, complejo ScAHAS cuenta con ocho RSU con un solo dominio ATC cada uno, formando un núcleo central con cuatro dímeros CSU y cuatro pares de ATP unidos a los dímeros de RSU. b, complejo AtAHAS posee cuatro RSU cada uno con dos pseudorepeticiones del dominio ATC

Nota: Esta figura ha sido extraída de: Lonhienne, T. et al. (2020). Figura de Estructuras de los complejos ScAHAS y AtAHAS. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2514-3>

Hasta la actualidad se ha determinado la estructura cristalina por separado de CSU en diferentes organismos como *Saccharomyces cerevisiae* (Jennifer A. McCourt et al., 2005), *Arabidopsis thaliana* (Garcia et al., 2017b), *Candida albicans* (Garcia et al., 2018), y, RSU en varias bacterias como *E. coli* (Kaplun et al., 2006), *Thermotoga maritima* y *Nitrosomonas europaea* (Petkowski et al., 2007). Recientemente se determinó la estructura tridimensional del complejo CSU-RSU en plantas y hongos (Figura 2) mediante microscopía electrónica y cristalografía de proteínas (Lonhienne et al., 2020). En cuanto a su secuencia, AHAS es altamente conservada en plantas, hongos y bacterias, lo que sugiere fuertemente que todas se derivan de un ancestro común (Siew & Duggleby, 1999).

1.1.6.3. Ocurrencia en diferentes organismos

- Bacterias

En bacterias, en específico las enterobacterias, se ha explorado ampliamente la genética y bioquímica de AHAS, y se ha demostrado al menos tres isoenzimas AHAS activas (AHAS I, II y III). En *E. coli* y *S. typhimurium* estas han sido codificadas por los pares de genes *ilvBN*, *ilvGMEDA* e *ilvIH* respectivamente. Sin embargo, no todas las isoenzimas están activas debido a mutaciones que ocurren durante la traducción. En la mayoría de bacterias únicamente existe una AHAS que comparte mayor homología con AHAS III (Duggleby & Siew, 2000; Liu et al., 2016).

- Hongos

En cuanto a hongos, en el cromosoma II de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (YCL009c) se encontró las primeras evidencias de que los genes que codifican para AHAS con una homología significativa a la AHAS de bacterias. Por tanto se concluyó que el marco de lectura *ilv6* pertenece a la RSU e *ilv2* corresponde a la CSU de AHAS, los cuales están ubicados en la mitocondria (**Ronald & Pang, 2000; Siew & Duggleby, 1999**). A diferencia de lo que ocurre en bacterias, en los hongos existe únicamente una isoenzima AHAS. Las estructuras cristalinas de la CSU de *C. albicans* y *S. cerevisiae* son altamente similares en cuanto a su identidad de secuencia y a la organización estructural de cada uno de sus monómeros. Sin embargo, la estructura cristalina de AHAS de *C. albicans* es un tetrámero, mientras que en *S. cerevisiae* esta forma un dímero.

- Plantas

Arabidopsis thaliana y *Nicotiana tabacum* fueron las primeras plantas de las cuales se identificaron genes de AHAS. No obstante, todas las especies de plantas estudiadas presentan al menos un gen de AHAS que se expresa de forma constitutiva, aunque el nivel de expresión puede variar entre tejidos y la etapa de desarrollo (**Duggleby & Siew, 2000**). Las estructuras cristalinas de la CSU de *A. thaliana* en presencia o ausencia de herbicidas muestra una conformación tetramérica similar a otras enzimas de la familia POX. Sin embargo, tal como ocurre en *S. cerevisiae* y *C. albicans*, la entidad mínima para ejecutar el ciclo catalítico es el dímero (**Daniel Garcia et al., n.d.; Duggleby et al., 2008; Mccourt et al., 2006**).

1.1.6.4. Inhibición de AHAS

AHAS es una enzima clave en la biosíntesis de BCAAs en organismos autótrofos más no en mamíferos, por tanto, se considera un objetivo seguro para el desarrollo de herbicidas, compuestos antifúngicos y antimicrobianos. Entre los inhibidores desarrollados para AHAS se encuentran los herbicidas comerciales que se insertaron en el mercado hace aproximadamente 30 años, desarrollándose hasta hoy en día siete familias de herbicidas (**Figura 3A.**) abarcando más de 50 compuestos hasta la actualidad (**Agnew-Francis et al., 2020; Siew Siew Pang et al., 2003**). Además, se han sintetizado estructuras químicas experimentales a partir del ácido acrílico

incorporando alrededor del núcleo vinílico elementos de herbicidas de tipo sulfonilurea, como el compuesto 2b (**Figura 3B**) mismo que tiene un mecanismo de acción similar a los herbicidas comerciales y, por tanto, se unen al sitio de unión de herbicidas (**McFadden et al., 1993**).

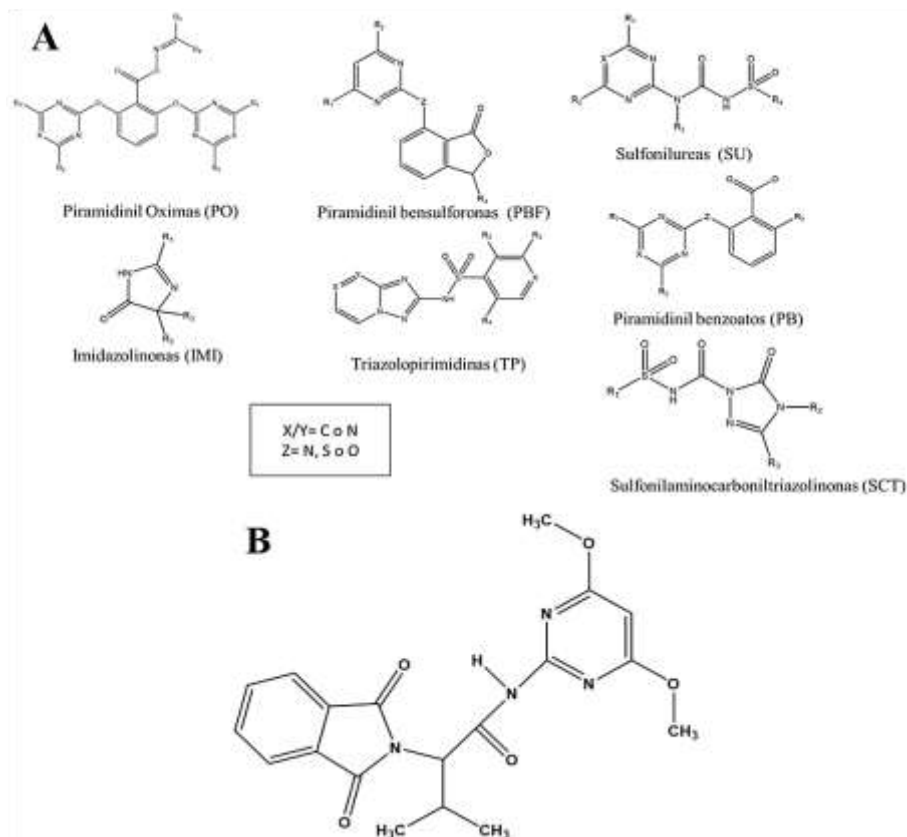


Figura 3. Inhibidores de AHAS. A, Familias de herbicidas comerciales. B, Estructura química de 2b (N - phthalyl-valina 4,6- dimetoxypyrimidin-2-ylamida)

Nota: Esta figura ha sido extraída y modificada de: Agnew, K. et al. (2020). Figura de las estructuras generales de siete clases de herbicidas. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00229> y, McFadden, H & Huppatz, J. (1953). Figura de Estructura cristalina de rayos X de N -ftalil-valina 4,6-dimetoxypyrimidin -2-ilamida 2b. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1515/znc-1993-3-439>

Se han determinado estructuras cristalinas de AHAS en complejo con herbicidas para diferentes organismos. En *S. cerevisiae* se realizaron ensayos con distintos herbicidas de la familia sulfonilurea y su interacción con AHAS, siendo el inhibidor clorimurón etil (CE) (**Figura 4A**) el más potente con un, K_{iapp} de 3,3 nM (**Siew Siew Pang et al., 2003**). Así mismo, se han determinado varios complejos de AHAS de *A. thaliana* con herbicidas de las clases sulfonilureas e imidazolina. Nuevamente CE fue el herbicida más potente con un K_{iapp} de 10,8 nM (**S. S. Pang et al., 2004; Wang et al., 2009**). Por otra parte, se ha identificado que herbicidas derivados de la clase sulfonilureas como

metsulfuron metil (K_i 39 ± 1.6 nM; 55 ± 3 nM), primisulfuron metil (18.3 ± 1.6 nM; 184 ± 17) y triasulfuron (39.6 ± 3.6 nM; 56 ± 2 nM) son potentes inhibidores de AHAS de *Mycobacterium avium* (Zohar et al., 2003). En especies del género *Candida* los herbicidas más potentes pertenecen a las clases de sulfonilurea y triazolopirimidina, mientras que inhibidores de las otras familias muestran una inhibición insignificante. CE exhibió una potente actividad antifúngica contra 5 especies diferentes de *Candida* y *Cryptococcus neoformans* con una concentración mínima inhibitoria 50 % (CMI₅₀) de 7 nM (Agnew-Francis et al., 2020; Garcia et al., 2018).

Se ha informado que la inhibición con compuestos derivados de las familias sulfonilurea, triazolopirimidina, sulfonilamino-carbonil-triazolinona y primidinil benzoatos es no-competitiva o casi competitiva con respecto al sustrato piruvato. A su vez, la inhibición por parte los herbicidas del grupo imidazolinona es competitiva (Chipman et al., 2005). Con esta base, Garcia et al., (2018) mencionan que para el caso de del hongo *C. albicans* los herbicidas de las familias sulfonilureas y triazolopirimidina (Figura 4B) se unen a un bolsillo de unión sobre el sitio activo y por tanto actúan impidiendo que el sustrato piruvato acceda al ThDP. Este bolsillo es también el sitio de unión de quinonas que inhiben a la AHAS por medio de la oxidación del cofactor FAD.

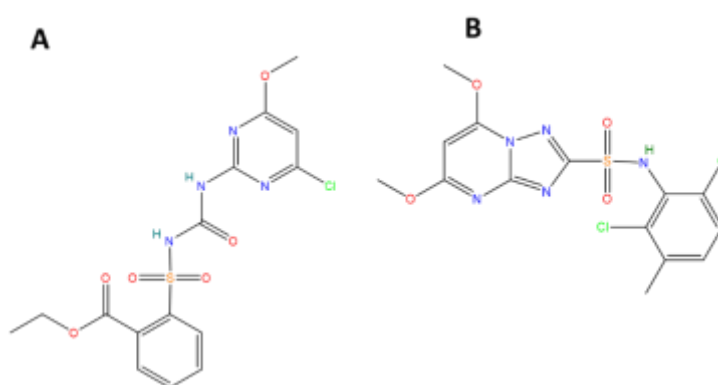


Figura 4. Fórmula estructural de los herbicidas objetivo. A) Herbicida de la familia sulfonilurea: Clorimurón etil, B) Herbicida de la familia triazolopirimidina: Metosulam

1.1.6.5. Herbicidas inhibidores de AHAS del género *Candida* (CHAS)

- Sulfonilureas

Esta clase de agroquímicos fue identificada en 1966, sin embargo, se encontró su relevancia en 1970 cuando Leviit notó que la sulfonilurea derivada de la 4-

cuanoanilina poseía actividad reguladora del crecimiento en plantas (Hay, 1990). La estructura general de este tipo de compuestos es X-SO₂-NH-CO-NH-Y, donde X es normalmente un grupo fenilo sustituido e Y es un anillo de pirimidina o triazina sustituido (**Figura 3**) (Duggleby & Siew, 2000). La actividad biológica de estos herbicidas en campo es extremadamente alta con tasas de aplicación de 10-100 g por hectárea. Esta alta eficiencia es reflejada en los efectos de inhibición de AHAS con concentraciones en el rango nM (**Duggleby & Siew, 2000**).

- Triazolopirimidinas

Este tipo de herbicidas fueron desarrollados en 1989 por Astles con el objetivo de controlar las malezas en una variedad de cultivos (**Astles et al., 1989**). La estructura química general de esta clase de herbicidas es una triazolopirimidina sustituida conectada a un anillo de fenilo sustituido (cloransulam metil, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam) o piridina (pyroxsulam) a través de un puente de sulfonamida (**Figura 4.**) (**Billington et al., 2010**). Se ha determinado que en general, los herbicidas de este tipo tienen una toxicidad muy baja para los mamíferos determinada por la genotoxicidad aguda, a corto y largo plazo (**Billington et al., 2010**).

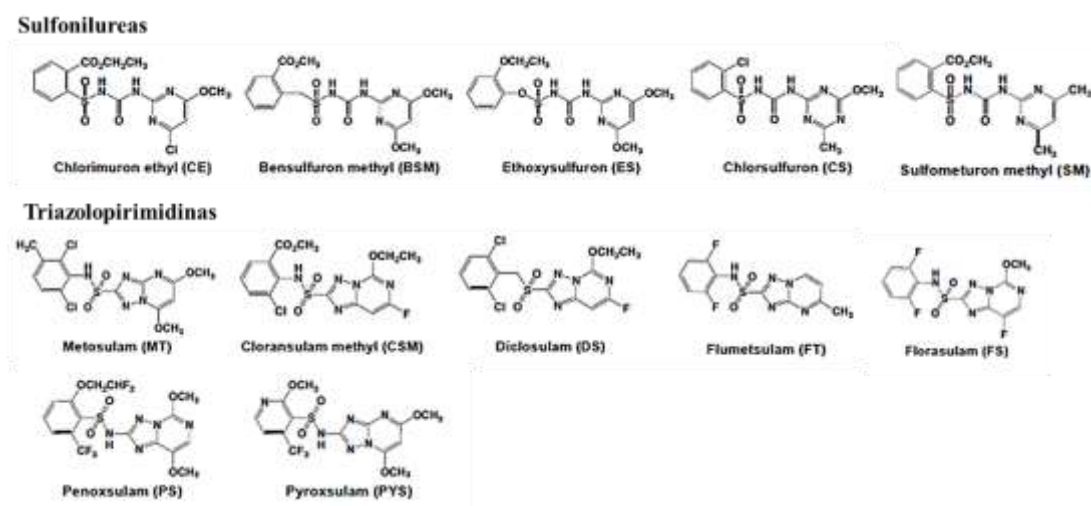


Figura 5. Estructuras de herbicidas de las familias Sulfonylureas y Triazolopyrimidinas

Nota: Esta figura ha sido extraída y modificada de: García, M. D. et al. (2018). Estructuras químicas de los inhibidores de AHAS evaluados en este estudio. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1073/pnas.1809422115>

1.1.7. Cribado virtual basado en fragmentos

El cribado de alto rendimiento ha sido desarrollado para innovar y mejorar la eficiencia del descubrimiento de fármacos al identificar moléculas candidatas en base al potencial biológico y a las propiedades fisicoquímicas mejoradas. Mediante esta tecnología es posible cribar hasta unos pocos millones de compuestos frente al objetivo de interés, sin embargo, el cribado de alto rendimiento aún presenta falencias como bajas tasas de aciertos, moléculas con baja viabilidad sintética y propiedades no similares a las de las drogas preexistentes (**Dickson & Gagnon, 2004**). El descubrimiento de drogas basado en fragmentos (FBDD por sus siglas en inglés) se creó con ciertas ventajas sobre el cribado de alto rendimiento. Primero identifica el ligando usando la eficiencia del ligando en lugar de la potencia. En segundo lugar, el FBDD solo requiere el cribado de una pequeña cantidad de fragmentos para alcanzar un espacio químico más expansivo, lo que conduce a un rango de actividad mucho más amplio. Por lo tanto, la tasa de aciertos de FBDD suele ser mucho más altas que el cribado de alto rendimiento (**Hao et al., 2016**).

1.1.7.1. Auto Core Fragment *in silico* Screening (ACFIS)

ACFIS 2.0 es el primer servidor web desarrollado para realizar acoplamiento molecular basado en fragmentos asistido por computador. Puede generar una estructura de fragmentos de núcleo basada en la molécula activa primaria, posteriormente realiza una extensión del fragmento mediante un enlace covalente con diferentes fragmentos de una librería y un cribado virtual automatizado (**Figura 6**) (**Hao et al., 2016**).

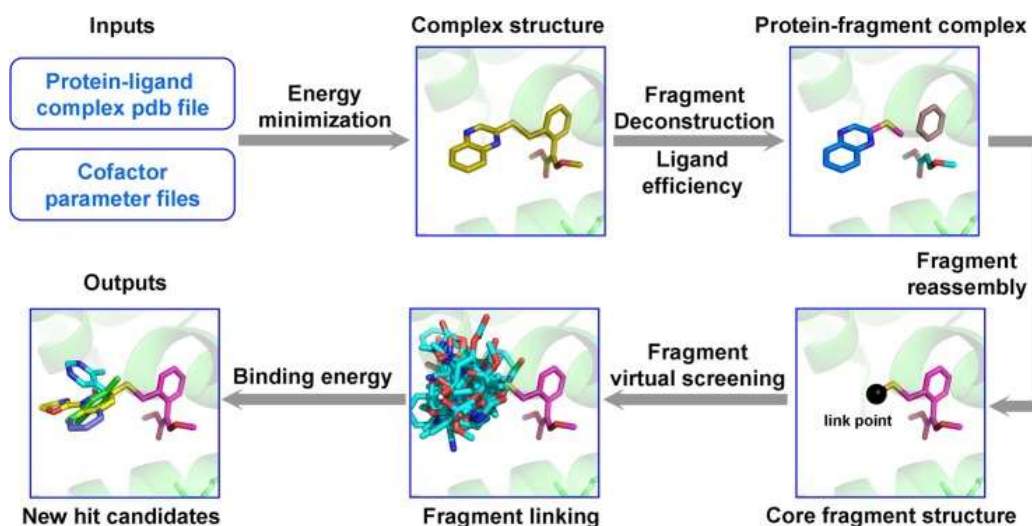


Figura 6. Flujo del proceso realizado por el servidor ACFIS 2.0.

Nota. Esta figura ha sido extraída de: Hao, G. et al., (2016). Figura: Flujo de trabajo de ACFIS. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1021/ja3001908>.

Este servidor cuenta con 2 bases de datos. La primera es PADfrag (Pesticide And Drug Fragments), la cual contiene 1652 medicamentos aprobados por la FDA y 1259 productos químicos agrícolas y, 5919 fragmentos moleculares generados a partir de ellos. La segunda base de datos corresponde a KinaFrag fragmentos de inhibidores de quinasas. KinaFrag cuenta con 31464 fragmentos de ligando de quinasa y 7783 estructuras cristalinas del complejo de fragmento de quinasa-ligando (Hao et al., 2016).

Los usuarios pueden elegir entre tres módulos computacionales: primario, CAND-GEN y CORE-GEN, siendo las dos últimas opciones avanzadas del servidor. CORE-GEN es una herramienta para derivar la estructura del fragmento central a partir de moléculas bioactivas y CAND-GEN permite vincular fragmentos a la estructura del fragmento central y generar candidatos (Hao et al., 2016).

1.2.Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Identificar nuevos inhibidores de la enzima acetohidroxiácido sintasa (AHAS) de *Candida albicans* mediante cribado virtual

1.2.2. Objetivos específicos

- Determinar los elementos estructurales más importantes de los inhibidores Clorimurón etil y Metosulam para su unión a la enzima AHAS de *Candida albicans*.
- Aplicar un diseño virtual automatizado de nuevos inhibidores AHAS de *Candida albicans* tomando como punto de partida las estructuras químicas de los inhibidores Clorimurón etil y Metosulam.
- Realizar un análisis estructural comparativo de los nuevos inhibidores diseñados y sus compuestos parentales, Clorimurón etil y Metosulam.

CAPÍTULO II

2. METODOLOGÍA

2.1. Materiales

Software bioinformáticos:

- Pymol (licencia educacional)
- NCBI (libre)
- PROTEIN DATA BANK (libre)
- ACFIS 2.0 (libre)
- WinCoot (libre)
- Discovery Studio 2021 (Libre)
- SwissADME (Libre)
- LigPlus

2.2. Métodos

2.2.1. Obtención de estructura cristalina de complejos *CaAHAS-CE* y *CaAHAS-MT*

Las estructuras cristalinas de la enzima AHAS de *Candida albicans* en complejo con herbicidas, y determinadas por Garcia et al., (2018) se obtuvieron del portal Protein Data Bank (PDB). Para esto en el buscador de la página principal del recurso PDB se colocó el código **6DEL**, mismo que corresponde a la estructura cristal de *C. albicans* en complejo con el herbicida clorimurón etil (CE). La estructura se descargó en formato .pdb. Para el caso de la estructura de AHAS en complejo con metosulam (MT) se empleó el código PDB **6DER** y se procedió de la misma manera mencionada anteriormente.

2.2.2. Preparación de los complejos *CaAHAS-CE* y *CaAHAS-MT*

A cada complejo se le realizó modificaciones necesarias para que el servidor ACFIS 2.0 pueda realizar el cribado molecular en el complejo proteína-ligando. Primeramente, se visualizó los archivos .pdb de las estructuras antes mencionadas mediante el programa Pymol y se seleccionó aquellos residuos (conservados y muy conservados) que contornean sitio de unión a herbicidas en AHAS de diferentes hongos tomando como referencia investigaciones previas (**Garcia et al., 2018;**

Lonhienne et al., 2018) en las que se ha co-cristalizado y elucidando los residuos de aminoácidos involucrados en la interacción de la enzima con sulfonilureas (**Figura 7**).

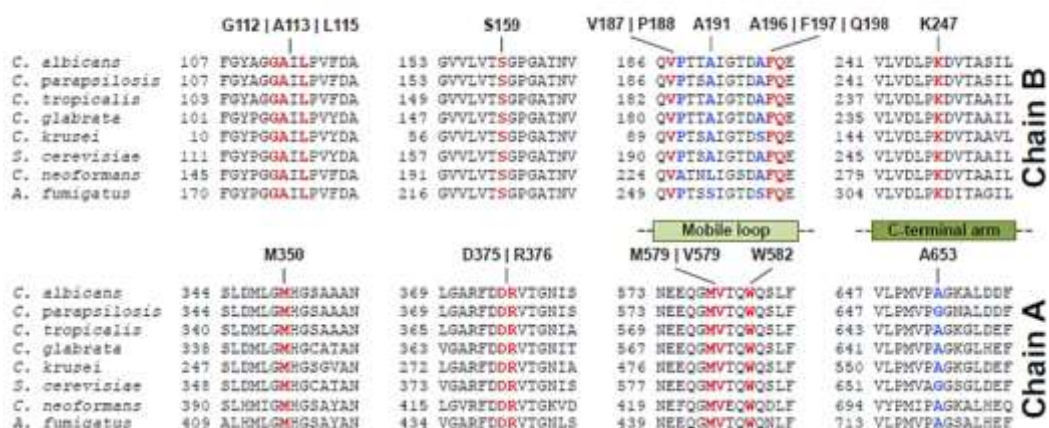


Figura 7. Alineación de múltiples secuencias de las secciones implicadas en la interacción de heridas en AHAS fúngicos.

Nota: Esta figura ha sido extraída de: García, M. D. et al. (2018). Figura de residuos que contornean el sitio de unión a herbicidas en AHAS fúngicas. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1073/pnas.1809422115>

De esta forma se generó un archivo de coordenadas (.pdb) que contuvo una secuencia parcial de AHAS de *C. albicans*, la cual corresponde a los 80 residuos que conforman los 8 segmentos de polipéptido que contornean el sitio de unión de herbicidas en esta enzima (**Figura 7**). El archivo .pdb luego fue empleado para los experimentos realizados mediante la herramienta ACFIS 2.0.

2.2.3. Generación de fragmentos centrales de los ligandos CE y MT

Para crear los fragmentos base de CE y MT se realizó un análisis estructural apoyado en el estudio de García et al., (2018). De esta forma se definieron los fragmentos de las estructuras química de CE y MT que forman i) las interacciones más importantes con los aminoácidos ubicados en el sitio de unión de estos herbicidas y ii), la mayor cantidad de interacciones no covalentes. De esta manera se determinó que las fracciones 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina (**FRAG1**) o amino((4-cloro-6-metoxipirimidina-2-yl)amino)metanol (**FRAG2**) cumplen con los criterios antes mencionados y pueden ser empleadas para el cribado virtual. Siguiendo el mismo criterio, se identificó que la porción 5,7-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidina-2-sulfonamida (**FRAGMT**) de MT puede ser empleada en el presente estudio.

2.2.4. Cribado molecular de fragmentos (ACFIS)

En el servidor ACFIS 2.0 (Hao et al., 2016) (<http://chemyang.ccn.edu.cn/ccb/server/ACFIS/>) se eligió la opción **Advanced mode** y posteriormente se empleó la herramienta **CAND-GEN**, misma que permitió realizar un cribado virtual de fragmentos ligados a farmacóforos mediante el crecimiento flexible de fragmentos. En esta opción se llenaron varios campos que requiere el servidor. Primero se cargó el archivo de cada complejo (*CaAHAS-CE* y *CaAHAS-MT*) en formato .pdb, posteriormente se eligió una base de datos de las 4 que dispone ACFIS 2.0 (FDA, Pesticide, Kinase y Core), a continuación, se colocó el nombre de la tarea, contraseña y correo electrónico. Una vez que se cargó el archivo se desplegó una página en la que aparecerán todos los ligandos de la enzima incluyendo el de interés, se seleccionó el ligando de interés e identificó el átomo de hidrógeno a partir del cual inició el crecimiento del fragmento base de CE o MT.

2.2.5. Análisis de resultados de ACFIS 2.0

Una vez finalizado el cribado virtual, ACFIS2.0 generó una tabla resumen de resultados en la cual se presentó un ranking de los mejores resultados en función de la energía libre de Gibbs (ΔGB), además se obtuvo resultados de la energía libre de enlace, información estructural y las propiedades de similitud de los ligandos generados con fármacos de las bases de datos. De todos los ligandos se obtuvo además los archivos .pdb con los modos de unión proteína-ligando mismos que fueron útiles para un posterior análisis.

Se extrajeron en una tabla los 5 mejores resultados de cada base de datos y, se ordenaron nuevamente de forma descendente en función a la ΔGB . De estos resultados se eligieron las tres estructuras con menor ΔGB . Para determinar las interacciones de los ligandos con la proteína se utilizó los programas WinCoot, Discovery Studio y LigPlot mismos que analizaron las interacciones polares con distancias de entre 2,2 - 3,2 Å y no polares con distancias entre 3,2 – 4,2 Å.

Finalmente utilizando el sitio web SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) se predijo los parámetros ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción), las propiedades farmacocinéticas y la similitud con fármacos preexistentes de los mejores resultados.

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Análisis estructural y generación de fragmentos centrales de los herbicidas CE y MT

Para la generación de los fragmentos centrales de los inhibidores CE y MT, empleados en este estudio, se realizó un análisis estructural de los complejos CE-AHAS (6DEL) y MT-AHAS (6DER) de *C. albicans* en el software WinCoot. Se visualizó tanto las interacciones polares como apolares entre ligando-proteína, haciendo énfasis en aquellos contactos de mayor importancia descritos en la literatura, los cuales se presentan a continuación:

De acuerdo con el trabajo de **Garcia et al., (2018)**, el alineamiento múltiple de secuencias de AHAS procedentes de diferentes organismos (**Figura 7**) y el solapamiento de los complejos AHAS-CE de *C. albicans* y *S. cerevisiae* mostraron que el bolsillo de unión de herbicidas en AHAS se encuentra altamente conservado. En este bolsillo, los aminoácidos que se colocan cerca del sitio activo muestran un alto grado de conservación en diferentes especies fúngicas en comparación con aquellos residuos ubicados hacia la superficie de la enzima. Entre los residuos conservados destacan aquellos que interactúan con la porción pirimidina y el puente sulfonilurea del inhibidor, como R380 (interactúa con el oxígeno de los grupos carbonilo o sulfonilo), W586, M354, M582 (interactúan con el anillo heterocíclico) y los residuos que bordean estas regiones conservadas (**Lee et al., 2013**). El residuo W586 es fundamental en la unión de AHAS con diferentes clases de herbicidas. **Garcia et al., (2018)** demostraron que en AHAS de *C. albicans* los residuos más importantes para la unión de tres familias de herbicidas (SU, SCT y TP) son P188, F187, K24, M350, R376 y W582. En particular, los contactos generados entre los herbicidas y los aminoácidos R376 y W582 son de gran relevancia ya que se producen puentes de hidrógeno e interacciones π - π , respectivamente. El mismo tipo de interacciones se han observado en las diferentes estructuras de AHAS de *S. cerevisiae* en complejo con sulfonilureas (**Lee et al., 2013**). En variantes mutantes de AHAS de *A. thaliana* se demostró que cuando ocurren sustituciones en el aminoácido W574 (análogo a W582 en *C. albicans*) se produce una elevada tolerancia de la enzima a herbicidas de tipo

sulfonilurea e imidazolinona debido a que este residuo es importante para definir la forma del canal del sitio activo y permite el anclaje de los herbicidas mediante múltiples interacciones (**Jennifer A. McCourt et al., 2006**). Además, en el complejo AHAS-CE de *S. cerevisiae*, las cadenas laterales de los dos residuos de metionina flanquean la cadena lateral de W586 y asisten a la unión de los herbicidas mediante interacciones no covalentes de tipo π -azufre (**Lee et al., 2013**). Algo similar se ha observado cuando herbicidas de las familias SU, TP y SCT se unen a AHAS de *C. albicans* (**Garcia et al., 2018**).

Al analizar las interacciones entre CE y AHAS de *C. albicans* se evidencia que i) Todos los puentes de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas importantes (como la interacción de apilamiento tipo π) se producen entre el fragmento de CE que comprende el anillo de pirimidina y el puente de sulfonilurea y los residuos R376 y W586, respectivamente (**Figura 8A**). ii) El anillo de pirimidina y el puente sulfonilurea de CE mantienen numerosos contactos hidrofóbicos con la mayor parte de residuos conservados, como F197, M350, M578 y W582 (**Figura 8A**). Con base a lo mencionado anteriormente se han generado los fragmentos parentales FRAG1 y FRAG2 (**Figura 8B y C**) a partir de los cuales se llevó a cabo el cribado de fragmentos mediante el uso del servidor ACFIS 2.0.

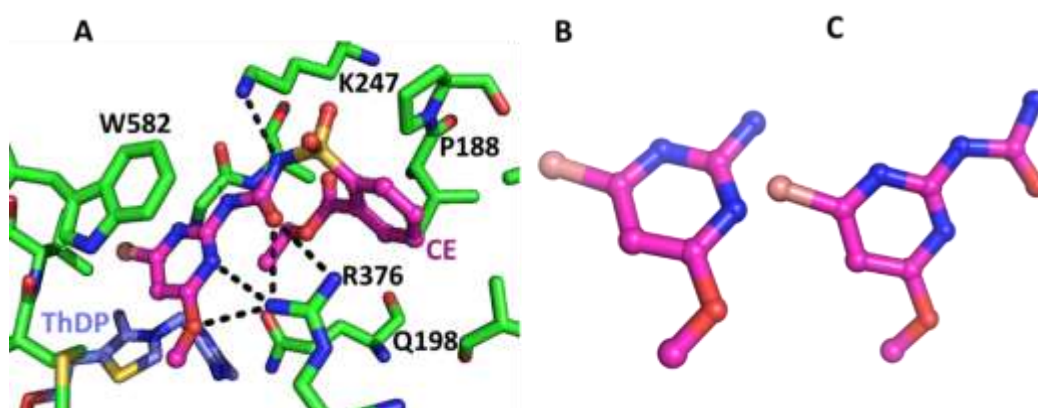


Figura 8. CE en AHAS de *C. albicans*. A, Interacciones no covalentes de CE con los residuos que conforman el sitio de unión a herbicidas en la enzima AHAS de *C. albicans* de acuerdo con la estructura con código PDB 6DEL. Los paneles B y C indican el fragmento 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina (**FRAG1**) y amino((4-cloro-6-metoxipirimidina-2-yl)amino)metanol (**FRAG2**) de CE, respectivamente. Los átomos de C son de color verde para el polipéptido, fucsia para CE y azul acero para ThDP. Los átomos de N son azules, O rojos, S amarillos, Cl salmón. Las líneas negras punteadas representan puentes de hidrógeno.

En cuanto a los herbicidas de tipo triazolopirimidina se ha obtenido las estructuras cristalinas de complejos AHAS fúngicos con herbicidas como penoxsulam (PS) y metosulam (MT) (**Figura 9A**) donde se describe que las interacciones tanto de PS como de MT presenta algunos ajustes tanto en la conformación del inhibidor como en la cadena lateral de los residuos del sitio de unión según la estructura de cada inhibidor. Se puede concluir que los aminoácidos fundamentales para la unión de esta clase de herbicidas son R376 y W582, similar a lo observado para inhibidores de la familia sulfonilurea (**Garcia et al., 2018**). Además, estudios previos de acoplamiento molecular sugieren que los herbicidas de tipo triazolopirimidina tienen un modo de unión e interacciones bastante similares a compuestos de la familia sulfonilurea cuando se unen a AHAS de planta o levadura, lo cual corrobora los datos estructurales ahora disponibles (**Patil et al., 2014**). En AHAS fúngicos el carbonilo y uno de los átomos de nitrógeno del anillo de triazolopirimidina forma interacciones cruciales (puentes de hidrógeno) con el nitrógeno terminal de R377 conservado, K197 interactúa con el oxígeno sulfonilo por medio de puentes de hidrógeno y W582 forma enlaces muy fuertes con el anillo de triazolopirimidina por medio de una interacción de apilamiento π - π muy fuerte con el grupo indol de este residuo (**Patil et al., 2014**).

El análisis de las interacciones de MT frente a los residuos que conforman el bolsillo de unión a herbicidas de AHAS (en un rango de 2,2 a 4,2 Å) (**Figura 9A**) demostró que el inhibidor forma cuatro enlaces de hidrógeno con los residuos altamente conservados K247 y R376. Además, el residuo W582 forma un contacto de apilamiento π que bloquea al anillo de triazolopirimidina en el fondo del bolsillo de unión. Con base a este análisis se estimó que la porción 5,7-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidina-2-sulfonamida (FRAGMT) de MT es crucial para la unión del inhibidor a la enzima (**Figura 9B**). De esta forma, se estableció a FRAGMT como el fragmento base óptimo para realizar el cribado de fragmentos mediante el servidor ACFIS 2.0.

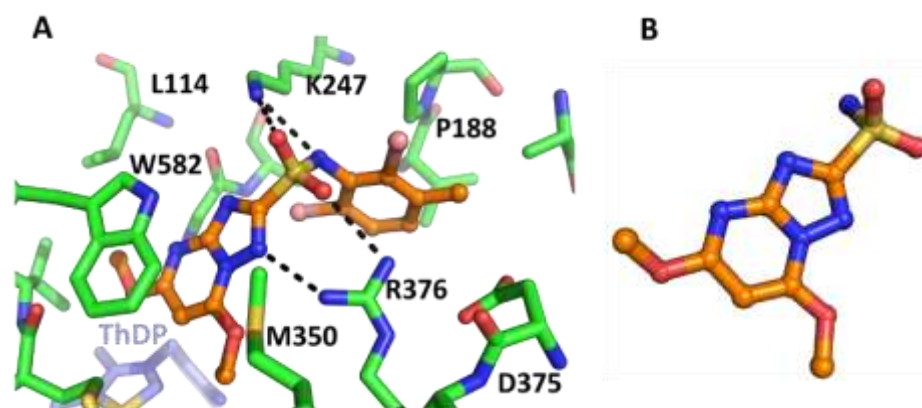


Figura 9. MT en AHAS de *C. albicans*. **A**, Interacciones no covalentes de MT con los residuos que conforman el sitio de unión a herbicidas en la enzima AHAS de *C. albicans* de acuerdo con la estructura con código PDB 6DER. **B**, Fragmento 5,7-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidina-2-sulfonamida (**FRAGMT**) de MT. Los átomos de C son de color verde para el polipéptido, naranja para MT y azul acero para ThDP. Los átomos de N son azules, O rojos, S amarillos, Cl salmón. Las líneas negras punteadas representan puentes de hidrógeno.

3.2. Cribado virtual de fragmentos basado en la estructura química de CE

Posterior al cribado de fragmentos, el servidor web ACFIS 2.0 proporcionó tablas resumen de los ligandos desarrollados a partir de las bases de datos PADFrag y KinaFrag. Al realizar el cribado en base a la molécula FRAG1 se obtuvieron 262 y 165 complejos ligando-AHAS de *C. albicans* de cada librería, respectivamente (**Anexo 1 y Anexo 2**), mientras que para FRAG2 se obtuvo 164 y 268 complejos (**Anexo 3 y Anexo 4**). Las tablas resumen fueron organizadas en función a la energía libre de Gibbs (ΔG) determinada por ACFIS2.0 mediante dos modelos computacionales que combinan la energía de la mecánica molecular/Área de superficie de Poisson Boltzman (MM/PBSA) y la mecánica molecular/Área de superficie de Born Generalizada (MM/GBSA). Según **Hou et al., (2011)** al evaluar el rendimiento de los modelos mencionados se determinó que MM/PBSA tiene una mayor precisión con un rendimiento homogéneo para ligandos con diversas estructuras proteicas. Con esta premisa como base se tomó como referencia los valores de $\Delta G(PB)$ proporcionados por el servidor para realizar un segundo reordenamiento incluyendo los mejores cinco resultados de cada base de datos. Producto de este reordenamiento, las moléculas KIN102, KIN97 y KIN20 en base a FRAG1 y, PAD271, KIN92 y PAD181 a partir de FRAG2 fueron los mejores resultados.

Para realizar una comparación entre los valores de las energías libres obtenidas del acoplamiento molecular, se tomó como control a la molécula completa de CE, la cual

posee un $\Delta G(\text{PB})$ de -19,72 kcal/mol al unirse al sitio de unión de herbicidas en AHAS de *C. albicans*. Para los experimentos realizados con base a FRAG1 y FRAG2, se añadieron controles internos que corresponden a los acoplamientos moleculares FRAG1 y FRAG2 en AHAS de *C. albicans* de forma individual. Estas interacciones arrojaron valores de $\Delta G(\text{PB})$ igual a -8,492 kcal/mol y -13.128 kcal/mol, respectivamente.

ACFIS 2.0 también proporcionó modelos tridimensionales de los complejos ligando-proteína producto del FBDD y del acoplamiento molecular. El análisis de los tres mejores resultados permitió evidenciar que todas las estructuras desarrolladas interaccionan con los residuos que conforman el sitio de unión a herbicidas en AHAS de *C. albicans* descritos previamente (**García et al., 2018**). En todos los complejos resueltos a partir de fragmentos de CE se observa que la interacción con residuos altamente conservados que se ubican en el fondo del sitio de unión (W582, R376, M350, P188, A653 y K247) se mantiene, como ocurre en el complejo CE-CaAHAS (**Figura 8A**).

3.2.1. Cribado virtual de fragmentos en base a FRAG1

Los inhibidores obtenidos a partir de FRAG1 (KIN102, KIN97 y KIN20) (**Figura 10**) mostraron valores de energía libre de Gibbs que oscilan entre -22~-20 kcal/mol (**Tabla 1**). De la misma forma, la contribución entrópica ($T^* \Delta S$) es inferior a 10,568 kcal/mol en los tres mejores modelos con respecto a la contribución de entropía del control, CE (14.848 kcal/mol). Los resultados permiten considerar a estas tres moléculas como posibles inhibidores de AHAS de *C. albicans* dado que generan una mayor afinidad de unión y presentan un grado de equilibrio termodinámico mayor que CE, siendo KIN102 la molécula que exhibió el menor $\Delta G(\text{PB})$ (-22,350 kcal/mol) de todas las estructuras desarrolladas por ACFIS 2.0 teniendo como base FRAG1 (**Tabla 1**).

Tabla 1. Mejores ligandos obtenidos del cribado molecular a partir de FRAG1

Nº	$\Delta G(\text{PB})$	$\Delta G(\text{GB})$	$\Delta H(\text{GB})$	$\Delta H(\text{PB})$	$T^* \Delta S$
CE	-19.722	-20.492	-35.340	-34.570	14.848
FRAG1	-8.492	-10.092	-20.320	-18.720	10.228
KIN102	-22.350	-23.920	-32.140	-30.570	8.220
KIN97	-21.766	-25.306	-36.210	-32.670	10.904
KIN20	-20.812	-22.082	-32.650	-31.380	10.568
KIN163	-20.738	-25.788	-36.690	-31.640	10.902
PAD273	-20.685	-24.665	-40.620	-36.640	15.955
PAD192	-20.672	-22.672	-31.790	-29.790	9.118
PAD191	-20.285	-24.505	-34.970	-30.750	10.465
PAD180	-20.275	-22.985	-35.700	-32.990	12.715
PAD248	-20.264	-24.494	-35.250	-31.020	10.756
KIN19	-20.090	-22.460	-33.390	-31.020	10.930

Nota: Los resultados se han ordenado en función de $\Delta G(\text{PB})$. ΔG Energía libre de Gibbs. ΔH Variación de entalpía. $T^* \Delta S$ temperatura * variación de entropía. **KIN** y **PAD** corresponde a la denominación utilizada para los ligandos obtenidos de las bases de datos KinaFrag y PADfrag, respectivamente. El sombreado color celeste muestra los mejores resultados.



Figura 10. Estructuras 2D de los mejores resultados obtenidos en el cribado de fragmentos basado en FRAG1. La denominación KIN se ha colocado a las estructuras provenientes de la base de datos KinaFrag.

3.2.1.1. KIN102 en AHAS de *C. albicans*

El servidor ACFIS 2.0 desarrolló la estructura KIN102 añadiendo una molécula de benzoato de etilo a FRAG1 dando origen al compuesto ((4-cloro-6-metoxipirimidina-2-yl)metil)benzoato (KIN102) (**Figura10**). Cuando esta molécula fue acoplada a la enzima se pudo observar que forma interacciones con doce residuos del bolsillo de unión a herbicidas en AHAS de *C. albicans* (**Anexo 8**). En la región donde se encuentra el fragmento base se crea un entorno hidrofóbico similar al que se forma cuando se une el herbicida CE (**Garcia et al., 2018**). Las variaciones y pérdidas de ciertas

interacciones ocurren por los cambios conformacionales de los residuos durante la minimización de energía realizada por el servidor como es el caso de algunas interacciones con el residuo R376. Sin embargo, los residuos M350, M579, V578 y W582 no presentaron cambios conformacionales significativos durante el cribado (**Figura 11A**) y abarcaron aproximadamente treinta interacciones hidrofóbicas en su mayoría de tipo alquil, y en el caso de W582 enlaces π - π con la sección FRAG1 de KIN102. En la posición dos del anillo de pirimidina se forma el puente que separa al anillo de pirimidina de FRAG1 y el anillo bencénico de la estructura. La amina secundaria adyacente a FRAG1 interactúa por medio de enlaces de hidrógeno con el nitrógeno del extremo amino de K247 y varias interacciones no hidrofóbicas con los residuos W582 y G111. Además, el oxígeno del grupo metoxilo forma un puente de hidrógeno con el extremo amino de K247 y enlaces hidrofóbicos con W582. El oxígeno del grupo cetona del puente de KIN102 crea un tercer enlace de hidrógeno con el grupo guanidino de R376. El anillo bencénico de KIN102 crea enlaces de tipo π -alquil con el anillo de pirrolidina de P188 y enlaces π -sigma con A563.

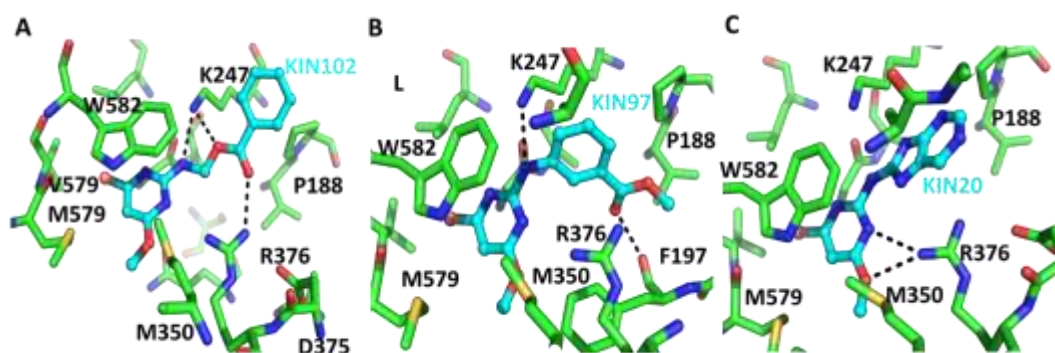


Figura 11. Mejores resultados producto del cribado de fragmentos basado en FRAG1 de CE en AHAS de *C. albicans*. Los átomos de C son de color verde para el polipéptido, cian para KIN 20, KIN97 y KIN20. Los átomos de N son azules, O rojos, S amarillos, Cl salmón, F gris. Las líneas negras punteadas representan puentes de hidrógeno entre los ligandos y el polipéptido

Al comparar la estructura de CE con KIN102 (**Figura 12A**) se evidencia que CE adopta una forma de V invertida ya que las interacciones con los residuos P188 y D375, ubicados en la entrada del bolsillo de unión, inducen al fragmento de benzoato de etilo a contorsionarse hacia abajo y perder su linealidad (**Garcia et al., 2018**). La estructura de KIN102 se mantiene en forma lineal tomando como referencia el anillo

de primidina, debido a que no cuenta con el grupo sulfonilo ni posee más fragmentos posteriores al anillo bencénico, además de presentar un entorno hidrofóbico menor en la entrada del canal de acceso con respecto al complejo CE-AHAS. En consecuencia, las variaciones estructurales ponen en evidencia que CE mantiene interacciones hidrofóbicas con los residuos A191, A196 y D375, mismas que no puede lograr KIN102 por su estructura (**Figura 12B**).

3.2.1.2.KIN97 en AHAS de *C. albicans*

La estructura metil-3-((4-cloro-6-metoxipirimidina-2yl)amino)benzoato (KIN97), ha sido desarrollada a partir de FRAG1 al cual se le agregó una molécula de metil benzoato. En el complejo KIN97- *Ca*AHAS se observa que el ligando se ha enlazado en el bolsillo de unión de herbicidas donde interacciona de forma no covalente con doce residuos (**Anexo 8**). FRAG1 conserva las interacciones mencionadas anteriormente en KIN102 y similares a las descritas en el complejo CE-*Ca*AHAS. El anillo de benceno sustituido forma los siguientes enlaces: π -alquil con el extremo amino de K247 y con A563; π -catión con el grupo guanidino de R376 e interacciona hidrofóticamente con el grupo fenilo de F197 y R376. El oxígeno carbonilo interactúa por medio de un enlace de hidrógeno con el oxígeno del grupo carboxilo de F197 y por medio de enlaces hidrofóbicos tanto con el grupo fenilo de F197 como con el grupo isopropilo de V187. El oxígeno del grupo éter forma interacciones apolares con la pirrolidina del aminoácido P187 y D375. El carbono situado al extremo más alejado del bolsillo de unión de KIN97 mantiene interacciones tipo hidrofóbicas con los residuos A196, D375 y A191.

Al solapar KIN97 sobre CE (**Figura 12A**) se observa que KIN97 no posee un puente entre los dos anillos como el que presenta la estructura de CE. Por tanto, existen menos grupos funcionales que puedan crear interacciones intermoleculares con AHAS en el bolsillo de unión. Sin embargo, al comparar los complejos CE-*Ca*AHAS con KIN97-*Ca*AHAS (**Figura 12C**), se observa que las dos estructuras poseen una orientación similar y por tanto no difieren en gran medida las interacciones presentes en cada complejo.

3.2.1.3.KIN20 en AHAS de *C. albicans*

KIN20, estructura que corresponde al nombre químico N-(4-cloro-6-metoxipirimidina-2-yl)-8H-7λ1-4-purina-8-amina, se ha desarrollado agregando a FRAG1 una molécula de purina (**Figura 11C**). La purina no aporta con enlaces de hidrógeno al complejo por tanto no tiene interacciones fuertes con el sitio de unión como se ha descrito en estructuras anteriores; sin embargo, contribuye con interacciones hidrofóbicas ya que los dos anillos fusionados forman enlaces de tipo π -catión con las aminas del grupo guanidino de R376, interacciones de Van der Waals con la amina terminal de K247, enlaces π -sigma y π -alquil con el grupo metil de A653 y enlaces π - π con el grupo indol de W582. FRAG1 crea interacciones hidrofóbicas de como se ha descrito con el complejo CE-*Ca*AHAS (**Garcia et al., 2018**).

Al comparar KIN20 con CE es evidente que KIN20 es una molécula lineal y pequeña respecto a CE, por tanto, tiene menor número de interacciones con AHAS. Al solapar a las dos estructuras y los principales aminoácidos de unión (**Figura 12D**), se observa que CE interacciona con un mayor número de aminoácidos que se encuentran a la entrada del bolsillo de unión como: F197, A196, A191, Q198 y S159. En consecuencia, pese a que el valor de $\Delta G(PB)$ que ACFIS2.0 asigna a KIN20 es menor que aquel obtenido para CE, el análisis estructural sugiere que la afinidad de unión de KIN20 al bolsillo de unión de herbicidas de *Ca*AHAS podría mejorarse añadiendo grupos funcionales a la fracción purina.

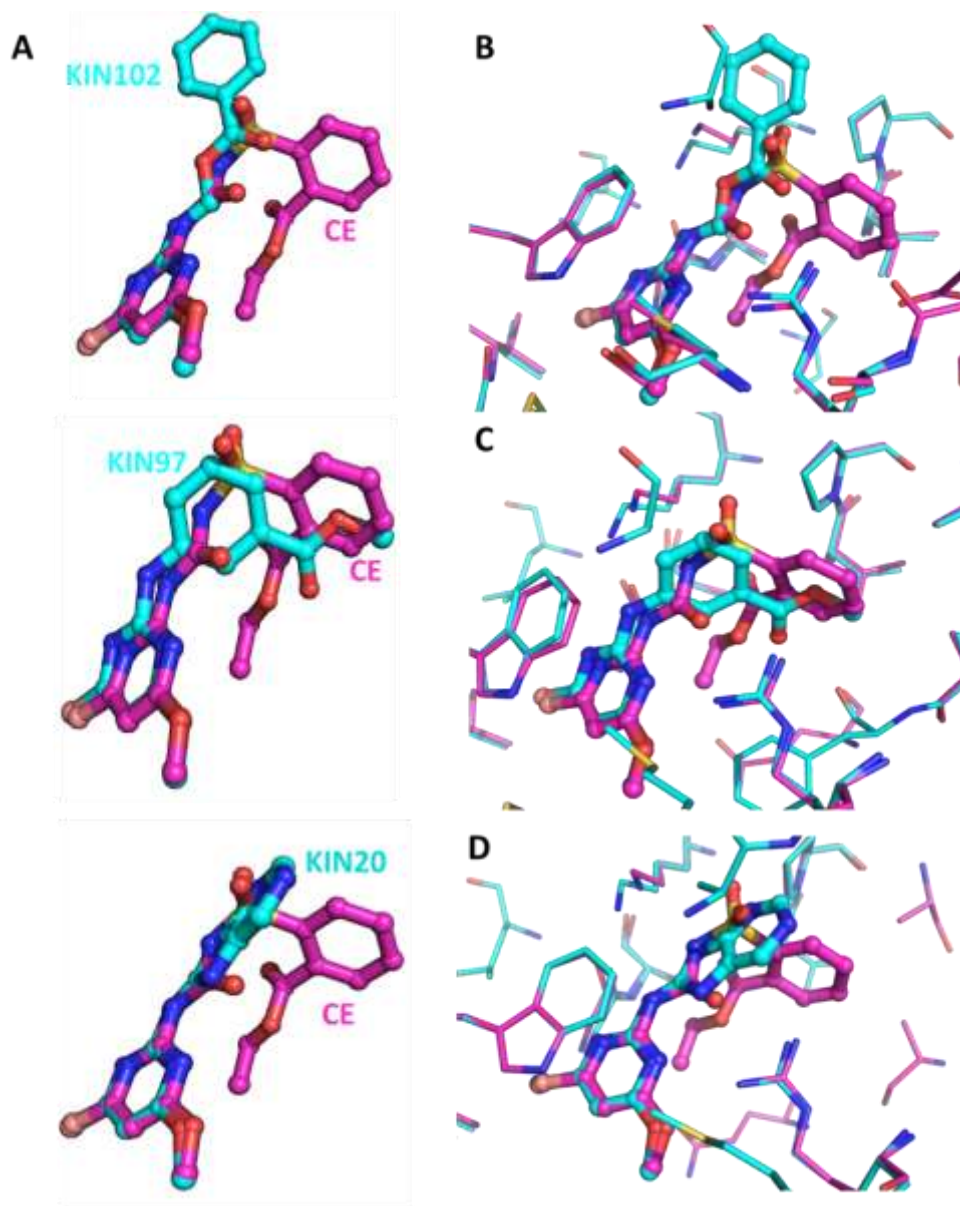


Figura 12. Comparación del modo de unión de CE con los nuevos inhibidores desarrollados en base a FRAG1. A, comparación de la conformación que adoptan KIN102, KIN97 y KIN20 en relación con CE. Los paneles B, C y D muestran la superposición del complejo AHAS-CE de *C. albicans* con los complejos AHAS-KIN102, AHAS-97 y AHAS-20, respectivamente. CE es de color fucsia y las estructuras KIN102, KIN97 y KIN20 son de color cian. El color de los residuos que interaccionan con cada ligando tiene el mismo color que estos.

3.2.2. Cribado virtual de fragmentos en base a FRAG2

Para analizar las moléculas obtenidas a partir de FRAG2 se procedió de la misma forma que la descrita anteriormente para FRAG1. Los mejores complejos obtenidos en el cribado virtual presentaron valores de energía libre de unión inferiores (-26.654 ~-28.155 kcal/mol) al control, CE y, al control interno FRAG2 (-13.128 kcal/mol) (**Tabla 2**). De hecho, los inhibidores generados a partir de FRAG2 presentaron valores

de $\Delta G(\text{PB})$ menores que los obtenidos a partir de FRAG1, lo cual se puede atribuir a que la molécula precursora FRAG2 incluye los grupos carbonilo y urea de CE (**Figura 9B**), lo cual, además de generar un mayor número de interacciones favorables con el bolsillo de unión en AHAS, les otorga a los compuestos derivados de FRAG2 una mayor flexibilidad. Esto correlaciona con la disminución en la contribución entrópica observada para los tres mejores ligandos generados con respecto a $T^*\Delta S$ de CE. En consecuencia, las moléculas PAD271, KIN192 Y PAD181 (**Figura 13**) se pueden considerar como potenciales inhibidores de AHAS de *C. albicans* teniendo a PAD271 con un $\Delta G(\text{PB})$ de -28.155 kcal/mol como el ligando que se une con mayor afinidad a la enzima (**Tabla 2**).

Tabla 2. Mejores ligandos obtenidos del cribado molecular a partir de FRAG2

Nº	$\Delta G(\text{PB})$	$\Delta G(\text{GB})$	$\Delta H(\text{GB})$	$\Delta H(\text{PB})$	$T^*\Delta S$
CE	-19.722	-20.492	-35.340	-34.570	14.848
FRAG2		-14.298	-26.630	-25.460	12.332
PAD271	-28.155	-33.065	-44.530	-39.620	11.465
KIN192	-26.654	-28.424	-42.730	-40.960	14.306
PAD181	-26.546	-29.516	-42.450	-39.480	12.934
KIN157	-26.320	-29.260	-41.390	-38.450	12.130
PAD191	-26.288	-29.838	-41.610	-38.060	11.772
PAD178	-26.161	-29.001	-41.870	-39.030	12.869
PAD278	-26.039	-29.099	-39.480	-36.420	10.381
KIN97	-25.604	-27.764	-38.910	-36.750	11.146
KIN163	-25.245	-28.325	-39.690	-36.610	11.365
KIN190	-24.587	-27.277	-39.940	-37.250	12.663

Nota: Los resultados se han ordenado en función de $\Delta G(\text{PB})$. ΔG Energía libre de Gibbs. ΔH Variación de entalpía. $T^*\Delta S$ temperatura * variación de entropía. **KIN** y **PAD** corresponde a la denominación utilizada para los ligandos obtenidos de las bases de datos KinaFrag y PADFrag, respectivamente. El sombreado color celeste muestra los mejores resultados.

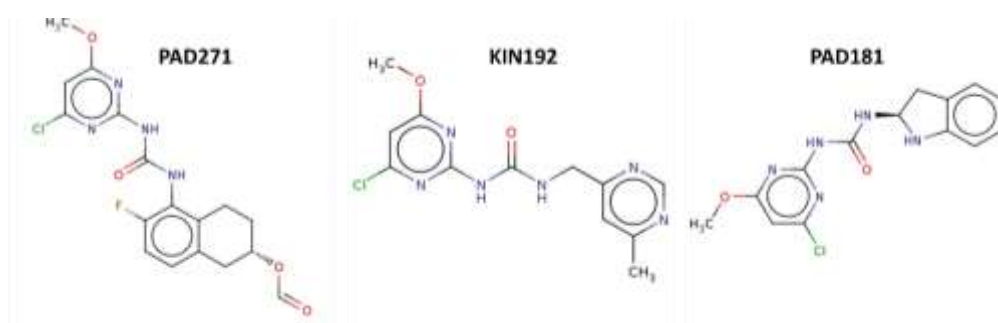


Figura 13. Estructuras 2D de los mejores resultados del cribado de fragmentos basado en FRAG2. Las denominaciones KIN y PAD se ha colocado a las estructuras provenientes de la base de datos KinaFrag y PADFrag, respectivamente.

3.2.2.1.PAD271 en AHAS de *C. albicans*

El compuesto 5-(3-(4-cloro-6-metoxipirimidina-2-yl)ureido)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropentalen-2-yl formiato (PAD271) se ha creado al unir FRAG2 con la molécula 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-yl formiato, obtenida de la base de datos de pesticidas y drogas PADFrag. Con este ligando forman enlaces intermoleculares aproximadamente trece residuos del sitio de unión a herbicidas. FRAG2 interactúa de forma similar a como lo hace cuando está presente en CE. No obstante, debido al cambio conformacional que sufren los aminoácidos durante el paso de minimización de energía se observa menor número de contactos. FRAG2 posee en la cadena adyacente un oxígeno carboxilo que es de suma importancia ya que en todas las estructuras aporta con enlaces de hidrógeno con el grupo guanidinio de R376. La amina secundaria adyacente establece enlaces hidrofóbicos con K249. El halobenceno crea un entorno hidrofóbico por medio de diferentes tipos de enlaces: un enlace tipo π -catión con el extremo amino de R376, interacciones alquíl con el anillo de pirrolidina de P188 y con el carbono terminal de V189. Además el átomo de fluor genera enlaces de halógeno con el grupo fenilo y el oxígeno carboxilo de F197. El ciclohexano mantiene interacciones tipo alquíl tanto con el anillo de pirrolidina de P188 como con el grupo metil de A653. Finalmente, el fragmento de metil formiato mantiene enlaces de tipo hidrofóbicos con el el anillo de pirrolidina de P188 y con oxígeno del grupo hidroxilo de T190 (**Figura 14A**).

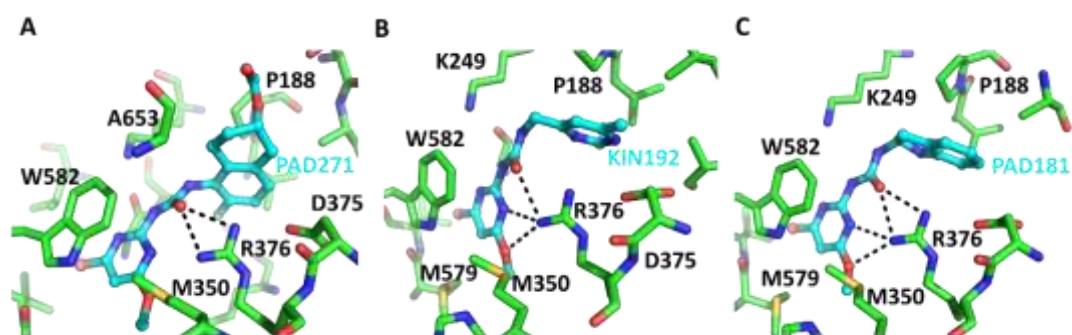


Figura 14. Mejores resultado producto del cribado de fragmentos basado en FRAG2 de CE en AHAS de *C. albicans*. Las líneas negras punteadas representan puentes de hidrógeno entre los ligandos y el polipéptido La descripción de los colores se presentan en la Figura 11.

Al comparar CE con PAD271 (**Figura 15A y B**) se puede apreciar que CE da un giro hacia abajo a partir del grupo sulfonilo, mientras que PAD271 al interactuar con

diferentes residuos que se encuentran a la entrada del sitio de unión induce al fragmento metil formiato a una orientación contraria a CE. Es así como PAD271 pierde los enlaces con A196 aminoácido altamente conservado en AHAS.

3.2.2.2. KIN192 en AHAS de *C. albicans*

Para obtener KIN192 se agregó la molécula 4,6-dimetilpirimidina a FRAG2 dando origen a la molécula 1-(4-cloro-6-metoxipirimidina-2-yl)-3-((6-metilpirimidina-4-yl)metil)urea. Las interacciones más relevantes como puentes de hidrógeno se producen entre los grupos químicos que conforman FRAG2 con las aminas del grupo guanidino de R376. El anillo de pirimidina ubicado posterior a FRAG2 genera enlaces no covalentes de tipo π -alquil tanto con el anillo de pirrolidina de P188, el grupo metil de A196 y A191. Además, la amina terminal de R376 interactúa con dicho anillo por medio de un enlace π -catión. Finalmente, el grupo metil que se encuentra al extremo de KIN192 forma enlaces hidrofóbicos con D375.

Comparando KIN192 y CE (**Figura 15A**) se aprecia que a pesar de ser estructuras diferentes, la molécula 4,6-dimetilpirimidina de KIN192 interactúa con los mismos residuos descritos en CE (**García et al., 2018**) a la entrada del bolsillo de unión (**Figura 15C**); esto conlleva a que el ligando desarrollado se contorsione en la misma dirección que CE debido a que inducen a esta conformación los residuos P188 y D375. De igual forma al comparar los complejos se puede apreciar que no existen cambios conformacionales significativos de los residuos durante la minimización de energía, lo cual demuestra que no existen choques estéricos significativos en el complejo KIN192-*Ca*AHAS.

3.2.2.3. PAD181 en AHAS de *C. albicans*

El ligando 1-(4-cloro-6-metoxipirimidina-2-yl)-3-(indolina-2-yl)urea (PAD181) ha sido creado fusionando la estructura de FRAG2 y el compuesto orgánico indolina que se extrajo de la librería PADFrag. Esta estructura mantiene interacciones intermoleculares no covalentes con doce aminoácidos que conforman el bolsillo de unión a herbicidas de AHAS (**Anexo 6**). FRAG2 genera puentes de hidrógeno con las aminas del grupo guanidino de R376 y diferentes tipos de enlaces hidrofóbicos con los residuos W582, M350, M579, entre otros. Como se describe en investigaciones previas

(Garcia et al., 2018). Los anillos que forman la molécula de indolina interactúan por medio de enlaces π -alquil con el anillo de pirrolidina de P188 y con el grupo metil de A191. El anillo bencénico en específico mantiene interacciones de tipo π -anión con el oxígeno carbonil de D375 y π -catión con el extremo amino del grupo guanidino de R376 (**Figura 14C**).

Al comparar CE con el ligando PAD181 (**Figura 16A**) se observa que PAD181 es una estructura con un tamaño menor que CE, sin embargo, toma la misma disposición invertida que CE ya que interactúa con los mismos residuos claves del canal de entrada del bolsillo de unión, aunque no exista un solapamiento por completo. CE interactúa con más residuos que PAD181 como Q198, G112 y A113. No obstante, estos residuos son flexibles y su interacción con el ligando no representa alta significancia.

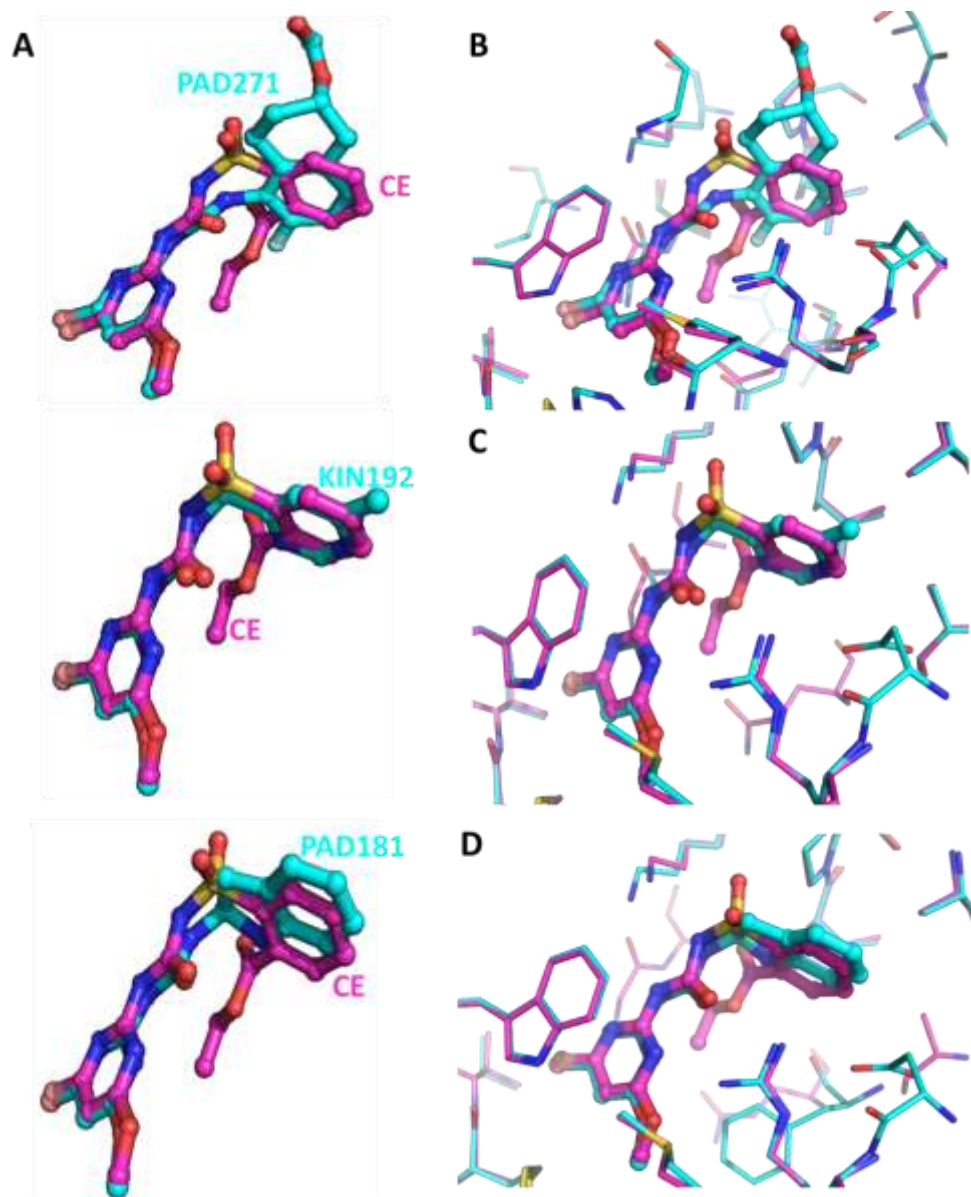


Figura 15. Comparación del modo de unión de CE con los nuevos inhibidores desarrollados en base a FRAG2. A, comparación de la conformación que adoptan PAD271, KIN92 y KIN192 con relación a CE. Los paneles B, C y D muestran la superposición del complejo AHAS-CE de *C. albicans* con los complejos AHAS-PAD271, AHAS-KIN192 y AHAS-PAD181, respectivamente. CE es de color fucsia y las estructuras desarrolladas son de color cian. El color de los residuos que interaccionan con cada ligando tiene el mismo color que estos.

De las seis estructuras obtenidas en base a fragmentos de CE por medio del cribado de fragmentos, se puede inferir que los ligandos KIN192 y PAD181 son los posibles inhibidores de *Ca*AHAS debido a que son estructuras con conformaciones muy similares a la de CE. Además, estas moléculas presentan modos de unión similares a CE y por tanto semejantes a la mayoría de herbicidas de la clase sulfonilureas. Estos herbicidas presentan modos de unión análogos a otras familias de herbicidas como triazolopirimidinas y sulfonilaminocarbonil-triazolinonas. Además, en

investigaciones previas se ha demostrado que los complejos CE-AHAS de diferentes organismos (*Saccharomyces cerevisiae* y *Arabidopsis thaliana*) (Garcia et al., 2018) tienen un ordenamiento similar al descrito en CE-CaAHAS. En consecuencia, los ligandos KIN192 y PAD181 podrían actuar como posibles inhibidores de AHAS tanto en hongos patógenos, levaduras y plantas.

3.3. Cribado virtual de fragmentos basados la estructura química de MT

Los complejos obtenidos por medio del cribado de fragmentos realizado por ACFIS 2.0 en base a FRAGMT se presentaron en dos tablas resumen con 161 y 267 ligandos por cada librería (KinaFrag. y PADFrag) (Anexo 5 y Anexo 6). Tal como se mencionó anteriormente, estos resultados están dispuestos en función de $\Delta G(\text{PB})$. De la fusión de las dos tablas resumen se realizó un nuevo reordenamiento extrayendo únicamente los 10 mejores resultados (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). El producto de este reordenamiento colocó a las moléculas PAD281, PAD165 y PAD180 como los mejores ligandos producto del FBDD (Figura 17).

Al comparar los tres mejores complejos provistos por el servidor, tomando como controles los complejos MT-AHAS y con FRAGMT-AHAS, se puede apreciar que los ligandos generados (PAD281, PAD165 y PAD180) exhiben $\Delta G(\text{PB})$ inferiores que el control MT (-18.194 kcal/mol) y del complejo formado por la molécula precursora FRAGMT (-10.987 kcal/mol) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). De igual forma la contribución de entropía ($T \cdot \Delta S$) en los complejos que desarrolló el servidor es menor con respecto a los controles (16.186 kcal/mol para MT y 13.003 kcal/mol para FRAGMT) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Estos resultados sugieren que las moléculas PAD281, PAD165 y PAD180 son posibles inhibidores de AHAS basados en la estructura química de la familia triazolopirimidina.

Tabla 3. Mejores ligandos obtenidos del cribado molecular a partir de MT

Nº	$\Delta G(\text{PB})$	$\Delta G(\text{GB})$	$\Delta H(\text{GB})$	$\Delta H(\text{PB})$	T* ΔS
MT	-18.194	-22.514	-38.700	-34.380	16.186
FRAGMT	-10.987	-11.577	-24.580	-23.990	13.003
PAD281	-24.757	-27.457	-41.450	-38.750	13.993
PAD165	-23.034	-26.644	-39.000	-35.390	12.356
PAD180	-22.166	-23.896	-39.230	-37.500	15.334
PAD207	-22.122	-24.532	-38.270	-35.860	13.738
KIN162	-21.166	-21.796	-34.880	-34.250	13.084
KIN134	-20.752	-21.082	-35.240	-34.910	14.158
KIN163	-20.551	-23.471	-39.200	-36.280	15.729
PAD162	-20.073	-27.453	-41.830	-34.450	14.377
KIN97	-19.943	-22.903	-37.660	-34.700	14.757
KIN159	-19.216	-19.066	-34.070	-33.680	14.464

Nota: Los resultados se han ordenado en función de $\Delta G(\text{PB})$. ΔG Energía libre de Gibbs. ΔH Variación de entalpía. T* ΔS temperatura * variación de entropía. **KIN** y **PAD** corresponde a la denominación utilizada para los ligandos obtenidos de las bases de datos KinaFrag y PADfrag, respectivamente.

Al analizar las estructuras de los complejos PAD281-AHAS, PAD165-AHAS y PAD180-AHAS se evidencia que los ligandos se unen al sitio de unión de herbicidas mediante interacciones con los residuos K247, R376, W582 y M350. Las interacciones observadas son de similar naturaleza a aquellas descritas para los inhibidores de tipo triazolopirimidina (García et al., 2018; Lonhienne et al., 2018).

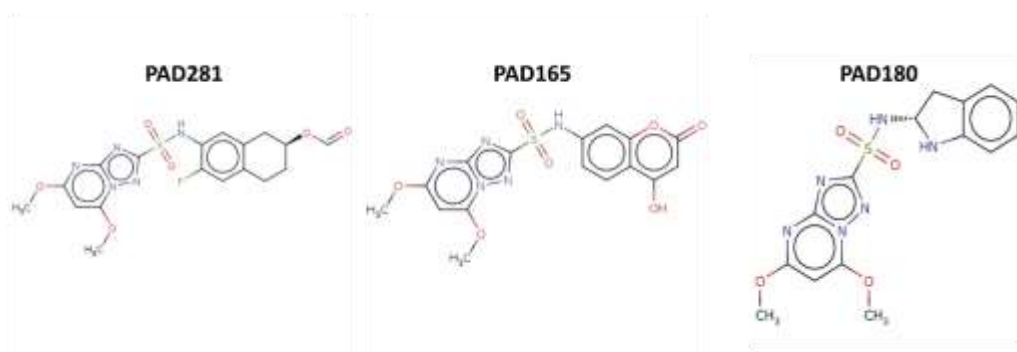


Figura 16. Estructuras 2D de los mejores resultados obtenidos en el cribado de fragmentos basado en FRAGMT. Las denominaciones KIN y PAD se ha colocado a las estructuras provenientes de la base de datos KinaFrag y PADFrag, respectivamente.

3.3.1. PAD281 en AHAS de *C. albicans*.

La molécula 7-((5,7-dimetoxi-[1,2,4]triazol[1,5- α]pirimidina)-2-sulfonamida)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-ylformiato (PAD281) es el mejor posible inhibidor proporcionado por el servidor ACFIS 2.0. Esta molécula ha sido creada añadiendo a FRAGMT la estructura 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-ylformiato. Esta estructura mantiene interacciones no covalentes con diez residuos del bolsillo de unión a herbicidas de *Ca*AHAS (**Figura 17A**). El fragmento base forma enlaces de hidrógeno con el grupo guanidino de R376 y con el nitrógeno presente en el grupo indol de W582; el resto de interacciones no covalentes de FRAGMT ocurre de forma similar a como se describe en investigaciones previas (**García et al., 2018**). El anillo de fluorobenceno interactúa con la amina terminal de K247 por medio de enlaces π -catión y con el grupo indol de W582 por interacciones π - π . El átomo de Fluor genera un enlace de hidrógeno con G112. El ciclohexano por su parte interactúa por medio de enlaces π -alquil con el anillo de benceno de F586 y varios enlaces hidrofóbicos con L115 y P116. El metil formiato genera un puente de hidrógeno con la amina terminal de K249.

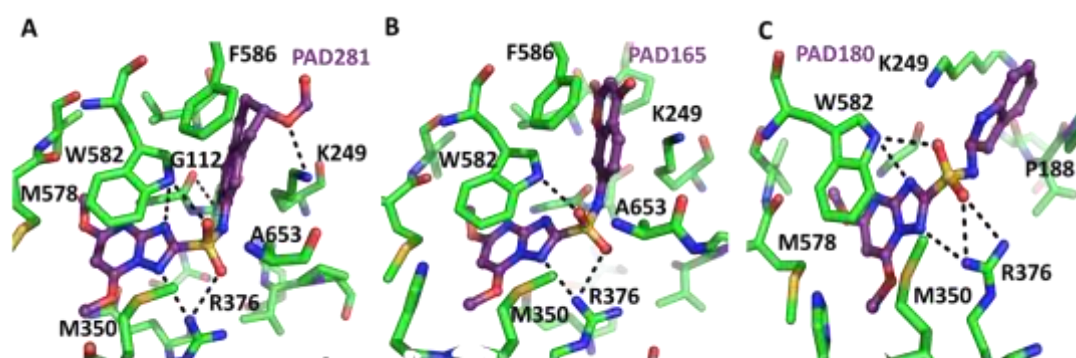


Figura 17. Mejores resultados producto del cribado de fragmentos basado en FRAGMT de MT en AHAS de *C. albicans*. Los átomos de C son de color verde para el polipéptido, púrpura para PAD281, PAD165 y PAD180. Los átomos de N son azules, O rojos, S amarillos y F gris. Las líneas negras punteadas representan puentes de hidrógeno entre los ligandos y el polipéptido.

Al solapar PAD281 con el herbicida MT (**Figura 18A**) se observa dos estructuras con disposiciones totalmente disimiles. Por tanto presentan modos de unión diferentes y generan contactos con residuos distintos en la entrada del canal de unión (**Figura 18B**). PAD281 pierde interacciones importantes con residuos (P188, D375 y A191) que han

demostrado ser importantes en el anclaje de herbicidas de tipo triazolamidas con *Ca*AHAS (**Lonhienne et al., 2018**). Además, existen ajustes en algunos residuos importantes del bolsillo de unión como K247 y W582 que mantienen enlaces de tipo polares y π , respectivamente.

3.3.2. PAD165 en AHAS de *C. albicans*.

PAD165 corresponde a la estructura N-(4-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-7-yl)-5,7-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidina-2-sulfonamida. Esta estructura se formó añadiendo a FRAGMT una molécula de 4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (**Figura 17B**). FRAGMT interacciona de la misma forma como se describió anteriormente. El anillo bencénico adyacente interactúa por medio de enlaces π - π tanto con el grupo indol de W582 como también con el anillo cíclico de F586; además mantiene enlaces π -catión con la amina terminal de K247. El anillo bencénico sustituido forma enlaces de tipo π - π con el anillo cíclico de F586; enlaces de tipo π -alquil con el anillo de pirridolina de P188; Además se crea un entorno hidrofóbico con los residuos P116, L115 y G112.

Al comparar tanto PAD165 con el herbicida MT se evidencia que este ligando no se superpone con MT ni siquiera el anillo de triazolpirimida que se ha tomado como base para el cribado. Cada estructura se orienta de forma contraria en el bolsillo de unión de herbicidas de *C. albicans* debido a que se pierden interacciones importantes con residuos que se encuentran en el canal de acceso del ligando (P188 y A191) y, en consecuencia no se induce una conformación similar a la de MT. Además, no se observan ajustes pronunciados en la mayoría de residuos importantes (G112, W582, K247, A653 y R376) para la formación de los complejos ligando-proteína. (**Figura 18C**)

3.3.3. PAD180 en AHAS de *C. albicans*

La molécula PAD180 corresponde a la estructura N-(indolina-2-yl)-5,7-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidina-2-sulfonamida. Esta estructura se ha formado agregándole a FRAGMT el compuesto orgánico heterocíclico indolina (**Figura 17C**). La estructura de PAD180 interacciona con el bolsillo de unión para herbicidas en AHAS de forma similar a MT. La estructura precursora FRAGMT interacciona con

los mismos residuos como se ha descrito en estudios previos del complejo MT-AHAS (**Garcia et al., 2017b**). El anillo de nitrógeno de cinco miembros del compuesto indolina de PAD180 forma enlaces de tipo alquil con la cadena lateral de K249. El anillo benénico interacciona del fragmento interacciona tanto con la cadena lateral de K249 y con la el anillo de cinco miembros de P188 por medio de un enlace π -alquil y varias interacciones hidrofóbicas con P188, K249 y A653.

Al analizar PAD180 con respecto a MT se evidencia que el fragmento de indolina de PAD180 no sobrelapa con el anillo bencénico de dicloro-metilamina de MT debido a que este se contorcina parcialmente hacia abajo ya que interactua fuertemente con los residuos F197, V187 y A196 que se encuentran en el canal de entrada del bolsillo de unión, mientras que PAD180 no genera estas interacciones. La estructura de PAD180 se mantiene lineal con respecto a FRAGMT sin embargo, el compuesto de indolina rota parcialmente generando interacciones hidrofóbicas con P188 y K249 (**Figura 18 A y D**).

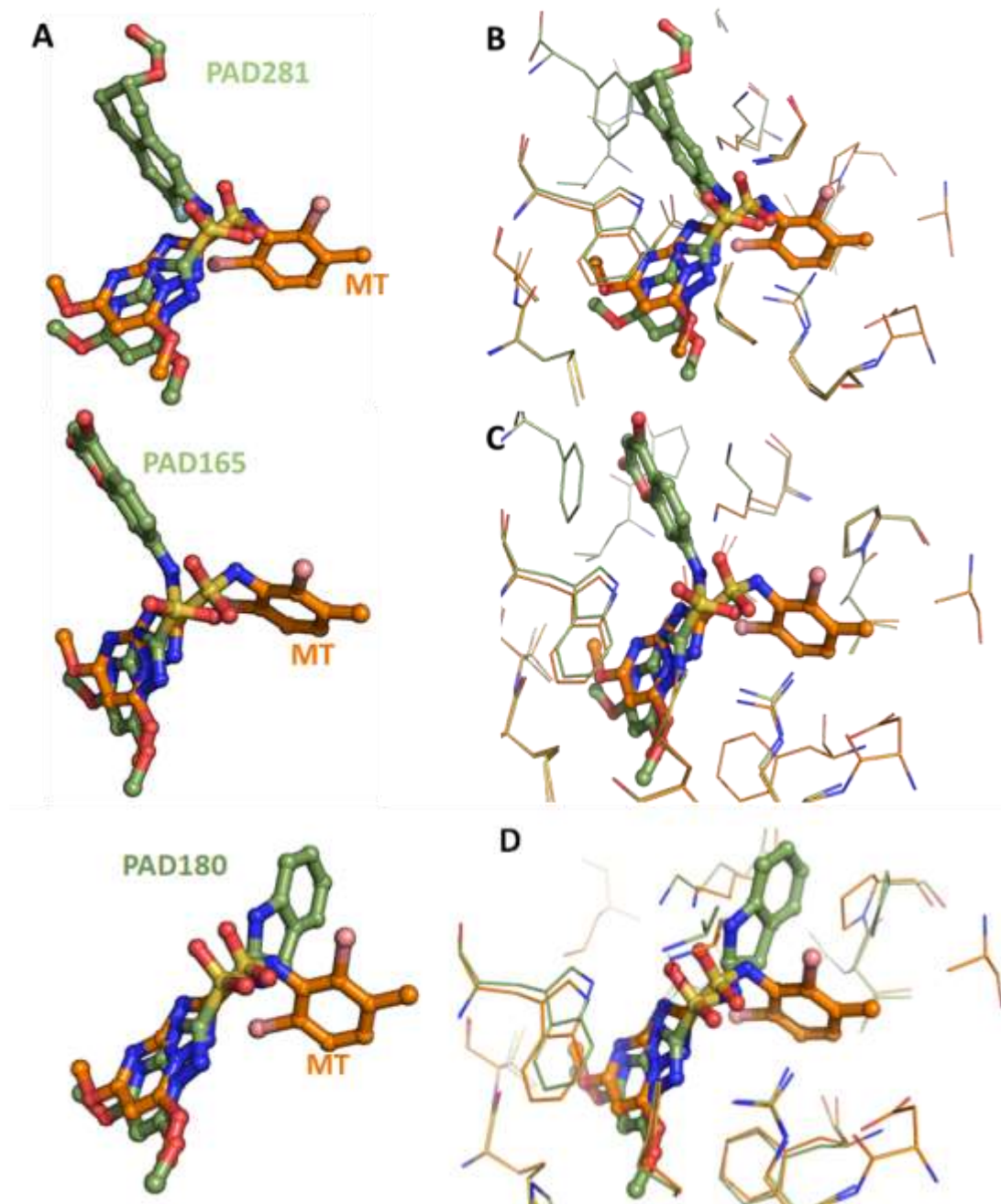


Figura 18. Comparación del modo de unión de MT con los nuevos inhibidores desarrollados en base a FRAGMT. A, comparación de la conformación que adoptan PAD281, PAD165 y KIN130 en relación con MT. Los paneles B, C y D muestran la superposición del complejo AHAS-MT de *C. albicans* con los complejos AHAS-PAD281, AHAS-PAD165 y AHAS-PAD180, respectivamente. MT es de color anaranjado y las estructuras PAD281, PAD165 y PAD180 son de color verde oliva. El color de los residuos que interaccionan con cada ligando tiene el mismo color que los ligandos.

En base a los resultados obtenidos de la comparación de los posibles inhibidores desarrollados respecto al herbicida Metosulam (MT) utilizando la metodología de cribado de fragmentos utilizando el servidor ACFIS 2.0 se puede concluir que no es

viable la aplicación de la misma teniendo como base FRAGMT debido a que produce moléculas bastante diferentes con modos de unión distintos lo cual no garantiza que las estructuras puedan anclarse al bolsillo de unión y en caso de acoplarse la probabilidad de tener una actividad sobre como inhibidor sobre la enzima podría ser baja. Para probar este concepto es necesario un análisis más minucioso del acoplamiento molecular de las moléculas generadas a partir de FRAGMT. Modificar los ligandos generados por ACFIS 2.0 mediante diseño racional podría ayudar a mejorar el acoplamiento de estas moléculas en *CaAHAS*.

3.4. Análisis ADME de posibles nuevos inhibidores de CE y MT

Para el desarrollo de fármacos es necesario conocer las propiedades farmacocinéticas de las estructuras químicas investigadas previo a la fase clínica. El servidor ACFIS 2.0 por medio de la herramienta web SwissADME permite obtener una predicción de ADME de las moléculas que se han creado en el cribado de fragmentos desarrollado por ACFIS 2.0 (**Daina et al., 2017**). SwissADME evaluó diversas variables útiles del perfil farmacocinético de cada ligando. Sin embargo, se hace énfasis en los parámetros de mayor relevancia.

La herramienta web realiza en primera instancia una evaluación empírica de cada molécula en base a la regla de cinco de Lipinski. En base a este conjunto de leyes promulgadas por Christopher Lipinski en el año de 1997 se puede realizar una estimación cualitativa de la factibilidad de una entidad como un compuesto con función farmacológica (**Lipinski et al., 2001**). Al analizar las estructuras obtenidas (**Tabla 4**) todas cumplen con las cuatro consideraciones planteadas en la dicha regla. En consecuencia, se podría estimar que las estructuras cuentan con las propiedades moleculares básicas necesarias para tener una actividad biológica.

La solubilidad en agua es una propiedad limitante al momento de desarrollar nuevas entidades farmacológicas debido a que la ingestión oral es la vía de administración de fármacos más conveniente y comúnmente utilizada (**Savjani et al., 2012**). Al comparar la solubilidad en agua de los herbicidas comerciales CE ($3,43 \times 10^{-4}$ mg/ml) y MT y ($2,73 \times 10^{-3}$ mg/ml) con las entidades generadas por el servidor. Se observa que las estructuras PAD180, PAD181 y KIN20 presentan solubilidad mayor que las estructuras control

(**Tabla 4**). Esto se correlaciona con los resultados obtenidos sobre la lipofilidad, propiedad fisicoquímica que permite estimar la hidrofobicidad de una sustancia por medio de la determinación del coeficiente de reparto octanol-agua (P_{ow}) (**Arnott & Planey, 2012**). El $\log_{P_{ow}}$ promedio obtenido al emplear diferentes modelos predictivos coloca a todas las sustancias desarrolladas en valor de Log P de entre 1 y 3 mismos que son óptimos para lograr características fisicoquímicas adecuadas (**Ali et al., 2012**), siendo PAD180, PAD181 y KIN20 las moléculas con coeficientes de lipofilidad más acertados con respecto a las moléculas control.

La lipofilidad y el área de superficie polar molecular (PSA) son descriptores rápidos que permiten obtener información sobre la absorción y transporte molecular esperada de una droga. **Ertl et al., (2000)** en su investigación mencionan que sustancias con un PSA superior a 140 Å son deficientes para penetrar la barrera hematoencefálica y cuenta con una absorción intestinal compleja. CE exhibió un TPSA bastante elevado de 144,96 Å lo cual se relaciona con estudios preclínicos en ratas donde se evidencia que los individuos donde *C. albicans* se esparció al cerebro la supervivencia fue mínima debido a la dificultad de CE para atravesar la barrera hematoencefálica (**Garcia et al., 2018**). En esta base se observa que las estructuras nuevas poseen valores de TPSA inferiores a 140 Å. Para reafirmar los resultados de TPSA SwissADME evaluó particularmente la absorción gastrointestinal y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las posibles drogas desarrolladas donde se puede observar que 10 de las 12 estructuras poseen una absorción gastrointestinal alta (**Tabla 4**). Sin embargo, únicamente las moléculas KIN97 y KIN102 se estima que sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, lo cual podría posicionarlas como una buena opción de posibles fármacos cuando exista infecciones fúngicas sistémicas.

SwissADME por medio del uso de modelos predictivos brindó información sobre la interacción de las estructuras desarrolladas con 5 isoenzimas las más importantes del citocromo P450 humano (CYP450). Predecir con precisión las interacciones potenciales entre una molécula pequeña y las isoenzimas CYP450 es vital para evaluar la estabilidad metabólica y la toxicidad de la molécula (**Sun et al., 2011**). Al estudiar los herbicidas comerciales CE y MT se evidencia que estas estructuras inhiben 4 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) de las 5 isoenzimas estudiadas. Por otra parte, las estructuras nuevas inhiben en su mayoría únicamente a 2 isoenzimas

CYP450 (**Tabla 4**), con lo cual se puede considerar que estas moléculas generarían menores interacciones con el grupo CYP450 y por tanto se mantendría su integridad y función de protección en el organismo.

Esta herramienta permite realizar una evaluación *in silico* del parecido de cada estructura elaborada a un fármaco oral filtrando cuatro librerías de drogas aprobadas por la FDA. Estos filtros se han originado a partir del análisis de fármacos de las principales farmacéuticas (Amgen, Bayer, GSK y Pharmacia) (**Veber et al., 2002**). Para determinar la similitud se realizan inspecciones estructurales o fisicoquímicas de los compuestos en desarrollo. En este apartado se obtuvo un resultado positivo para todas las estructuras desarrolladas en el cribado puesto que las moléculas presentan similitudes a drogas preexistentes de cada librería y no violan ninguna regla de los métodos de análisis (**Tabla 4**). Este resultado se sustenta con la evaluación de la biodisponibilidad de las entidades desarrolladas, ya que esta propiedad busca predecir la probabilidad de que un compuesto tenga al menos un 10% de biodisponibilidad oral en ratas (**Martin, 2005**). Se observa que todas las moléculas desarrolladas e incluso las moléculas control se espera que tengan una biodisponibilidad superior al 10 %, con un porcentaje de 55% (**Tabla 4**).

El apartado de química médica desarrollado en SwissADME permite reconocer posibles fragmentos (alertas) que interfieren en ensayos panorámicos (PAINS). Las entidades que levanten alertas son aquellas que poseen subestructuras que muestran una respuesta potente en los ensayos independientemente de la proteína objetivo generando frecuentemente falsos positivos (**Daina et al., 2017**). Además, el servidor utilizó la herramienta Structural Alert (Brenk) misma que incluye 105 fragmentos que se consideran supuestamente tóxico, químicamente reactivo, metabólicamente inestable o que poseen propiedades responsables de una farmacocinética deficiente (**Lipinski et al., 2001**). De las moléculas desarrolladas cuatro estructuras (KIN102, PAD271, PAD281 y PAD165) presentan una alerta estructural debido que poseen subestructuras alifáticas de tipo N-C-N, O-C-O o S-C-S (**Tabla 4**).

Finalmente, el servidor evaluó la accesibilidad sintética (SA) de cada estructura por medio del análisis de la frecuencia de los fragmentos moleculares en moléculas obtenibles y su correlación con la facilidad de síntesis. Esta puntuación se realizó por medio del estudio de las huellas dactilares FP2 de las estructuras con respecto a una

base de datos de 12'782'590 de compuestos farmacológicos (**Fukunishi et al., 2014**). Según **Peter Ertl & Schuffenhauer, (2009)** las entidades que presenten una contribución que oscile entre 1 son aquellas que se consideran fáciles de sintetizar y las moléculas con valores cercanos a 10 son muy difíciles. En esta base, se observa que tanto las estructuras control como las desarrolladas en el criado de fragmentos poseen puntuaciones de SA entre 2 y 3,5 (**Tabla 4**), con lo cual se presume que serían medianamente fáciles de sintetizar.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de las estructuras desarrolladas durante el cribado de fragmentos

Ligando	Ligando		FRAG1				FRAG2				FRAGMT			
	CE	MT	FRAG1	KIN102	KIN97	KIN20	FRAG2	PAD271	KIN192	PAD181	FRAGMT	PAD281	PAD165	PAD180
Fórmula	C15H15CIN4O6S	C14H13CIN2N5O4S	C5H6CIN3O	C13H12CIN3O3	C13H12CIN3O3	C10H8CIN7O	C6H7CIN4O2	C17H16CIN4O4	C12H13CIN6O2	C14H14CIN5O2	C7H9N5O4S	C18H18FN5O6S	C16H13N5O7S	C15H16N6O4S
Peso molecular (g/mol)	414.82	418.26	159.57	293.71	293.71	277.67	202.60	394.78	308.72	319.75	259.24	451.43	419.37	376.39
TPSA (Å)	144.96	116.09	61.03	73.34	73.34	101.50	90.13	102.44	101.92	88.17	130.08	142.39	166.53	128.12
Lipofiliadad	1.93	2.40	0.90	2.54	2.49	1.24	0.38	2.75	1.30	2.02	-0.66	1.81	0.73	0.77
Solubilidad (mg/ml)	3.43e-04	2.73e-03	1.61e+00	1.76e-03	1.14e-02	6.77e-02	2.74e+00	4.87e-03	5.49e-01	2.09e-02	4.46e+00	7.10e-03	9.72e-03	2.42e-02
	P. soluble	P. soluble	Muy soluble	P. soluble	P. soluble	Soluble	Muy soluble	P. soluble	Soluble	P. soluble	Muy soluble	P. soluble	P. soluble	P. soluble
Farmacocinética														
Absorción GI	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Alto
Perm. BBB	No	No	No	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Sustrato P-gp	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	Si	Si	Si
In.CYP1A2	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	No	Si	Si
In. CYP2C19	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	No	No	No	Si	No
In. CYP2C9	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	No	No	Si	No	No
In.CYP2D6	No	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No	No	No
In.CYP3A4	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	No	Si	No
Parecido a drogas														
Lipinski	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Ghose	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Veber	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Egan	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
Muegge	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Biodisponibilidad	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55
Química medica														
PAINS	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas
Brenk	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	1 alerta	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	Sin alertas	1 alerta	Sin alertas	Sin alertas	1 alerta	1 alerta	Sin alertas
Accesibilidad sintética	3,31	3,21	2,06	2,69	2,54	2,54	2,48	3,65	2,89	3,23	2,74	3,97	3,55	3,64

Nota: Algunos términos se han abreviado de la siguiente manera: (GI) Gastrointestinal, (In) Inhibidor, (BBB) Barrera hematoencefálica, (P. soluble) Parcialmente soluble, (Sustrato P-gn) Sustrato de la glicoproteína de permeabilidad

CAPÍTULO IV

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. Conclusiones

- Se realizó un análisis estructural del modo de unión de los herbicidas CE y MT en AHAS de *C. albicans* y, se definió los fragmentos base 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina (FRAG1) y amino((4-cloro-6metoxipirimidina-2-yl)amino)metanol (FRAG2) obtenidos a partir de CE y, el fragmentos 5,7-dimetoxy-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidina-2-sulfonamida (FRAGMT) a partir de MT como las moléculas base para el cribado molecular.
- Se identificó nuevos posibles inhibidores de AHAS de *C. albicans* por medio del uso de la herramienta ACFIS 2.0. De los fragmentos obtenidos de CE se considera como mejores ligandos a las moléculas KIN192 y PAD181 generadas a partir de FRAG2. En cuanto a los inhibidores obtenidos del cribado de FRAGMT se presentó como mejor resultado a la estructura PAD281
- Al analizar los mejores resultados obtenidos mediante el cribado molecular con respecto a las moléculas parentales CE y MT se evidenció que las estructuras desarrolladas durante el acoplamiento presentan valores de energía libre de Gibbs inferiores a las moléculas control (CE y MT) y, modos de unión a AHAS similares a los herbicidas de las clases sulfonilurea y triazolopirimidina.
- Mediante la evaluación farmacocinética de los mejores resultados obtenidos se considera que los ligandos desarrollados cuentan con un perfil farmacológico adecuado y, por tanto, podría ser viable su síntesis y desarrollo *in vitro*.

4.2. Recomendaciones

- Sintetizar los mejores ligandos obtenidos *in silico* y realizar ensayos enzimáticos en AHAS de *C. albicans*.
- Profundizar el desarrollo de inhibidores *in silico* tomando como moléculas parentales a diferentes herbicidas que han demostrado ser potentes inhibidores de AHAS como Penoxulam en *C. albicans* o Bensulfuron metil *C. auris*.

MATERIAL DE REFERENCIA

- Agnew-Francis, K. A., Tang, Y., Lin, X., Low, Y. S., Wun, S. J., Kuo, A., Elias, S. M. A. S. I., Lonhienne, T., Condon, N. D., Pimentel, B. N. A. S., Vergani, C. E., Smith, M. T., Fraser, J. A., Williams, C. M., & Guddat, L. W. (2020). Herbicides That Target Acetohydroxyacid Synthase Are Potent Inhibitors of the Growth of Drug-Resistant *Candida auris*. *ACS Infectious Diseases*, 6(11), 2901–2912. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00229>
- Ali, J., Camilleri, P., Brown, M. B., Hutt, A. J., & Kirton, S. B. (2012). Revisiting the general solubility equation: In silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(2), 420–428. <https://doi.org/10.1021/ci200387c>
- Almeida, F., Rodrigues, M. L., & Coelho, C. (2019). The still underestimated problem of fungal diseases worldwide. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00214>
- Amorim Franco, T. M., & Blanchard, J. S. (2017). Bacterial Branched-Chain Amino Acid Biosynthesis: Structures, Mechanisms, and Drugability. In *Biochemistry* (Vol. 56, Issue 44, pp. 5849–5865). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00849>
- Arnott, J. A., & Planey, S. L. (2012). The influence of lipophilicity in drug discovery and design. In *Expert Opinion on Drug Discovery* (Vol. 7, Issue 10, pp. 863–875). <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>
- Astles, D. P., Spencer, J. E., & Flood, A. (1989). *TRIAZOLOPYRIMIDINE HERBICIDES* (Patent No. 5,071,468). Patent and Trademark Office. <https://patentimages.storage.googleapis.com/37/f8/10/70cfe4d35d6f07/US5071468.pdf>
- Ben-Ami, R. (2018). Treatment of invasive candidiasis: A narrative review. In *Journal of Fungi* (Vol. 4, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof4030097>
- Billington, R., Gehen, S. C., & Hanley, T. R. (2010). Toxicology of Triazolopyrimidine Herbicides. In *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* (pp.

- 1865–1885). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374367-1.00087-2>
- Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., & Denning, D. W. (2017). Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. In *Journal of Fungi* (Vol. 3, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
- Campoy, S., & Adrio, J. L. (2017). Antifungals. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 133, pp. 86–96). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.019>
- CDC. (2019). Antibiotic resistance threats in the United States. In *Antibiotic Resistance Threats in the United States*. https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html
- Chipman, D. M., Duggleby, R. G., & Tittmann, K. (2005). Mechanisms of acetohydroxyacid synthases. In *Current Opinion in Chemical Biology* (Vol. 9, Issue 5, pp. 475–481). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.07.002>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daniel Garcia, M., Wang, J.-G., Lonhienne, T., William Guddat, L., W Guddat, C. L., & Wang, J. (n.d.). *Crystal structure of plant acetohydroxyacid synthase, the target for several commercial herbicides Acetohydroxyacid synthase (AHAS, EC 2.2*. <https://doi.org/10.1111/febs.14102>
- Davidson, L., Netea, M. G., & Kullberg, B. J. (2018). Patient susceptibility to candidiasis—A potential for adjunctive immunotherapy. In *Journal of Fungi* (Vol. 4, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof4010009>
- Dickson, M., & Gagnon, J. P. (2004). Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 3, Issue 5, pp. 417–429). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd1382>
- Duggleby, R. G. (2005). Suicide inhibition of acetohydroxyacid synthase by hydroxypyruvate. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 20(1), 1–4. <https://doi.org/10.1080/14756360400020553>
- Duggleby, R. G., McCourt, J. A., & Guddat, L. W. (2008). Structure and mechanism

- of inhibition of plant acetohydroxyacid synthase. In *Plant Physiology and Biochemistry* (Vol. 46, Issue 3, pp. 309–324).
<https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2007.12.004>
- Duggleby, R. G., & Siew, S. (2000). Acetohydroxyacid Synthase. In *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* (Vol. 33, Issue 1).
- Ertl, P., Rohde, B., & Selzer, P. (2000). Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(20), 3714–3717.
<https://doi.org/10.1021/jm000942e>
- Ertl, Peter, & Schuffenhauer, A. (2009). Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *Journal of Cheminformatics*, 1(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-1-8>
- Friedman, & Schwartz. (2019). Emerging Fungal Infections: New Patients, New Patterns, and New Pathogens. *Journal of Fungi*, 5(3), 67.
<https://doi.org/10.3390/jof5030067>
- Fukunishi, Y., Kurosawa, T., Mikami, Y., & Nakamura, H. (2014). Prediction of synthetic accessibility based on commercially available compound databases. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(12), 3259–3267.
<https://doi.org/10.1021/ci500568d>
- Gaffi. (2020). *Fungal Disease Frequency* . <https://www.gaffi.org/why/fungal-disease-frequency/>
- Garcia, M. D., Chua, S. M. H., Low, Y. S., Lee, Y. T., Agnew-Francis, K., Wang, J. G., Nouwens, A., Lonhienne, T., Williams, C. M., Fraser, J. A., & Guddat, L. W. (2018). Commercial AHAS-inhibiting herbicides are promising drug leads for the treatment of human fungal pathogenic infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(41), E9649–E9658.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1809422115>
- Garcia, M. D., Nouwens, A., Lonhienne, T. G., & Guddat, L. W. (2017a). Comprehensive understanding of acetohydroxyacid synthase inhibition by different herbicide families. *PNAS*, 114(7), E1091–E1100.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1616142114>

- Garcia, M. D., Nouwens, A., Lonhienne, T. G., & Guddat, L. W. (2017b). Comprehensive understanding of acetohydroxyacid synthase inhibition by different herbicide families. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(7), E1091–E1100. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616142114>
- Hao, G. F., Jiang, W., Ye, Y. N., Wu, F. X., Zhu, X. L., Guo, F. B., & Yang, G. F. (2016). ACFIS: a web server for fragment-based drug discovery. *Nucleic Acids Research*, *44*(W1), W550–W556. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw393>
- Hao, G. F., Wang, F., Li, H., Zhu, X. L., Yang, W. C., Huang, L. S., Wu, J. W., Berry, E. A., & Yang, G. F. (2012). Computational discovery of picomolar Q_o site inhibitors of cytochrome bc₁ complex. *Journal of the American Chemical Society*, *134*(27), 11168–11176. <https://doi.org/10.1021/ja3001908>
- Hay, J. V. (1990). Chemistry of sulfonylurea herbicides. *Pesticide Science*, *29*(3), 247–261. <https://doi.org/10.1002/ps.2780290303>
- Hou, T., Wang, J., Li, Y., & Wang, W. (2011). Assessing the performance of the MM/PBSA and MM/GBSA methods. 1. The accuracy of binding free energy calculations based on molecular dynamics simulations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *51*(1), 69–82. <https://doi.org/10.1021/ci100275a>
- Jastrzębowska, K., & Gabriel, I. (2015). Inhibitors of amino acids biosynthesis as antifungal agents. In *Amino Acids* (Vol. 47, Issue 2, pp. 227–249). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1873-1>
- Kaiser, J. C., & Heinrichs, D. E. (2018). Branching out: Alterations in bacterial physiology and virulence due to branched-chain amino acid deprivation. In *mBio* (Vol. 9, Issue 5). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/mBio.01188-18>
- Kaplun, A., Vyazmensky, M., Zherdev, Y., Belenky, I., Slutzker, A., Mendel, S., Barak, Z., Chipman, D. M., & Shaanan, B. (2006). Structure of the regulatory subunit of acetohydroxyacid synthase isozyme III from *Escherichia coli*. *Journal of Molecular Biology*, *357*(3), 951–963.

<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.12.077>

- Kathiravan, M. K., Salake, A. B., Chothe, A. S., Dudhe, P. B., Watode, R. P., Mukta, M. S., & Gadhwane, S. (2012). The biology and chemistry of antifungal agents: A review. In *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (Vol. 20, Issue 19, pp. 5678–5698). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.045>
- Kingsbury, J. M., & Mccusker, J. H. (2010). Cytocidal amino acid starvation of *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans* acetolactate synthase (ilv2D) mutants is influenced by the carbon source and rapamycin. *Microbiology*, *156*(3), 929. <https://doi.org/10.1099/mic.0.034348-0>
- Lee, Y. T., Cui, C. J., Chow, E. W. L., Pue, N., Lonhienne, T., Wang, J. G., Fraser, J. A., & Guddat, L. W. (2013). Sulfonylureas have antifungal activity and are potent inhibitors of *Candida albicans* acetohydroxyacid synthase. *Journal of Medicinal Chemistry*, *56*(1), 210–219. <https://doi.org/10.1021/jm301501k>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *46*(1–3), 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- Liu, Y., Li, Y., & Wang, X. (2016). Acetohydroxyacid synthases: evolution, structure, and function. In *Applied Microbiology and Biotechnology* (Vol. 100, Issue 20, pp. 8633–8649). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7809-9>
- Lockhart, S. R., & Guarner, J. (2019). Emerging and reemerging fungal infections. In *Seminars in Diagnostic Pathology* (Vol. 36, Issue 3, pp. 177–181). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.010>
- Lonhienne, T., Garcia, M. D., Pierens, G., Mobli, M., Nouwens, A., & Guddat, L. W. (2018). Structural insights into the mechanism of inhibition of AHAS by herbicides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(9), E1945–E1954. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714392115>
- Lonhienne, T., Low, Y. S., Garcia, M. D., Croll, T., Gao, Y., Wang, Q., Brillault, L., Williams, C. M., Fraser, J. A., McGearry, R. P., West, N. P., Landsberg, M. J., Rao, Z., Schenk, G., & Guddat, L. W. (2020). Structures of fungal and plant

- acetohydroxyacid synthases. *Nature*, 586(7828), 317–321. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2514-3>
- Martin, Y. C. (2005). A bioavailability score. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(9), 3164–3170. <https://doi.org/10.1021/jm0492002>
- Maskarinec, S. A., Johnson, M. D., & Perfect, J. R. (2016). Genetic Susceptibility to Fungal Infections: What is in the Genes? In *Current Clinical Microbiology Reports* (Vol. 3, Issue 2, pp. 81–91). Springer. <https://doi.org/10.1007/s40588-016-0037-3>
- McCourt, J. A., & Duggleby, R. G. (2006). Acetohydroxyacid synthase and its role in the biosynthetic pathway for branched-chain amino acids. *Amino Acids*, 31(2), 173–210. <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0297-3>
- Mccourt, J. A., Siew Pang, S., King-Scott, J., Guddat, L. W., & Duggleby, R. G. (2006). *Herbicide-binding sites revealed in the structure of plant acetohydroxyacid synthase*. www.pdg.org
- McCourt, Jennifer A., Pang, S. S., Guddat, L. W., & Duggleby, R. G. (2005). Elucidating the specificity of binding of sulfonylurea herbicides to acetohydroxyacid synthase. *Biochemistry*, 44(7), 2330–2338. <https://doi.org/10.1021/bi047980a>
- McCourt, Jennifer A., Pang, S. S., King-Scott, J., Guddat, L. W., & Duggleby, R. G. (2006). Herbicide-binding sites revealed in the structure of plant acetohydroxyacid synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(3), 569–573. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508701103>
- McFadden, H. G., Huppatz, J. L., & Kennard, C. H. L. (1993). Vinylogous sulfonylureas: A new class of acetohydroxyacid synthase inhibitors incorporating a large bridging moiety. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, 48(3–4), 356–363. <https://doi.org/10.1515/znc-1993-3-439>
- Odds, F. C., Brown, A. J. P., & Gow, N. A. R. (2003). Antifungal agents: Mechanisms of action. In *Trends in Microbiology* (Vol. 11, Issue 6, pp. 272–279). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(03)00117-3)

- Pang, S. S., Guddat, L. W., & Duggleby, R. G. (2004). Crystallization of Arabidopsis thaliana acetohydroxyacid synthase in complex with the sulfonylurea herbicide chlorimuron ethyl. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 60(1), 153–155. <https://doi.org/10.1107/S0907444903025423>
- Pang, Siew Siew, Duggleby, R. G., & Guddat, L. W. (2002). Crystal structure of yeast acetohydroxyacid synthase: A target for herbicidal inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, 317(2), 249–262. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.5419>
- Pang, Siew Siew, Guddat, L. W., & Duggleby, R. G. (2003). Molecular basis of sulfonylurea herbicide inhibition of acetohydroxyacid synthase. *Journal of Biological Chemistry*, 278(9), 7639–7644. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211648200>
- Patil, V., Kale, M., Raichurkar, A., Bhaskar, B., Prahlad, D., Balganes, M., Nandan, S., & Shahul Hameed, P. (2014). Design and synthesis of triazolopyrimidine acylsulfonamides as novel anti-mycobacterial leads acting through inhibition of acetohydroxyacid synthase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24(9), 2222–2225. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.02.054>
- Petkowski, J. J., Chruszcz, M., Zimmerman, M. D., Zheng, H., Skarina, T., Onopriyenko, O., Cymborowski, M. T., Koclega, K. D., Savchenko, A., Edwards, A., & Minor, W. (2007). Crystal structures of TM0549 and NE1324—two orthologs of E. coli AHAS isozyme III small regulatory subunit. *Protein Science*, 16(7), 1360–1367. <https://doi.org/10.1110/ps.072793807>
- Pianalto, K. M., & Alspaugh, J. A. (2016). New horizons in antifungal therapy. In *Journal of Fungi* (Vol. 2, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof2040026>
- Ronald, D., & Pang, S. S. (2000). Acetohydroxyacid synthase. *Biochemistry and Molecular Biology*, 33(1), 1–36.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Siew, S., & Duggleby, R. G. (1999). *Expression, Purification, Characterization, and Reconstitution of the Large and Small Subunits of Yeast Acetohydroxyacid*

Synthase †. <https://doi.org/10.1021/bi983013m>

- Sun, H., Veith, H., Xia, M., Austin, C. P., & Huang, R. (2011). Predictive models for cytochrome P450 isozymes based on quantitative high throughput screening data. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(10), 2474–2481. <https://doi.org/10.1021/ci200311w>
- Turner, S. A., & Butler, G. (2014). The *Candida* pathogenic species complex. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(9). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019778>
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- Veletanga, J. (2017, March 9). Estiman que el 3% de la población ecuatoriana podría tener enfermedades micóticas. *Ediciónmedica*. <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/estiman-que-el-3-de-la-poblaci-n-podr-a-tener-enfermedades-mic-ticas-89771>
- Vicente, F., Basilio, A., Platas, G., Collado, J., Bills, G. F., González Del Val, A., Martín, J., Tormo, J. R., Harris, G. H., Zink, D. L., Justice, M., Nielsen Kahn, J., & Peláez, F. (2009). Distribution of the antifungal agents sordarins across filamentous fungi. *Mycological Research*, 113(6–7), 754–770. <https://doi.org/10.1016/j.mycres.2009.02.011>
- Vila, T., Sultan, A. S., Montelongo-Jauregui, D., & Jabra-Rizk, M. A. (2020). Oral candidiasis: A disease of opportunity. In *Journal of Fungi* (Vol. 6, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof6010015>
- Wang, J. G., Lee, P. K. M., Dong, Y. H., Pang, S. S., Duggleby, R. G., Li, Z. M., & Guddat, L. W. (2009). Crystal structures of two novel sulfonylurea herbicides in complex with *Arabidopsis thaliana* acetohydroxyacid synthase. *FEBS Journal*, 276(5), 1282–1290. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06863.x>
- Zohar, Y., Einav, M., Chipman, D. M., & Barak, Z. (2003). Acetohydroxyacid synthase from *Mycobacterium avium* and its inhibition by sulfonylureas and

imidazolinones. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*,
1649(1), 97–105. [https://doi.org/10.1016/S1570-9639\(03\)00160-2](https://doi.org/10.1016/S1570-9639(03)00160-2)

ANEXOS

Anexo I. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAG1 librería KinaFrag.

NO	ΔH (PB)	ΔH (GB)	T* ΔS	ΔG (PB)	ΔG (GB)	$\Delta \Delta G$ (PB)	$\Delta \Delta G$ (GB)	smile
FRAG1	-18.720	-20.320	10.228	-8.492	-10.092	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N
ligand102	-30.570	-32.140	8.220	-22.350	-23.920	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCOC(=O)c1cccc1
ligand97	-32.670	-36.210	10.904	-21.766	-25.306	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C(=O)OC
ligand20	-31.380	-32.650	10.568	-20.812	-22.082	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1[nH]c2cncnc2n1
ligand163	-31.640	-36.690	10.902	-20.738	-25.788	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NN1C(=O)C2=C(CCCC2)C1=O
ligand19	-31.020	-33.390	10.930	-20.090	-22.460	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nn1c2cncnc2nc1
ligand101	-31.610	-35.940	11.899	-19.711	-24.041	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)C(=O)OC
ligand186	-31.130	-33.960	11.483	-19.647	-22.477	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)N(=O)=O
ligand18	-30.390	-32.110	11.293	-19.097	-20.817	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ncc2c(n1)nc[nH]2
ligand134	-31.860	-37.920	13.007	-18.853	-24.913	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(=O)oc2cccc2c1O
ligand141	-29.210	-33.150	10.369	-18.841	-22.781	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ncnc1)C
ligand158	-32.950	-33.130	14.207	-18.743	-18.923	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CC2=C(CC1)C(=O)NC2=O
ligand185	-31.470	-36.300	12.801	-18.669	-23.499	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)N(=O)=O
ligand60	-28.880	-30.510	10.358	-18.522	-20.152	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ncccn1
ligand131	-28.690	-33.970	10.232	-18.458	-23.738	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc2c(c1)c(cc(=O)c2)O
ligand155	-32.140	-37.060	14.167	-17.973	-22.893	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand197	-27.370	-28.880	9.627	-17.743	-19.253	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c[nH]cn1
ligand190	-32.860	-35.160	15.213	-17.647	-19.947	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1nc(cc(n1)C)C
ligand100	-31.940	-34.590	14.392	-17.548	-20.198	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C(=O)OC
ligand159	-28.360	-29.690	10.897	-17.463	-18.793	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCC2=C(C1)C(=O)NC2=O
ligand11	-27.970	-30.070	10.520	-17.450	-19.550	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand127	-27.510	-28.710	10.126	-17.384	-18.584	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1[nH]nnc1
ligand65	-31.190	-35.350	13.926	-17.264	-21.424	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cc(cc1)C)C
ligand7	-27.750	-29.810	10.534	-17.216	-19.276	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand63	-27.640	-28.930	10.485	-17.155	-18.445	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccn1
ligand188	-31.530	-34.260	14.378	-17.152	-19.882	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cccc1)N(=O)=O
ligand128	-28.160	-29.580	11.048	-17.112	-18.532	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1nc[nH]n1
ligand124	-26.380	-28.580	9.285	-17.095	-19.295	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(cc(c1)F)F
ligand108	-28.540	-33.570	11.499	-17.041	-22.071	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C
ligand55	-28.470	-30.010	11.655	-16.815	-18.355	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1nccn1
ligand66	-30.920	-35.200	14.179	-16.741	-21.021	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(cc(c1)C)C
ligand129	-29.670	-36.240	12.954	-16.716	-23.286	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc2c1oc(=O)cc2O
ligand172	-28.360	-29.760	11.687	-16.673	-18.073	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCOP(O)OC

ligand203	-29.790	-33.320	13.182	-16.608	-20.138	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ncnc(n1)C
ligand54	-28.240	-29.830	11.637	-16.603	-18.193	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ncncn1
ligand109	-29.900	-31.970	13.331	-16.569	-18.639	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)C
ligand6	-27.990	-30.150	11.484	-16.506	-18.666	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccccc1
ligand35	-28.280	-31.440	11.822	-16.458	-19.618	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/OC(=O) [C@@H]2CC2(C)C)/N=C(OC)C1
ligand135	-30.530	-39.570	14.082	-16.448	-25.488	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/Oc2c3ccccc3oc(=O)c2)/N=C(OC)C1
ligand99	-35.590	-40.210	19.163	-16.427	-21.047	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cccc1)C(=O)OC
ligand130	-28.750	-34.550	12.348	-16.402	-22.202	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc2c(cc1)c(cc(=O)o2)O
ligand61	-27.730	-29.720	11.443	-16.287	-18.277	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ncnccl
ligand187	-31.560	-34.540	15.293	-16.267	-19.247	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccccc1N(=O)=O
ligand98	-29.710	-35.370	13.496	-16.214	-21.874	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccccc1C(=O)OC
ligand112	-26.410	-28.180	10.213	-16.197	-17.967	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cocc1
ligand198	-27.890	-29.200	11.694	-16.196	-17.506	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1[nH]ccn1
ligand157	-27.680	-32.380	11.592	-16.088	-20.788	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1CC2=C(CC1)C(=O)NC2=O
ligand89	-27.400	-28.630	11.359	-16.041	-17.271	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)F
ligand90	-27.440	-29.370	11.490	-15.950	-17.880	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)F
ligand176	-28.790	-30.450	12.915	-15.875	-17.535	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cnccc1
ligand156	-34.500	-35.530	18.653	-15.847	-16.877	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand189	-28.270	-32.690	12.482	-15.788	-20.208	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)N(=O)=O
ligand192	-26.280	-27.370	10.500	-15.780	-16.870	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCc1ncnc(c1)C
ligand178	-28.700	-30.420	12.933	-15.767	-17.487	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cnccc1
ligand161	-27.820	-29.780	12.065	-15.755	-17.715	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand53	-28.000	-31.010	12.287	-15.713	-18.723	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ncncn1
ligand68	-29.710	-35.180	14.020	-15.690	-21.160	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cccc1)C
ligand10	-27.010	-31.610	11.321	-15.689	-20.289	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccccc1
ligand115	-26.890	-28.300	11.211	-15.679	-17.089	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccoc1
ligand8	-26.930	-31.650	11.291	-15.639	-20.359	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccccc1
ligand144	-27.830	-31.500	12.345	-15.485	-19.155	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCc1ncnccl
ligand162	-34.220	-35.420	18.759	-15.461	-16.661	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand9	-27.940	-30.080	12.479	-15.461	-17.601	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccccc1
ligand123	-26.900	-28.170	11.471	-15.429	-16.699	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cc(cc1)F)F
ligand107	-28.060	-34.400	12.657	-15.403	-21.743	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cccc1)C
ligand23	-24.360	-26.640	8.988	-15.372	-17.652	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=C)C
ligand177	-27.230	-28.840	11.883	-15.347	-16.957	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cnccc1
ligand88	-27.060	-30.520	11.766	-15.294	-18.754	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)F
ligand142	-27.810	-30.880	12.653	-15.157	-18.227	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ncn1)C
ligand49	-28.780	-30.620	13.626	-15.154	-16.994	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1C[C@@H](CC1=O)C
ligand67	-30.670	-34.500	15.604	-15.066	-18.896	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)C
ligand111	-25.910	-31.960	10.850	-15.060	-21.110	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCc1ccccc1

ligand169	-28.050	-30.750	13.019	-15.031	-17.731	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC1CCCC1
ligand174	-27.830	-29.980	12.847	-14.983	-17.133	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand51	-22.890	-24.350	8.168	-14.722	-16.182	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC=C
ligand160	-26.690	-32.580	11.989	-14.701	-20.591	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCC2=C(C1)C(=O)NC2=O
ligand106	-29.040	-33.560	14.348	-14.692	-19.212	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ccc1)C
ligand94	-27.620	-30.700	12.968	-14.652	-17.732	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCCC(=O)OC
ligand184	-24.850	-26.510	10.218	-14.632	-16.292	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N/C=C/C=C
ligand199	-27.890	-31.500	13.308	-14.582	-18.192	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C+]1=N[C@H](C(=O)N1)C
ligand126	-26.250	-28.580	11.815	-14.435	-16.765	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nn1cncn1
ligand132	-29.520	-36.580	15.096	-14.424	-21.484	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc2c1c(cc(=O)o2)O
ligand62	-27.070	-30.000	12.749	-14.321	-17.251	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1cncn1
ligand204	-29.980	-34.070	15.666	-14.314	-18.404	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1ncnc(n1)C
ligand195	-26.140	-28.660	11.958	-14.182	-16.702	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nn1cnc1
ligand64	-27.010	-29.260	12.843	-14.167	-16.417	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCc1cccc(c1)C
ligand33	-24.100	-25.520	9.941	-14.159	-15.579	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(F)(F)F
ligand200	-28.170	-32.720	14.139	-14.031	-18.581	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NN1C=N[C@H](C1=O)C
ligand21	-24.610	-25.940	10.656	-13.954	-15.284	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N/C=C/C
ligand143	-29.360	-33.870	15.508	-13.852	-18.362	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1nc(ccn1)C
ligand44	-25.420	-28.940	11.577	-13.843	-17.363	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCC(=C)C
ligand41	-23.480	-24.350	9.672	-13.808	-14.678	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NN=C
ligand36	-27.670	-29.740	13.907	-13.763	-15.833	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](C(=O)[O-])C1(C)C
ligand182	-26.050	-28.490	12.505	-13.545	-15.985	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=C)C=C
ligand121	-29.090	-34.300	15.566	-13.524	-18.734	0.000	0.000	ClC1=N/[C+] (=N/OC(=O)c2cccc2)/N=C(OC)C1
ligand85	-26.960	-30.200	13.470	-13.490	-16.730	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N/C=C/C(=O)OC
ligand110	-27.840	-32.480	14.371	-13.469	-18.109	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C
ligand114	-26.760	-28.590	13.348	-13.412	-15.242	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1occc1
ligand181	-25.950	-28.420	12.574	-13.376	-15.846	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=C)C=C
ligand93	-29.960	-34.160	16.908	-13.052	-17.252	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C@H](C)C(=O)OC
ligand201	-28.310	-30.950	15.315	-12.995	-15.635	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C@@]1(C(=O)NC=N1)C
ligand91	-26.250	-32.100	13.324	-12.926	-18.776	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1F
ligand22	-24.040	-26.830	11.183	-12.857	-15.647	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)/N=C/CC
ligand48	-28.280	-31.440	15.449	-12.831	-15.991	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[C@@H](CC1=O)C
ligand87	-26.790	-29.920	14.025	-12.765	-15.895	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1F
ligand74	-22.800	-24.100	10.062	-12.738	-14.038	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(F)F
ligand95	-25.300	-29.180	12.664	-12.636	-16.516	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCO(=O)CC
ligand168	-27.880	-32.110	15.349	-12.531	-16.761	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC1CCCC1
ligand191	-27.710	-34.650	15.180	-12.530	-19.470	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ncnc1)C
ligand28	-22.880	-25.100	10.383	-12.497	-14.717	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCC
ligand180	-25.850	-28.160	13.405	-12.445	-14.755	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N/C=C\C=C

ligand122	-25.560	-31.620	13.196	-12.364	-18.424	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cccc1F)F
ligand73	-22.240	-24.960	9.933	-12.307	-15.027	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCS
ligand40	-22.640	-23.920	10.380	-12.260	-13.540	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC=N
ligand82	-28.130	-30.550	15.941	-12.189	-14.609	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=C)C(=O)OC
ligand83	-28.130	-30.550	15.941	-12.189	-14.609	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=C)C(=O)OC
ligand205	-30.260	-33.170	18.078	-12.182	-15.092	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCc1ncncn1
ligand45	-30.630	-33.290	18.580	-12.050	-14.710	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](CC(=O)C1)C
ligand196	-25.420	-29.510	13.454	-11.966	-16.056	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1[nH]cnc1
ligand4	-25.250	-27.670	13.442	-11.808	-14.228	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCCC
ligand125	-24.430	-31.570	12.655	-11.775	-18.915	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1F)F
ligand86	-24.990	-28.040	13.465	-11.525	-14.575	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCOC(=O)C=C
ligand5	-25.390	-26.780	13.906	-11.484	-12.874	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCCC
ligand26	-23.670	-25.350	12.231	-11.439	-13.119	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCS
ligand58	-24.650	-27.910	13.217	-11.433	-14.693	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCC(C)C
ligand46	-28.590	-32.190	17.179	-11.411	-15.011	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](CC(=O)C1)C
ligand27	-22.380	-25.340	10.977	-11.403	-14.363	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCC
ligand194	-21.520	-22.930	10.291	-11.229	-12.639	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCF
ligand57	-23.940	-28.310	12.782	-11.158	-15.528	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(C)(C)C
ligand50	-25.150	-30.540	14.001	-11.149	-16.539	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC[C@H]1CCC(=O)C1
ligand165	-29.550	-32.840	18.489	-11.061	-14.351	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC1CCCCC1
ligand3	-24.430	-27.220	13.405	-11.025	-13.815	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(C)C
ligand167	-29.470	-32.750	18.481	-10.989	-14.269	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC1CCCCC1
ligand179	-24.170	-28.130	13.224	-10.946	-14.906	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N/C=C/C=C
ligand52	-22.210	-24.240	11.347	-10.863	-12.893	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC=C
ligand92	-28.230	-31.030	17.409	-10.821	-13.621	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N[C@H](C)C(=O)OC
ligand173	-28.020	-32.170	17.321	-10.699	-14.849	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCOP(O)OC
ligand211	-26.130	-30.840	15.593	-10.537	-15.247	0.000	0.000	Clc1=N/[C+] (=N/OC(=O)[C@H]2CC2(C)C)/N=C(OC)C1
ligand47	-27.960	-32.350	17.461	-10.499	-14.889	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC1=C(CCC1=O)C
ligand166	-28.940	-32.650	18.469	-10.471	-14.181	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC1CCCCC1
ligand118	-21.360	-24.120	10.988	-10.372	-13.132	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand164	-29.270	-32.680	19.436	-9.834	-13.244	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC1CCCCC1
ligand43	-24.270	-29.690	14.630	-9.640	-15.060	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCC(=C)C
ligand183	-23.650	-28.310	14.149	-9.501	-14.161	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N/C=C\C=C
ligand56	-25.620	-30.470	16.505	-9.115	-13.965	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCC(C)C
ligand84	-25.710	-29.450	16.603	-9.107	-12.847	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)N/C=C\C(=O)OC
ligand59	-24.740	-28.120	15.776	-8.964	-12.344	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCC(C)C
ligand39	-22.200	-25.740	14.068	-8.132	-11.672	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC[C@]1(C[C@H]1C(=O)[O-])C
ligand24	-22.970	-26.790	14.886	-8.084	-11.904	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NCC=C
ligand42	-25.190	-29.580	17.236	-7.954	-12.344	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC=C(C)C

ligand71	-22.970	-25.740	15.052	-7.918	-10.688	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CC1
ligand72	-22.820	-25.800	14.933	-7.887	-10.867	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CC1
ligand113	-24.520	-28.310	16.779	-7.741	-11.531	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand119	-18.670	-24.050	11.328	-7.342	-12.722	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)C(=O)[O-]
ligand202	-26.640	-32.380	19.824	-6.816	-12.556	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC[C@H]1C(=O)NC=N1
ligand70	-22.790	-25.630	16.003	-6.787	-9.627	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CC1
ligand38	-21.850	-24.910	15.218	-6.632	-9.692	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@]1(C(=O)[O-])CC1(C)C
ligand213	-24.670	-29.080	18.119	-6.551	-10.961	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1[C@@H](C1(C)C)C(=O)[O-]
ligand117	-18.620	-25.210	12.347	-6.273	-12.863	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ccc1)C(=O)[O-]
ligand120	-19.110	-21.380	13.102	-6.008	-8.278	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand116	-19.700	-24.470	15.525	-4.175	-8.945	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ccc1)C(=O)[O-]
ligand37	-14.540	-16.550	13.727	-0.813	-2.823	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1[C@@H](C(=O)[O-])C1(C)C
ligand34	-11.740	-20.910	12.664	0.924	-8.246	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC[C@H]1(C[C@H]1C(=O)[O-])C
ligand212	-14.510	-19.400	16.103	1.593	-3.297	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](C1(C)C)C(=O)[O-]
ligand214	-12.160	-22.200	15.155	2.995	-7.045	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@]1(CC1(C)C)C(=O)[O-]

Anexo 2. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAG1 librería PADFrag

NO	ΔH (PB)	ΔH (GB)	T* ΔS	ΔG (PB)	ΔG (GB)	$\Delta \Delta G$ (PB)	$\Delta \Delta G$ (GB)	smile
ligand1	-18.720	-20.320	10.228	-8.492	-10.092	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N
ligand273	-36.640	-40.620	15.955	-20.685	-24.665	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@H](CCc2c1ccc(c2)F)OC=O
ligand192	-29.790	-31.790	9.118	-20.672	-22.672	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc2c(c1)[nH]cc2
ligand191	-30.750	-34.970	10.465	-20.285	-24.505	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c2c(ccc1)cc[nH]2
ligand180	-32.990	-35.700	12.715	-20.275	-22.985	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1Nc2c(cccc2)C1
ligand248	-31.020	-35.250	10.756	-20.264	-24.494	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c2c([nH]cn2)ccc1
ligand187	-30.310	-34.590	10.453	-19.857	-24.137	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc2c1cc[nH]2
ligand94	-27.900	-29.320	8.150	-19.750	-21.170	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCCOC=O
ligand162	-32.660	-37.900	13.022	-19.638	-24.878	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(=O)oc2c(c1O)cccc2
ligand287	-32.090	-36.110	12.601	-19.489	-23.509	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](C[C@@H](OC1)C)O
ligand79	-30.790	-33.680	11.453	-19.337	-22.227	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)N(=O)=O
ligand186	-31.580	-32.870	12.508	-19.072	-20.362	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc2c1cc[nH]2
ligand271	-34.450	-38.900	15.389	-19.061	-23.511	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c2CC[C@@H](Cc2ccc1F)OC=O
ligand163	-31.730	-36.810	12.779	-18.951	-24.031	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c2c(oc(=O)cc2O)ccc1
ligand272	-35.870	-41.000	17.029	-18.841	-23.971	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)O[C@@H]1Cc2c(CC1)cc(cc2)F
ligand250	-30.100	-35.000	11.346	-18.754	-23.654	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc2c([nH]cn2)c1
ligand80	-31.510	-36.200	12.830	-18.680	-23.370	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)N(=O)=O

ligand246	-31.380	-33.450	12.851	-18.529	-20.599	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1[nH]c2c(n1)cccc2
ligand280	-36.020	-39.670	17.770	-18.250	-21.900	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c2C[C@H](CCc2cc(c1)F)OC=O
ligand278	-34.760	-37.860	16.571	-18.189	-21.289	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[C@@H](Cc2c1cc(cc2)F)OC=O
ligand214	-28.380	-30.110	10.238	-18.142	-19.872	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/OCc2cccc2)/N=C(OC)C1
ligand208	-30.600	-35.630	12.485	-18.115	-23.145	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)CO
ligand275	-35.250	-40.100	17.163	-18.087	-22.937	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@]1l(Cc2c(Cc1)cc(cc2)F)OC=O
ligand230	-30.850	-36.870	12.860	-17.990	-24.010	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(C)cc(cc1)C
ligand185	-32.010	-35.780	14.072	-17.938	-21.708	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc2c(cc1)[nH]cc2
ligand105	-29.950	-31.730	12.055	-17.895	-19.675	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ccc1)N
ligand107	-27.810	-29.730	10.095	-17.715	-19.635	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)/N=N\c1cccc1
ligand4	-28.170	-30.250	10.490	-17.680	-19.760	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand181	-28.730	-33.660	11.063	-17.667	-22.597	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1Nc2c(ccc2)C1
ligand290	-32.800	-38.450	15.291	-17.509	-23.159	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@]1l(C[C@H](CO1)O)C
ligand167	-30.040	-34.990	12.546	-17.494	-22.444	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/Oc2cc(=O)oc3c2cccc3)/N=C(OC)C1
ligand36	-29.040	-33.610	11.571	-17.469	-22.039	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(C)c1
ligand6	-27.950	-30.110	10.529	-17.421	-19.581	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand2	-27.960	-30.070	10.550	-17.410	-19.520	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand7	-27.880	-30.000	10.531	-17.349	-19.469	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand145	-28.690	-30.340	11.363	-17.327	-18.977	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ncccc1
ligand23	-27.710	-29.370	10.432	-17.278	-18.938	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1sccc1
ligand144	-27.700	-28.980	10.453	-17.247	-18.527	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccncc1
ligand190	-30.920	-35.820	13.736	-17.184	-22.084	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c2c(ccc1)cc[nH]2
ligand228	-29.880	-35.760	12.765	-17.115	-22.995	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cc(C)cc1)C
ligand110	-27.480	-30.130	10.399	-17.081	-19.731	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(C)onc1
ligand229	-31.110	-35.550	14.041	-17.069	-21.509	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(cc(C)c1)C
ligand226	-30.790	-36.090	13.772	-17.018	-22.318	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C
ligand281	-31.020	-34.560	14.055	-16.965	-20.505	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc2C[C@H](CCc2cc1F)OC=O
ligand24	-28.040	-29.650	11.142	-16.898	-18.508	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cscc1
ligand103	-27.840	-32.060	10.968	-16.872	-21.092	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)N
ligand177	-28.480	-31.110	11.714	-16.766	-19.396	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/Oc2cc(ccc2)O)/N=C(OC)C1
ligand60	-27.790	-29.320	11.056	-16.734	-18.264	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1[nH]nen1
ligand22	-27.930	-29.530	11.316	-16.614	-18.214	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1sccc1
ligand114	-27.930	-29.990	11.348	-16.582	-18.642	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1F
ligand210	-27.330	-32.340	10.817	-16.513	-21.523	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ccc1)CO
ligand233	-28.140	-29.330	11.695	-16.445	-17.635	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1[nH]ccn1
ligand193	-28.260	-30.860	11.841	-16.419	-19.019	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(c(cc1)O)O
ligand207	-29.110	-31.960	12.714	-16.396	-19.246	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)CO
ligand82	-31.610	-34.470	15.265	-16.345	-19.205	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1N(=O)=O
ligand13	-32.280	-36.710	15.968	-16.312	-20.742	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/OC(=O)c2cccc2)/N=C(OC)C1

ligand59	-27.620	-29.240	11.332	-16.288	-17.908	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1n[nH]cn1
ligand264	-27.110	-29.400	10.836	-16.274	-18.564	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nn1cnnn1
ligand285	-31.600	-35.490	15.345	-16.255	-20.145	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1[C@H](OCC1)C)O
ligand182	-30.750	-34.480	14.504	-16.246	-19.976	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1c2cccc2N=C1
ligand289	-27.480	-30.760	11.266	-16.214	-19.494	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[C@H](C[C@H](O1)C)O
ligand19	-27.530	-31.990	11.369	-16.161	-20.621	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ccc1)O
ligand147	-27.810	-29.090	11.707	-16.103	-17.383	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1[nH]ccn1
ligand83	-31.340	-34.150	15.239	-16.101	-18.911	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1N(=O)=O
ligand198	-28.200	-31.650	12.147	-16.053	-19.503	0.000	0.000	C1C1=N/[C+](=N/Oc2c(cccc2)O)/N=C(OC)C1
ligand257	-27.760	-30.700	11.734	-16.026	-18.966	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1CCCC1
ligand183	-29.310	-32.810	13.288	-16.022	-19.522	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1c2cccc2N=C1
ligand17	-27.880	-31.550	11.863	-16.017	-19.687	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)O
ligand53	-28.890	-30.560	12.897	-15.993	-17.663	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccn1
ligand288	-30.680	-34.910	14.691	-15.989	-20.219	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[C@H](C[C@H](O1)C)O
ligand35	-29.570	-31.820	13.582	-15.988	-18.238	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(C)cc1
ligand148	-25.850	-28.590	9.905	-15.945	-18.685	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nn1cnc1
ligand116	-27.210	-29.510	11.377	-15.833	-18.133	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)F
ligand249	-29.910	-35.120	14.160	-15.750	-20.960	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc2c([nH]cn2)cc1
ligand25	-27.860	-29.430	12.150	-15.710	-17.280	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cscc1
ligand26	-28.300	-31.050	12.682	-15.618	-18.368	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1CCCC1
ligand37	-28.170	-34.250	12.594	-15.576	-21.656	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(C)cccc1
ligand81	-28.040	-32.460	12.484	-15.556	-19.976	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)N(=O)=O
ligand165	-29.090	-34.350	13.550	-15.540	-20.800	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc2c(oc(=O)cc2O)c1
ligand54	-27.240	-31.320	11.740	-15.500	-19.580	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccncc1
ligand235	-26.420	-29.930	10.980	-15.440	-18.950	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nn1cn[nH]c1=O
ligand27	-28.060	-30.990	12.634	-15.426	-18.356	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1CCCC1
ligand263	-27.980	-29.760	12.608	-15.372	-17.152	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1[n-]nnn1
ligand15	-23.750	-25.170	8.389	-15.361	-16.781	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC
ligand195	-26.670	-31.610	11.339	-15.331	-20.271	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(c(ccc1)O)O
ligand33	-28.020	-33.730	12.789	-15.231	-20.941	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(C)cccc1
ligand5	-27.220	-32.000	12.056	-15.164	-19.944	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand55	-28.010	-30.480	12.905	-15.105	-17.575	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccn1
ligand29	-26.680	-32.650	11.731	-14.949	-20.919	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1CCCC1
ligand56	-26.760	-31.270	11.817	-14.943	-19.453	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccccn1
ligand3	-27.040	-31.960	12.140	-14.900	-19.820	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1
ligand174	-25.260	-32.500	10.496	-14.764	-22.004	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cccc1O)O
ligand227	-29.570	-35.210	14.826	-14.744	-20.384	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(C)cccc1C
ligand279	-30.190	-35.950	15.531	-14.659	-20.419	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[C@H](Cc2c1cc(cc2)F)OC=O
ligand209	-29.850	-34.300	15.209	-14.641	-19.091	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1CO

ligand102	-27.610	-31.710	12.996	-14.614	-18.714	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)N
ligand113	-27.160	-29.390	12.572	-14.588	-16.818	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)F
ligand92	-26.520	-29.650	11.956	-14.564	-17.694	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC=C(C)C
ligand58	-26.030	-28.600	11.520	-14.510	-17.080	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nn1ncnc1
ligand146	-27.050	-30.790	12.589	-14.461	-18.201	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccncn1
ligand282	-29.050	-33.810	14.627	-14.423	-19.183	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC[C@H]1C[C@H](CCO1)O
ligand166	-29.270	-35.920	14.875	-14.395	-21.045	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c2oc(=O)cc(c2ccc1)O
ligand32	-26.290	-27.840	11.968	-14.322	-15.872	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCc1cccc1
ligand173	-28.780	-30.340	14.483	-14.297	-15.857	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1O)O
ligand232	-26.520	-28.390	12.334	-14.186	-16.056	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nn1ccnc1
ligand251	-31.290	-35.200	17.112	-14.178	-18.088	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c2[nH]cnc2ccc1
ligand247	-28.930	-35.720	14.780	-14.150	-20.940	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nn1cnc2c1cccc2
ligand104	-27.250	-33.090	13.114	-14.136	-19.976	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1N
ligand194	-26.500	-32.880	12.405	-14.095	-20.475	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1O)O
ligand34	-28.590	-32.520	14.521	-14.069	-17.999	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(C)ccc1
ligand96	-27.260	-30.640	13.194	-14.066	-17.446	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H](C)OC=O
ligand111	-23.930	-25.400	9.915	-14.015	-15.485	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(F)(F)F
ligand30	-27.170	-31.780	13.255	-13.915	-18.525	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1CCCC1
ligand258	-25.780	-30.570	11.893	-13.887	-18.677	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1CCCC1
ligand225	-26.730	-28.710	12.891	-13.839	-15.819	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCc1cc(C)ccc1
ligand106	-28.930	-32.720	15.150	-13.780	-15.570	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)N
ligand268	-26.790	-29.210	13.022	-13.768	-16.188	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC(C)(O)C
ligand39	-23.370	-24.230	9.645	-13.725	-14.585	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NN=C
ligand150	-26.690	-30.320	13.270	-13.420	-17.050	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1NC=NC1
ligand197	-28.300	-34.770	14.907	-13.393	-19.863	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/Oc2cccc2O)/N=C(OC)C1
ligand115	-27.360	-31.950	13.976	-13.384	-17.974	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(ccc1)F
ligand143	-27.100	-30.130	13.726	-13.374	-16.404	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cnnc1
ligand206	-27.520	-31.270	14.164	-13.356	-17.106	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1COCC1
ligand140	-25.280	-24.670	11.973	-13.307	-12.697	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(c(c1)O)C(=O)[O-]
ligand99	-25.950	-27.570	12.656	-13.294	-14.914	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC(C)C
ligand21	-28.690	-33.550	15.478	-13.212	-18.072	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/Oc2cccc2)/N=C(OC)C1
ligand112	-27.070	-31.760	13.885	-13.185	-17.875	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)F
ligand28	-27.800	-32.100	14.695	-13.105	-17.405	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1CCCC1
ligand260	-24.310	-26.920	11.206	-13.104	-15.714	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)/N=C/CC
ligand84	-26.420	-28.170	13.364	-13.056	-14.806	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1occc1
ligand172	-27.500	-31.910	14.511	-12.989	-17.399	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(cc(c1)O)O
ligand212	-27.280	-33.560	14.307	-12.973	-19.253	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H](c1cccc1)O
ligand274	-27.970	-35.530	15.042	-12.928	-20.488	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1[C@H](CCc2c1ccc(c2)F)OC=O
ligand252	-22.880	-25.120	10.052	-12.828	-15.068	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCS

ligand211	-28.200	-32.250	15.396	-12.804	-16.854	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1)CO
ligand16	-27.680	-32.550	15.112	-12.568	-17.438	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)O
ligand277	-26.440	-30.630	13.910	-12.530	-16.720	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](Cc2c(C1)cc(cc2)F)OC=O
ligand175	-27.620	-32.990	15.127	-12.493	-17.863	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1O)O
ligand93	-25.780	-28.390	13.326	-12.454	-15.064	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC(=C)C
ligand14	-23.010	-24.920	10.700	-12.310	-14.220	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC
ligand98	-25.840	-29.020	13.685	-12.155	-15.335	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC(C)C
ligand57	-26.720	-31.510	14.600	-12.120	-16.910	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccccn1
ligand40	-24.570	-27.470	12.453	-12.117	-15.017	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCCC
ligand151	-24.910	-28.460	12.867	-12.043	-15.593	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1C=NC=N1
ligand286	-27.850	-35.700	15.930	-11.920	-19.770	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](C[C@@H](OC1)C)O
ligand95	-25.520	-29.310	13.612	-11.908	-15.698	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H](C)OC=O
ligand88	-22.930	-25.070	11.073	-11.857	-13.997	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)/N=C/C
ligand255	-27.390	-30.520	15.597	-11.793	-14.923	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CCCC1
ligand254	-27.350	-30.550	15.610	-11.740	-14.940	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CCCC1
ligand178	-27.130	-32.200	15.424	-11.706	-16.776	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc2c(c1)[nH]cc2
ligand18	-25.960	-32.590	14.256	-11.704	-18.334	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc1O
ligand11	-22.500	-22.620	10.805	-11.695	-11.815	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cc1)C(=O)[O-]
ligand142	-31.050	-36.090	19.451	-11.599	-16.639	0.000	0.000	C1C1=N/[C+](=N/OC(=O)c2cccc2O)/N=C(OC)C1
ligand42	-25.390	-26.830	13.959	-11.431	-12.871	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCCC
ligand149	-25.190	-27.880	13.766	-11.424	-14.114	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1NC=NC1
ligand234	-25.170	-29.090	13.800	-11.370	-15.290	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c[nH]cn1
ligand196	-25.790	-30.950	14.616	-11.174	-16.334	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(c(c1)O)O
ligand108	-28.080	-31.650	16.945	-11.135	-14.705	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCc1oncc1
ligand38	-22.490	-23.670	11.415	-11.075	-12.255	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC=N
ligand152	-24.620	-28.240	13.645	-10.975	-14.595	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1C=NC=N1
ligand283	-26.340	-31.760	15.431	-10.909	-16.329	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](CCO[C@@H]1C)O
ligand31	-29.310	-32.790	18.439	-10.871	-14.351	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CCCC1
ligand203	-24.780	-28.240	13.946	-10.834	-14.294	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1COCC1
ligand202	-24.060	-30.020	13.349	-10.711	-16.671	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1OCCCC1
ligand91	-25.460	-28.910	14.754	-10.706	-14.156	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC(=C)C
ligand101	-26.450	-29.100	15.869	-10.581	-13.231	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC(C)C
ligand87	-23.570	-28.190	13.106	-10.464	-15.084	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cocc1
ligand86	-23.660	-28.120	13.245	-10.415	-14.875	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cocc1
ligand266	-25.720	-27.860	15.387	-10.333	-12.473	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC(O)(C)C
ligand284	-29.510	-33.640	19.300	-10.210	-14.340	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[C@@H](CCO[C@@H]1C)O
ligand184	-25.260	-32.340	15.114	-10.146	-17.226	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc2c(cc1)[nH]cc2
ligand89	-22.130	-23.920	12.049	-10.081	-11.871	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC=C
ligand205	-26.150	-29.710	16.164	-9.986	-13.546	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1COCC1

ligand261	-24.180	-26.750	14.198	-9.982	-12.552	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=C)C
ligand201	-26.540	-31.720	16.561	-9.979	-15.159	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1OCCCC1
ligand176	-25.710	-34.030	15.862	-9.848	-18.168	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/Oc2cccc(c2)O)/N=C(OC)C1
ligand213	-27.730	-30.550	17.996	-9.734	-12.554	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H](c1cccc1)O
ligand137	-20.510	-23.550	10.887	-9.623	-12.663	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(c(cc1)O)C(=O)[O-]
ligand200	-26.460	-30.240	17.055	-9.405	-13.185	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1OCCCC1
ligand138	-23.940	-27.920	14.665	-9.275	-13.255	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cccc(c1C(=O)[O-])O
ligand204	-23.340	-28.570	14.208	-9.132	-14.362	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1COCCC1
ligand97	-25.770	-30.180	16.961	-8.809	-13.219	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)OCC
ligand41	-23.980	-27.520	15.238	-8.742	-12.282	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(C)C
ligand199	-25.290	-30.620	16.906	-8.384	-13.714	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1OCCCC1
ligand217	-26.450	-27.640	18.303	-8.147	-9.337	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCCC[NH2+]1
ligand100	-23.880	-28.100	15.789	-8.091	-12.311	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(C)(C)C
ligand133	-21.700	-26.600	13.703	-7.997	-12.897	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/OC(=O)c2cnccc2)/N=C(OC)C1
ligand134	-22.620	-25.270	15.127	-7.493	-10.143	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CC1
ligand265	-24.090	-28.460	16.833	-7.257	-11.627	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NCC(C)(O)C
ligand139	-20.440	-23.810	13.287	-7.153	-10.523	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(c(ccc1)C(=O)[O-])O
ligand267	-26.020	-30.430	18.993	-7.027	-11.437	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/OC(C)(C)C)/N=C(OC)C1
ligand10	-18.430	-26.590	11.478	-6.952	-15.112	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand130	-18.640	-24.880	11.717	-6.923	-13.163	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ccc(cn1)C(=O)[O-]
ligand12	-18.180	-25.600	11.631	-6.549	-13.969	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand127	-25.410	-24.740	18.919	-6.491	-5.821	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCCC[N@H+]1C
ligand8	-18.780	-25.080	12.322	-6.458	-12.758	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cccc1)C(=O)[O-]
ligand136	-23.650	-25.440	17.393	-6.257	-8.047	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CC1
ligand276	-21.910	-29.570	15.754	-6.156	-13.816	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1[C@H](Cc2c(C1)cc(cc2)F)OC=O
ligand135	-23.350	-25.370	17.336	-6.014	-8.034	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC1CC1
ligand129	-17.040	-20.400	11.270	-5.770	-9.130	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cncc(c1)C(=O)[O-]
ligand9	-18.000	-25.040	12.340	-5.660	-12.700	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1c(cccc1)C(=O)[O-]
ligand156	-18.070	-15.780	12.431	-5.639	-3.349	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[NH2+]CC1
ligand125	-17.560	-14.710	12.107	-5.453	-2.603	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCC[N@H+](C)C1
ligand141	-21.780	-26.150	16.898	-4.882	-9.252	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/Oc2c(cccc2)C(=O)[O-])/N=C(OC)C1
ligand131	-21.660	-24.900	16.915	-4.745	-7.985	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1ncccc1C(=O)[O-]
ligand132	-19.320	-23.260	14.810	-4.510	-8.450	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)Nc1cnccc1C(=O)[O-]
ligand222	-23.440	-23.760	19.401	-4.039	-4.359	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCC[NH2+]C1
ligand45	-17.710	-19.740	13.787	-3.923	-5.953	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NN1CC[NH2+]CC1
ligand243	-16.020	-15.180	12.140	-3.880	-3.040	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1OCC[NH2+]C1
ligand242	-22.030	-23.220	18.763	-3.267	-4.457	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1OCC[NH2+]C1
ligand223	-22.530	-22.660	19.436	-3.094	-3.224	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCC[NH2+]C1
ligand121	-18.170	-18.950	15.338	-2.832	-3.612	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1CCC[N@H+](C)C1

ligand270	-18.940	-22.940	16.366	-2.574	-6.574	0.000	0.000	C1C1=N/[C+] (=N/OS (=O) (=O) C) /N=C (OC) C1
ligand269	-13.140	-16.750	11.941	-1.199	-4.809	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) NCS (=O) (=O) [O-]
ligand119	-15.010	-19.590	13.917	-1.093	-5.673	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1 [N@H+] (C) CCCC1
ligand238	-19.510	-23.950	19.411	-0.099	-4.539	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1COCC [NH2+] 1
ligand239	-12.360	-16.120	12.332	-0.028	-3.788	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1COCC [NH2+] 1
ligand118	-15.910	-23.170	16.188	0.278	-6.982	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1 [N@H+] (C) CCCC1
ligand124	-23.310	-20.770	23.841	0.531	3.071	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CC [N@H+] (C) CC1
ligand157	-18.440	-19.630	19.183	0.743	-0.447	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [NH2+] CC1
ligand218	-11.980	-17.410	12.826	0.846	-4.584	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCCC [NH2+] 1
ligand77	-13.860	-17.620	14.748	0.888	-2.872	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) NN1CC [NH+] (C) CC1
ligand128	-18.280	-21.080	19.305	1.025	-1.775	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCCC [N@H+] 1C
ligand169	-14.360	-14.450	15.960	1.600	1.510	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) NCC (C) (C) [NH3+]
ligand120	-17.560	-19.120	19.487	1.927	0.367	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCC [N@H+] (C) C1
ligand245	-12.980	-16.340	15.162	2.182	-1.178	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1COCC [NH2+] 1
ligand215	-12.750	-16.600	15.514	2.764	-1.086	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCCC [NH2+] 1
ligand123	-13.350	-18.490	16.142	2.792	-2.348	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CC [N@H+] (C) CC1
ligand159	-13.090	-15.940	16.283	3.193	0.343	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CC [NH2+] C1
ligand154	-15.190	-21.100	18.401	3.211	-2.699	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCC [NH2+] 1
ligand155	-14.940	-19.180	19.940	5.000	0.760	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCC [NH2+] 1
ligand220	-12.710	-20.500	17.789	5.079	-2.711	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [NH2+] CCCC1
ligand240	-8.290	-12.240	13.655	5.365	1.415	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [NH2+] CCO1
ligand161	-14.010	-17.730	19.733	5.723	2.003	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCC [NH2+] 1
ligand170	-14.380	-16.750	20.637	6.257	3.887	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) NCC (C) (C) [NH3+]
ligand241	-10.400	-18.690	17.188	6.788	-1.502	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [NH2+] CCO1
ligand221	-10.580	-15.430	17.774	7.194	2.344	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) NC1CC [NH2+] CC1
ligand224	-9.130	-22.000	16.587	7.457	-5.413	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCCC [NH2+] 1
ligand75	-3.230	-3.410	11.007	7.777	7.597	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [N@H+] (C) CC [NH2+] 1
ligand244	-10.480	-20.050	18.310	7.830	-1.740	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1COCC [NH2+] 1
ligand160	-6.520	-17.410	16.076	9.556	-1.334	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCC [NH2+] 1
ligand219	-10.420	-13.470	20.623	10.203	7.153	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [NH2+] CCCC1
ligand122	-5.870	-20.160	16.403	10.533	-3.757	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) NC [NH+] 1CCCCC1
ligand171	-8.210	-15.680	18.811	10.601	3.131	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) NCC (C) (C) [NH3+]
ligand126	-7.410	-14.420	18.047	10.637	3.627	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CCC [N@H+] (C) C1
ligand158	-7.480	-16.460	18.145	10.665	1.685	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1CC [NH2+] C1
ligand69	-8.770	-0.700	19.884	11.114	19.184	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [NH2+] CC [N@H+] 1C
ligand74	-4.390	-2.520	17.527	13.137	15.007	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [NH2+] CC [N@H+] 1C
ligand73	1.740	-0.490	16.349	18.089	15.859	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1C [NH2+] CC [N@H+] 1C
ligand44	1.350	0.530	16.860	18.210	17.390	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1 [NH2+] CC [NH2+] C1
ligand51	0.960	-3.600	17.520	18.480	13.920	0.000	0.000	C1c1cc (OC) nc (n1) N[C@@H] 1 [NH2+] CC [NH2+] C1

ligand78	3.760	1.480	14.748	18.508	16.228	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[NH2+]CC[N@H+](C)C1</chem>
ligand52	0.510	3.040	19.602	20.112	22.642	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1</chem>
ligand72	6.930	0.600	16.454	23.384	17.054	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC[NH+]1CC[NH2+]CC1</chem>
ligand68	4.520	4.630	19.185	23.705	23.815	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1[NH2+]CC[N@H+](C)C1</chem>
ligand76	8.170	3.130	16.152	24.322	19.282	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[N@H+](C)CC[NH2+]1</chem>
ligand46	9.300	6.430	16.388	25.688	22.818	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1</chem>
ligand49	9.780	6.770	16.232	26.012	23.002	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[NH2+]CC[NH2+]1</chem>
ligand70	12.730	1.740	16.362	29.092	18.102	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+](C)C1</chem>
ligand48	10.830	10.590	22.467	33.297	33.057	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1C[NH2+]CC[NH2+]1</chem>
ligand47	17.450	2.100	16.054	33.504	18.154	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1</chem>
ligand43	33.570	12.720	13.946	47.516	26.666	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)N[C@@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1</chem>

Anexo 3. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAG2 librería KinaFrag

NO	ΔH (PB)	ΔH (GB)	T* ΔS	ΔG (PB)	ΔG (GB)	$\Delta \Delta G$ (PB)	$\Delta \Delta G$ (GB)	smile
ligand1	-25.460	-26.630	12.332	-13.128	-14.298	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N</chem>
ligand192	-40.960	-42.730	14.306	-26.654	-28.424	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1ncnc(c1)C</chem>
ligand157	-38.450	-41.390	12.130	-26.320	-29.260	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@@H]1CC2=C(Cc1)C(=O)NC2=O</chem>
ligand97	-36.750	-38.910	11.146	-25.604	-27.764	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C(=O)OC</chem>
ligand163	-36.610	-39.690	11.365	-25.245	-28.325	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NN1C(=O)C2=C(CCCC2)C1=O</chem>
ligand190	-37.250	-39.940	12.663	-24.587	-27.277	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1nc(cc(n1)C)C</chem>
ligand129	-37.890	-40.180	13.387	-24.503	-26.793	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc2c1oc(=O)cc2O</chem>
ligand100	-34.850	-37.820	10.692	-24.158	-27.128	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C(=O)OC</chem>
ligand144	-37.700	-39.960	13.645	-24.055	-26.315	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1ncncc1</chem>
ligand189	-37.610	-41.160	13.672	-23.938	-27.488	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)N(=O)=O</chem>
ligand143	-34.470	-36.780	10.735	-23.735	-26.045	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1nc(ccn1)C</chem>
ligand205	-35.250	-36.830	11.515	-23.735	-25.315	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1ncncc1</chem>
ligand111	-32.630	-34.280	8.968	-23.662	-25.312	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1cccc1</chem>
ligand68	-35.170	-39.450	11.572	-23.598	-27.878	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cccc1)C</chem>
ligand66	-36.660	-39.930	13.090	-23.570	-26.840	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(cc(c1)C)C</chem>
ligand46	-33.870	-35.540	10.416	-23.454	-25.124	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@@H]1[C@@H](CC(=O)C1)C</chem>
ligand99	-36.710	-39.680	13.313	-23.397	-26.367	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cccc1)C(=O)OC</chem>
ligand188	-35.820	-39.090	12.615	-23.205	-26.475	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cccc1)N(=O)=O</chem>
ligand95	-32.810	-33.910	9.618	-23.192	-24.292	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCOC(=O)CC</chem>
ligand102	-38.360	-40.230	15.172	-23.188	-25.058	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCOC(=O)c1cccc1</chem>
ligand98	-35.500	-38.710	12.319	-23.181	-26.391	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1C(=O)OC</chem>
ligand161	-36.600	-38.860	13.520	-23.080	-25.340	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O</chem>
ligand134	-35.000	-37.460	11.932	-23.068	-25.528	0.000	0.000	<chem>C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(=O)oc2cccc2c1O</chem>

ligand67	-35.610	-39.090	12.586	-23.024	-26.504	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1C)C
ligand203	-34.610	-37.030	11.640	-22.970	-25.390	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncnc(n1)C
ligand106	-35.350	-38.720	12.457	-22.893	-26.263	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ccc1)C
ligand65	-35.310	-39.010	12.647	-22.663	-26.363	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cc(cc1)C)C
ligand200	-33.720	-36.480	11.191	-22.529	-25.289	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NN1C=N[C@H](C1=O)C
ligand204	-33.290	-34.890	10.768	-22.522	-24.122	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncnc(n1)C
ligand187	-35.310	-39.760	12.823	-22.487	-26.937	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1N(=O)=O
ligand17	-38.400	-40.910	16.102	-22.298	-24.808	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncnc2c1[nH]cn2
ligand132	-35.720	-39.320	13.523	-22.197	-25.797	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc2c1c(cc(=O)o2)O
ligand191	-34.210	-38.300	12.022	-22.188	-26.278	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ncnc1C)C
ligand211	-32.000	-34.900	9.825	-22.175	-25.075	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC(=O)[C@H]1CC1(C)C
ligand107	-34.090	-38.030	12.260	-21.830	-25.770	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ccc1)C
ligand121	-33.180	-35.110	11.481	-21.699	-23.629	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC(=O)c1cccc1
ligand19	-35.270	-40.250	13.573	-21.697	-26.677	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1c2cncnc2nc1
ligand42	-31.470	-32.860	9.859	-21.611	-23.001	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)/N=C/C(C)C
ligand86	-31.370	-33.100	9.832	-21.538	-23.268	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCO(=O)C=C
ligand156	-33.170	-38.620	11.652	-21.518	-26.968	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand50	-32.310	-34.010	10.851	-21.459	-23.159	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC[C@H]1CCC(=O)C1
ligand20	-32.900	-33.870	11.482	-21.418	-22.388	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]c2cncnc2n1
ligand18	-34.350	-35.730	13.093	-21.257	-22.637	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncc2c(n1)nc[nH]2
ligand119	-31.030	-30.390	9.777	-21.253	-20.613	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)[O-]
ligand141	-34.270	-38.270	13.071	-21.199	-25.199	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ncnc1)C
ligand110	-31.940	-35.880	10.786	-21.154	-25.094	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C
ligand47	-33.860	-36.650	12.792	-21.068	-23.858	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1=C(CCC1=O)C
ligand130	-34.590	-38.150	13.690	-20.900	-24.460	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc2c(cc1)c(cc(=O)o2)O
ligand8	-31.960	-35.680	11.086	-20.874	-24.594	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand108	-32.080	-35.620	11.239	-20.841	-24.381	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C
ligand158	-33.630	-36.110	12.826	-20.804	-23.284	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CC2=C(CC1)C(=O)NC2=O
ligand69	-33.160	-36.090	12.358	-20.802	-23.732	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1cccc(c1)C
ligand54	-32.250	-33.580	11.453	-20.797	-22.127	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncncn1
ligand53	-32.210	-33.430	11.452	-20.758	-21.978	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncncn1
ligand36	-29.670	-27.640	8.934	-20.736	-18.706	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](C(=O)[O-])C1(C)C
ligand168	-31.860	-35.390	11.175	-20.685	-24.215	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand49	-34.900	-36.640	14.251	-20.649	-22.389	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[C@H](CC1=O)C
ligand112	-30.830	-31.900	10.185	-20.645	-21.715	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cocc1
ligand162	-30.970	-31.820	10.330	-20.640	-21.490	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand64	-32.990	-35.570	12.554	-20.436	-23.016	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1cccc(c1)C
ligand6	-31.200	-35.120	10.781	-20.419	-24.339	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand93	-33.450	-34.430	13.090	-20.360	-21.340	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H](C)C(=O)OC

ligand101	-32.520	-36.810	12.191	-20.329	-24.619	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)OC
ligand109	-31.700	-33.420	11.395	-20.305	-22.025	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)C
ligand9	-31.260	-35.110	11.003	-20.257	-24.107	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand174	-31.670	-35.280	11.429	-20.241	-23.851	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncccc1
ligand7	-31.240	-35.100	11.053	-20.187	-24.047	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand60	-32.340	-33.950	12.181	-20.159	-21.769	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncccc1
ligand155	-35.430	-37.870	15.281	-20.149	-22.589	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand128	-30.740	-31.830	10.622	-20.118	-21.208	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1nc[nH]n1
ligand175	-31.500	-35.140	11.430	-20.070	-23.710	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncccc1
ligand90	-30.910	-34.950	10.939	-19.971	-24.011	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)F
ligand186	-34.150	-37.900	14.205	-19.945	-23.695	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)N(=O)=O
ligand5	-31.250	-32.770	11.311	-19.939	-21.459	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCCC
ligand135	-34.280	-37.890	14.585	-19.695	-23.305	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2cccc2oc(=O)c1
ligand92	-34.410	-35.950	14.793	-19.617	-21.157	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H](C)C(=O)OC
ligand196	-29.810	-30.990	10.221	-19.589	-20.769	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]cnc1
ligand160	-32.470	-35.310	12.985	-19.485	-22.325	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC2=C(C1)C(=O)NC2=O
ligand199	-32.120	-33.580	12.650	-19.470	-20.930	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C+]1=N[C@H](C(=O)N1)C
ligand63	-31.370	-32.450	11.958	-19.412	-20.492	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cncn1
ligand179	-29.290	-30.860	9.902	-19.388	-20.958	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C/C=C
ligand181	-30.880	-32.830	11.562	-19.318	-21.268	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(=C)C=C
ligand124	-29.720	-30.800	10.434	-19.286	-20.366	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(cc(c1)F)F
ligand198	-30.590	-31.830	11.314	-19.276	-20.516	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]ccn1
ligand142	-31.620	-35.180	12.374	-19.246	-22.806	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ncn1)C
ligand85	-29.050	-30.390	9.821	-19.229	-20.569	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C/C(=O)OC
ligand193	-34.350	-37.580	15.144	-19.206	-22.436	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1cc(ncn1)C
ligand48	-31.770	-33.350	12.575	-19.195	-20.775	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[C@H](CC1=O)C
ligand89	-31.120	-35.130	11.952	-19.168	-23.178	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)F
ligand87	-31.960	-35.430	12.849	-19.111	-22.581	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1F
ligand34	-28.960	-25.160	9.945	-19.015	-15.215	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC[C@@]1(C[C@H]1C(=O)[O-])C
ligand197	-29.280	-30.790	10.276	-19.004	-20.514	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c[nH]cn1
ligand172	-33.300	-36.260	14.355	-18.945	-21.905	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCOP(O)OC
ligand178	-30.650	-34.230	11.803	-18.847	-22.427	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncccc1
ligand182	-30.320	-32.220	11.487	-18.833	-20.733	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(=C)C=C
ligand127	-29.390	-30.800	10.563	-18.827	-20.237	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]ncn1
ligand185	-32.220	-36.200	13.543	-18.677	-22.657	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)N(=O)=O
ligand131	-33.240	-38.420	14.582	-18.658	-23.838	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc2c(c1)c(cc(=O)o2)O
ligand115	-28.750	-29.590	10.116	-18.634	-19.474	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccoc1
ligand177	-30.220	-33.490	11.588	-18.632	-21.902	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cncn1
ligand88	-30.580	-34.830	11.955	-18.625	-22.875	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)F

ligand164	-33.040	-34.970	14.420	-18.620	-20.550	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand183	-30.500	-32.240	11.883	-18.617	-20.357	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)/N=C/C=C\C
ligand84	-31.380	-33.170	12.767	-18.613	-20.403	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C\C(=O)OC
ligand113	-29.610	-31.250	11.162	-18.448	-20.088	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand27	-28.700	-30.210	10.254	-18.446	-19.956	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC
ligand28	-29.470	-30.670	11.088	-18.382	-19.582	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC
ligand61	-30.980	-34.070	12.680	-18.300	-21.390	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncnc1
ligand24	-29.870	-31.690	11.578	-18.292	-20.112	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC=C
ligand10	-31.140	-35.070	12.877	-18.263	-22.193	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand71	-29.980	-31.620	11.733	-18.247	-19.887	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CC1
ligand165	-32.780	-34.960	14.656	-18.124	-20.304	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand159	-33.180	-34.170	15.115	-18.065	-19.055	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC=C(C1)C(=O)NC2=O
ligand122	-30.510	-33.990	12.660	-17.850	-21.330	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ccc1F)F
ligand184	-31.120	-34.110	13.288	-17.832	-20.822	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C/C=C
ligand70	-29.700	-31.490	11.962	-17.738	-19.528	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CC1
ligand44	-31.300	-35.670	13.767	-17.533	-21.903	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(=C)C
ligand123	-30.940	-34.540	13.466	-17.474	-21.074	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cc(cc1)F)F
ligand57	-29.880	-32.320	12.679	-17.201	-19.641	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(C)(C)C
ligand52	-27.620	-28.980	10.443	-17.177	-18.537	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC=C
ligand213	-26.710	-30.110	9.650	-17.060	-20.460	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](C1(C)C)C(=O)[O-]
ligand195	-30.710	-34.580	13.789	-16.921	-20.791	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1cnc1
ligand45	-30.900	-32.830	13.997	-16.903	-18.833	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](CC(=O)C1)C
ligand201	-32.310	-35.680	15.427	-16.883	-20.253	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1(C(=O)NC=N1)C
ligand23	-29.680	-32.710	12.905	-16.775	-19.805	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(=C)C
ligand125	-31.140	-34.810	14.379	-16.761	-20.431	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1F)F
ligand194	-27.170	-28.760	10.423	-16.747	-18.337	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCF
ligand26	-28.810	-31.710	12.067	-16.743	-19.643	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCS
ligand176	-29.910	-33.890	13.173	-16.737	-20.717	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cncnc1
ligand173	-31.810	-33.510	15.108	-16.702	-18.402	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCOP(O)OC
ligand72	-29.300	-30.890	12.825	-16.475	-18.065	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CC1
ligand114	-29.400	-31.220	13.044	-16.356	-18.176	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand82	-29.410	-33.520	13.062	-16.348	-20.458	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(=C)C(=O)OC
ligand83	-29.410	-33.520	13.062	-16.348	-20.458	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(=C)C(=O)OC
ligand22	-30.140	-31.810	13.800	-16.340	-18.010	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C\C
ligand21	-29.270	-31.360	13.035	-16.235	-18.325	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C/C
ligand62	-29.680	-33.470	13.673	-16.007	-19.797	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cncnc1
ligand59	-33.500	-36.190	17.600	-15.900	-18.590	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)C
ligand126	-31.100	-32.910	15.271	-15.829	-17.639	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1cnc1
ligand51	-27.940	-29.790	12.298	-15.642	-17.492	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC=C

ligand202	-34.320	-36.650	18.703	-15.617	-17.947	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC[C@H]1C(=O)NC=N1
ligand58	-33.020	-36.020	17.470	-15.550	-18.550	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)C
ligand43	-31.120	-35.390	15.677	-15.443	-19.713	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(=C)C
ligand94	-35.030	-37.660	19.668	-15.362	-17.992	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCCC(=O)OC
ligand55	-31.490	-33.530	16.209	-15.281	-17.321	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncnc1
ligand169	-32.300	-36.640	17.521	-14.779	-19.119	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand120	-27.330	-30.310	12.654	-14.676	-17.656	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand33	-27.760	-28.510	13.134	-14.626	-15.376	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(F)(F)F
ligand166	-31.770	-36.440	17.468	-14.302	-18.972	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand167	-31.810	-36.160	17.535	-14.275	-18.625	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand40	-26.800	-28.280	12.637	-14.163	-15.643	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC=N
ligand39	-26.200	-24.090	12.117	-14.083	-11.973	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC[C@]1(C[C@H]1C(=O)[O-])C
ligand56	-29.330	-33.280	15.769	-13.561	-17.511	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)C
ligand74	-25.780	-27.520	12.243	-13.537	-15.277	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(F)F
ligand37	-28.230	-26.900	14.926	-13.304	-11.974	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](C(=O)[O-])C1(C)C
ligand212	-24.920	-25.120	11.789	-13.131	-13.331	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](C1(C)C)C(=O)[O-]
ligand73	-27.470	-30.810	14.727	-12.743	-16.083	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCS
ligand117	-27.740	-29.280	15.065	-12.675	-14.215	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ccc1)C(=O)[O-]
ligand180	-30.380	-34.060	18.912	-11.468	-15.148	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C\C=C
ligand35	-29.650	-33.320	18.188	-11.462	-15.132	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC(=O)[C@H]1CC1(C)C
ligand118	-24.100	-25.290	13.862	-10.238	-11.428	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand214	-21.180	-23.750	13.138	-8.042	-10.612	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@]1(C1(C)C)C(=O)[O-]
ligand38	-20.230	-25.640	13.669	-6.561	-11.971	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@]1(C(=O)[O-])CC1(C)C
ligand116	-21.260	-27.600	14.971	-6.289	-12.629	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ccc1)C(=O)[O-]

Anexo 4. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAG2 librería PADFrag

NO	ΔH (PB)	ΔH (GB)	T* ΔS	ΔG (PB)	ΔG (GB)	$\Delta \Delta G$ (PB)	$\Delta \Delta G$ (GB)	smile
ligand1	-25.460	-26.630	12.332	-13.128	-14.298	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N
ligand271	-39.620	-44.530	11.465	-28.155	-33.065	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2CC[C@H](Cc2ccc1F)OC=O
ligand181	-39.480	-42.450	12.934	-26.546	-29.516	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1Nc2c(ccc2)C1
ligand191	-38.060	-41.610	11.772	-26.288	-29.838	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2c(ccc1)cc[nH]2
ligand178	-39.030	-41.870	12.869	-26.161	-29.001	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc2c(c1)[nH]cc2

ligand278	-36.420	-39.480	10.381	-26.039	-29.099	0.000	0.000	
Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[C@@H](Cc2c1cc(cc2)F)OC=O								
ligand251	-37.680	-40.850	12.159	-25.521	-28.691	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2[nH]cnc2ccc1
ligand280	-38.650	-40.490	13.216	-25.434	-27.274	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2C[C@H](CCc2cc(c1)F)OC=O
ligand229	-36.930	-39.960	11.867	-25.063	-28.093	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(cc(C)c1)C
ligand180	-36.140	-38.190	11.282	-24.858	-26.908	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1Nc2c(cccc2)C1
ligand273	-36.240	-40.000	11.469	-24.771	-28.531	0.000	0.000	
Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@@H]1[C@H](CCc2c1ccc(c2)F)OC=O								
ligand209	-37.030	-41.040	12.261	-24.769	-28.779	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1CO
ligand81	-37.410	-41.030	12.951	-24.459	-28.079	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)N(=O)=O
ligand165	-35.460	-38.130	11.305	-24.155	-26.825	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc2c(oc(=O)cc2O)c1
ligand227	-35.580	-40.140	11.573	-24.007	-28.567	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(C)cccc1C
ligand133	-32.350	-34.120	8.487	-23.863	-25.633	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC(=O)c1cnccc1
ligand34	-36.010	-39.000	12.417	-23.593	-26.583	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(C)ccc1
ligand226	-33.800	-35.560	10.319	-23.481	-25.241	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C
ligand82	-36.010	-39.570	12.661	-23.349	-26.909	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1N(=O)=O
ligand228	-35.960	-39.480	12.664	-23.296	-26.816	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cc(C)c1)C
ligand83	-35.880	-39.080	12.704	-23.176	-26.376	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1N(=O)=O
ligand37	-35.320	-38.700	12.219	-23.101	-26.481	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(C)cccc1
ligand202	-32.600	-34.360	9.508	-23.092	-24.852	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1OCCC1
ligand275	-37.980	-40.920	14.897	-23.083	-26.023	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@]1(Cc2c(Cc1)cc(cc2)F)OC=O
ligand214	-33.410	-35.150	10.347	-23.063	-24.803	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC1cccc1
ligand247	-36.370	-40.830	13.400	-22.970	-27.430	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1cnc2c1cccc2
ligand187	-34.320	-35.490	11.401	-22.919	-24.089	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc2c1cc[nH]2
ligand249	-35.310	-37.910	12.407	-22.903	-25.503	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc2c([nH]cn2)cc1
ligand230	-35.490	-39.710	12.636	-22.854	-27.074	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(C)cc(cc1)C
ligand163	-35.310	-39.020	12.554	-22.756	-26.466	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2c(oc(=O)cc2O)ccc1
ligand182	-33.320	-34.510	10.710	-22.610	-23.800	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1c2cccc2N=C1
ligand162	-36.300	-38.490	13.789	-22.511	-24.701	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(=O)oc2c(c1O)cccc2
ligand279	-36.700	-39.850	14.348	-22.352	-25.502	0.000	0.000	
Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@@H]1C[C@H](Cc2c1cc(cc2)F)OC=O								
ligand212	-36.910	-40.430	15.014	-21.896	-25.416	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H](c1cccc1)O
ligand91	-31.070	-32.640	9.182	-21.888	-23.458	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(=C)C
ligand183	-33.100	-35.770	11.291	-21.809	-24.479	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1c2cccc2N=C1
ligand284	-33.340	-37.120	11.545	-21.795	-25.575	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](CCO[C@H]1C)O
ligand33	-34.000	-38.040	12.269	-21.731	-25.771	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(C)cccc1
ligand246	-33.660	-35.040	11.959	-21.701	-23.081	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]c2c(n1)cccc2
ligand213	-35.870	-40.620	14.278	-21.592	-26.342	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H](c1cccc1)O
ligand167	-37.820	-41.530	16.247	-21.573	-25.283	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC1cc(=O)oc2c1cccc2
ligand254	-31.630	-33.150	10.075	-21.555	-23.075	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1

ligand256	-31.840	-33.570	10.320	-21.520	-23.250	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand289	-34.130	-36.810	12.666	-21.464	-24.144	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@@H]1C[C@@H](C[C@@H](O1)C)O
ligand53	-31.990	-33.900	10.619	-21.371	-23.281	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccn1
ligand32	-32.360	-34.640	10.996	-21.364	-23.644	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1ccccc1
ligand276	-38.040	-42.180	16.707	-21.333	-25.473	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@@H]1[C@@H](Cc2c(C1)cc(cc2)F)OC=O
ligand257	-31.630	-33.290	10.371	-21.259	-22.919	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand282	-33.780	-36.650	12.538	-21.242	-24.112	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC[C@@H]1C[C@H](CCO1)O
ligand190	-32.870	-34.090	11.676	-21.194	-22.414	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2c(ccc1)cc[nH]2
ligand166	-37.800	-40.010	16.640	-21.160	-23.370	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2oc(=O)cc(c2ccc1)O
ligand255	-31.530	-33.300	10.376	-21.154	-22.924	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand225	-33.650	-35.990	12.524	-21.126	-23.466	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1cc(C)ccc1
ligand113	-32.000	-34.510	10.885	-21.115	-23.625	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)F
ligand116	-32.050	-35.500	10.970	-21.080	-24.530	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)F
ligand186	-34.610	-38.270	13.633	-20.977	-24.637	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc2c1cc[nH]2
ligand27	-30.910	-32.840	9.937	-20.973	-22.903	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand207	-33.170	-37.150	12.202	-20.968	-24.948	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)CO
ligand24	-31.100	-32.590	10.133	-20.967	-22.457	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cscc1
ligand285	-34.240	-37.070	13.300	-20.940	-23.770	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@]1(C[C@@H](OCC1)C)O
ligand210	-33.440	-37.050	12.544	-20.896	-24.506	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ccc1)CO
ligand25	-31.050	-32.570	10.159	-20.891	-22.411	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cscc1
ligand105	-33.330	-36.740	12.449	-20.881	-24.291	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cccc1)N
ligand99	-32.130	-33.820	11.326	-20.804	-22.494	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)C
ligand198	-36.390	-39.370	15.672	-20.718	-23.698	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOc1c(cccc1)O
ligand56	-32.160	-34.370	11.553	-20.607	-22.817	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccn1
ligand211	-32.370	-36.210	11.823	-20.547	-24.387	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)CO
ligand57	-31.700	-34.450	11.181	-20.519	-23.269	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccn1
ligand145	-32.750	-34.130	12.232	-20.518	-21.898	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1nccn1
ligand172	-32.670	-34.030	12.191	-20.479	-21.839	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(cc(c1)O)O
ligand98	-30.950	-31.940	10.492	-20.458	-21.448	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)C
ligand2	-31.330	-35.360	10.900	-20.430	-24.460	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccccc1
ligand248	-34.040	-37.640	13.634	-20.406	-24.006	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c2c([nH]cn2)ccc1
ligand30	-33.070	-36.570	12.677	-20.393	-23.893	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand22	-30.640	-31.990	10.257	-20.383	-21.733	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1sccc1
ligand7	-31.440	-35.260	11.076	-20.364	-24.184	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccccc1
ligand184	-33.580	-35.410	13.347	-20.233	-22.063	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc2c(cc1)[nH]cc2
ligand197	-36.670	-39.550	16.467	-20.203	-23.083	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOc1ccccc1O
ligand80	-32.700	-36.620	12.527	-20.173	-24.093	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)N(=O)=O
ligand115	-30.990	-34.840	10.856	-20.134	-23.984	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cccc1)F

ligand146	-31.940	-33.780	11.808	-20.132	-21.972	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccnnc1
ligand6	-31.050	-34.980	10.937	-20.113	-24.043	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand3	-31.050	-34.970	10.944	-20.106	-24.026	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand96	-32.710	-35.540	12.617	-20.093	-22.923	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H](C)OC=O
ligand176	-35.060	-38.290	14.970	-20.090	-23.320	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOc1cccc1O
ligand250	-33.820	-37.340	13.752	-20.068	-23.588	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc2c([nH]cn2)c1
ligand21	-35.390	-39.050	15.350	-20.040	-23.700	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOc1cccc1
ligand261	-31.050	-32.500	11.023	-20.027	-21.477	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N=C(C)C
ligand108	-33.600	-36.390	13.575	-20.025	-22.815	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCc1onec1
ligand35	-33.290	-37.190	13.282	-20.008	-23.908	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(C)cc1
ligand208	-32.000	-35.950	12.007	-19.993	-23.943	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)CO
ligand59	-30.650	-31.740	10.665	-19.985	-21.075	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1n[nH]cn1
ligand287	-32.260	-36.810	12.285	-19.975	-24.525	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](C[C@H](OC1)C)O
ligand274	-32.340	-36.620	12.374	-19.966	-24.246	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](CCc2c1ccc(c2)F)OC=O
ligand5	-30.630	-31.950	10.666	-19.964	-21.284	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand152	-32.100	-32.530	12.158	-19.942	-20.372	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C=NC=N1
ligand17	-31.180	-35.030	11.255	-19.925	-23.775	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)O
ligand20	-30.840	-31.880	10.916	-19.924	-20.964	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)O
ligand19	-32.830	-36.800	12.967	-19.863	-23.833	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cccc1)O
ligand195	-32.690	-37.090	12.901	-19.789	-24.189	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(c(ccc1)O)O
ligand281	-35.270	-42.080	15.497	-19.773	-26.583	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc2C[C@H](CCc2cc1F)OC=O
ligand36	-31.840	-33.690	12.107	-19.733	-21.583	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)c1
ligand106	-31.770	-35.410	12.042	-19.728	-23.368	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)N
ligand135	-29.670	-31.150	9.989	-19.681	-21.161	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CC1
ligand4	-31.570	-35.560	11.946	-19.624	-23.614	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1
ligand94	-30.650	-31.670	11.044	-19.606	-20.626	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCCOC=O
ligand26	-29.650	-31.940	10.061	-19.589	-21.879	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCCC1
ligand263	-30.650	-31.970	11.093	-19.557	-20.877	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[n-]nnn1
ligand97	-31.350	-33.060	11.797	-19.553	-21.263	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(=O)OCC
ligand104	-33.060	-36.490	13.520	-19.540	-22.970	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1N
ligand41	-30.970	-32.980	11.456	-19.514	-21.524	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(C)C
ligand236	-32.140	-35.000	12.648	-19.492	-22.352	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1c(=O)[nH]cn1
ligand79	-32.680	-36.740	13.260	-19.420	-23.480	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)N(=O)=O
ligand147	-29.530	-31.110	10.135	-19.395	-20.975	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]ccn1
ligand164	-33.310	-38.110	13.948	-19.362	-24.162	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc2c(oc(=O)cc2O)cc1
ligand23	-30.630	-31.440	11.280	-19.350	-20.160	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1sccc1
ligand231	-29.640	-30.870	10.357	-19.283	-20.513	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]cnc1
ligand277	-30.680	-34.900	11.419	-19.261	-23.481	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](Cc2c(C1)cc(cc2)F)OC=O

ligand85	-30.410	-31.800	11.160	-19.250	-20.640	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1occc1
ligand259	-29.250	-30.550	10.002	-19.248	-20.548	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C/C
ligand234	-29.370	-30.910	10.293	-19.077	-20.617	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c[nH]cn1
ligand268	-30.710	-31.820	11.654	-19.056	-20.166	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)(O)C
ligand112	-31.580	-35.540	12.533	-19.047	-23.007	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)F
ligand232	-31.880	-33.740	12.876	-19.004	-20.864	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1ccnc1
ligand283	-30.200	-32.480	11.200	-19.000	-21.280	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](CCO[C@H]1C)O
ligand60	-29.520	-30.670	10.549	-18.971	-20.121	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]ncn1
ligand102	-32.560	-36.300	13.612	-18.948	-22.688	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)N
ligand290	-36.090	-39.480	17.192	-18.898	-22.288	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1(C[C@H](CCO1)O)C
ligand84	-30.130	-31.440	11.245	-18.885	-20.195	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1occc1
ligand142	-32.680	-35.530	13.858	-18.822	-21.672	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC(=O)c1cccc1O
ligand107	-31.500	-35.530	12.751	-18.749	-22.779	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NNc1ccc(c1)C
ligand109	-29.980	-31.920	11.240	-18.740	-20.680	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1noc(C)C1
ligand136	-29.680	-31.260	10.969	-18.711	-20.291	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CC1
ligand175	-32.620	-36.250	13.954	-18.666	-22.296	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1O)O
ligand235	-31.130	-34.500	12.503	-18.627	-21.997	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1cn[nH]c1=O
ligand200	-32.240	-33.430	13.667	-18.573	-19.763	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1OCCC1
ligand11	-29.280	-30.250	10.718	-18.562	-19.532	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)[O-]
ligand205	-29.470	-31.090	10.958	-18.512	-20.132	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1COCC1
ligand185	-34.700	-38.420	16.294	-18.406	-22.126	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc2c(cc1)[nH]cc2
ligand31	-32.980	-34.890	14.577	-18.403	-20.313	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand14	-29.360	-30.520	11.000	-18.360	-19.520	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC
ligand92	-31.080	-35.140	12.827	-18.253	-22.313	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC=C(C)C
ligand18	-31.090	-35.650	12.899	-18.191	-22.751	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1O
ligand28	-31.730	-35.700	13.678	-18.052	-22.022	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand148	-30.680	-34.920	12.698	-17.982	-22.222	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1cnc1
ligand87	-29.080	-29.840	11.191	-17.889	-18.649	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cocc1
ligand110	-28.960	-29.940	11.134	-17.826	-18.806	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(C)onc1
ligand114	-31.560	-35.280	13.736	-17.824	-21.544	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc1F
ligand233	-30.060	-31.320	12.304	-17.756	-19.016	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1[nH]ccn1
ligand192	-30.460	-32.090	12.721	-17.739	-19.369	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc2c(c1)[nH]cc2
ligand134	-29.630	-31.400	11.949	-17.681	-19.451	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CC1
ligand29	-31.390	-35.240	13.710	-17.680	-21.530	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CCCC1
ligand58	-31.740	-33.950	14.077	-17.663	-19.873	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1cnc1
ligand196	-30.950	-34.430	13.303	-17.647	-21.127	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(c(c1)O)O
ligand16	-31.500	-35.610	13.855	-17.645	-21.755	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)O
ligand54	-30.110	-33.460	12.563	-17.547	-20.897	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cnc1
ligand86	-28.690	-29.350	11.174	-17.516	-18.176	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cocc1

ligand95	-30.890	-33.580	13.520	-17.370	-20.060	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H](C)OC=O
ligand100	-28.930	-32.860	11.579	-17.351	-21.281	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(C)(C)C
ligand174	-31.370	-35.830	14.105	-17.265	-21.725	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(cccc1)O
ligand204	-30.610	-31.790	13.418	-17.192	-18.372	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1COCC1
ligand139	-30.710	-32.960	13.521	-17.189	-19.439	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(c(ccc1)C(=O)[O-])O
ligand55	-30.580	-34.230	13.395	-17.185	-20.835	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccnc1
ligand143	-30.020	-33.480	12.902	-17.118	-20.578	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cncnc1
ligand151	-30.000	-31.900	13.002	-16.998	-18.898	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C=NC=N1
ligand206	-30.470	-31.640	13.514	-16.956	-18.126	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1COCC1
ligand194	-31.010	-35.470	14.152	-16.858	-21.318	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1)O
ligand39	-28.500	-29.550	11.645	-16.855	-17.905	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NN=C
ligand262	-30.490	-31.900	13.675	-16.815	-18.225	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC=C
ligand288	-35.920	-40.900	19.169	-16.751	-21.731	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[C@H](C[C@H](O1)C)O
ligand203	-30.240	-31.490	13.577	-16.663	-17.913	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1COCC1
ligand149	-28.680	-30.130	12.143	-16.537	-17.987	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1NC=NC1
ligand193	-32.560	-35.860	16.058	-16.502	-19.802	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(c(cc1)O)O
ligand177	-29.910	-34.600	13.591	-16.319	-21.009	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOc1cc(ccc1)O
ligand252	-28.860	-30.340	12.591	-16.269	-17.749	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCS
ligand150	-29.260	-32.330	13.022	-16.238	-19.308	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1NC=NC1
ligand199	-31.790	-33.690	15.756	-16.034	-17.934	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1OCC1
ligand111	-27.380	-28.770	11.353	-16.027	-17.417	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(F)(F)F
ligand223	-26.910	-27.620	10.896	-16.014	-16.724	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[NH2+]C1
ligand141	-30.000	-32.320	14.002	-15.998	-18.318	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOc1c(cccc1)C(=O)[O-]
ligand40	-30.300	-33.680	14.425	-15.875	-19.255	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCCC
ligand140	-27.730	-28.910	11.936	-15.794	-16.974	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(c(c1)O)C(=O)[O-]
ligand88	-28.040	-30.610	12.332	-15.708	-18.278	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)/N=C\C
ligand260	-29.330	-33.010	13.712	-15.618	-19.298	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N/C=C\C
ligand89	-27.900	-29.700	12.291	-15.609	-17.409	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC=C
ligand266	-32.270	-36.670	16.774	-15.496	-19.896	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(O)(C)C
ligand13	-32.620	-36.960	17.221	-15.399	-19.739	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC(=O)c1ccccc1
ligand144	-29.880	-33.510	14.801	-15.079	-18.709	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccnc1
ligand129	-28.730	-30.820	13.765	-14.965	-17.055	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cnc(c1)C(=O)[O-]
ligand130	-26.220	-28.710	11.384	-14.836	-17.326	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cn1)C(=O)[O-]
ligand101	-33.600	-36.050	18.834	-14.766	-17.216	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)C
ligand286	-28.100	-33.270	13.363	-14.737	-19.907	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[C@H](C[C@H](OC1)C)O
ligand264	-29.690	-33.080	14.986	-14.704	-18.094	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nn1cnn1
ligand38	-27.310	-28.710	12.703	-14.607	-16.007	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC=N
ligand272	-30.180	-31.630	15.638	-14.542	-15.992	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC(=O)O[C@H]1Cc2c(CC1)cc(cc2)F
ligand220	-27.580	-24.460	13.727	-13.853	-10.733	0.000	0.000	C1c1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CCC1

ligand201	-29.040	-32.810	15.455	-13.585	-17.355	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1OCCC1
ligand267	-32.510	-34.640	18.989	-13.521	-15.651	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOC(C)(C)C
ligand137	-26.430	-31.020	12.947	-13.483	-18.073	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(c(cc1)O)C(=O)[O-]
ligand120	-26.900	-26.290	13.459	-13.441	-12.831	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[N@H+]1(C)C1
ligand42	-28.920	-32.110	15.550	-13.370	-16.560	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCCC
ligand173	-30.190	-35.310	17.111	-13.079	-18.199	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccc(cc1)O
ligand265	-32.590	-35.680	19.518	-13.072	-16.162	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)(O)C
ligand258	-31.820	-34.890	18.900	-12.920	-15.990	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N1CCCC1
ligand15	-27.690	-31.030	15.055	-12.635	-15.975	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC
ligand238	-27.160	-26.720	14.957	-12.203	-11.763	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1COCC[NH2+]1
ligand124	-23.950	-21.160	11.825	-12.125	-9.335	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CC[N@H+]1(C)CC1
ligand8	-26.860	-28.440	15.176	-11.684	-13.264	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ccc1)C(=O)[O-]
ligand70	-22.890	-10.980	11.407	-11.483	0.427	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+]1C
ligand9	-26.460	-26.980	15.233	-11.227	-11.747	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1c(ccc1)C(=O)[O-]
ligand125	-22.260	-23.570	11.129	-11.131	-12.441	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[N@H+]1(C)C1
ligand12	-24.790	-27.410	14.026	-10.764	-13.384	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand269	-22.480	-18.000	11.833	-10.647	-6.167	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCS(=O)(=O)[O-]
ligand10	-24.630	-27.140	14.080	-10.550	-13.060	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand77	-28.350	-29.930	18.179	-10.171	-11.751	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NN1CC[NH+]1(C)CC1
ligand169	-22.060	-21.830	11.903	-10.157	-9.927	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)(C)[NH3+]
ligand131	-26.850	-28.700	16.706	-10.144	-11.994	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ncccc1C(=O)[O-]
ligand222	-27.730	-27.380	18.623	-9.107	-8.757	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[NH2+]C1
ligand158	-20.700	-24.290	11.690	-9.010	-12.600	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CC[NH2+]C1
ligand132	-24.120	-30.300	15.263	-8.857	-15.037	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1ccccc1C(=O)[O-]
ligand45	-23.060	-21.270	15.451	-7.609	-5.819	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NN1CC[NH2+]CC1
ligand242	-27.480	-30.140	20.254	-7.226	-9.886	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1OCC[NH2+]C1
ligand138	-20.280	-30.050	13.079	-7.201	-16.971	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)Nc1cccc(c1C(=O)[O-])O
ligand118	-21.750	-20.290	14.732	-7.018	-5.558	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[N@H+]1(C)CCCC1
ligand170	-23.950	-22.570	17.540	-6.410	-5.030	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)(C)[NH3+]
ligand171	-23.880	-23.480	17.574	-6.306	-5.906	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NCC(C)(C)[NH3+]
ligand217	-26.050	-26.480	20.041	-6.009	-6.439	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC[NH2+]1
ligand119	-16.280	-16.840	10.462	-5.818	-6.378	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[N@H+]1(C)CCCC1
ligand219	-19.650	-21.130	14.284	-5.366	-6.846	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CCC1
ligand154	-21.520	-15.500	16.167	-5.353	0.667	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[NH2+]1
ligand160	-21.500	-16.780	16.152	-5.348	-0.628	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[NH2+]1
ligand159	-19.850	-19.580	14.540	-5.310	-5.040	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CC[NH2+]C1
ligand156	-20.840	-22.540	15.755	-5.085	-6.785	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CC1
ligand218	-21.710	-22.940	16.895	-4.815	-6.045	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC[NH2+]1
ligand161	-17.880	-19.370	13.363	-4.517	-6.007	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[NH2+]1

ligand128	-19.920	-22.600	15.575	-4.345	-7.025	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC[N@H+]1C
ligand221	-19.930	-19.490	16.128	-3.802	-3.362	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC1CC[NH2+]CC1
ligand224	-19.870	-17.720	16.150	-3.720	-1.570	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC[NH2+]1
ligand241	-18.560	-21.150	15.092	-3.468	-6.058	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CCO1
ligand121	-15.300	-17.440	12.215	-3.085	-5.225	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[N@H+](C)C1
ligand127	-15.310	-20.530	12.593	-2.717	-7.937	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC[N@H+]1C
ligand157	-16.950	-19.620	14.250	-2.700	-5.370	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CC1
ligand240	-18.890	-18.350	16.534	-2.356	-1.816	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CCO1
ligand243	-15.120	-21.350	13.065	-2.055	-8.285	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1OCC[NH2+]C1
ligand68	-9.830	-4.380	8.629	-1.201	4.249	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[NH2+]CC[N@H+](C)C1
ligand239	-13.290	-16.680	12.324	-0.966	-4.356	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1COCC[NH2+]1
ligand155	-16.600	-19.150	17.747	1.147	-1.403	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[NH2+]1
ligand270	-15.970	-18.970	17.750	1.780	-1.220	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NOS(=O)(=O)C
ligand69	-12.190	-1.120	14.004	1.814	12.884	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+]1C
ligand126	-18.680	-20.950	21.187	2.507	0.237	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCC[N@H+](C)C1
ligand122	-12.090	-17.800	14.698	2.608	-3.102	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC[NH+]1CCCC1
ligand244	-13.460	-15.400	17.258	3.798	1.858	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1COCC[NH2+]1
ligand73	-4.820	6.360	13.218	8.398	19.578	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+]1C
ligand76	0.320	2.690	17.026	17.346	19.716	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[N@H+](C)CC[NH2+]1
ligand215	0.190	-11.770	17.742	17.932	5.972	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1CCCC[NH2+]1
ligand245	1.410	-10.850	18.527	19.937	7.677	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1COCC[NH2+]1
ligand49	1.330	12.400	20.206	21.536	32.606	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CC[NH2+]1
ligand74	4.300	9.430	18.648	22.948	28.078	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+]1C
ligand46	2.280	12.330	21.080	23.360	33.410	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand47	6.020	8.440	17.878	23.898	26.318	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand75	7.640	10.000	16.691	24.331	26.691	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[N@H+](C)CC[NH2+]1
ligand51	6.800	20.230	18.776	25.576	39.006	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand44	13.830	23.140	13.428	27.258	36.568	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand52	11.130	5.500	18.317	29.447	23.817	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand43	11.660	5.930	18.100	29.760	24.030	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand72	13.930	15.860	17.160	31.090	33.020	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)NC[NH+]1CC[NH2+]CC1
ligand78	13.160	21.860	18.550	31.710	40.410	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1[NH2+]CC[N@H+](C)C1
ligand48	10.460	7.750	22.397	32.857	30.147	0.000	0.000	Clc1cc(OC)nc(n1)NC(=O)N[C@H]1C[NH2+]CC[NH2+]1

Anexo 5. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAGMT librería KinaFrag

NO	delta_H(PB)	delta_H(GB)	T*delta_S	delta_G(PB)	delta_G(GB)	delta_delta_G(PB)	delta_delta_G(GB)	smile
ligand1	-23.990	-24.580	13.003	-10.987	-11.577	0.000	0.000	NS(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand130	-35.240	-38.850	12.406	-22.834	-26.444	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc2c(cc1)c(cc(=O)c2)O
ligand162	-34.250	-34.880	13.084	-21.166	-21.796	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand134	-34.910	-35.240	14.158	-20.752	-21.082	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(=O)oc2ccccc2c1O
ligand163	-36.280	-39.200	15.729	-20.551	-23.471	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)N1C(=O)C2=C(CCCC2)C1=O
ligand97	-34.700	-37.660	14.757	-19.943	-22.903	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(ccc1)C(=O)OC
ligand159	-33.680	-34.070	14.464	-19.216	-19.606	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC2=C(C1)C(=O)NC2=O
ligand135	-35.580	-38.300	16.632	-18.948	-21.668	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Oc1c2ccccc2oc(=O)c1
ligand68	-34.370	-41.520	15.444	-18.926	-26.076	0.000	0.000	N1[S@](OCc2cccc(c12)C)(O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand158	-33.090	-34.160	14.306	-18.784	-19.854	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CC2=C(CC1)C(=O)NC2=O
ligand101	-35.230	-38.290	16.721	-18.509	-21.569	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)C(=O)OC
ligand18	-34.330	-37.480	16.005	-18.325	-21.475	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ncc2c(n1)nc[nH]2
ligand191	-34.970	-41.520	17.316	-17.654	-24.204	0.000	0.000	N1[S@](OCc2nccc(c12)C)(O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand65	-34.930	-37.760	17.298	-17.632	-20.462	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cc(cc1)C)C
ligand100	-33.550	-36.060	15.931	-17.619	-20.129	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(ccc1)C(=O)OC
ligand17	-32.630	-36.700	15.137	-17.493	-21.563	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ncc2c1[nH]cn2
ligand20	-34.000	-36.330	16.516	-17.484	-19.814	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]c2cncc2n1
ligand185	-34.790	-37.730	17.395	-17.395	-20.335	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)N(=O)=O
ligand109	-33.660	-35.930	16.553	-17.107	-19.377	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)C
ligand193	-30.370	-31.850	13.485	-16.885	-18.365	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Cc1cc(ncn1)C
ligand157	-33.350	-37.300	16.723	-16.627	-20.577	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CC2=C(CC1)C(=O)NC2=O
ligand167	-28.120	-30.740	11.538	-16.582	-19.202	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand160	-33.270	-37.320	16.706	-16.564	-20.614	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC2=C(C1)C(=O)NC2=O
ligand155	-32.470	-36.620	16.003	-16.467	-20.617	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand93	-31.920	-32.240	15.467	-16.453	-16.773	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H](C)C(=O)OC
ligand205	-30.280	-30.800	13.918	-16.362	-16.882	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Cc1ncncn1
ligand66	-30.700	-35.230	14.743	-15.957	-20.487	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(cc(c1)C)C
ligand204	-32.890	-35.210	17.029	-15.861	-18.181	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1nccn(c1)C
ligand122	-30.130	-32.000	14.417	-15.713	-17.583	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1F)F
ligand48	-28.380	-29.810	13.205	-15.175	-16.605	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[C@H](CC1=O)C
ligand190	-30.830	-33.600	15.720	-15.110	-17.880	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1nc(cc(n1)C)C
ligand192	-31.380	-32.220	16.304	-15.076	-15.916	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Cc1nccn(c1)C
ligand55	-29.820	-33.390	15.012	-14.808	-18.378	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1nccn(c1)C
ligand92	-27.920	-30.180	13.283	-14.637	-16.897	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H](C)C(=O)OC
ligand121	-29.200	-34.600	14.568	-14.632	-20.032	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)OC(=O)c1ccccc1
ligand202	-26.780	-29.980	12.161	-14.619	-17.819	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C[C@H]1C(=O)NC=N1
ligand186	-29.740	-35.360	15.153	-14.587	-20.207	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)N(=O)=O
ligand53	-30.660	-34.030	16.127	-14.533	-17.903	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1nccn(c1)C
ligand61	-31.100	-35.190	16.603	-14.497	-18.587	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1nccn(c1)C
ligand183	-27.320	-28.520	12.879	-14.441	-15.641	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C\C=C

ligand172	-33.760	-39.070	19.361	-14.399	-19.709	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)COP(O)OC
ligand124	-28.090	-28.970	13.744	-14.346	-15.226	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc(c1)F)F
ligand46	-27.380	-32.010	13.042	-14.338	-18.968	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@@H](CC(=O)C1)C
ligand89	-30.430	-32.590	16.179	-14.251	-16.411	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(ccl)F
ligand28	-26.950	-28.150	12.836	-14.114	-15.314	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC
ligand214	-30.490	-36.810	16.657	-13.833	-20.153	0.000	0.000	N1[S@](OOC(=O)[C@@]21CC2(C)C)(O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand62	-27.880	-31.130	14.150	-13.730	-16.980	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncnc1
ligand47	-27.640	-30.230	13.936	-13.704	-16.294	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1=C(CCC1=O)C
ligand19	-31.760	-35.560	18.126	-13.634	-17.434	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)nic2cncnc2nc1
ligand144	-30.570	-31.600	16.978	-13.592	-14.622	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Cc1cncnc1
ligand123	-29.670	-31.580	16.085	-13.585	-15.495	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cc(cc1)F)F
ligand111	-33.350	-37.120	19.825	-13.525	-17.295	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Cc1cccc1
ligand54	-31.320	-34.660	17.807	-13.513	-16.853	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncnc1
ligand95	-29.800	-30.910	16.438	-13.362	-14.472	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)COC(=O)CC
ligand87	-30.980	-33.610	17.627	-13.353	-15.983	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc1F
ligand189	-31.990	-34.780	18.646	-13.344	-16.134	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)N(=O)=O
ligand21	-28.650	-28.840	15.347	-13.303	-13.493	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C/C
ligand125	-29.210	-31.230	15.999	-13.211	-15.231	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1F)F
ligand91	-30.860	-33.500	17.713	-13.147	-15.787	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc1F
ligand63	-30.770	-34.230	17.663	-13.107	-16.567	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncnc1
ligand161	-29.210	-36.120	16.325	-12.885	-19.795	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCCC2=C1C(=O)NC2=O
ligand64	-30.720	-32.880	18.110	-12.610	-14.770	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Cc1cccc(c1)C
ligand184	-27.750	-30.080	15.170	-12.580	-14.910	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C/C=C
ligand60	-31.240	-32.470	18.669	-12.571	-13.801	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ncccc1
ligand88	-28.250	-30.620	15.883	-12.367	-14.737	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(ccc1)F
ligand4	-27.480	-29.020	15.119	-12.361	-13.901	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CCC
ligand141	-30.120	-33.860	17.822	-12.298	-16.038	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(ncnc1)C
ligand132	-30.310	-36.520	18.082	-12.228	-18.438	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc2c1c(cc(=O)o2)O
ligand112	-27.200	-31.430	14.976	-12.224	-16.454	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cocco1
ligand176	-28.350	-30.140	16.148	-12.202	-13.992	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncnc1
ligand187	-32.420	-36.300	20.284	-12.136	-16.016	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc1N(=O)=O
ligand45	-23.700	-29.540	11.584	-12.116	-17.956	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@@H](CC(=O)C1)C
ligand177	-30.220	-32.690	18.122	-12.098	-14.568	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncnc1
ligand201	-32.440	-36.840	20.357	-12.083	-16.483	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1(C(=O)NC=N1)C
ligand178	-28.050	-29.960	16.043	-12.007	-13.917	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncnc1
ligand199	-30.520	-30.830	18.543	-11.977	-12.287	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C+]1=N[C@H](C(=O)N1)C
ligand39	-27.830	-26.210	16.169	-11.661	-10.041	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C[C@]1(C[C@H]1C(=O)[O-])C
ligand8	-28.840	-31.330	17.262	-11.578	-14.068	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc1
ligand196	-28.300	-33.210	16.858	-11.442	-16.352	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]enc1
ligand203	-28.550	-34.290	17.142	-11.408	-17.148	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncnc1
ligand44	-28.400	-33.160	16.997	-11.403	-16.163	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(=C)C
ligand113	-26.840	-28.680	15.534	-11.306	-13.146	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc1
ligand90	-27.970	-30.420	16.677	-11.293	-13.743	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)F
ligand9	-28.850	-31.110	17.568	-11.282	-13.542	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc1

ligand10	-28.830	-31.410	17.556	-11.274	-13.854	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ceccc1
ligand43	-28.290	-32.980	17.046	-11.244	-15.934	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(=C)C
ligand99	-32.260	-37.560	21.192	-11.068	-16.368	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)C(=O)OC
ligand27	-25.630	-29.710	14.604	-11.026	-15.106	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC
ligand6	-28.630	-31.390	17.673	-10.957	-13.717	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ceccc1
ligand7	-28.560	-30.990	17.644	-10.916	-13.346	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ceccc1
ligand3	-23.590	-29.960	12.755	-10.835	-17.205	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(C)C
ligand49	-28.060	-32.250	17.230	-10.830	-15.020	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@@H]1C[C@@H](CC1=O)C
ligand142	-27.430	-34.190	16.686	-10.744	-17.504	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(ncn1)C
ligand198	-27.430	-30.300	16.733	-10.697	-13.567	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]cnc1
ligand42	-26.530	-30.920	15.852	-10.678	-15.068	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C=C(C)C
ligand195	-26.050	-32.190	15.481	-10.569	-16.709	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)n1ccnc1
ligand174	-27.710	-30.490	17.165	-10.545	-13.325	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ncccc1
ligand168	-30.010	-34.540	19.466	-10.544	-15.074	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand129	-29.490	-35.360	18.973	-10.517	-16.387	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc2c1oc(=O)cc2O
ligand165	-24.910	-31.220	14.435	-10.475	-16.785	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand175	-27.590	-30.160	17.139	-10.451	-13.021	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ncccc1
ligand74	-24.970	-25.200	14.784	-10.186	-10.416	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(F)F
ligand169	-24.310	-31.330	14.184	-10.126	-17.146	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand166	-28.810	-34.020	18.749	-10.061	-15.271	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand115	-27.260	-31.580	17.365	-9.895	-14.215	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccoc1
ligand164	-28.570	-34.300	18.684	-9.886	-15.616	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand200	-26.660	-34.090	16.791	-9.869	-17.299	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)N1C=N[C@H](C1=O)C
ligand69	-31.400	-33.260	21.597	-9.803	-11.663	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Cc1cccc(c1)C
ligand37	-26.630	-28.240	16.960	-9.670	-11.280	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@@H](C(=O)[O-])C1(C)C
ligand107	-29.440	-33.610	19.775	-9.665	-13.835	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)C
ligand59	-28.080	-32.990	18.449	-9.631	-14.541	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)C
ligand106	-29.340	-33.340	19.710	-9.630	-13.630	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)C
ligand85	-24.940	-27.580	15.315	-9.625	-12.265	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C/C(=O)OC
ligand127	-27.490	-32.730	18.205	-9.285	-14.525	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]cnc1
ligand213	-23.840	-30.800	14.577	-9.263	-16.223	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@@H](C1(C)C)C(=O)[O-]
ligand110	-28.070	-33.620	18.810	-9.260	-14.810	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(ccc1)C
ligand50	-27.690	-34.270	18.509	-9.181	-15.761	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C[C@H]1CCC(=O)C1
ligand197	-28.700	-32.780	19.584	-9.116	-13.196	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c[nH]cnc1
ligand58	-28.460	-33.370	19.425	-9.035	-13.945	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)C
ligand40	-24.390	-27.210	15.428	-8.962	-11.782	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C=N
ligand108	-27.870	-33.250	18.963	-8.907	-14.287	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(ccc1)C
ligand73	-25.520	-27.640	16.697	-8.823	-10.943	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CS
ligand143	-30.040	-34.130	21.300	-8.740	-12.830	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1nc(ccn1)C
ligand182	-26.940	-30.880	18.205	-8.735	-12.675	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(=C)C=C
ligand86	-25.810	-30.730	17.094	-8.716	-13.636	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)COC(=O)C=C
ligand181	-26.910	-30.690	18.288	-8.622	-12.402	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(=C)C=C
ligand70	-25.710	-29.660	17.255	-8.455	-12.405	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CC1
ligand33	-23.060	-26.430	14.767	-8.293	-11.663	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(F)F

ligand52	-23.090	-27.630	14.878	-8.212	-12.752	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C=C
ligand114	-27.940	-31.570	19.821	-8.119	-11.749	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1occc1
ligand5	-27.800	-31.850	19.755	-8.045	-12.095	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CCC
ligand56	-27.230	-32.870	19.217	-8.013	-13.653	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)C
ligand173	-28.810	-36.600	20.921	-7.889	-15.679	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)COP(O)OC
ligand38	-23.770	-30.290	15.986	-7.784	-14.304	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@@]1(C(=O)[O-])CC1(C)C
ligand22	-24.560	-29.340	16.835	-7.725	-12.505	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C\C
ligand128	-28.350	-33.550	20.836	-7.514	-12.714	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1nc[nH]n1
ligand126	-25.340	-33.990	18.093	-7.247	-15.897	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)nicn1
ligand131	-27.040	-34.370	19.881	-7.159	-14.489	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc2c(c1)c(cc(=O)c2)O
ligand51	-22.610	-28.730	15.548	-7.062	-13.182	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C=C
ligand98	-30.270	-36.850	23.712	-6.558	-13.138	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccccc1C(=O)OC
ligand94	-29.530	-36.020	23.256	-6.274	-12.764	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CCC(=O)OC
ligand180	-24.410	-29.780	18.224	-6.186	-11.556	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C\C=C
ligand194	-22.410	-25.150	16.309	-6.101	-8.841	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CF
ligand41	-23.650	-27.990	17.758	-5.892	-10.232	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)N=C
ligand24	-24.080	-30.000	18.293	-5.787	-11.707	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC=C
ligand117	-25.250	-31.910	19.680	-5.570	-12.230	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)C(=O)[O-]
ligand72	-24.620	-29.470	19.109	-5.511	-10.361	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CC1
ligand71	-24.600	-29.580	19.123	-5.477	-10.457	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CC1
ligand116	-25.170	-31.550	19.813	-5.357	-11.737	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)C(=O)[O-]
ligand179	-26.700	-31.190	21.495	-5.205	-9.695	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C/C=C
ligand23	-23.540	-29.990	18.586	-4.954	-11.404	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(=C)C
ligand57	-23.190	-29.670	18.312	-4.878	-11.358	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(C)(C)C
ligand26	-21.050	-27.680	16.214	-4.836	-11.466	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CS
ligand34	-22.520	-28.600	18.691	-3.829	-9.909	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C[C@@]1(C[C@@H]1C(=O)[O-])C
ligand119	-17.480	-23.040	14.347	-3.133	-8.693	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)C(=O)[O-]
ligand212	-14.020	-28.480	12.873	-1.147	-15.607	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@@]1[C@@H](C1(C)C)C(=O)[O-]
ligand84	-18.270	-29.260	18.748	0.478	-10.512	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C\C(=O)OC
ligand36	-11.160	-25.760	13.056	1.896	-12.704	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@@]1[C@@H](C(=O)[O-])C1(C)C
ligand118	-13.590	-22.510	15.691	2.101	-6.819	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand120	-13.630	-26.440	16.676	3.046	-9.764	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand102	461.490	467.180	22.128	483.618	489.308	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)COC(=O)c1ccccc1

Anexo 6. Tabla resumen ACFIS 2.0 proteína-ligando en base a FRAGMT librería PADFrag

NO	ΔH (PB)	ΔH (GB)	T*ΔS	ΔG (PB)	ΔG (GB)	Δ_ΔG (PB)	Δ_ΔG (GB)	smile
ligand1	-23.990	-24.580	13.003	-10.987	-11.577	0.000	0.000	NS(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand281	-38.750	-41.450	13.993	-24.757	-27.457	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc2C[C@H](CCc2cc1F)OC=O
ligand165	-35.390	-39.000	12.356	-23.034	-26.644	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc2c(oc(=O)cc2O)c1
ligand180	-37.500	-39.230	15.334	-22.166	-23.896	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1Nc2c(cccc2)C1
ligand207	-35.860	-38.270	13.738	-22.122	-24.532	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)CO
ligand162	-34.450	-41.830	14.377	-20.073	-27.453	0.000	0.000	N1[S@](OOC2=C1C(=C1C(=CCC=C1)O2)O)(O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand279	-35.960	-40.510	16.156	-19.804	-24.354	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[C@H](Cc2c1cc(cc2)F)OC=O
ligand256	-31.590	-31.740	11.923	-19.667	-19.817	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand184	-35.630	-38.880	15.969	-19.661	-22.911	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc2c(cc1)[nH]cc2
ligand246	-35.260	-37.880	15.600	-19.660	-22.280	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]c2c(n1)cccc2
ligand227	-34.730	-41.830	15.237	-19.493	-26.593	0.000	0.000	N1[S@](OCc2c1c(ccc2)C)(O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand95	-32.460	-38.110	13.128	-19.332	-24.982	0.000	0.000	N1[S@](OOCO[C@H]1C)(O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand273	-33.220	-37.280	14.222	-18.998	-23.058	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@H](CCc2c1ccc(c2)F)OC=O
ligand250	-34.970	-36.790	16.084	-18.886	-20.706	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc2c([nH]cn2)c1
ligand284	-30.940	-35.170	12.252	-18.688	-22.918	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@H](CCO[C@H]1C)O
ligand277	-36.000	-39.660	17.997	-18.003	-21.663	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@H](Cc2c(c1)cc(cc2)F)OC=O
ligand181	-33.430	-35.440	15.641	-17.789	-19.799	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1Nc2c(cccc2)C1
ligand288	-28.240	-32.230	10.507	-17.733	-21.723	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[C@H](C[C@H](O1)C)O
ligand249	-34.590	-36.350	16.959	-17.631	-19.391	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc2c([nH]cn2)cc1
ligand80	-34.690	-37.500	17.209	-17.481	-20.291	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)N(=O)=O
ligand27	-28.640	-30.720	11.288	-17.352	-19.432	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand285	-34.040	-37.120	16.761	-17.279	-20.359	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@]1(C[C@H](OCC1)C)O
ligand35	-33.760	-35.970	16.613	-17.147	-19.357	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(C)cc1
ligand190	-33.630	-35.360	16.598	-17.032	-18.762	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c2c(ccc1)cc[nH]2
ligand102	-32.930	-34.480	15.941	-16.989	-18.539	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)N
ligand186	-33.170	-35.740	16.467	-16.703	-19.273	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc2c1cc[nH]2
ligand192	-33.810	-35.120	17.133	-16.677	-17.987	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc2c(c1)[nH]cc2
ligand268	-30.570	-29.780	13.902	-16.668	-15.878	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)(O)C
ligand31	-28.160	-30.000	11.505	-16.655	-18.495	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand230	-35.040	-37.730	18.401	-16.639	-19.329	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(C)cc(cc1)C
ligand266	-30.500	-29.570	13.873	-16.627	-15.697	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(O)(C)C
ligand158	-29.000	-22.270	12.492	-16.508	-9.778	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CC[NH2+]C1
ligand228	-34.820	-37.720	18.316	-16.504	-19.404	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cc(C)cc1)C
ligand149	-29.840	-31.060	13.470	-16.370	-17.590	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1NC=NC1
ligand182	-36.000	-39.900	19.664	-16.336	-20.236	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1c2cccc2N=C1
ligand280	-32.700	-36.940	16.479	-16.221	-20.461	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c2C[C@H](CCc2cc(c1)F)OC=O
ligand187	-31.110	-36.190	15.044	-16.066	-21.146	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc2c1cc[nH]2
ligand204	-28.710	-31.840	12.747	-15.963	-19.093	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1COCC1
ligand183	-33.100	-35.500	17.230	-15.870	-18.270	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1c2cccc2N=C1
ligand178	-33.560	-33.230	17.732	-15.828	-15.498	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc2c(c1)[nH]cc2

ligand98	-29.810	-30.390	14.127	-15.683	-16.263	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)C
ligand172	-30.580	-31.990	15.347	-15.233	-16.643	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc(c1)O)O
ligand203	-29.680	-29.260	14.452	-15.228	-14.808	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1COC1
ligand255	-28.200	-29.180	13.042	-15.158	-16.138	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand274	-30.330	-33.550	15.284	-15.046	-18.266	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@H](CCc2c1ccc(c2)F)OC=O
ligand97	-30.330	-31.390	15.367	-14.963	-16.023	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(=O)OCC
ligand251	-31.800	-36.960	16.975	-14.825	-19.985	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c2[nH]cnc2ccc1
ligand185	-30.680	-31.390	15.879	-14.801	-15.511	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc2c(cc1)[nH]cc2
ligand107	-29.830	-31.460	15.103	-14.727	-16.357	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Nc1ccccc1
ligand202	-30.640	-35.190	16.006	-14.634	-19.184	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1OCCC1
ligand286	-25.820	-30.170	11.200	-14.620	-18.970	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@H](C[C@H](OC1)C)O
ligand229	-29.960	-35.140	15.393	-14.567	-19.747	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(cc(C)c1)C
ligand146	-31.010	-34.300	16.681	-14.329	-17.619	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccnnc1
ligand260	-27.270	-27.940	12.976	-14.294	-14.964	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C\C
ligand34	-30.610	-33.660	16.384	-14.226	-17.276	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(C)ccc1
ligand276	-34.330	-40.220	20.191	-14.139	-20.029	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@H](Cc2c(C1)cc(cc2)F)OC=O
ligand282	-33.110	-34.300	19.090	-14.020	-15.210	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C[C@H]1C[C@H](CCO1)O
ligand201	-28.450	-31.680	14.513	-13.937	-17.167	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1OCCC1
ligand112	-30.450	-32.820	16.593	-13.857	-16.227	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)F
ligand214	-34.100	-38.080	20.277	-13.823	-17.803	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)OCc1ccccc1
ligand174	-31.190	-36.770	17.417	-13.773	-19.353	0.000	0.000	N1[S@](OOC2CCCC(c12)O)(O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC
ligand213	-27.960	-35.210	14.232	-13.728	-20.978	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1(c1ccccc1)O
ligand265	-28.800	-28.260	15.077	-13.723	-13.183	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)(O)C
ligand290	-31.230	-35.000	17.536	-13.694	-17.464	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1(C[C@H](CCO1)O)C
ligand152	-28.320	-29.880	14.630	-13.690	-15.250	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C=NC=N1
ligand194	-29.300	-32.330	15.624	-13.676	-16.706	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccccc1O
ligand248	-33.160	-36.960	19.654	-13.506	-17.306	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c2c([nH]cn2)ccc1
ligand114	-30.780	-33.400	17.301	-13.479	-16.099	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccccc1F
ligand32	-29.430	-32.080	15.954	-13.476	-16.126	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Cc1ccccc1
ligand115	-30.850	-33.450	17.378	-13.472	-16.072	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)F
ligand110	-30.040	-32.140	16.576	-13.464	-15.564	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(C)onc1
ligand101	-30.470	-30.500	17.132	-13.338	-13.368	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)C
ligand53	-28.370	-30.050	15.112	-13.258	-14.938	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccccc1
ligand116	-26.950	-29.950	13.708	-13.242	-16.242	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccccc1F
ligand195	-28.730	-31.820	15.492	-13.238	-16.328	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(c(ccc1)O)O
ligand258	-23.700	-30.910	10.534	-13.166	-20.376	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand254	-23.630	-30.910	10.536	-13.094	-20.374	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCC1
ligand79	-29.490	-35.070	16.566	-12.924	-18.504	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccccc1N(=O)=O
ligand103	-29.500	-32.180	16.739	-12.761	-15.441	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccccc1N
ligand142	-29.380	-35.420	16.677	-12.703	-18.743	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC(=O)c1ccccc1O
ligand287	-26.980	-29.580	14.309	-12.671	-15.271	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[C@H](C[C@H](OC1)C)O
ligand193	-31.180	-32.640	18.512	-12.668	-14.128	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(c(cc1)O)O
ligand199	-24.220	-30.010	11.563	-12.657	-18.447	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1OCCC1
ligand106	-29.770	-31.880	17.125	-12.645	-14.755	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccccc1N

ligand145	-31.130	-32.510	18.568	-12.562	-13.942	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ncccc1
ligand16	-31.050	-32.910	18.495	-12.555	-14.415	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand196	-31.460	-32.920	18.911	-12.549	-14.009	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O)O
ligand20	-29.320	-31.290	16.807	-12.513	-14.483	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand54	-30.710	-33.120	18.210	-12.500	-14.910	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand81	-28.790	-34.870	16.437	-12.353	-18.433	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)N(=O)=O
ligand83	-32.430	-36.640	20.186	-12.244	-16.454	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)N(=O)=O
ligand143	-28.100	-32.380	15.877	-12.223	-16.503	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand208	-27.550	-34.040	15.382	-12.168	-18.658	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)CO
ligand82	-32.370	-36.370	20.221	-12.149	-16.149	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)N(=O)=O
ligand238	-25.280	-21.510	13.243	-12.037	-8.267	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1COCCC[NH2+]
ligand55	-28.070	-29.930	16.064	-12.006	-13.866	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand18	-29.410	-33.740	17.427	-11.983	-16.313	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand163	-29.860	-36.370	17.888	-11.972	-18.482	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c2c(cc(=O)cc2O)ccc1
ligand211	-28.340	-32.250	16.385	-11.955	-15.865	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)CO
ligand93	-26.910	-29.640	14.970	-11.940	-14.670	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(=C)C
ligand275	-29.710	-35.560	17.816	-11.894	-17.744	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@]1(Cc2c(CC1)cc(cc2)F)OC=O
ligand225	-31.710	-35.610	19.869	-11.841	-15.741	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1cc(C)ccc1
ligand108	-28.670	-29.570	16.859	-11.811	-12.711	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1onccc1
ligand5	-29.210	-31.690	17.477	-11.733	-14.213	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand96	-28.700	-32.970	17.000	-11.700	-15.970	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H](C)OC=O
ligand6	-29.050	-31.530	17.398	-11.652	-14.132	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand109	-25.900	-28.730	14.274	-11.626	-14.456	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1noc(C)ci
ligand212	-31.770	-39.010	20.174	-11.596	-18.836	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H](c1cccc(c1)O)
ligand2	-28.900	-31.300	17.313	-11.587	-13.987	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand144	-29.760	-31.520	18.215	-11.545	-13.305	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand191	-29.490	-35.240	17.974	-11.516	-17.266	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c2c(ccc1)cc[nH]2
ligand226	-30.730	-33.290	19.231	-11.499	-14.059	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1cc(ccc1)C
ligand17	-29.340	-31.400	17.845	-11.495	-13.555	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand25	-27.840	-32.960	16.395	-11.445	-16.565	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand4	-28.730	-31.230	17.286	-11.444	-13.944	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand91	-25.350	-30.850	13.906	-11.444	-16.944	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(=C)C
ligand85	-27.120	-28.490	15.804	-11.316	-12.686	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand263	-26.880	-31.840	15.694	-11.186	-16.146	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[n-]nn1
ligand113	-26.910	-30.070	15.736	-11.174	-14.334	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)F
ligand15	-25.790	-29.640	14.636	-11.154	-15.004	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC
ligand56	-28.960	-29.770	17.831	-11.129	-11.939	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand3	-28.970	-31.460	17.851	-11.119	-13.609	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand157	-22.510	-17.680	11.401	-11.109	-6.279	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CC1
ligand57	-29.030	-30.100	17.931	-11.099	-12.169	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand271	-36.260	-44.680	25.179	-11.081	-19.501	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c2CC[C@H](Cc2ccc1F)OC=O
ligand7	-28.590	-31.170	17.552	-11.038	-13.618	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O
ligand209	-30.880	-34.540	19.851	-11.029	-14.689	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)CO
ligand84	-26.680	-28.160	15.764	-10.916	-12.396	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1)O

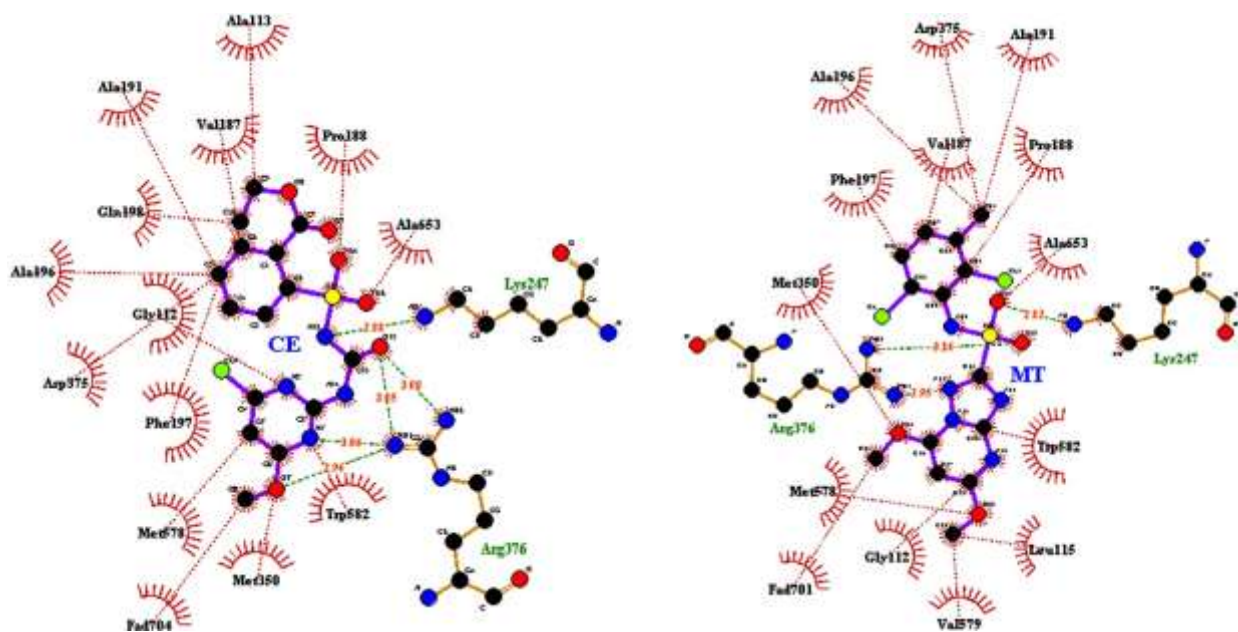
ligand262	-25.630	-29.790	14.781	-10.849	-15.009	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC=C
ligand104	-29.160	-32.870	18.341	-10.819	-14.529	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc1N
ligand136	-24.460	-30.240	13.710	-10.750	-16.530	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)ClCC1
ligand267	-28.380	-34.910	17.695	-10.685	-17.215	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)OC(C)(C)C
ligand147	-27.340	-30.220	16.822	-10.518	-13.398	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]ccn1
ligand206	-30.840	-35.480	20.324	-10.516	-15.156	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1COCC1
ligand134	-25.480	-30.030	15.032	-10.448	-14.998	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)ClCC1
ligand36	-27.390	-31.480	16.966	-10.424	-14.514	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(C)c1
ligand28	-29.870	-34.640	19.460	-10.410	-15.180	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)ClCCCC1
ligand99	-27.850	-33.860	17.509	-10.341	-16.351	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)C
ligand19	-28.130	-32.990	17.807	-10.323	-15.183	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)O
ligand105	-28.630	-32.610	18.326	-10.304	-14.284	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)N
ligand13	-28.510	-36.100	18.382	-10.128	-17.718	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)OC(=O)c1cccc1
ligand29	-29.570	-34.130	19.470	-10.100	-14.660	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)ClCCCC1
ligand26	-28.800	-34.130	18.717	-10.083	-15.413	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)ClCCCC1
ligand24	-27.510	-32.640	17.431	-10.079	-15.209	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cscc1
ligand233	-26.400	-30.230	16.325	-10.075	-13.905	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]ccn1
ligand242	-22.990	-21.130	13.017	-9.973	-8.113	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1OCC[NH2+]C1
ligand210	-29.820	-34.890	19.852	-9.968	-15.038	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(cccc1)CO
ligand205	-30.300	-35.470	20.411	-9.889	-15.059	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1COCC1
ligand14	-25.450	-29.560	15.593	-9.857	-13.967	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC
ligand175	-28.200	-33.620	18.347	-9.853	-15.273	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)O
ligand169	-25.610	-21.360	15.775	-9.835	-5.585	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)(C)[NH3+]
ligand38	-25.350	-27.350	15.568	-9.782	-11.782	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C=N
ligand234	-27.490	-32.670	17.723	-9.767	-14.947	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c[nH]cn1
ligand150	-29.460	-33.790	19.778	-9.682	-14.012	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1NC=NC1
ligand33	-29.500	-33.540	19.833	-9.667	-13.707	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(C)cccc1
ligand94	-24.650	-29.320	15.005	-9.645	-14.315	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CCOC=O
ligand257	-28.460	-33.600	18.817	-9.643	-14.783	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)ClCCCC1
ligand173	-28.520	-33.580	18.925	-9.595	-14.655	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)O
ligand120	-21.730	-18.870	12.139	-9.591	-6.731	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[N@H+] (C)C1
ligand37	-29.510	-33.360	19.925	-9.585	-13.435	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(C)cccc1
ligand58	-28.150	-34.250	18.822	-9.328	-15.428	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)n1ncn1
ligand176	-27.660	-31.130	18.344	-9.316	-12.786	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Oc1cccc(c1)O
ligand151	-29.090	-33.610	19.779	-9.311	-13.831	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C=NC=N1
ligand247	-30.580	-36.910	21.323	-9.257	-15.587	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)n1nc2c1cccc2
ligand222	-20.630	-18.650	11.408	-9.222	-7.242	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[NH2+]C1
ligand232	-26.150	-32.880	16.956	-9.194	-15.924	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)n1ccn1
ligand60	-27.440	-32.680	18.249	-9.191	-14.431	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]ncn1
ligand236	-28.940	-33.150	19.751	-9.189	-13.399	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)n1c(=O)[nH]cn1
ligand200	-27.460	-33.750	18.316	-9.144	-15.434	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1OCC1
ligand148	-26.100	-32.850	16.963	-9.137	-15.887	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)n1cncc1
ligand87	-27.640	-32.260	18.561	-9.079	-13.699	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cocc1
ligand264	-25.790	-33.160	16.722	-9.068	-16.438	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)n1cnnn1

ligand59	-27.120	-32.530	18.169	-8.951	-14.361	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1n[nH]cn1
ligand231	-28.220	-33.310	19.356	-8.864	-13.954	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1[nH]cnc1
ligand164	-28.330	-35.020	19.509	-8.821	-15.511	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc2c(oc(=O)cc2O)cc1
ligand166	-28.740	-34.460	20.012	-8.728	-14.448	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c2oc(=O)cc(c2ccc1)O
ligand22	-26.280	-28.800	17.571	-8.709	-11.229	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1sccc1
ligand77	-22.430	-25.150	13.802	-8.628	-11.348	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)N1CC[NH+](C)CC1
ligand124	-23.770	-18.660	15.266	-8.504	-3.394	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CC[N@H+](C)CC1
ligand235	-29.230	-35.390	20.778	-8.452	-14.612	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)n1cn[nH]c1=O
ligand92	-25.790	-30.460	17.528	-8.262	-12.932	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C=C(C)C
ligand23	-25.830	-28.200	17.607	-8.223	-10.593	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1sccc1
ligand89	-23.920	-27.990	15.816	-8.104	-12.174	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C=C
ligand40	-26.260	-32.000	18.248	-8.012	-13.752	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CCC
ligand42	-27.760	-31.850	19.757	-8.003	-12.093	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CCC
ligand86	-27.500	-31.980	19.650	-7.850	-12.330	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1coccl
ligand88	-22.260	-28.110	14.565	-7.695	-13.545	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C=C
ligand111	-23.340	-26.510	15.699	-7.641	-10.811	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(F)(F)F
ligand8	-24.430	-31.980	16.941	-7.489	-15.039	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(ccccc1)C(=O)[O-]
ligand30	-26.380	-33.630	18.943	-7.437	-14.687	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CCCCC1
ligand138	-25.030	-32.580	17.777	-7.253	-14.803	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cccc(c1C(=O)[O-])O
ligand133	-24.650	-31.690	17.793	-6.857	-13.897	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)OC(=O)c1cnccc1
ligand289	-24.940	-31.970	18.553	-6.387	-13.417	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[C@H](C[C@H](O1)C)O
ligand9	-25.790	-32.570	19.751	-6.039	-12.819	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(ccccc1)C(=O)[O-]
ligand131	-26.260	-30.640	20.299	-5.961	-10.341	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ncccc1C(=O)[O-]
ligand272	-27.500	-36.240	21.557	-5.943	-14.683	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(=O)O[C@H]1Cc2c(cc1)cc(cc2)F
ligand39	-23.450	-28.020	17.718	-5.732	-10.302	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)N=C
ligand135	-24.720	-29.570	19.132	-5.588	-10.438	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CC1
ligand261	-23.500	-30.380	18.286	-5.214	-12.094	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(=C)C
ligand132	-24.390	-32.810	19.295	-5.095	-13.515	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncnc1C(=O)[O-]
ligand100	-23.370	-29.430	18.281	-5.089	-11.149	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C(C)(C)C
ligand252	-21.060	-27.690	16.250	-4.810	-11.440	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CS
ligand259	-21.770	-30.220	17.338	-4.432	-12.882	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)/C=C/C
ligand11	-17.570	-23.090	13.249	-4.321	-9.841	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cc1)C(=O)[O-]
ligand141	-18.400	-23.420	14.359	-4.041	-9.061	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Oc1c(cccc1)C(=O)[O-]
ligand130	-16.570	-22.930	13.080	-3.490	-9.850	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(cn1)C(=O)[O-]
ligand10	-17.020	-20.040	14.165	-2.855	-5.875	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand12	-17.170	-20.030	14.379	-2.791	-5.651	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(ccc1)C(=O)[O-]
ligand52	-13.100	5.010	11.585	-1.515	16.595	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand270	-19.460	-24.530	18.854	-0.606	-5.676	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)OS(=O)(=O)C
ligand221	-18.240	-13.320	17.757	-0.483	4.437	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C1CC[NH2+]CC1
ligand269	-15.980	-13.450	16.251	0.271	2.801	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CS(=O)(=O)[O-]
ligand217	-16.840	-16.210	17.390	0.550	1.180	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCCC[NH2+]1
ligand129	-16.190	-22.550	17.263	1.073	-5.287	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cncc(c1)C(=O)[O-]
ligand126	-16.740	-20.450	18.272	1.532	-2.178	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[N@H+](C)C1
ligand137	-13.410	-25.700	15.006	1.596	-10.694	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1cc(c(cc1)O)C(=O)[O-]

ligand171	-15.750	-12.890	17.478	1.728	4.588	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)(C)[NH3+]
ligand170	-15.480	-12.570	17.518	2.038	4.948	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)CC(C)(C)[NH3+]
ligand139	-14.000	-23.980	16.295	2.295	-7.685	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1c(c(ccc1)C(=O)[O-])O
ligand140	-12.620	-20.760	15.005	2.385	-5.755	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)c1ccc(c(c1)O)C(=O)[O-]
ligand161	-8.550	-12.520	11.353	2.803	-1.167	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[NH2+]1
ligand243	-13.100	-14.840	17.449	4.349	2.609	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1OCC[NH2+]C1
ligand74	-6.530	4.800	10.883	4.353	15.683	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+]1C
ligand128	-14.630	-16.440	19.579	4.949	3.139	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCCC[N@H+]1C
ligand240	-9.610	-9.140	14.585	4.975	5.445	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CCO1
ligand72	-11.680	-4.260	16.707	5.027	12.447	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C[NH+]1CC[NH2+]CC1
ligand48	-8.640	5.000	13.860	5.220	18.860	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CC[NH2+]1
ligand155	-9.650	-4.550	16.327	6.677	11.777	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[NH2+]1
ligand154	-12.450	-13.300	19.298	6.848	5.998	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[NH2+]1
ligand122	-14.730	-19.120	21.729	6.999	2.609	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)C[NH+]1CCCC1
ligand160	-11.230	-13.600	18.643	7.413	5.043	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[NH2+]1
ligand159	-11.040	-7.960	18.501	7.461	10.541	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CC[NH2+]C1
ligand118	-8.530	-13.340	16.629	8.099	3.289	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[N@H+](C)CCCC1
ligand215	-10.230	-12.940	18.545	8.315	5.605	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCCC[NH2+]1
ligand244	-11.130	-10.710	19.861	8.731	9.151	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1COCC[NH2+]1
ligand123	-13.800	-16.530	22.853	9.053	6.323	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CC[N@H+](C)CC1
ligand219	-9.420	-12.410	19.492	10.072	7.082	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CCC1
ligand121	-11.490	-16.620	21.964	10.474	5.344	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[N@H+](C)C1
ligand119	-1.900	-12.230	13.000	11.100	0.770	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[N@H+](C)CCCC1
ligand127	-1.950	-9.740	14.733	12.783	4.993	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCCC[N@H+]1C
ligand245	-6.130	-13.850	19.399	13.269	5.549	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1COCC[NH2+]1
ligand223	-4.570	-13.210	19.073	14.503	5.863	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCC[NH2+]C1
ligand224	-4.880	-10.750	19.405	14.525	8.655	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1CCCC[NH2+]1
ligand45	-1.540	-16.100	18.077	16.537	1.977	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)N1CC[NH2+]CC1
ligand156	5.470	1.410	12.215	17.685	13.625	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CC1
ligand239	0.480	-12.260	18.676	19.156	6.416	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1COCC[NH2+]1
ligand220	2.170	-5.030	19.286	21.456	14.256	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CCC1
ligand68	1.680	9.480	20.510	22.190	29.990	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[NH2+]CC[N@H+](C)C1
ligand49	-1.450	7.100	24.387	22.937	31.487	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CC[NH2+]1
ligand69	2.210	11.250	20.828	23.038	32.078	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+]1C
ligand51	5.740	8.780	17.510	23.250	26.290	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand241	5.690	-3.140	18.795	24.485	15.655	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CCO1
ligand75	3.050	14.110	23.100	26.150	37.210	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[N@H+](C)CC[NH2+]1
ligand76	11.200	16.910	17.402	28.602	34.312	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[N@H+](C)CC[NH2+]1
ligand73	9.610	27.000	20.772	30.382	47.772	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+]1C
ligand47	9.880	14.300	21.438	31.318	35.738	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand44	25.180	13.230	23.344	48.524	36.574	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand70	35.760	22.030	19.456	55.216	41.486	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1C[NH2+]CC[N@H+]1C
ligand43	37.130	24.900	22.456	59.586	47.356	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand283	373.830	375.860	15.216	389.046	391.076	0.000	0.000	N1[S@](OC[C@H]2[C@H]1[C@H](CCO2)O)(O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC

ligand125	381.860	395.760	16.948	398.808	412.708	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@@H]1CCC[N@H+](C)C1
ligand46	401.120	420.360	18.604	419.724	438.964	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@@H]1[NH2+]CC[NH2+]C1
ligand78	402.330	423.170	18.331	420.661	441.501	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)[C@@H]1[NH2+]CC[N@H+](C)C1
ligand167	429.770	431.350	12.541	442.311	443.891	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Oc1cc(=O)oc2c1cccc2
ligand198	449.880	449.860	14.850	464.730	464.710	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Oc1c(cccc1)O
ligand197	453.250	453.540	13.716	466.966	467.256	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Oc1cccc1O
ligand21	504.600	503.700	14.428	519.028	518.128	0.000	0.000	N(S(=O)(=O)c1nn2c(cc(nc2n1)OC)OC)Oc1cccc1

Anexo 7. Diagrama esquemático de interacciones proteína-ligando de los herbicidas CE-AHAS y MT-AHAS de *C. albicans*



Anexo 8. Diagrama esquemático de interacciones proteína-ligando de los mejores resultados generados por ACFIS 2.0

