



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de Fin de Maestría Titulado:

**“EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD LEISHMANICIDA DE ACEITES ESENCIALES DE
Melaleuca viridifolia, *Morella pubescens* y *Ocotea quixos* SOBRE PROMASTIGOTES DE
Leishmania mexicana y *Leishmania infantum*”**

Realizado por:

PAOLA THALÍA ASTUDILLO DÁVILA

Director del Proyecto:

Lino Arisqueta Herranz, Ph.D.

Como requisito para la obtención del título de:

MASTER EN BIOMEDICINA

Quito, 2022

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, PAOLA THALÍA ASTUDILLO DÁVILA, con cédula de identidad # 1106039413, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual correspondientes a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.



FIRMA

1106039413

DECLARATORIA

El presente trabajo de investigación titulado:

Evaluación de la actividad leishmanicida de aceites esenciales de *Melaleuca viridifolia*, *Morella pubescens* y *Ocotea quixos* sobre promastigotes de *Leishmania mexicana* y *Leishmania infantum*”

Realizado por:

PAOLA THALÍA ASTUDILLO DÁVILA

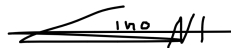
como Requisito para la Obtención del Título de:

MAESTRÍA EN BIOMEDICINA

ha sido dirigido por el profesor

LINO ARISQUETA HERRANZ, Ph.D.

quien considera que constituye un trabajo original de su autor

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lino A/H', written over a horizontal line.

FIRMA

LOS PROFESORES INFORMANTES

Los Profesores Informantes:

López Cortés Andrés Ph.D.

Gía Jaime F. MSc.

Después de revisar el trabajo presentado,
lo han calificado como apto para su defensa oral ante
el tribunal examinador



López Cortés Andrés Ph.D.



Gía Jaime F. MSc.

Quito, 23 de agosto de 2022

DEDICATORIA

A mis padres, por brindarme todo su apoyo, llenarme de fortaleza y amor incondicional, no alcanzaré la vida para demostrarles lo agradecida que estoy con ustedes. A mi hermana por amarme, cuidarme siempre y ser fuente de inspiración.

AGRADECIMIENTO

A mi familia, quienes me han apoyado incondicionalmente.

A Aromavida y a quienes lo conforman, gracias por permitir que esta investigación sea viable.

A la Universidad Internacional SEK y mis mentores, quienes con total desinterés compartieron sus conocimientos conmigo y me formaron académicamente.

Mi especial agradecimiento para el Ph.D. Lino Arisqueta, quien en calidad de director guio este trabajo.

To be submitted:

Para ser sometido a:

Evaluación de la actividad leishmanicida de aceites esenciales de *Melaleuca viridifolia*, *Morella pubescens* y *Ocotea quixos* sobre promastigotes de *Leishmania mexicana* y *Leishmania infantum*”

Paola Astudillo¹, Lino Arisqueta¹

¹Universidad Internacional SEK, Maestría en Biomedicina, Facultad de Ciencias de la Salud,

Quito, Ecuador

Ecuador 23/08/2022

***AUTOR DE CORRESPONDENCIA:** Lino Arisqueta, PhD.

Universidad Internacional SEK, Facultad de Ciencias de la Salud, Quito, Ecuador.

Teléfono: 0983104230; email: lino.arisqueta@uisek.edu.ec

Titulo corto: Actividad leishmanicida de los aceites esenciales de *Melaleuca viridifolia*, *Morella pubescens* y *Ocotea quixos* sobre *Leishmania spp.*

Running title: Leishmanicide activity of essential oil *Melaleuca viridifolia*, *Morella pubescens* and *Ocotea quixos* about *Leishmania spp.*

Resumen:

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria causada por parásitos del género *Leishmania spp.*, esta enfermedad aún no ha sido controlada y se considera un problema de la salud pública debido a que en la actualidad no existe un tratamiento eficaz. Los aceites esenciales se han convertido en potenciales agentes terapéuticos debido a sus propiedades antiparasitarias, lo que podría controlar la enfermedad. Este estudio investigó la actividad antileishmanial *in vitro* de los aceites esenciales de *Morella pubescens*, *Melaleuca viridifolia* y *Ocotea quixos* contra el promastigote de *Leishmania infantum* y *Leishmania mexicana* utilizando el método colorimétrico de metiltiazol tetrazolio (MTT). Se prepararon promastigotes y se cultivaron en un medio Schneider's Drosophila en una placa de 96 pocillos. Se examinaron los efectos de las diferentes concentraciones de los aceites esenciales disueltos en DMSO (40, 50, 100, 150, 200, 400, 600 y 800 µg/mL) después de 72 horas usando la prueba de MTT. Los resultados mostraron que el uso de los aceites esenciales de las especies de *M. pubescens*, *M. viridifolia* y *O. quixos*, redujeron la viabilidad en todas las concentraciones en comparación con el control positivo ($p < 0.0001$), presentaron un efecto leishmanicida sobre *L. infantum*, con un IC₅₀ de 90.26, 48.91 y 126.1 µg/mL respectivamente. Mientras que para *L. mexicana* el IC₅₀ fue de 25.6, 91.22 y 59.76 µg/mL para *M. pubescens*, *M. viridifolia* y *O. quixos*. De los estudios *in silico* del aceite esencial de *M. pubescens* se deduce que los efectos observados *in vitro* podrían estar relacionados con la inducción de muerte celular programada, a partir de la interacción de los compuestos del aceite esencial con los procesos o vías de señalización celular como el proceso de regulación negativa de la proliferación celular, la vía de señalización del AMPc y la vía de señalización de Ca²⁺ celular

Palabras clave: aceites esenciales, muerte celular, leishmaniasis

Abstract

Leishmaniasis is a parasitic disease caused by *Leishmania spp.* This disease has not been controlled and is considered a public health problem because there is currently no effective treatment. Essential oils have become potential therapeutic agents due to their antiparasitic properties, which could control the disease. This study investigated the *in vitro* leishmanicidal activity of essential oils from *Morella pubescens*, *Melaleuca viridifolia* and *Ocotea quixos* against *Leishmania infantum* and *Leishmania mexicana* promastigote using the methylthiazol tetrazolium (MTT) colorimetric method. Promastigotes were prepared and cultured on Schneider's Drosophila medium in a 96-well plate. The effects of different concentrations of the essential oils dissolved in DMSO (40, 50, 100, 150, 150, 200, 400, 600 and 800 µg/mL) were examined after 72 hours using the MTT assay. The results showed that the use of essential oils of *M. pubescens*, *M. viridifolia* and *O. quixos* species, reduced viability at all concentrations compared to the positive control ($p < 0.0001$), presented a leishmanicidal effect on *L. infantum*, with an IC₅₀ of 90.26, 48.91 and 126.1 µg/mL respectively. While for *L. mexicana* the IC₅₀ was 25.6, 91.22 and 59.76 µg/mL for *M. pubescens*, *M. viridifolia* and *O. quixos* respectively. For the *in silico* studies of the essential oil of *M. pubescens* it is deduced that the effects observed *in vitro* could be related to the induction of programmed cell death, from the interaction of the compounds of the essential oil with the processes or cell signaling pathways such as the process of negative regulation of cell proliferation, the cAMP signaling pathway and the cellular Ca²⁺ signaling pathway.

Key words: essential oils, death cell, leishmaniasis

1. INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos del género *Leishmania spp*, un patógeno intracelular que invade las células huésped fagocíticas tanto en humanos como en animales. Alrededor de 30 diferentes especies de flebótomos hembra pueden transmitir este parásito en su forma promastigote a través de su picadura. Dentro del huésped, los parásitos se diferencian en la forma amastigote y se multiplican, causando leishmaniasis (1,2).

En detalle, la leishmania en su forma de promastigote metacíclica es atrapada por los macrófagos del sistema inmune para seguir el proceso de fagocitosis. Los promastigotes se desarrollan a su forma amastigote que se multiplica dentro de los macrófagos y causa su lisis celular. El ciclo de vida del parásito continúa cuando la mosca vector pica a un ser humano o animal contagiado. Finalmente, dentro de la mosca los amastigotes se convierten en promastigotes procíclicos no infectivos, se multiplican y se diferencian hacia promastigotes metacíclicos o infectivos. El ciclo se repite cuando la mosca pica a otra persona o animal sano (3) (Ilustración 1).

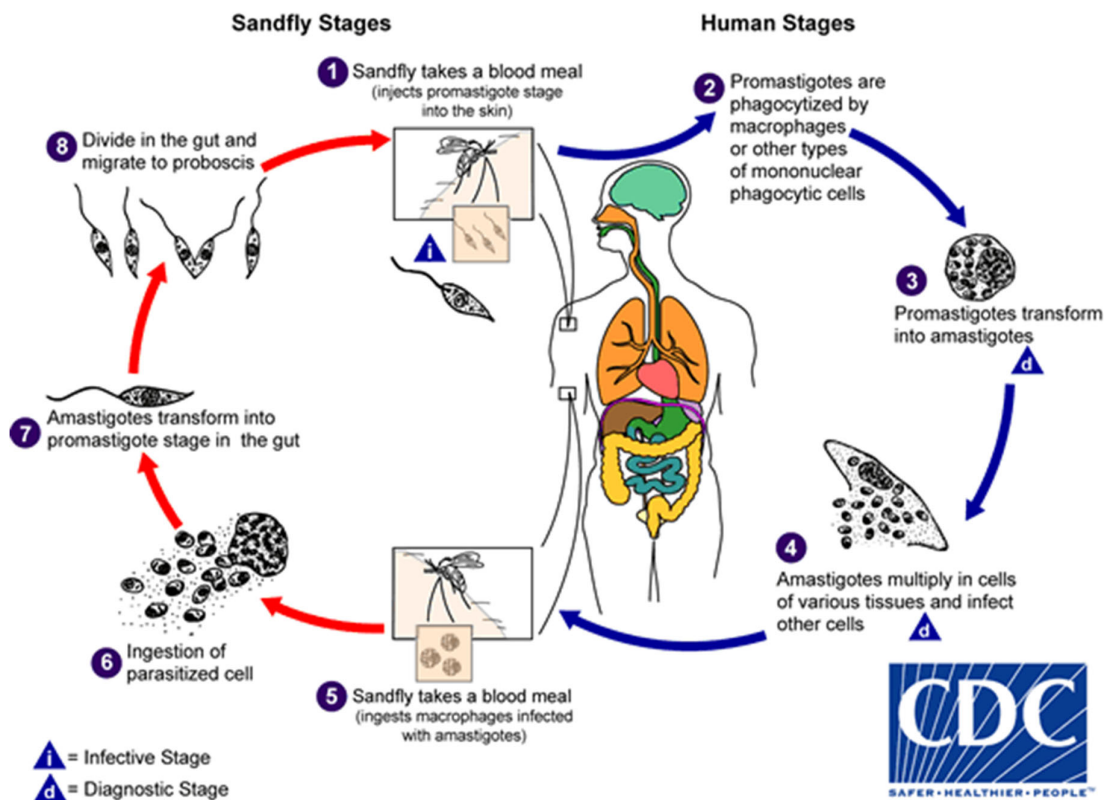


Ilustración 1. Ciclo de vida de *Leishmania spp.* (4)

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis dependerán de la especie infectante, pudiendo presentarse como una enfermedad cutánea, mucocutánea o visceral, causadas fundamentalmente por la leishmaniasis del Nuevo Mundo cuyas especies implicadas son: *Leishmania mexicana*, *Leishmania infantum*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania braziliensis* y *Leishmania amazonensis* (5).

Actualmente esta enfermedad se considera un problema de salud pública, pues está ampliamente distribuida en 88 países de los cinco continentes. Sin embargo, los factores asociados a su transmisión, fundamentalmente, son la pobreza y las condiciones ambientales. Es por ello que la mayoría de los casos se concentra en América, evidenciándose un registro anual de alrededor de 46 mil casos (6).

En la América del Sur, *L. infantum* tiene relevancia epidemiológica debido a su alta tasa de morbilidad y mortalidad tanto en humanos como en caninos. Aun cuando el Ministerio de Salud Pública ha intentado realizar grandes esfuerzos por mitigar la leishmaniasis visceral, su carga se duplicó en la última década, sobre todo en Brasil, donde existe una alta prevalencia de infección por *L. infantum* (7).

En Ecuador, cada año se reportan cerca de 1000 casos de leishmaniasis de tipo cutánea y mucocutánea en 23 de las 24 provincias (exceptuando las Islas Galápagos). Las tasas más altas de contagios corresponden a las provincias de Esmeraldas, Manabí y Pichincha (8). La mayoría de los casos de Leishmaniasis cutánea en Ecuador son causados por *L. guyanensis* y *L. panamensis*, seguido de *L. mexicana*, *L. amazonensis* y *L. braziliensis* (9).

Cabe enfatizar que el tratamiento de leishmaniasis es complicado debido a los efectos secundarios que generan los fármacos utilizados. Los medicamentos de primera elección en América Latina son los antimoniales pentavalentes y anfotericina B, sin embargo, existen algunas limitaciones relacionadas con su uso, pues estos medicamentos tienen alto costo y los tratamientos se extienden por largos períodos, por lo que se genera alta toxicidad, eficacia variable y resistencia antiparasitaria (10). Tampoco se han desarrollado vacunas para generar una protección a largo plazo y garantizar una inmunidad eficaz contra la leishmaniasis (11). El descubrimiento de nuevos tratamientos contra la leishmaniasis es la única manera de asegurar el control continuo de esta enfermedad.

En la actualidad la medicina natural cumple un papel importante en el control de enfermedades. Por ejemplo, el cáncer, una enfermedad en la que la medicina natural se ha enfocado exhaustivamente, proponiéndose como un tratamiento alternativo o coadyuvante. Esto se ha logrado gracias a los estudios *in vivo* e *in vitro* donde se han demostrado las propiedades anticancerígenas de ciertos metabolitos derivados de plantas. Algunos compuestos que se han obtenido para el tratamiento contra el cáncer en estudios preclínicos son la berberina, las catequinas, resveratrol, sulforafano, licopeno y la quercetina (12).

En este contexto, algunos compuestos que se encuentran en las plantas, tales como los terpenos, flavonoides y alcaloides, se han probado en el tratamiento de leishmaniasis. Es por ello que los aceites esenciales de algunas plantas medicinales se han convertido en potenciales agentes terapéuticos debido a sus propiedades antiparasitarias (13).

Los aceites esenciales son metabolitos secundarios que se obtienen a partir de la extracción de diferentes partes de las plantas aromáticas, estas fracciones líquidas volátiles constituyen una mezcla compleja de hidrocarburos y compuestos oxigenados, responsables de las propiedades de cada planta (14).

Ecuador se considera un país megadiverso por sus ecosistemas, habiéndose reportado cerca de 3118 plantas medicinales pertenecientes a 206 familias (15). Factores como el clima, la ubicación geográfica y la biodiversidad hacen que este país tenga quimiotipos, variación de composición química en AE (16), con potencial terapéutico y por ello es relevante su investigación.

Por lo antes expuesto, en el presente estudio se analizarán los aceites esenciales de *Ocotea quixos*, *Melaleuca viridifolia* y *Morella pubescens* provenientes de cultivos ecuatorianos.

La especie vegetal de *O. quixos*, conocida por su nombre común como ishpingo, es una planta nativa de Ecuador. Este árbol se encuentra únicamente en una pequeña región de la Amazonia ecuatoriana y ha sido utilizado en el campo de la medicina tradicional en forma de infusión para calmar dolores estomacales (17).

En cuanto a *M. pubescens*, esta planta se encuentra en Bolivia, Perú, Colombia y Ecuador, donde se la conoce como Laurel de monte (18). En Ecuador, la medicina ancestral reporta algunos beneficios

atribuidos como la reducción del dolor muscular y cansancio, también se ha utilizado para la fase inicial de la sordera y afecciones del parto y posparto (19).

La *M. viridiflora*, es un árbol originario de Australia, Nueva Caledonia y las islas francesas del Pacífico. Esta planta se ha utilizado por sus actividades antimicrobianas, siendo una prometedora alternativa a los antibióticos especialmente por su rápida acción y baja tendencia a inducir resistencia (20).

En la literatura existe poca información sobre el análisis de la actividad de estos aceites esenciales en el crecimiento de *L. Infantum* y *L. mexicana*, por lo tanto, el objetivo es analizar el comportamiento del crecimiento de *L. infantum* y *L. mexicana* bajo la influencia de los aceites esenciales de las plantas medicinales de *M. viridiflora*, *M. pubescens* y *O. quixos* por medio de un análisis *in vitro* (ensayo MTT) y un análisis *in silico* (herramientas bioinformáticas).

HIPÓTESIS

Los aceites esenciales de *Melaleuca viridifolia*, *Morella pubescens* y *Ocotea quixos* poseen efecto leishmanicida contra *Leishmania spp.*

OBJETIVO GENERAL

Determinar la actividad leishmanicida de los aceites esenciales *Melaleuca viridifolia*, *Morella pubescens* y *Ocotea quixos* contra *Leishmania spp.* *in vitro* e *in silico*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener aceites esenciales de composición definida con actividad leishmanicida por el método de destilación de arrastre de vapor agua.
- Analizar la potencia y la eficacia leishmanicida de los aceites esenciales sobre *L. mexicana* y *L. infantum*.
- Identificar posibles dianas moleculares que interactúan con los compuestos bioactivos del aceite esencial con mayor potencia y eficacia leishmanicida, mediante herramienta de predicción ligando-proteínas
- A partir de las dianas predichas, identificar las rutas metabólicas y de señalización, o procesos celulares, implicados en la apoptosis o muerte celular programada mediante análisis de enriquecimiento.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Materiales, equipos y reactivos

Los materiales, reactivos y equipos fueron suministrados por el laboratorio de investigación de la Universidad Internacional SEK (UISEK).

Tabla 1. Reactivos

Nombre	Casa comercial
Medio de cultivo de insectos Schneider's Drosophila	Sigma Aldrich, S9895
Hidróxido de sodio 100% (NaOH)	Merck
Ácido clorhídrico 1% (HCL)	Merck
Cloruro de sodio 10% (NaCL)	J. T. Baker
Bicarbonato de sodio 99.7% (NaHCO ₃)	--
Cloruro de calcio dihidratado 99% (CaCl ₂ -2H ₂ O)	--
Dimetilsulfóxido (DMSO) 99.9% ((CH ₃) ₂ SO)	--
Suero fetal bovino inactivado	Eurobio scientific
Anfotericina B	Sigma-Aldrich (A2942)
Penicilina / Estreptomina	--
MTT	Sigma-Aldrich
Azul de tripán	--
SDS-HCL	--

Tabla 2. Equipos

Equipo	Modelo	Marca
Cabina de flujo laminar	Miniflow 120	Instrulab Q
Incubadora 26°C	--	Memmert
Agitador magnético	--	--
Autoclave	25X-1	All American
Balanza analítica	BAS31PLUS	BOECO

PHmetro	ORION STAR A111	ThermoScientific
Bomba al vacío	R-300	BOECO
Microscopio binocular	CX-21	Olympus
Centrífuga	XC-2450	Premiere
Lector de microplacas	Multiskan Sky / Go	ThermoScientific
Refrigeradora	2015KLXB	Durex
Destilador industrial	--	--
Analizador de Humedad	BMAI50	BOECO
Refractómetro digital	BOE 32195	BOECO
Cromatógrafo de gases	7890	Agilent

2.2. Métodos

2.2.1. Preparación del material vegetal

La cosecha de los tallos, hojas y flores de la especie vegetal *M. pubescens* y hojas de la *M. viridiflora* se realizó en el campo de las instalaciones de Aromavida S.A. En tanto que, las hojas maduras del árbol de *O. quixos* se cosecharon en las instalaciones de la Fundación Chankuap.

Se realizó un proceso de selección del material vegetal en estado fresco, que consistió en eliminar las impurezas como tierra e insectos, dejándolo apto para la extracción del aceite esencial.

Los aceites esenciales de las *M. viridiflora* y *M. pubescens* fueron proporcionados por la empresa Aromavida S.A. ubicada en Guayllabamba, en el norte de Quito. Mientras que el aceite esencial de *O. quixos* fue entregado por la fundación Chankuap, ubicada en la ciudad de Macas de la provincia de Morona Santiago.

2.2.2. Determinación de la humedad

Para determinar la humedad del material vegetal se empleó un Analizador de Humedad marca Boeco BMAI50. El equipo definió el peso exacto de la muestra del material vegetal que fue colocada en el plato, sometió la muestra a altas temperaturas y comprobó constantemente la pérdida de su masa. Los datos que arrojó el equipo corresponden al contenido de humedad de la muestra

analizada.

2.2.3. Obtención de los aceites esenciales

La extracción de los aceites esenciales se llevó a cabo empleando un equipo de destilación. Se colocó agua en el tanque de cocción, que contenía una malla perforada sobre la cual se ubicó el material vegetal, a este método se le denomina destilación por arrastre de vapor de agua.

El vapor atraviesa el material vegetal, rompiendo las células oleíferas de las plantas y permitiendo así la volatilización de los componentes del aceite esencial hacia el serpentín del condensador, para posteriormente recolectar el condensado en un embudo de separación.

El proceso de destilación se realizó por aproximadamente tres horas, al finalizar este período el aceite esencial se separó del agua por decantación.

2.2.4. Rendimiento

Para calcular el porcentaje del rendimiento del aceite esencial, se correlacionó el volumen de aceite esencial obtenido en la destilación con la cantidad de materia vegetal procesada.

Cálculo:

$$\%R = \frac{V (mL)}{P (g)} * 100 \qquad \text{Ecuación 1}$$

Dónde:

% R: porcentaje de rendimiento;

V: volumen del aceite esencial extraído (mL);

P: peso de la materia vegetal antes del proceso de destilación(g).

2.2.5. Densidad relativa

La densidad relativa del aceite esencial se determinó empleando la norma AFNOR NF T75-111 (ISO 279:1998).

Se procedió a pesar un picnómetro vacío en una balanza analítica, en segundo lugar, se pesó el picnómetro conteniendo agua destilada a 20°C, por último, se realizó el mismo procedimiento con el aceite esencial en lugar del agua destilada. Con los valores resultantes se puede calcular la media y la desviación estándar de las muestras de los aceites esenciales.

Cálculos:

La densidad relativa se obtiene con la siguiente fórmula:

$$d = \frac{m_2 - m_0}{m_1 - m_0} \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde:

d: densidad relativa a 20 °C, referido al agua a 20 °C;

m₀: masa en gramos del picnómetro vacío;

m₁: masa en gramos del picnómetro con agua;

m₂: masa en gramos del picnómetro con aceite esencial.

2.2.6. Índice de refracción

El índice de refracción se realizó según la norma AFNOR NF T 75-112 (ISO 280: 1998), para identificar la pureza del aceite esencial: Para ello se empleó un refractómetro de mano, marca (BOECO 32195). Se llevó a cabo la calibración del instrumento, constatando el valor del índice de refracción del agua destilada (1,3330). Después, se colocó una gota de aceite esencial y se efectuó la lectura correspondiente. Todo el procedimiento se llevó a cabo a 20°C.

2.3. Determinación de la composición química del aceite esencial por Cromatografía de gases

Este análisis se realizó en los Laboratorios Sarl Pyrenessences Analysis (Belcaire, Francia). La identificación cualitativa y cuantitativa de los compuestos de los aceites esenciales se llevó a cabo empleando un cromatógrafo de gases (Agilent serie 7890), acoplado a un espectrómetro de masas Agilent serie 5973 (GC/MS).

Además, se realizó una identificación cuantitativa de los compuestos de los aceites esenciales

empleando un detector de ionización de llama Agilent serie 6890 (GC/FID).

En ambos casos se utilizó una columna de polietilenglicol de alta polaridad, VF WAX (60 m × 0,25 mm × 0,25 μm). Las condiciones con las que se operó el programa de temperatura del horno del equipo fueron de 60 °C durante 5 min, con una rampa de 2 °C/min hasta aumentar a 250 °C y se mantuvo a 250 °C durante 15 minutos.

2.3.1. Preparación de la muestra

En el cromatógrafo de gases se inyectó 1 μl de una solución de aceite esencial al 10% en hexano. Para contrastar los datos de retención en la cromatografía de gases, se emplearon hidrocarburos (alcanos de C8 a C29).

Se utilizó un sistema de inyección modo split con un radio de partición para aceite de 1:25 y radio de partición de hidrocarburos 1:1. La temperatura de la inyección en el cromatógrafo fue de 250 °C y se empleó el He como gas portador con una presión inicial nominal de 23 psi/MS y 30 psi/FID.

2.3.2. Identificación cualitativa y cuantitativa de los compuestos de los aceites esenciales en espectrometría de masas (MS) y en el detector de ionización de llama (FID)

En espectrometría de masas, los compuestos de los aceites esenciales se identificaron mediante el cálculo de sus índices de retención y se compararon los datos arrojados por la biblioteca interna del laboratorio Pyrenessences con la base de datos electrónica National Institute of Standards and Technology (NIST). También se usaron los espectros de masa de los compuestos del aceite esencial identificados por la base de datos NKS, los mismos que proporcionaron información sobre la estructura de las moléculas.

En el detector de ionización de llama, los porcentajes de cada uno de los compuestos se calcularon a partir de las áreas de los picos de los compuestos proporcionadas por FID, no se utilizó un factor de corrección

2.4. Evaluación *in silico*

2.4.1. Predicción de interacciones ligando-proteínas (Target Fishing)

A partir de la lista de compuestos bioactivos del aceite esencial de la especie *M. pubescens*, previamente identificados por cromatografía de gases, se llevó a cabo una predicción ligando-proteínas para determinar las dianas relacionadas con cada uno de los compuestos por medio de

las siguientes herramientas bioinformáticas: Similarity Ensemble Approach (21), MoltraPred (22), Swiss Target Prediction (23), TargetNet (24), Random Forest QSAR (25), PPB2-MQN (26), PPB2-Xfp (27) y PPB2-ECfp4 (28). Así, se obtuvieron listas de dianas con sus respectivos valores de significancia estadística.

2.4.2. Agrupamiento de moléculas químicas (clusterización)

Se llevó a cabo un agrupamiento de moléculas químicas por medio de la herramienta ChemMine Tools (29) generando diferentes grupos o clústeres de compuestos basados en su estructura común máxima, empleando descriptores de pares de átomos (Atom Pair) y el coeficiente de Tanimoto (28,30).

2.4.3. Normalización

Dado que cada herramienta bioinformática empleada en la clusterización utilizó diferentes métodos y ordenamientos en sus predicciones, se llevó a cabo una normalización para ajustar los valores estadísticos que fueron medidos en diferentes escalas, respecto a una escala común.

Se le asignó a cada proteína “i” en cada método de predicción “j” y para el compuesto “k” un número de ordenamiento ($ranking_{i,j}$) en función a su valor de significancia estadística. Con estos valores se calculó el puntaje de cada proteína “i” en el método “j” ($Score_{i,j,k}$) (Ecuación 3).

$$Score_{i,j,k} = \frac{(\max ranking_{j,k}) - ranking_{i,j,k}}{(\max ranking_{j,k}) - (\min ranking_{j,k})} \quad \text{Ecuación 3}$$

Posteriormente se realizó un consenso del puntaje final de cada proteína predicha “i” para cada compuesto “k” ($Final\ Score_{i,k}$), se calculó de acuerdo a la Ecuación 4:

$$Final\ Score_{i,k} = \sqrt{\frac{n_i}{N} \sum_{j=1}^N Score_{i,j,k}} \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde N es el número de métodos empleados (4) y n es el número de métodos que identificaron a la proteína “i”. Estas ecuaciones y el método empleado se encuentran detallado por López-Cortés y Tejera (31,32). Así, se obtuvo una lista de proteínas predichas de cada compuesto bioactivo con una misma escala de puntaje estadístico.

A continuación, se llevó a cabo una segunda normalización de las listas de proteínas predichas, para este proceso se tomó en cuenta el número de clústeres y el número de compuestos por cada clúster, donde se reubicaron aquellas proteínas que se encontraban en varias listas de predicción de cada compuesto que pertenecía al mismo clúster. Se obtuvo una lista final de posibles proteínas implicadas en el mecanismo de cada clúster de compuestos, en base a un mismo puntaje de significancia (Final Score).

Esta segunda puntuación de la proteína “i” en cada clúster “m” ($Score_{F_{i,m}}$) se realiza mediante la Ecuación 5.

$$Score_{F_{i,m}} = \sqrt{\frac{nc}{nc_m} \sum_{k=1}^{nc_m} Final\ Score_{i,k}}$$

Ecuación 5

Donde: nc es el número de moléculas en cada clúster “m” que interactúan con la proteína “i” y nc_m es el número de moléculas en cada clúster “m”.

2.4.4. Análisis de Enriquecimiento

Por medio de la plataforma David Bioinformatic (33), se realizó un análisis de enriquecimiento para identificar las dianas que se encuentran agrupadas o relacionadas entre sí:

- Enriquecimiento biológico, gene ontology (GO).
- Enriquecimiento biológico de rutas metabólicas de la base de datos Enciclopedia de Kioto de Genes y Genomas (KEGG).

De cada análisis se tomó en cuenta los valores de:

- Significación estadística (p-valor) del enriquecimiento.
- Enriquecimiento de pliegues (Fold Enrichment), el cual indica cuantas veces fue enriquecido el proceso biológico o ruta metabólica, en contraste con una selección aleatoria.
- Tasa de descubrimiento falso (False Discovery Rate, FDR), la cual indica la probabilidad de error tipo II en el análisis (34).
- Peso ponderado de los enriquecimientos (WPx) de las rutas metabólicas y procesos biológicos enriquecidos (Ecuación 6) en función de las dianas que estaban presentes en cada proceso/ruta

utilizando los valores ($Score_{F_{i,m}}$) obtenidos de cada diana en la normalización.

$$WP_x = \frac{\sum \text{score de diana presente en el proceso/ruta}}{\sum \text{score de diana humana del cluster}} \quad \text{Ecuación 6}$$

En conjunto, estos análisis permitieron determinar posibles mecanismos de acción involucrados con los compuestos bioactivos de *M. viridifolia*, *M. pubescens* y *O. quixos*.

2.5. Cultivo de *Leishmania infantum* y *Leishmania mexicana*

2.5.1. Crecimiento de parásitos

L. mexicana y *L. infantum* fueron donados por la Universidad Central del Ecuador. Los promastigotes se mantuvieron en *flasks* para cultivo celular conteniendo 5 mL de medio *Schneider's Drosophila*, suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado (FBS), más 1 µg/mL de penicilina-estreptomicina como antibiótico (35–37).

La temperatura de incubación fue de 26°C (37). Los promastigotes se subcultivaron cada 3 o 4 días de cultivo, con una dosis de 300 µL en 5 mL de medio Schneider completo para *L. mexicana*; y 500 µL en 5 mL de medio Schneider completo para *L. infantum*.

2.5.2. Conteo de parásitos

Se realizaron alícuotas de 10 µL de *L. mexicana* y *L. infantum* para posteriores diluciones. En *L. mexicana* las diluciones fueron $1/100$ con PBS 1x, y se fijaron con formalina al 1%; mientras que en *L. infantum* las diluciones fueron $1/80$ con PBS 1x. La tinción utilizada para el conteo de los parásitos fue 25 µL de azul de tripán más 75 µL de las diluciones señaladas anteriormente.

El número de promastigotes de *L. mexicana* y *L. infantum* se determinaron mediante cámara de Neubauer bajo observación en un microscopio óptico. La ecuación utilizada para los cálculos posteriores y elaboración de placa fue la siguiente:

$$\text{Concentración de parásitos/mL} = \frac{\# \text{ parásitos}}{4} \times 10.000 \times \text{factor de dilución} \times \text{volumen final}$$

Ecuación 7

2.6. Ensayo de viabilidad celular MTT

2.6.1. Placa de 96 pocillos con concentraciones crecientes de *Melaleuca viridifolia*, *Morella pubescens* y *Ocotea quixos*

Los promastigotes de *L. mexicana* y *L. infantum* se cultivaron en *flasks* de cultivo celular con 5 mL de medio Schneider's *Drosophila* completo (10% de suero fetal bovino y 1 µg/mL de penicilina-estreptomicina) y se incubaron a 26°C. Los parásitos que se utilizaron para el conteo y plaqueo estaban en fase estacionaria, es decir en el tercer o cuarto día de cultivo.

Las placas de 96 pocillos contenían 1×10^6 promastigotes de *L. mexicana* y *L. infantum* en un volumen de 80 µL. Los aceites esenciales de *M. viridifolia*, *M. pubescens* y *O. quixos* en concentraciones crecientes fueron añadidos a los pocillos en un volumen de 20 µL. Por lo tanto, el volumen final por pocillo fue 100 µL.

La distribución de la placa contenía un blanco (B): 100 µL de DMSO más medio $1/100$. Control positivo (C+): 80 µL de Leishmania, DMSO más medio $1/100$ y anfotericina B (5.0 µg/mL y 2.0 µg/mL) para *L. mexicana* y *L. infantum* respectivamente. Control negativo (C-): 80 µL de Leishmania y 20 µL de DMSO más medio $1/100$. C1-C6: concentraciones crecientes de los aceites esenciales (Ilustración 2). El blanco, control positivo, control negativo y concentraciones máximas se colocaron en triplicado. En cada placa se analizaron dos aceites esenciales para una especie de Leishmania. De acuerdo a la literatura, la concentración de anfotericina B para *L. mexicana* es 5 µg/mL y para *L. infantum* 2 µg/mL (38). La cantidad de DMSO fue la misma en todos los pocillos.

La placa se llevó a incubación a 26°C por 72 horas (36,38). Se añadió 10 µL de solución MTT (5 mg/mL) (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) en cada pocillo y se incubó a 26°C por 3 horas (39). Después, se disolvieron los cristales de formazán creados por las células viables con 100 µL de solución SDS-HCL y se incubó a 26°C por 24 horas. Se realizó la lectura en un lector de placas a 570 nm y 630 nm.

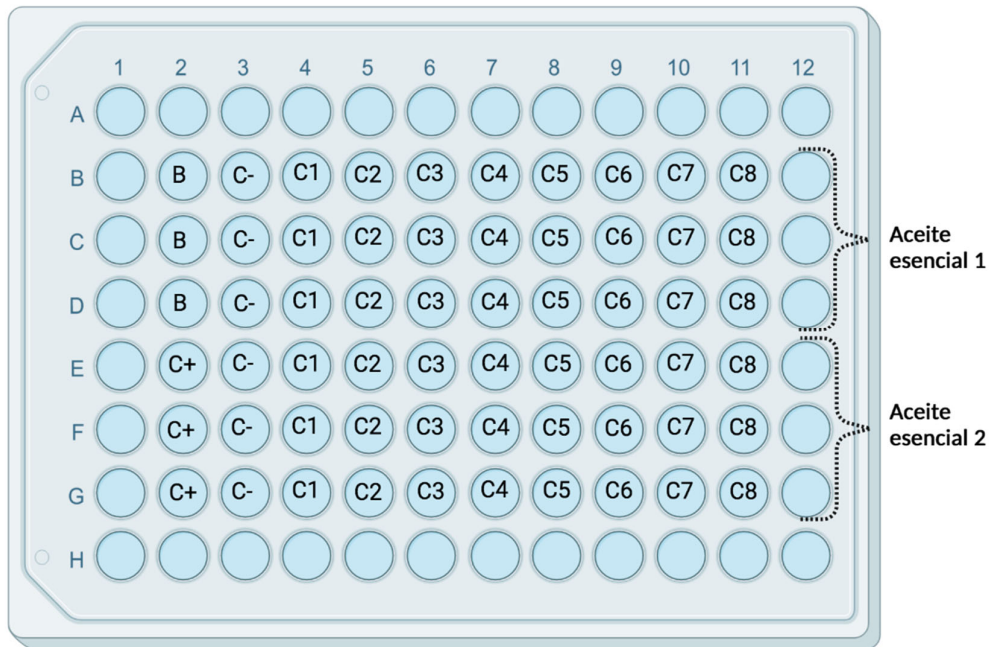


Ilustración 2. Diseño de placa para evaluar el efecto leishmanicida de los aceites esenciales en *L. mexicana* y *L. infantum* con concentraciones crecientes. B: blanco (DMSO más medio $1/100$). C+: control positivo (*Leishmania*, DMSO y anfotericina B). C-: control negativo (*Leishmania*, DMSO). C1-C8: concentraciones crecientes de aceites esenciales.

2.7. Análisis estadístico

Se calculó la media aritmética \pm desviación estándar de los resultados obtenidos de la lectura de las placas. Para la comparación entre múltiples grupos, es decir, el control negativo frente a los diferentes puntos de concentración de aceites esenciales se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido de un test de Dunnet en el cual se comparó cada concentración con el control negativo.

En estos test estadísticos se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor p fue menor a 0.05 ($p\text{-value} < 0.05$). Para la elaboración de los gráficos y el análisis estadístico se utilizó el programa informático GraphPad Prism de la casa comercial GraphPad Software (EE.UU).

El cálculo de IC_{50} se obtuvo de los valores de inhibición (%) de los parásitos. Se generó una tabla XY, donde el eje X correspondía a las concentraciones ascendentes de los aceites esenciales, mientras que el eje Y correspondía a los porcentajes de inhibición de los parásitos. El programa GraphPad Prism realizó una regresión no lineal para datos normalizados, dio como resultado el valor de IC_{50} .

3. RESULTADOS

3.1. Determinación de la humedad de la planta de *Melaleuca viridifolia*, *Morella pubescens* y *Ocotea quixos*

El porcentaje de humedad de las hojas de *O. quixos* fue de 71,1%, información proporcionada por la Fundación Chankuap. La humedad calculada de la especie vegetal de *M. viridifolia* fue de 62,3% y de *M. pubescens* 71,8%.

3.2. Propiedades organolépticas y físicas de los aceites esenciales

En la tabla 3 se detallan las propiedades organolépticas y propiedades físicas de los aceites esenciales de *M. viridifolia*, *M. pubescens* y *O. quixos*, mismas que se evaluaron a 20 °C.

Tabla 3 Propiedades organolépticas y físicas de los aceites esenciales

Características de los aceites esenciales	<i>Melaleuca viridifolia</i>	<i>Morella pubescens</i>	<i>Ocotea quixos</i>
Rendimiento (%)	0,245	0,076	0,880
Aspecto	Fluido y límpido	Fluido y límpido	Fluido y límpido
Color	Amarillo	Verde	Amarillo
Olor	Dulce y mentolado	Floral y refrescante	Dulce y fragante
Densidad (g/mL)	0,918	0,897	0,969
Índice de refracción	1,473	1,494	1,513

3.3. Composición química de los aceites esenciales

Mediante GC/MS y GC-FID se logró identificar los compuestos presentes en los aceites esenciales en concentraciones > 0,01%. Se reportan 135 compuestos en el aceite de *M. viridifolia*, que representan el 99.90% del total de constituyentes detectados. En el aceite de *M. pubescens* se identificaron 127 compuestos, que representan el 99.81% del aceite total. En el aceite esencial de *O. quixos* se reportan 155 compuestos que corresponden al 99.93% del aceite analizado. El análisis cromatográfico se detalla en el ANEXO I-III.

Los compuestos mayoritarios (> 5%) de los aceites esenciales de *M. viridifolia*, *M. pubescens* y *O. quixos* se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Componentes mayoritarios (%) detectados en los AE de *M. viridifolia*, *M. pubescens* y *O. quixos*

Compuestos	<i>Melaleuca viridifolia</i>	<i>Morella pubescens</i>	<i>Ocotea quixos</i>
1,8-Cineole	28.11	-	-
Alpha selinene	-	6.87	-
beta-Selinene	-	6.12	-
Cinnamaldehyde, (E)	-	-	5.66
Cinnamyl acetate	-	-	27.83
Germacrene B	-	6.36	-
Limonene	11.58	14.21	-
Methyl cinnamate	-	-	7.68
Selina-4,7-diene	-	7,69	-
Viridiflorol	16.83	-	-
α -Pinene	9.64	-	-
β -Caryophyllen	-	26.16	16.02
β -Pinene	5,75	-	-
Total	66.16	59.72	57.19

3.4. Evaluación *in silico*

Este análisis se realizó a partir de los compuestos mayoritarios presentes en el aceite esencial de *M. pubescens*. Se seleccionó este aceite debido a la escasa literatura que existe sobre sus generalidades y propiedades atribuidas. Con las herramientas detalladas en metodología (apartado 2), se llevó a cabo la predicción dianas moleculares que podrían interactuar con cada uno de los compuestos mayoritarios del aceite esencial.

3.4.1. Agrupamiento de moléculas químicas en clústeres según su similitud química estructural

Se obtuvieron dos clústeres de compuestos, el clúster 1 formado por 3 compuestos y el clúster 2 por 10 compuestos, mismos que se detallan en la ilustración 2.

Después de la normalización de datos, se obtuvieron 296 dianas moleculares para el clúster 1 y 418 dianas moleculares para el clúster 2, mismas que se filtraron por especie *Homo sapiens*.

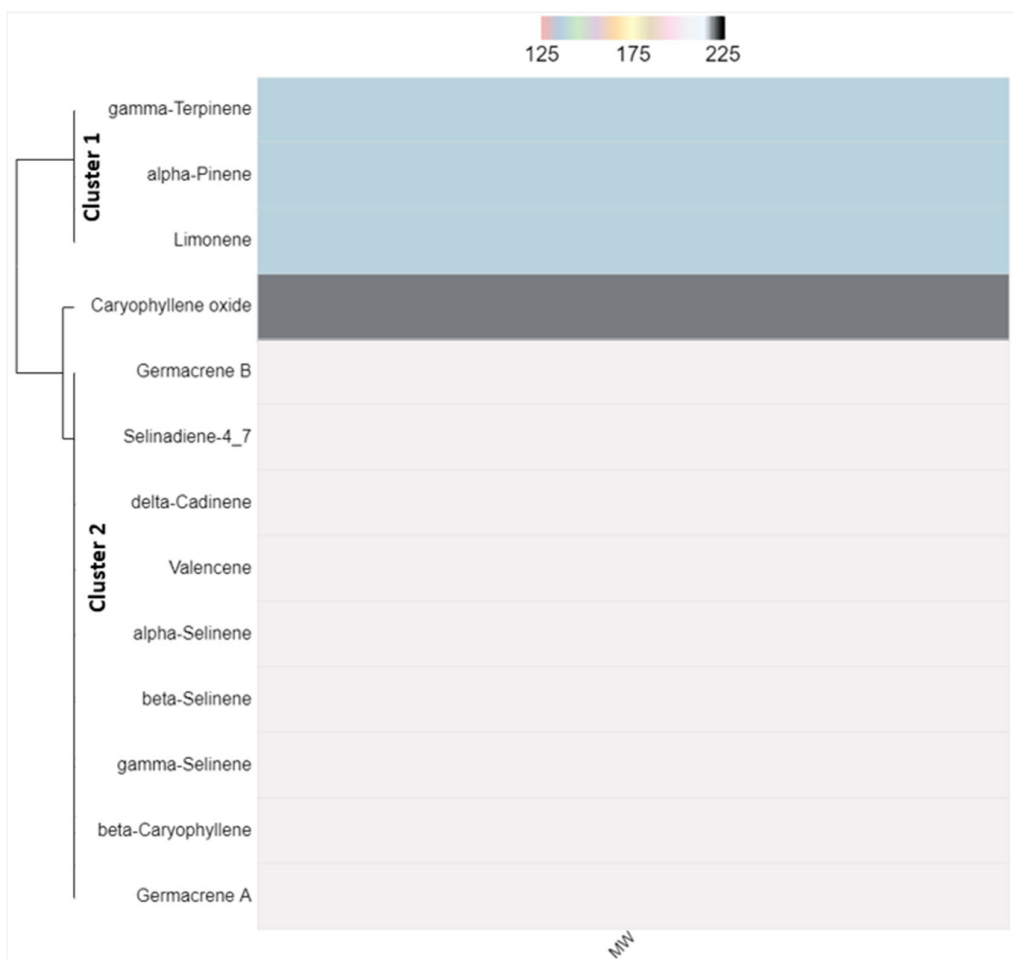


Ilustración 3. clusterización de compuestos mayoritarios de aceite esencial de *Morella pubescens*. Agrupación jerárquica de los constituyentes mayoritarios del aceite esencial de *M. pubescens* según la subestructura común máxima, llevada a cabo en la herramienta ChemineTools. MW: peso molecular

3.4.2. Análisis de enriquecimiento

3.4.2.1. Identificación de procesos biológicos ligados a las dianas moleculares predichas para el Clúster 1 formado por compuestos del aceite esencial de *Morella Pubescens*.

Mediante el programa DAVID Bioinformatics Resources, se realizó un análisis de enriquecimiento, por el cual se determinó la relevancia de las dianas moleculares predichas en procesos biológicos. Así, las dianas predichas del clúster 1 se asociaron a 246 procesos biológicos.

En la Tabla 5 se muestran los principales procesos biológicos relacionados con la muerte celular con mayor significancia estadística ($p < 0,05$). En el Anexo IV se incluye la lista de todos los procesos biológicos generados a partir del análisis de enriquecimiento.

Tabla 5 . Procesos biológicos enriquecidos asociados a las dianas moleculares predichas para el clúster 1 formado por compuestos del esencial de *Morella Pubescens*

Código	Proceso biológico	Fold Enrichment	WPx	p-valor	FDR
GO:0006915	Proceso apoptótico	2,9	7.08E-02	3.55E-06	1.41E-04
GO:0043065	Regulación negativa de la proliferación celular	3,4	7.22E-02	1.23E-06	5.61E-05
GO:0043410	Regulación positiva de la cascada MAPK	7,2	6,09E-02	6,09E-02	1,96E-07

Nota: p-values: significancia estadística del enriquecimiento; Fold Enrichment: número de veces que fue enriquecido el proceso biológico; WPx: peso ponderado de los enriquecimientos, obtenido de los puntajes de significancia de cada una de las dianas moleculares predichas que son parte del proceso biológico; FDR (False Discovery Date): probabilidad de error; MAPK: mitogen-activated protein kinases.

3.4.2.2. *Rutas metabólicas asociadas a las dianas moleculares predichas para el Clúster 1 formado por compuestos del aceite esencial de *Morella pubescens**

Mediante el análisis de enriquecimiento realizado por el programa DAVID Bioinformatics Resources, se identificaron 52 rutas metabólicas en las que están implicadas las dianas predichas del clúster 1.

En la tabla 6 se detallan las rutas metabólicas relacionadas con la muerte celular con mayor significancia estadística ($p < 0,05$). En el anexo V se reportan todas las vías de señalización identificadas por medio del análisis de enriquecimiento.

Tabla 6. Rutas metabólicas enriquecidas asociadas a las dianas moleculares predichas para el clúster 1 formado por compuestos del aceite esencial de *Morella pubescens* mediante David Bioinformatics Resources

Código	Vías de señalización	Fold Enrichment	WPx	p-valor	FDR
hsa04020	Vía de señalización del calcio	3.9	1.15E-01	4.10E-10	1.78E-08
hsa04024	Vía de señalización de cAMP	4.3	9.77E-02	5.48E-11	2.97E-09
hsa04210	Apoptosis	3.2	3.92E-02	3.68E-04	3.80E-03

Nota: p-values: significancia estadística del enriquecimiento; Fold Enrichment: número de veces que fue enriquecido el proceso biológico; WPx: peso ponderado de los enriquecimientos, obtenido de los puntajes de significancia de cada una de las dianas moleculares predichas que son parte del proceso biológico; FDR (False Discovery Date): probabilidad de error; cAMP: AMP (adenosín monofosfato) cíclico.

3.4.2.3. **Identificación de procesos biológicos ligados a las dianas moleculares predichas para el clúster 2 formado por compuestos del aceite esencial de *Morella Pubescens*.**

Empleando el programa DAVID Bioinformatics Resources, se realizó un análisis de enriquecimiento, de esta manera se logró determinar la relevancia de las dianas moleculares predichas en procesos biológicos. Las dianas predichas del clúster 2 se asociaron a 64 procesos (ANEXO VI).

En la Tabla 7 se muestran los principales procesos biológicos relacionados con la muerte celular con mayor significancia estadística ($p < 0,05$).

Tabla 7 Procesos biológicos enriquecidos asociados a las dianas moleculares predichas para el clúster 2 formado por compuestos del esencial de *Morella Pubescens*

Código	Proceso biológico	Fold Enrichment	WPx	p-valor	FDR
GO:0007263	Transducción de señales mediada por óxido nítrico	8,78	6,91E-03	4,49E-02	2,37E-01
GO:0050730	Regulación de la fosforilación de peptidil-tirosina	8,78	6,63E-03	3,63E-04	6,13E-03
GO:0043280	Activación de la actividad endopeptidasa de tipo cisteína implicada en el proceso apoptótico	5,42	5,89E-03	1,34E-02	1,00E-01

Nota: p-values: significancia estadística del enriquecimiento; Fold Enrichment: número de veces que fue enriquecido el proceso biológico; WPx: peso ponderado de los enriquecimientos, obtenido de los puntajes de significancia de cada una de las dianas moleculares predichas que son parte del proceso biológico; FDR (False Discovery Date): probabilidad de error.

3.4.2.4. **Rutas metabólicas asociadas a las dianas moleculares predichas para el Clúster 2 formado por compuestos del aceite esencial de *Morella pubescens***

Mediante el análisis de enriquecimiento realizado por el programa DAVID Bioinformatics Resources, se identificaron 109 rutas metabólicas en las que están implicadas las dianas predichas

del clúster 2 (ANEXO VII). En la tabla 8 se detallan las rutas metabólicas relacionadas con la muerte celular con mayor significancia estadística ($p < 0,05$).

Tabla 6 Rutas metabólicas enriquecidas asociadas a las dianas moleculares predichas para el clúster 2 formado por compuestos del aceite esencial de *Morella pubescens* mediante David Bioinformatics Resources

Código	Proceso biológico	Fold Enrichment	WPx	p-valor	FDR
hsa04024	Vía de señalización de cAMP	4.1	1.56E-02	1.55E-11	1.08E-09
hsa04020	Vía de señalización del calcio	3.5	1.83E-02	2.68E-09	8.00E-08
hsa04210	Apoptosis	2.8	1.81E-02	1.36E-03	8.38E-03

Nota: p-values: significancia estadística del enriquecimiento; Fold Enrichment: número de veces que fue enriquecido el proceso biológico; WPx: peso ponderado de los enriquecimientos, obtenido de los puntajes de significancia de cada una de las dianas moleculares predichas que son parte del proceso biológico; FDR (False Discovery Date): probabilidad de error; cAMP: AMP (adenosín monofosfato) cíclico.

3.5. Ensayo de viabilidad celular MTT

El efecto leishmanicida de los aceites esenciales sobre *L. mexicana* y *L. infantum in vitro* se analizó mediante ensayo MTT

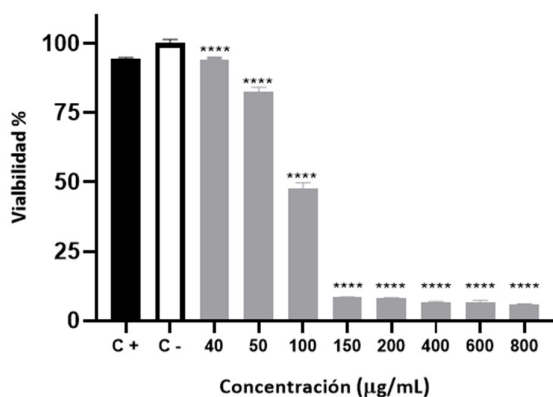
3.5.1. El aceite esencial de *M. pubescens* posee un efecto leishmanicida sobre *L. mexicana* y *L. infantum* dependiente de la dosis

La ilustración 4 muestra como el aceite esencial de *M. pubescens* disminuyó muy significativamente el crecimiento de *L. mexicana* y *L. infantum* (ANOVA $p < 0.0001$). Para ambas especies de *Leishmania*, el efecto leishmanicida inició a partir de la concentración de 40 $\mu\text{g/mL}$.

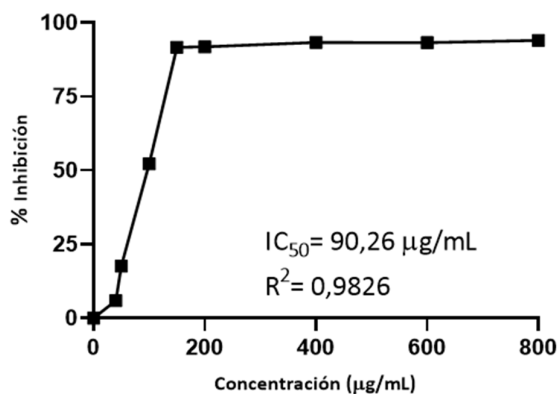
La eficacia máxima fue similar para ambas especies de *Leishmania spp.* Así, *L. mexicana* tuvo una inhibición de 93%, frente al 94% de inhibición presentado en *L. infantum*. La potencia fue mayor para *L. mexicana* que para *L. infantum* con valores de IC_{50} de 25.5 $\mu\text{g/mL}$ y 90.26 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente (Ilustración 4B, 4D).

A) *L. infantum*

ANOVA $p < 0.0001$

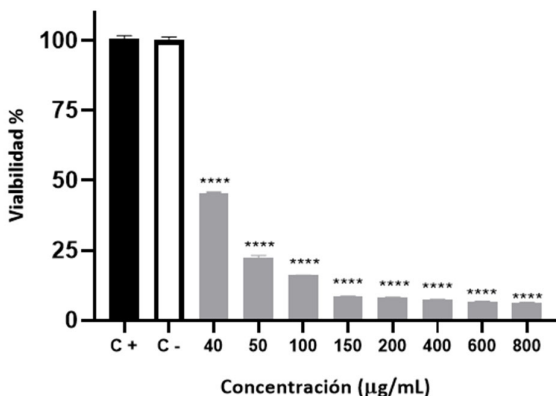


B) *L. infantum*



C) *L. mexicana*

ANOVA $p < 0.0001$



D) *L. mexicana*

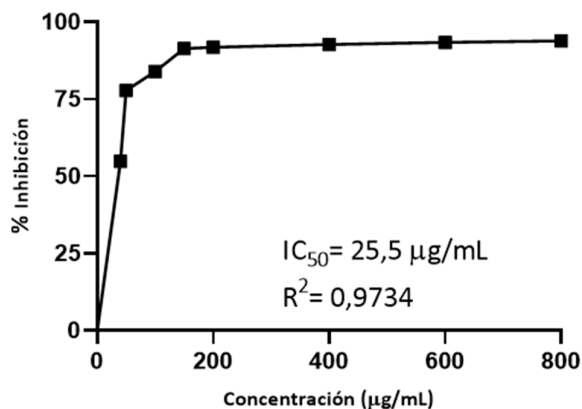


Ilustración 4. Efecto del aceite esencial de *Morella pubescens* sobre la viabilidad de *Leishmania spp.* Tras 72 horas de cultivo y ensayo de MTT. p -value < 0.0001 . Comparaciones entre grupos: *L. infantum*: **** = p -value < 0.0001 . a) Porcentaje de viabilidad de *L. infantum* en relación con la concentración de aceite esencial de *M. pubescens*. b) Porcentaje de inhibición de *L. infantum* relacionando la concentración de aceite esencial de *Morella pubescens*. Comparaciones entre grupos: *L. mexicana*: **** = p -value < 0.0001 . a) Porcentaje de viabilidad de *L. mexicana* en relación con la concentración de aceite esencial de *M. pubescens*. b) Porcentaje de inhibición de *L. mexicana* relacionando la concentración de aceite esencial de *M. pubescens*. C+: Control positivo; C-: control negativo; IC₅₀: Concentración inhibitoria media.

3.5.2. El aceite esencial de *M. viridifolia* posee un efecto leishmanicida sobre *L. mexicana* y *L. infantum* dependiente de la dosis

En la ilustración 5 se muestra como el aceite esencial de *M. viridifolia* disminuyó significativamente la viabilidad de *L. mexicana* y *L. infantum* (ANOVA $p < 0.0001$). Para *L. infantum* el efecto leishmanicida inició a partir de la concentración 40 µg/mL y para la especie de *L. mexicana* inició a partir de la concentración 50 µg/mL.

El porcentaje de eficacia máxima obtenida para *L. mexicana* fue del 93%, mientras que para *L. infantum* fue del 92%. La potencia en este caso fue superior para *L. infantum* que para *L. mexicana*, con valores de IC₅₀ 48.91 µg/mL y de 91.22 µg/mL respectivamente (Ilustración 5B, 5D)

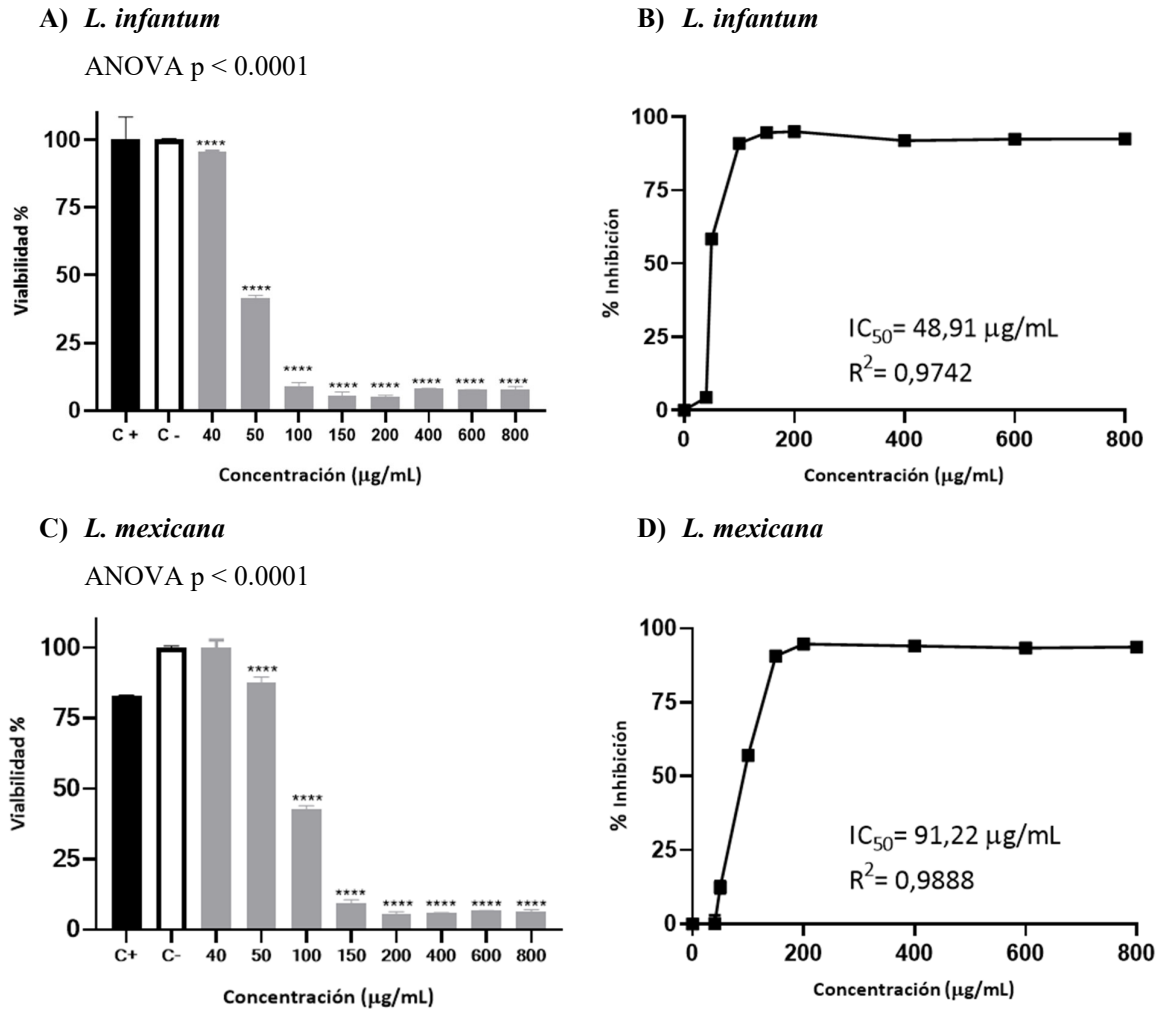


Ilustración 5. Efecto del aceite esencial de *M. viridifolia* sobre la viabilidad de *Leishmania* spp. Tras 72 horas de cultivo y ensayo de MTT. p-value < 0.0001. Comparaciones entre grupos: *L. Infantum*: **** = p-value < 0.0001. a) Porcentaje de viabilidad de *L. infantum* en relación con la concentración de aceite esencial de *M. viridifolia*. b) Porcentaje de inhibición de *L. infantum* relacionando la concentración de aceite esencial de *M. viridifolia*. Comparaciones entre grupos: *L. mexicana*: **** = p-value < 0.0001. a) Porcentaje de viabilidad de *L. mexicana* en relación con la concentración de aceite esencial de *M. viridifolia*. b) Porcentaje de inhibición de *L. mexicana* relacionando la concentración de aceite esencial de *M. viridifolia*. C+: Control positivo; C-: control negativo; IC₅₀: Concentración inhibitoria media.

3.5.3. El aceite esencial de *O. quixos* posee un efecto leishmanicida sobre *L. mexicana* y *L. infantum* dependiente de la dosis

Por último, se evaluó el efecto del aceite esencial de *O. quixos* tal y como se muestra en la ilustración 6, el aceite esencial de esta planta disminuye de manera extremadamente significativa la

viabilidad de ambas especies de *Leishmania spp* (ANOVA $p < 0.0001$). En *L. infantum* y *L. mexicana* el efecto significativo se dio a partir de la concentración 40 $\mu\text{g/mL}$.

La eficacia máxima para *L. mexicana* fue de 94%, mientras que para *L. infantum* fue de 92%. La potencia fue mayor para *L. mexicana* que para *L. infantum* con un valor de IC_{50} de 59.76 $\mu\text{g/mL}$ y 126.1 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente (Ilustración 6B, 6D).

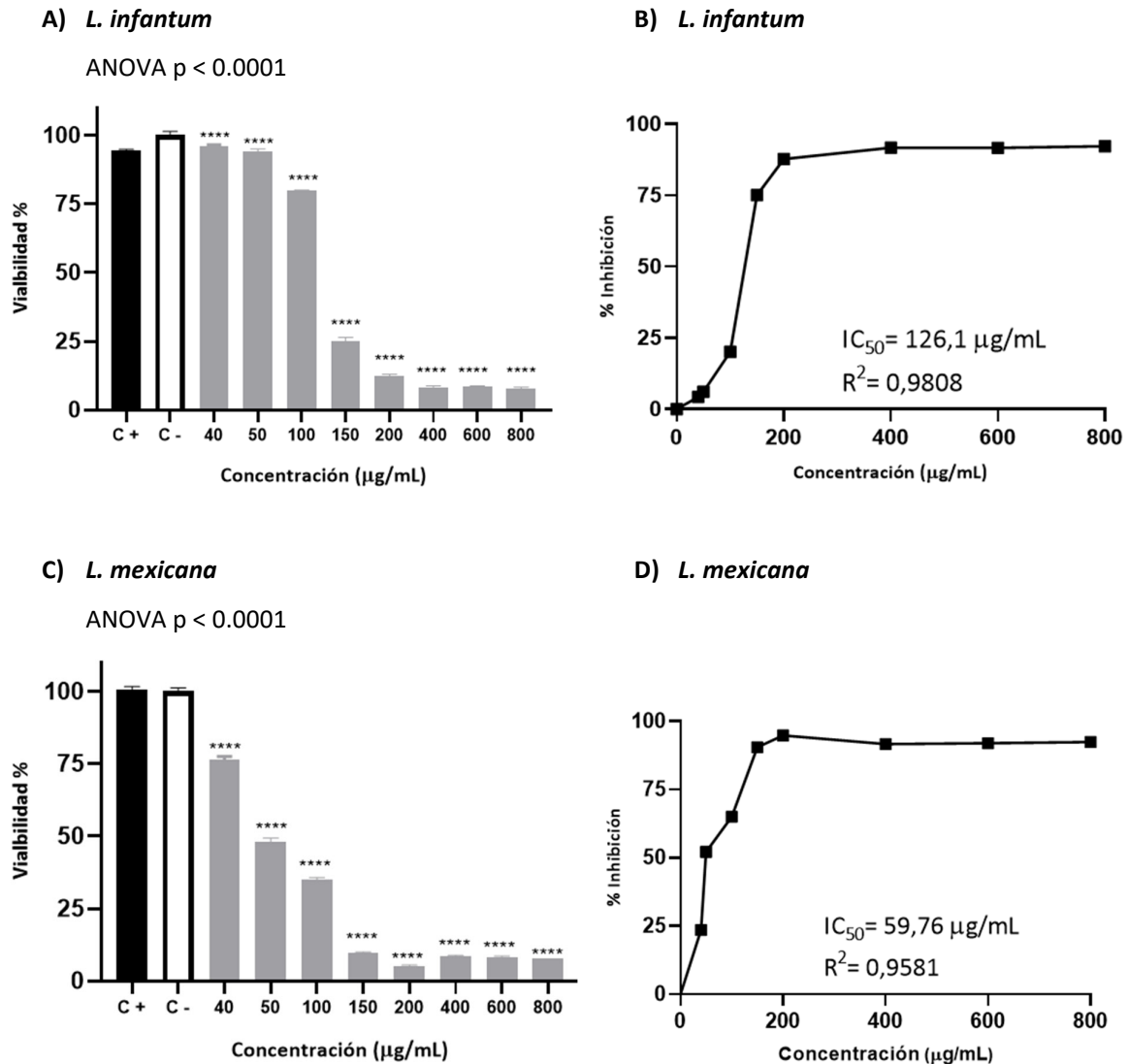


Ilustración 6. Efecto del aceite esencial de *O. quixos* sobre la viabilidad de *Leishmania spp*. Tras 72 horas de cultivo y ensayo de MTT. p -value < 0.0001 . Comparaciones entre grupos: *L. Infantum*: **** = p -value < 0.0001 . a) Porcentaje de viabilidad de *L. infantum* en relación con la concentración de aceite esencial de *O. quixos*. b) Porcentaje de inhibición de *L. infantum* relacionando la concentración de aceite esencial de *O. quixos*. Comparaciones entre grupos: *L. mexicana*: **** = p -value < 0.0001 . a) Porcentaje de viabilidad de *L. mexicana* en relación con la concentración de aceite esencial de *O. quixos*. b) Porcentaje de inhibición de *L. mexicana* relacionando la concentración de aceite esencial de *O. quixos*. C+: Control positivo; C-: control negativo; IC_{50} : Concentración inhibitoria media.

4. DISCUSIÓN

Las plantas medicinales se han convertido en un objetivo de estudio en la búsqueda de alternativas para los tratamientos de enfermedades parasitarias. En la actualidad se están estudiando, sintetizando y modificando fitoquímicos para asegurar mayor afinidad y acción terapéutica contra los parásitos (40).

La composición de los aceites esenciales es compleja, comprende metabolitos secundarios como terpenos y sesquiterpenos que dotan a la planta de su aroma característico y propiedades. La identificación de estos componentes se realiza por cromatografía de gases, por ser una técnica sensible y eficaz (13).

Respecto a la composición química del aceite esencial de *M. viridifolia*, en la presente investigación se obtuvieron hallazgos similares a los de otros estudios realizados hasta el momento. El compuesto 1,8-cineole se detectó en cantidades mayores a los demás compuestos, lo que corrobora la literatura que hace referencia a la evaluación de la composición química del aceite esencial. También, predominan el viridifol y el limonene como componentes mayoritarios (41,42). Respecto al aceite esencial de *M. pubescens*, se registran pocos estudios de su composición química, sin embargo, al igual que en esta investigación, los componentes mayoritarios son el caryophyllene, el limonene y el selinene (18,43). En relación al aceite esencial de *O. quixos* los compuestos mayoritarios son cinnamyl acetate, caryophyllene y methyl cinnamate, de manera similar a otros estudios donde se analiza este aceite esencial (44,45).

Los compuestos principales de los aceites esenciales del género de las melaleucas denotan una amplia gama de propiedades biológicas y farmacológicas, demostrándose que son eficaces contra *Leishmania spp.*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma spp.*, *Trichomonas vaginalis* y parásitos monogéneos en ensayos con animales y seres humanos. De esta manera el aceite de *M. viridifolia* perteneciente a este género se caracterizaría por tener propiedades análogas (46). Respecto al aceite esencial de *M. pubescens* no se encontró información que evidenciara sus efectos antiparasitarios, a pesar de que en la presente investigación este aceite tiene actividad leishmanicida. Es por eso que, aunque no fuera el aceite esencial más potente contra las dos especies de leishmania (solo para *L. mexicana*), se escogió esta especie para realizar los análisis bioinformáticos. Por otro lado, las especies pertenecientes al género de las Ocoteas como *O. quixos* y *O. pretiosa* han demostrado tener actividad antileishmanial tanto en aceites como en extractos, sobre todo frente a *L. amazonensis* (47).

La predicción de las dianas moleculares y rutas metabólicas de los componentes de los aceites esenciales, mediante la bioinformática, es un paso importante en esta investigación. Aunque la bioinformática sea uno de los campos más nuevos de la investigación biológica, es útil en el sentido de que permite el procesamiento y análisis de datos biológicos en gran cantidad, a diferencia de la investigación usual donde se analiza gen por gen, la misma que no compensa el incremento y la demanda de la investigación en este campo (48).

En el análisis bioinformático se emplearon bases de datos específicas para humanos más no para *Leishmania spp.* La bibliografía menciona que los mecanismos de muerte celular son similares entre células eucariotas y protozoos. Dado que estos mecanismos están implicados en casi todos los aspectos de la función y regulación celular, permanecen muy conservados (49,50). A pesar de que pudiera haber diferencia a nivel *in vitro* entre los mecanismos de muerte celular de células eucariotas y protozoos, el análisis bioinformático de esta investigación nos da una pauta.

Los procesos biológicos reportados en esta investigación como la regulación negativa de la proliferación celular (GO:0008285) y el proceso apoptótico (GO:0006915), muestran a simple vista que los efectos del aceite esencial de *M. pubescens* tienen una potencial relación con los procesos de muerte celular.

Respecto al proceso apoptótico, este se define como un tipo de muerte celular programada que se regula a través de mecanismos estimulantes e inhibidores. Cuando el proceso apoptótico se lleva a cabo se presentan algunas características morfológicas tales como el redondeo celular progresivo, la fragmentación nuclear, la disminución del volumen celular y la formación de vesículas (51). Por otro lado, el ciclo celular, implicado en el proceso de regulación negativa de la proliferación celular, se encarga del control del crecimiento y división celular. El ciclo celular tiene distintas fases: brecha 1 (G1), síntesis de ADN (S), brecha 2 (G2) y mitosis (M) (52). En un estudio similar donde el objetivo fue analizar el efecto apoptótico y anti-proliferativo de los componentes de la *Cúrcuma longa* sobre *L. major*, se determinó que sus compuestos inhibieron la proliferación del parásito al detener el ciclo celular en la fase G1 y retrasar la fase S (53).

Además, también se reportan otros procesos biológicos como la regulación positiva de la cascada MAPK (GO:0043410). En la literatura se hace referencia a que las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) cumplen un papel fundamental en la adaptación de *Leishmania spp.* al entorno. Esta vía de señalización regula una variedad de procesos biológicos como la apoptosis,

crecimiento celular, proliferación y diferenciación (54). Diferentes MAPKs están implicadas en la supervivencia e infectividad de *Leishmania spp.*, por ejemplo, MAPK1 tiene un papel fundamental en la resistencia a los medicamentos como el antimonio. MAPK3 y MAPK9 están relacionadas con la regulación de la longitud flagelar en promastigotes. MAPK4 y MAPK7 intervienen en la inducción de la diferenciación de etapas en el ciclo de vida (55).

En cuanto a las dianas moleculares predichas para el aceite esencial de *M. pubescens*, se determinó que estas participan en importantes vías de señalización como: la señalización de AMPc (hsa0424), donde el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) cumple la función de segundo mensajero en procesos relacionados con la transcripción de genes que regulan la progresión del ciclo celular y las respuestas inmunitarias innata y adaptativa (56). La vía de señalización del AMPc también está implicada en la homeostasis del Ca^{2+} (57). La señalización del Ca^{2+} intracelular (hsa04020) desempeña un papel fundamental en el proceso de muerte celular. Diversos estudios han demostrado que la liberación de Ca^{2+} desde el retículo endoplasmático, así como la entrada, es primordial para desencadenar señales apoptóticas. La cantidad liberada de Ca^{2+} se considera un parámetro relevante para la transducción de la señal de muerte, debido a que controla la "amplitud" de la señal (58).

En esta investigación la actividad leishmanicida *in vitro* de los aceites esenciales contra los promastigotes de *L. infantum* y *L. mexicana* se determinó por MTT. Los resultados se compararon con la anfotericina, el tratamiento actual para leishmaniasis, mismo que durante los últimos años ha perdido eficacia, lo cual se ve reflejado en el control positivo de estos experimentos, en los que se provocó un efecto inhibitorio casi imperceptible. Los resultados de este estudio demostraron tener una actividad leishmanicida aceptable después de las 72 h, en general el efecto leishmanicida fue superior que el control positivo en todos los experimentos, excepto en el ensayo donde se empleó *M. viridifolia* sobre *L. mexicana*.

Respecto al aceite esencial de *M. viridifolia* no se encontró información acerca de su actividad leishmanicida, sin embargo, para este fin se han evaluado otros aceites pertenecientes al mismo género de melaleuca. Un estudio reporta que se utilizó el aceite esencial de *Melaleuca leucadendra* para evaluar su actividad leishmanicida contra *L. amazonensis*, donde obtuvo una IC_{50} de 10 $\mu\text{g/mL}$ (59). Por otra parte, la especie vegetal de *O. quixos* no reporta actividad leishmanicida utilizando aceites esenciales, no obstante, existe un estudio donde se utilizó un extracto hidroalcohólico de plantas de *O. quixos* contra *L. mexicana*, obtuvieron una IC_{50} de 7.8

$\mu\text{g/mL}$ (60). Así mismo, no existe información sobre la actividad leishmanicida de la especie vegetal de *M. pubescens*, también hay carencia de información respecto a otras plantas del mismo género. Un miembro cercano de la familia de Myrtaceae, reporta un estudio sobre la actividad inhibitoria de un extracto de diclorometano de la especie *Myrciaria dubia* frente a *L. amazonensis* con un valor de IC50 de $190.73 \mu\text{g/mL}$ (61).

La actividad leishmanicida de los aceites se atribuye a sus metabolitos secundarios, algunos estudios mencionan que este efecto se debe a la presencia de terpenos como el 1,8-cineole, presente en la *M. viridifolia* y en otros aceites como el eucalipto y achillea, mismos que han sido evaluados en relación a su eficacia como tratamiento contra *Leishmania spp.* (62). Otro estudio, analizó el efecto leishmanicida del aceite esencial de *Myrciaria floribunda*, cuyos compuestos mayoritarios son el selinene y el caryophyllene que también están presentes en el aceite esencial de *M. pubescens*. Así mismo, en una investigación similar donde se evalúan los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum* y *Eugenia caryophyllata* sobre *Leishmania spp.*, se reportan como compuestos mayoritarios los metabolitos de cinnamyl acetate y caryophyllene también presentes en el aceite esencial de *O. quixos* (63).

5. CONCLUSIONES

- Los aceites esenciales de *Morella pubescens*, *Melaleuca viridifolia* y *Ocotea quixos* poseen actividad leishmanicida sobre *L. infantum* y *L. mexicana*.
 - El aceite de mayor potencia frente a *L. mexicana* fue el de *M. pubescens*, mientras que frente a *L. infantum* fue el de *M. viridifolia*
 - Los aceites esenciales de las plantas analizadas son más eficaces que la anfotericina B. La eficacia de todos los aceites fue similar ya que las inhibiciones máximas conseguidas oscilaron entre 92% y 94%.
 - *L. mexicana* fue más sensible que *L. infantum* a los aceites de *M. pubescens* y *O. quixos*, pero menos sensible al de *M. viridifolia*
- De los estudios *in silico* se infiere que los efectos observados podrían estar relacionados con la inducción de muerte celular programada, a partir de la interacción de los compuestos del aceite esencial de *M. pubescens* con los siguientes procesos o vías de señalización celular:
 - Proceso de regulación negativa de la proliferación celular
 - Vía de señalización del AMPc
 - Vía de señalización de Ca²⁺ celular

6. RECOMENDACIONES

- Estudios *in vivo* en ratones para testar la efectividad leishmanicida de los aceites esenciales:
 - Ratones Balbc infectados en las almohadillas de las patas tratados con fármacos de referencia, sin tratar y tratados con aceites esenciales.
 - Observación de la lesión.
 - Determinación de marcadores proinflamatorios
- Análisis *in silico* del resto de aceites para conocer o hacerse una idea de los mecanismos moleculares y celulares tras los efectos.
- Validación *in vitro* de las dianas predichas *in silico*:
 - Análisis de la expresión genética de las proteínas diana que intervienen en los procesos o vías de señalización obtenidos en los análisis *in silico*.
 - Uso de inhibidores específicos de vías o proceso obtenidos *in silico* para verificar que los efectos se deben a la activación de los mismos.

7. AGRADECIMIENTOS

Universidad Internacional SEK, a su cuerpo docente, a mis compañeros de investigación y a Aromavida por la ayuda brindada para el desarrollo de este trabajo de investigación.

REFERENCIAS

1. Tabbabi A. Review of Leishmaniasis in the Middle East and North Africa. *Afr Health Sci*. 2019;19(1):1329–37.
2. Freitas-Mesquita AL, Dos-Santos ALA, Meyer-Fernandes JR. Involvement of Leishmania Phosphatases in Parasite Biology and Pathogeny. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:633146.
3. Pancorbo J, Zegarra R, Regis A. LEISHMANIASIS. *Dermatología Peru*. 2004;14:82–98.
4. CDC. Parasites - Leishmaniasis [Internet]. CDC. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>
5. Abadías-Granado I, Diago A, Cerro PA, Palma-Ruiz AM, Gilaberte Y. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2021;112(7):601–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731021001083>
6. Maia-elkhoury ANS, Lima DM, Salomón OD, Buzanovsky LP, Saboyá-díaz MI, Valadas SYOB, et al. Interaction between environmental and socioeconomic determinants for cutaneous leishmaniasis risk in Latin America *. *Rev Panam Salud Pública*. 2021;45:1–10.
7. González MA, Bell M, Souza CF, Maciel-de-Freitas R, Brazil RP, Courtenay O, et al. Synthetic sex-aggregation pheromone of *Lutzomyia longipalpis*, the South American sand fly vector of *Leishmania infantum*, attracts males and females over long-distance. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Oct 20;14(10):e0008798. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008798>
8. MSP. SUBSISTEMA DE VIGILANCIA SIVE- ALERTA ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR VECTORES ECUADOR, SE 15 - 2021. MSP. 2021.
9. Javier C, Espin T, Procel MC, Direct S, Direct S, Leishmaniasis C. Leishmaniasis en el Ecuador: Revisión bibliográfica. *MEDICIENCIAS UTA*. 2021;5(3):2–11.
10. Ponte-sucre A, Gamarro F, Dujardin J, Barrett MP, Garci R, Pountain AW, et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis : A 21st century challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;(Mil):1–24.
11. Ghorbani M, Farhoudi R. Leishmaniasis in humans: Drug or vaccine therapy? *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:25–40.
12. Yan, X-B., Xie, T., Wang, S. D., Wang, Z., Li, H. Y., Ye ZM. Apigenin inhibits proliferation of human chondrosarcoma cells via cell cycle arrest and mitochondrial apoptosis induced by ROS generation-an in vitro and in vivo study. *J Clin Exp Med*. 2018;11(3):1615–31.
13. Pereira PS, Oliveira CVB, Maia AJ, Tintino SR, Oliveira-Tintino CDDM, Vega-Gomez MC, et al. Cytotoxicity of essential oil cordia verbenaceae against *Leishmania brasiliensis* and *trypanosoma cruzi*. *Molecules*. 2021;26(15):1–13.
14. Fung TKH, Lau BWM, Ngai SPC, Tsang HWH. Therapeutic Effect and Mechanisms of Essential Oils in Mood Disorders: Interaction between the Nervous and Respiratory Systems. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences* . 2021.

15. Araujo-baptista L, Vimos-sisa K, Cruz-tenempaguay R, Falconí-ontaneda F, Rojas- L. COMPONENTES QUÍMICOS Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DEL ACEITE ESENCIAL DE *Lasiocephalus ovatus* (Asteraceae) Chemical components and antimicrobial activity of the essential oil of *Lasiocephalus ovatus* (Asteraceae) that grows in Ecuador. *Acta Biológica Colomb.* 2020;25(1):22–8.
16. Linde G, Colauto N, Albertó E, Gazim Z. Quimiotipos , Extracción , Composición y Aplicaciones del Aceite Esencial de *Lippia alba*. *Rev Bras Pl Med.* 2016;18(1):191–200.
17. Jibaja Y, Maldonado Ma. ESTUDIO FITOQUÍMICO DEL ACEITE ESENCIAL DE *Ocotea quixos* (Lam .) *Kosterm .* (ISHPINGO). *InfoAnalítica.* 2018;6(2):45–58.
18. Sandoval JS, Quijano CE, Morales G, Pino JA. Composition of the Essential Oil From the Leaves and Fruits of *Morella pubescens* (Humb.et Bonpl. ex Willd.) Wilbur Grown in Colombia. *J Essent Oil Res [Internet].* 2010 Mar 1;22(2):133–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/10412905.2010.9700283>
19. Aguilar, Z; Hidalgo, P; Ulloa C. Guía de Plantas Útiles de los Páramos de Zuleta , Ecuador [Internet]. PPA-EcoCiencia. 2009. Available from: https://www.missouribotanicalgarden.org/Portals/0/staff/PDFs/ulloa/Imbabura_Zuleta.pdf
20. Tavares TD, Antunes JC, Padrão J, Ribeiro AI, Zille A, Amorim MTP, et al. Activity of Specialized Biomolecules against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Antibiot (Basel, Switzerland).* 2020 Jun;9(6).
21. Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, Ernsberger P, Irwin JJ, Shoichet BK. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol [Internet].* 2007;25(2):197–206. Available from: <https://doi.org/10.1038/nbt1284>
22. Peón A, Naulaerts S, Ballester PJ. Predicting the Reliability of Drug-target Interaction Predictions with Maximum Coverage of Target Space. *Sci Rep.* 2017 Jun;7(1):3820.
23. Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Res [Internet].* 2014 Jul 1;42(W1):W32–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>
24. Yao Z-J, Dong J, Che Y-J, Zhu M-F, Wen M, Wang N-N, et al. TargetNet: a web service for predicting potential drug–target interaction profiling via multi-target SAR models. *J Comput Aided Mol Des [Internet].* 2016;30(5):413–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9915-2>
25. Nguyen KT, Blum LC, van Deursen R, Reymond J-L. Classification of Organic Molecules by Molecular Quantum Numbers. *ChemMedChem.* 2009 Nov;4(11):1803–5.
26. Lee K, Lee M, Kim D. Utilizing random Forest QSAR models with optimized parameters for target identification and its application to target-fishing server. *BMC Bioinformatics.* 2017 Dec;18(S16):567.
27. Rogers D, Hahn M. Extended-Connectivity Fingerprints. *J Chem Inf Model.* 2010 May;50(5):742–54.
28. Awale M, Reymond J-L. Atom Pair 2D-Fingerprints Perceive 3D-Molecular Shape and Pharmacophores for Very Fast Virtual Screening of ZINC and GDB-17. *J Chem Inf Model.* 2014 Jul;54(7):1892–907.

29. Backman TWH, Cao Y, Girke T. ChemMine tools: An online service for analyzing and clustering small molecules. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(SUPPL. 2):486–91.
30. Cao Y, Jiang T, Girke T. A maximum common substructure-based algorithm for searching and predicting drug-like compounds. *Bioinformatics.* 2008 Jul;24(13):i366-74.
31. López-Cortés A, Paz-y-Miño C, Cabrera-Andrade A, Barigye SJ, Munteanu CR, González-Díaz H, et al. Gene prioritization, communality analysis, networking and metabolic integrated pathway to better understand breast cancer pathogenesis. *Sci Rep [Internet].* 2018;8(1):16679. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35149-1>
32. Tejera E, Cruz-Monteaagudo M, Burgos G, Sánchez M-E, Sánchez-Rodríguez A, Pérez-Castillo Y, et al. Consensus strategy in genes prioritization and combined bioinformatics analysis for preeclampsia pathogenesis. *BMC Med Genomics [Internet].* 2017;10(1):50. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0286-x>
33. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc.* 2009;4(1):44–57.
34. Chen X, Robinson DG, Storey JD. The functional false discovery rate with applications to genomics. *Biostatistics [Internet].* 2021 Jan 1;22(1):68–81. Available from: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxz010>
35. Andrade M, Azevedo C dos S, Motta FN, Dos Santos ML, Silva C, Santana JM, et al. Essential oils: in vitro activity against *Leishmania amazonensis*, cytotoxicity and chemical composition. *BMC Complement Altern Med.* 2016 Nov;16(444):1–8.
36. Machado M, Santoro G, Sousa MC, Salgueiro L, Cavaleiro C. Activity of essential oils on the growth of *Leishmania infantum* promastigotes †. *Flavour Fragr.* 2010;2010(March):156–60.
37. Montalvo A, Fraga J, Monzote L, García M, Fonseca L. Diagnóstico de la leishmaniasis: de la observación microscópica del parásito a la detección del ADN. *Rev Cubana Med Trop.* 2012;64(2):108–31.
38. Monzote L, Herrera I, Satyal P, Setzer WN. In-Vitro Evaluation of 52 Commercially-Available Essential Oils Against *Leishmania amazonensis*. Vol. 24, *Molecules* . 2019.
39. Dutta A, Bandyopadhyay S, Mandal C, Chatterjee M. Development of a modified MTT assay for screening antimonial resistant field isolates of Indian visceral leishmaniasis. *Parasitol Int [Internet].* 2005;54(2):119–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383576905000243>
40. dos Santos Sales V, Monteiro ÁB, Delmondes G de A, do Nascimento EP, Sobreira Dantas Nóbrega de Figuêredo FR, Rodrigues CK de S, et al. Antiparasitic activity and essential oil chemical analysis of the piper *Tuberculatum* Jacq fruit. *Iran J Pharm Res.* 2018;17(1):268–75.
41. Bisht BS. INTERNATIONAL JOURNAL OF CURRENT RESEARCH IN CHEMISTRY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES Evaluation of Antianxiety activity of Zonisamide based on the Serendipitous action in Swiss albino mice. *Int J Curr Res Chem Pharm Sci [Internet].* 2019;6(4):27–32. Available from:

<http://dx.doi.org/10.22192/ijrcrps.2019.06.04.004>

42. Valková V, Ďúranová H, Vukovic NL, Vukic M, Kluz M, Kačániová M. Assessment of Chemical Composition and Anti-Penicillium Activity of Vapours of Essential Oils from *Abies Alba* and Two *Melaleuca* Species in Food Model Systems. *Molecules*. 2022;27(10).
43. Arango O, Hurtado A, Castillo P, Santacruz M. Estudio de las condiciones de extracción por arrastre con vapor del aceite esencial de laurel de cera (*Morrellia pubescen*). *Fac Ciencias Agropecu*. 2009;7:40–8.
44. Valarezo E, Vullien A, Conde-Rojas D. Variability of the Chemical Composition of the Essential Oil from the Amazonian Ishpingo Species (*Ocotea quixos*). *Molecules*. 2021 Jun;26(13).
45. Scalvenzi L, Yaguache B, Guerrini A, Radice M, Chiurato M. Efectos de los aceites esenciales amazónicos de *Citrus limon* y *Cymbopogon citratus* sobre el crecimiento de hongos fitopatógenos. *Rev Amaz Cienc y Tecnol*. 2016;5(3):206–17.
46. Lam NS, Long X, Su X, Lu F. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its monoterpene constituents in treating protozoan and helminthic infections. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;130:110624. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220308179>
47. Passos BG, de Albuquerque RDDG, Muñoz-Acevedo A, Echeverria J, Llaure-Mora AM, Ganoza-Yupanqui ML, et al. Essential oils from *Ocotea* species: Chemical variety, biological activities and geographic availability. *Fitoterapia* [Internet]. 2022;156:105065. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X21002409>
48. Tao Z, Shi A, Li R, Wang Y, Wang X, Zhao J. Microarray bioinformatics in cancer- A review. *J BUON*. 2017;22(4):838–43.
49. Mondêgo-Oliveira R, de Sá Sousa JC, Moragas-Tellis CJ, de Souza PVR, dos Santos Chagas M do S, Behrens MD, et al. *Vernonia brasiliensis* (L.) Druce induces ultrastructural changes and apoptosis-like death of *Leishmania infantum* promastigotes. *Biomed Pharmacother*. 2021;133.
50. Martinez PA, Petersen CA. Chronic infection by *Leishmania amazonensis* mediated through MAPK ERK mechanisms. *Immunol Res*. 2014 Aug;59(1–3):153–65.
51. Solano-Gálvez S-G, Álvarez-Hernández D-A, Gutiérrez-Kobeh L, Vázquez-López R. *Leishmania*: manipulation of signaling pathways to inhibit host cell apoptosis. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211014976.
52. Liu L, Michowski W, Kolodziejczyk A, Sicinski P. The cell cycle in stem cell proliferation, pluripotency and differentiation. *Nat Cell Biol*. 2019 Sep;21(9):1060–7.
53. Elamin M, Al-Olayan E, Abdel-Gaber R, Yehia RS. Anti-proliferative and apoptosis induction activities of curcumin on *Leishmania major*. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2021;53(3):240–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S032575412030122X>
54. Yue J, López JM. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7).
55. Raj S, Saha G, Sasidharan S, Dubey VK, Saudagar P. Biochemical characterization and chemical validation of

- Leishmania MAP Kinase-3 as a potential drug target. *Sci Rep*. 2019 Nov;9(1):16209.
56. Rueda C, Velilla P, Rugeles M. AMPc : una molécula clave en los eventos de regulación inmune y en el control de la replicación del VIH cAMP : A keymolecule in events of immune regulation and. *Infectio*. 2012;16(574):59–71.
 57. Sukumaran P, Nascimento Da Conceicao V, Sun Y, Ahamad N, Saraiva LR, Selvaraj S, et al. Calcium Signaling Regulates Autophagy and Apoptosis. *Cells*. 2021 Aug;10(8).
 58. Solano-Gálvez SG, Abadi-Chiriti J, Gutiérrez-Velez L, Rodríguez-Puente E, Konstat-Korzenny E, Álvarez-Hernández D-A, et al. Apoptosis: Activation and Inhibition in Health and Disease. *Med Sci (Basel, Switzerland)*. 2018 Jul;6(3).
 59. Monzote L, Scherbakov AM, Scull R, Satyal P, Cos P, Shchekotikhin AE, et al. Essential Oil from *Melaleuca leucadendra*: Antimicrobial, Antikinetoplastid, Antiproliferative and Cytotoxic Assessment. *Molecules*. 2020 Nov;25(23).
 60. Espinosa F, Zapata S. Leishmanicidal activity of ishpingo and moringa plants [Internet]. Universidad San Francisco de Quito; 2019. Available from: <https://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/9185/1/140970.pdf>
 61. Correia VC de S, Lima NO, Oliveira FA de S, dos Santos AP de A, Teles CBG, de Oliveira Júnior WP, et al. Evaluation of the antiplasmodial and leishmanicidal potential of *myrciaria dubia* (Myrtaceae) extract. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(5):586–92.
 62. Ayrom F, Rasouli S, Shemshadi B. In Vitro Antileishmanial Activity of *Achillea santolina* Essential Oil against *Leishmania infantum* Promastigote by Methylthiazole Tetrazolium (MTT) and Trypan Blue Colorimetric Methods. *Arch Razi Inst*. 2021;76(3):529–36.
 63. Jorjani O, Raeisi M, Ziaei Hezarjaribi H, Soltani M, Soosaraei M. Studying the Chemical Composition in Vitro Activity of *Cinnamomum zeylanicum* and *Eugenia caryophyllata* Essential Oils on *Leishmania major*. *J Pharm Sci Res*. 2017 Sep 3;9:1300–4.

ANEXO I

ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE LA COMPOSICIÓN DEL ACEITE ESENCIAL *Ocotea quixos*.Tabla S1. Análisis cromatográfico del aceite esencial de *O. quixos*

CHROMATOGRAPHIE PHASE GAZEUSE (selon la norme NF ISO 11024)

Conditions d'analyse :

- . GC/MS Agilent 7890 / 5977 – Colonne : VF WAX (polaire) 60 m * 0.25 mm * 0.25 µm
- . GC/FID Agilent 6890 – Colonne : VF WAX (polaire) 60 m * 0.25 mm * 0.25 µm
- . Program. de T° : 5 min à 60°C - 2°C/min jusqu'à 250°C - 15 min à 250°C
- . Gaz vecteur : He (23 psis/MS – 30 psis/FID)
- . Injection / split : 1 µl d'une solution à 10 % dans l'hexane
- . Gamme de masse : 30 à 350 - Les composés sont identifiés par une recherche combinée des temps de rétention et des spectres de masse (bibliothèque interne + bibliothèque commerciale NIST).
- . Les pourcentages sont calculés à partir des surfaces de pics données par le GC/FID sans l'utilisation de facteur de correction

Tableau des résultats : CANNELLE AMAZONIENNE - LOT N° 2

Pics	TR (min)	Constituants	%	Norme (%)	Allergènes (%)
1	6.90	TRICYCLENÉ	0.01		
2	7.24	alpha-PINÈNE	2.88		
3	7.30	alpha-THUYÈNE	0.09		
4	8.17	alpha-FENCHÈNE	0.01		
5	8.42	CAMPHENE	0.22		
6	9.79	beta-PINÈNE	2.30		
7	10.25	SABINÈNE	0.55		
8	11.95	beta-MYRCÈNE	0.21		
9	12.07	alpha-PHELLANDRÈNE	0.02		
10	12.72	alpha-TERPINÈNE	0.11		
11	13.66	LIMONÈNE	1.46		1.46
12	14.10	1,8-CINEOLE	1.10		
13	14.12	beta-PHELLANDRÈNE	0.14		
14	16.04	gamma-TERPINÈNE	0.17		
15	16.37	Trans-beta-OCIMÈNE	0.04		
16	16.59	STYRÈNE	0.03		
17	17.36	p-CYMÈNE	0.04		
18	18.09	TERPINOLENE	0.06		
19	19.58	4,8-DIMETHYL-1,3,7-NONATRIÈNE	0.07		
20	21.33	6-METHYL-5-HEPTÈNE-2-ONE	0.01		
21	28.97	alpha-CUBEBÈNE	0.26		
22	29.30	SESQUITERPENE	0.01		
23	29.58	SESQUITERPENE	0.01		
24	29.70	BICYCLOELEMÈNE	0.01		
25	30.30	delta-ELEMÈNE	0.06		
26	30.36	CYCLOSATIVÈNE + ISOLEDÈNE	0.04		
27	30.52	YLANGÈNE	0.04		
28	31.16	alpha-COPAÈNE	1.70		
29	32.26	CAMPHERE	0.02		
30	32.72	BENZALDEHYDE	0.30		
31	33.39	alpha-GURJUNÈNE	0.02		
32	34.01	beta1-CUBEBÈNE	0.10		
33	34.57	LINALOL	0.23		0.23
34	35.22	alpha-cis-BERGAMOTÈNE	0.15		
35	35.53	PINOCARVONE	0.03		
36	35.75	Trans-p-MENTH-2-EN-1-OL	0.02		

37	35.93	alpha-CEDRENE	0.07		
38	36.18	ISOCARYOPHYLLENE	0.07		
39	37.09	alpha-trans-BERGAMOTENE	0.10		
40	37.35	beta-ELEMENE	0.44		
41	37.79	beta-CARYOPHYLLENE	16.02		
42	37.88	TERPINENE-4-OL	0.25		
43	38.02	SESQUITERPENE	0.02		
44	38.23	AROMADENDRENE	0.11		
45	38.49	SESQUITERPENE	0.04		
46	38.70	GURJUNENE ISOMERE	0.02		
47	38.89	SESQUITERPENE	0.02		
48	39.12	Cis-p-MENTH-2-EN-1-OL	0.01		
49	39.28	MYRTENAL	0.02		
50	39.44	CADINA-3,5-DIENE	0.04		
51	39.71	GERMACRENE A	0.05		
52	40.18	FARNESENE ISOMERE	0.08		
53	40.49	ALLO-AROMADENDRENE	0.08		
54	40.93	SESQUITERPENE	0.03		
55	41.47	ZONARENE	0.10		
56	42.00	alpha-HUMULENE	3.80		
57	42.05	E-beta-FARNESENE	0.20		
58	42.12	gamma-SELINENE	0.06		
59	42.33	4,5-di-épi-ARISTOLOCHENE	0.02		
60	42.59	Z-beta-FARNESENE	0.07		
61	43.15	SESQUITERPENE	0.24		
62	43.35	gamma-CURCUMENE	0.11		
63	43.59	LEDENE	0.14		
64	43.64	alpha-TERPINEOL	0.27		
65	43.69	BORNEOL	0.05		
66	43.93	SESQUITERPENE	0.02		
67	44.33	GERMACRENE D	0.26		
68	44.65	CADINENE ISOMERE	0.10		
69	44.94	beta-SELINENE	2.54		
70	45.24	alpha-SELINENE	0.81		
71	45.50	alpha-MUUROLENE	0.38		
72	45.79	BICYCLOGERMACRENE	1.48		
73	45.98	EUDESMATRIENE ISOMERE Mw=202	0.02		
74	46.28	beta-CURCUMENE	0.13		
75	46.44	2-METHYL BENZOFURANE	0.03		
76	46.86	alpha-FARNESENE	0.10		
77	47.19	delta-CADINENE	0.97		
78	47.28	FARNESENE ISOMERE	1.75		
79	47.42	SALICYLATE DE METHYLE	0.14		
80	47.98	beta-SESQUIPELLANDRENE	0.10		
81	48.24	alpha-BISABOLENE + BENZEPROPANAL	0.26		
82	48.62	CADINA-1,4-DIENE	0.06		
83	50.06	ALCOOL AROMATIQUE	0.06		
84	50.30	ESTER ALIPHATIQUE	0.19		
85	51.08	Trans-ANETHOL	0.05		
86	51.17	GERMACRENE B	0.09		
87	51.44	CALAMENENE	0.07		
88	54.60	Z-CINNAMALDEHYDE	0.04		0.04
89	54.66	épi-CUBEBOL	0.03		
90	55.93	ALCOOL PHENYLETHYLIQUE	0.02		
91	55.98	alpha-CALACORENE	0.13		
92	56.34	OXYDE D'HUMULENE	0.07		
93	56.80	ACETATE DE BENZENE PROPANOL	0.09		
94	57.02	PALUSTROL	0.05		
95	57.36	TETRADECANAL	0.04		

96	57.51	CUBEBOL	0.03		
97	57.95	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.03		
98	58.31	beta-CALACORENE	0.06		
99	58.67	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.05		
100	59.15	OXYDE D'ISOCARYOPHYLLENE	0.05		
101	59.69	OXYDE DE CARYOPHYLLENE	2.64		
102	60.63	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.09		
103	61.18	E-METHYLEUGENOL	0.08		
104	61.37	SESQUITERPENOL	0.09		
105	62.15	épi-GLOBULOL	0.03		
106	62.52	E-CINNAMALDEHYDE	5.66		5.66
107	62.58	3-PHENYL-2-PROPENAL	0.42		
108	62.75	époxy-6,7-HUMULENE	0.29		
109	63.25	NEROLIDOL	0.12		
110	63.57	alpha-COPAENE-8-OL	0.12		
111	63.85	LEVOJUNENOL	0.05		
112	63.98	épi-CUBENOL	0.10		
113	64.44	METHYL CINNAMATE	7.68		
114	64.52	ELEMOL	0.15		
115	64.91	GLOBULOL	0.09		
116	65.01	VIRIDIFLOROL	0.06		
117	65.22	GUAIOL	0.22		
118	65.43	METHYLISOEUGENOL ISOMERE	0.05		
119	66.03	10-épi-gamma-EUDESOL	0.05		
120	66.34	ROSIFOLIOL	0.03		
121	66.51	BENZOATE DE cis-3-HEXENYLE	0.05		
122	66.94	SPATHULENOL	0.53		
123	67.47	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.05		
124	67.62	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.05		
125	67.88	SESQUITERPENOL Mw=222	0.07		
126	68.31	ACETATE DE CINNAMYLE	27.83		
127	68.65	SESQUITERPENOL	0.05		
128	68.91	gamma-EUDESOL	0.02		
129	69.22	T-CADINOL	0.04		
130	69.62	SESQUITERPENOL	0.04		
131	69.76	METHYLISOEUGENOL	4.54		
132	69.98	alpha-MUUROLOL	0.08		
133	70.59	delta-CADINOL	0.05		
134	70.78	SESQUITERPENOL	0.11		
135	70.83	SESQUITERPENOL	0.04		
136	71.14	BULNESOL	0.06		
137	71.46	épi-alpha-BISABOLOL	0.09		
138	71.59	alpha-BISABOLOL	0.16		
139	71.85	alpha-EUDESOL	0.06		
140	72.05	beta-EUDESOL	0.05		
141	72.16	alpha-CADINOL	0.07		
142	72.91	COMPOSÉ Mw=188	0.05		
143	73.13	EUDESMA-7(11)-EN-4-OL	0.13		
144	74.28	ALCOOL CINNAMIQUE	0.37		0.37
145	74.57	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.12		
146	74.87	CARYOPHYLLADIENOL ISOMERE	0.12		
147	75.15	CARYOPHYLLA-2,6-DIEN-5-alpha-OL	0.45		
148	75.77	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.05		
149	76.77	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.11		
150	76.94	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.15		
151	78.76	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.32		
152	79.88	ELEMICINE	0.02		
153	81.55	Trans-o-METHOXY-CINNAMALDEHYDE	0.05		

154	84.60	COMPOSÉ Mw=206	0.06		
155	89.65	BENZOATE DE BENZYLE	0.52		0.52
		TOTAL	99.93		8.28

ANEXO II

ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE LA COMPOSICIÓN DEL ACEITE ESENCIAL *Melaleuca viridifolia*Tabla S2. Análisis cromatográfico del aceite esencial de *M. viridifolia*

CHROMATOGRAPHIE PHASE GAZEUSE (selon la norme NF ISO 11024)

Conditions d'analyse :

- . GC/MS Agilent 7890 / 5977 – Colonne : VF WAX (polaire) 60 m * 0.25 mm * 0.25 µm
- . GC/FID Agilent 6890 – Colonne : VF WAX (polaire) 60 m * 0.25 mm * 0.25 µm
- . Program. de T° : 5 min à 60°C - 2°C/min jusqu'à 250°C - 15 min à 250°C
- . Gaz vecteur : He (23 psis/MS – 30 psis/FID)
- . Injection / split : 1 µl d'une solution à 10 % dans l'hexane
- . Gamme de masse : 30 à 350 - Les composés sont identifiés par une recherche combinée des temps de rétention et des spectres de masse (bibliothèque interne + bibliothèque commerciale NIST).
- . Les pourcentages sont calculés à partir des surfaces de pics données par le GC/FID sans l'utilisation de facteur de correction

Tableau des résultats : NIAOULI - LOT N° 2470

Pics	TR (min)	Constituants	%	Norme (%)	Allergènes (%)
1	7.26	alpha-PINENE	7.42		
2	7.31	alpha-THUYENE	0.31		
3	7.66	TOLUENE	0.20		
4	8.18	alpha-FENCHENE	0.01		
5	8.42	CAMPHENE	0.07		
6	9.81	beta-PINENE	4.98		
7	10.25	SABINENE	0.07		
8	11.96	beta-MYRCENE	0.74		
9	12.08	alpha-PHELLANDRENE	0.06		
10	12.25	psi-LIMONENE	0.03		
11	12.74	alpha-TERPINENE	0.36		
12	13.75	LIMONENE	10.74		10.74
13	14.34	1,8-CINEOLE	35.35		
14	16.06	gamma-TERPINENE	1.01		
15	16.38	trans-beta-OCIMENE	0.10		
16	17.38	p-CYMENE	0.33		
17	18.10	TERPINOLENE	0.36		
18	29.31	trans-THUYANOL	0.05		
19	30.27	CITRONELLAL	0.02		
20	31.11	alpha-COPAENE	0.02		
21	32.76	BENZALDEHYDE	0.09		
22	33.39	alpha-GURJUNENE	0.06		
23	34.50	cis-THUYANOL	0.09		
24	34.56	LINALOL	0.19		0.19
25	35.44	trans-p-MENTH-2-EN-1-OL	0.07		
26	35.55	PINOCARVONE	0.01		
27	35.92	ISOPULEGOL	0.04		
28	36.69	FENCHOL	0.04		
29	37.20	beta-CUBEBENE	0.02		
30	37.54	beta-CARYOPHYLLENE	0.92		
31	37.89	TERPINENE-4-OL	1.17		
32	37.97	SESQUITERPENE	0.02		
33	38.20	AROMADENDRENE	0.11		
34	38.45	SESQUITERPENE	0.01		
35	38.70	COPACAMPHENE	0.02		
36	38.88	BENZOATE DE METHYLE	0.04		

37	39.28	MYRTENAL	0.10		
38	39.44	cis-p-MENTH-2-EN-1-OL	0.06		
39	40.48	ALLO-AROMADENDRENE	0.22		
40	40.92	trans-PINOCARVEOL	0.05		
41	41.08	SESQUITERPENE	0.01		
42	41.42	ZONARENE	0.02		
43	41.91	alpha-HUMULENE	0.29		
44	12.10	ESTRAGOLE	0.05		
45	42.11	delta-TERPINEOL	0.06		
46	42.39	trans-VERBENOL	0.03		
47	42.44	cis-PIPERITOL	0.01		
48	42.74	NERAL	0.02		0.02
49	43.01	ACETATE DE MYRTENYLE	0.12		
50	43.09	4,5-di-epi-ARISTOLOCHENE	0.01		
51	43.29	gamma-MUUROLENE	0.03		
52	43.37	CALARENE	0.02		
53	43.72	alpha-TERPINEOL	7.12		
54	44.00	BORNEOL	0.02		
55	44.35	GERMACRENE D	0.02		
56	44.88	beta-SELINENE	0.09		
57	45.26	alpha-SELINENE	0.07		
58	45.28	alpha-MUUROLENE	0.04		
59	45.74	CARVONE	0.01		
60	45.75	BICYCLOGERMACRENE	0.03		
61	45.76	GERANIAL	0.03		0.03
62	46.44	trans-PIPERITOL	0.02		
63	47.15	delta-CADINENE	0.16		
64	47.21	gamma-CADINENE	0.06		
65	47.72	CITRONELLOL	0.09		0.09
66	48.62	CADINA-1,4-DIENE	0.02		
67	49.04	MYRTENOL	0.16		
68	49.19	alpha-AMORPHENE	0.01		
69	49.33	SESQUITERPENE Mw=202	0.02		
70	49.61	NEROL	0.02		
71	51.09	trans-ANETHOL	0.02		
72	51.45	CALAMENENE	0.01		
73	51.53	trans-CARVEOL	0.01		
74	52.28	GERANIOL	0.58		0.58
75	52.87	cis-MYRTANOL	0.01		
76	53.40	trans-MYRTANOL	0.02		
77	54.43	cis-CARVEOL	0.02		
78	56.11	METHYL THIO BENZOATE	0.04		
79	56.83	PALUSTROL	0.37		
80	59.64	OXYDE DE CARYOPHYLLENE	0.73		
81	60.49	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.02		
82	60.63	GLEENOL ISOMERE	0.02		
83	61.34	Epi-GLOBULOL	0.09		
84	62.21	LEDOL	4.34		
85	62.60	EPOXY-6,7-HUMULENE	0.12		
86	62.72	GERMACRENE D-4-OL	0.01		
87	62.86	NEROLIDOL	0.02		
88	63.28	CARYOPHYLLENOL	0.01		
89	63.45	GLEENOL	0.16		
90	63.60	Epi-CUBENOL	0.06		
91	63.96	CUBENOL	0.09		
92	64.52	GLOBULOL	1.03		
93	65.07	VIRIDIFLOROL	12.56		
94	65.24	GUAJOL	1.38		
95	65.44	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.03		

96	65.84	SESQUITERPENONE	0.04		
97	66.04	10-epi-gamma-EUDESOL	0.08		
98	66.51	ROSIFOLIOL	0.18		
99	66.85	EUDESOL ISOMERE	0.02		
100	66.91	SPATHULENOL	0.13		
101	67.53	SESQUITERPENOL	0.01		
102	67.58	EUDESOL ISOMERE	0.02		
103	68.10	COMPOSE Mw=220	0.05		
104	68.76	EUGENOL	0.08		0.08
105	69.12	gamma-EUDESOL	0.22		
106	69.22	T-CADINOL	0.15		
107	69.36	COMPOSE Mw=236	0.03		
108	69.53	AGAROSPIROL	0.19		
109	69.98	SESQUITERPENOL	0.11		
110	70.09	alpha-MUUROLOL	0.07		
111	70.52	SESQUITERPENOL	0.01		
112	70.58	delta-CADINOL	0.04		
113	70.77	SESQUITERPENOL	0.01		
114	70.87	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.02		
115	71.16	BULNESOL	0.45		
116	71.27	SESQUITERPENOL	0.01		
117	71.53	CARVACROL	0.02		
118	71.68	alpha-EUDESOL	0.68		
119	71.86	alpha-NOOTKATOL	0.04		
120	72.06	beta-EUDESOL	0.80		
121	72.14	alpha-CADINOL	0.04		
122	72.30	SESQUITERPENOL	0.01		
123	73.12	EUDESMA-7(11)-EN-4-OL	0.06		
124	74.56	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.03		
125	74.88	CARYOPHYLLADIENOL ISOMERE	0.02		
126	75.14	CARYOPHYLLA-2,6-DIEN-5-alpha-OL	0.08		
127	76.18	SESQUITERPENOL	0.01		
128	76.94	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.02		
129	77.96	FARNESOL	0.13		0.13
130	78.76	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.03		
131	81.19	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.02		
132	88.89	ACIDE CUMINIQUE	0.02		
133	89.45	PHYTOL	0.01		
134	100.91	COMPOSE Mw=166	0.01		
		TOTAL	99.95		11.86

ANEXO III

ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO DE LA COMPOSICIÓN DEL ACEITE ESENCIAL *Morella pubescens*Tabla S3. Análisis cromatográfico del aceite esencial de *M. pubescens***CHROMATOGRAPHIE PHASE GAZEUSE (selon la norme NF ISO 11024)****Conditions d'analyse :**

- . GC/MS Agilent 7890 / 5975 – Colonne : VF WAX (polaire) 60 m * 0.25 mm * 0.25 µm
- . GC/FID Agilent 6890 – Colonne : VF WAX (polaire) 60 m * 0.25 mm * 0.25 µm
- . Program. de T° : 5 min à 60°C - 2°C/min jusqu'à 250°C - 15 min à 250°C
- . Gaz vecteur : He (23 psis/MS – 30 psis/FID)
- . Injection / split : 1 µl d'une solution à 10 % dans l'hexane
- . Gamme de masse : 30 à 350 - Les composés sont identifiés par une recherche combinée des temps de rétention et des spectres de masse (bibliothèque interne + bibliothèque commerciale NIST).
- . Les pourcentages sont calculés à partir des surfaces de pics données par le GC/FID sans l'utilisation de facteur de correction

Tableau des résultats : MORELLA PUBESCENS - LOT N° 2507					
Pics	TR (min)	Constituants	%	Norme (%)	Allergènes (%)
1	7.85	alpha-PINENE	4.91		
2	7.91	alpha-THUYENE	0.20		
3	8.88	alpha-FENCHENE	0.01		
4	9.16	CAMPHENE	0.11		
5	10.70	beta-PINENE	0.48		
6	11.22	SABINENE	0.18		
7	13.13	beta-MYRCENE	0.79		
8	13.25	alpha-PHELLANDRENE	0.04		
9	13.98	alpha-TERPINENE	0.09		
10	15.20	LIMONENE	14.21		14.21
11	15.41	1,8-CINEOLE	0.26		
12	15.50	beta-PHELLANDRENE	0.06		
13	16.96	Cis-beta-OCIMENE	0.04		
14	17.66	gamma-TERPINENE	1.96		
15	17.95	Trans-beta-OCIMENE	0.06		
16	19.05	p-CYMENE	0.91		
17	19.81	TERPINOLENE	0.15		
18	20.11	OCTANAL	0.23		
19	21.75	2,2,6-TRIMETHYL-CYCLOHEXANONE	0.04		
20	25.44	FENCHONE	0.01		
21	26.72	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.08		
22	27.32	PERILLENE	0.02		
23	28.45	alpha,p-DIMETHYLSTYRENE	0.01		
24	31.03	alpha-CUBEBENE	0.16		
25	32.03	ACETATE D'OCTYLE	0.07		
26	32.23	SESQUITERPENE	0.03		
27	32.65	YLANGENE	0.03		
28	32.82	ISOLEDENE	0.01		
29	33.22	alpha-COPAENE	0.13		
30	33.52	CAMPHERE	0.16		
31	34.31	alpha-PINOCAMPHONE	0.05		
32	34.89	beta-PINOCAMPHONE	0.04		
33	35.62	alpha-GURJUNENE	0.04		
34	36.50	LINALOL	0.28		0.28
35	37.10	1-OCTANOL	0.02		

36	37.25	SESQUITERPENE	0.24		
37	38.42	ISOCARYOPHYLLENE	0.11		
38	38.54	ACETATE DE BORNYLE	0.15		
39	38.76	SESQUITERPENE	0.04		
40	39.54	beta-ELEMENE	0.69		
41	40.29	beta-CARYOPHYLLENE	26.16		
42	40.46	6,9-GUAIADIENE	0.12		
43	40.87	GURJUNENE ISOMERE	0.06		
44	41.39	SESQUITERPENE	0.07		
45	41.97	CADINA-3,5-DIENE	0.02		
46	42.46	GERMACRENE A	2.16		
47	42.77	ALLO-AROMADENDRENE	0.06		
48	43.39	ESTRAGOL	0.07		
49	43.71	SESQUITERPENE	0.07		
50	43.95	ZONARENE	0.09		
51	44.23	alpha-HUMULENE	0.76		
52	44.67	gamma-SELINENE	1.18		
53	44.92	E-beta-FARNESENE	0.21		
54	45.19	SESQUITERPENE	0.14		
55	45.44	SESQUITERPENE	0.19		
56	45.67	gamma-MUUROLENE	0.20		
57	46.44	GERMACRENE D	0.69		
58	46.78	EREMOPHILENE	0.62		
59	47.36	beta-SELINENE	6.12		
60	47.74	alpha-SELINENE	6.87		
61	47.82	alpha-MUUROLENE	0.77		
62	48.16	VALENCENE	1.78		
63	49.02	SESQUITERPENE	0.27		
64	49.30	ACETATE DE GERANYLE	0.17		
65	49.60	delta-CADINENE	1.12		
66	49.76	gamma-CADINENE	0.19		
67	50.22	delta-SELINENE	0.71		
68	50.47	alpha-CURCUMENE	0.21		
69	50.96	SELINADIENE-4,7	7.69		
70	51.63	CADINA-1,4-DIENE	0.05		
71	51.96	alpha-AMORPHENE	0.04		
72	52.40	2-TRIDECANONE	0.08		
73	53.31	Trans-ANETHOL	0.37		
74	53.71	GERMACRENE B	6.36		
75	54.29	GERANIOL	0.07		0.07
76	54.91	SESQUITERPENE Mw=202	0.05		
77	58.03	alpha-CALACORENE	0.05		
78	58.85	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.06		
79	60.82	EUDESMATRIENE-3,5-11-TRIENE	0.11		
80	61.77	OXYDE DE CARYOPHYLLENE	1.58		
81	62.62	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.07		
82	63.32	E-METHYLEUGENOL	0.11		
83	63.76	SESQUITERPENOL	0.04		
84	64.65	SESQUITERPENOL	0.05		
85	64.79	époxy-6,7-HUMULENE	0.03		
86	65.31	COMPOSÉ AROMATIQUE Mw=178	0.18		
87	65.53	EUDESMOL ISOMERE	0.22		
88	65.96	CUBENOL	0.08		
89	66.56	SESQUITERPENOL	0.09		
90	67.10	COMPOSÉ AROMATIQUE Mw=178	0.06		
91	67.53	COMPOSÉ Mw=222	0.15		
92	69.35	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.03		
93	69.48	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.03		
94	69.59	EUDESMOL ISOMERE	0.21		

95	69.96	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.04		
96	70.12	EUGENOL	0.04		0.04
97	70.72	gamma-EUDESOL	0.06		
98	70.84	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.03		
99	71.04	ESTER ALIPHATIQUE	0.04		
100	71.22	T-CADINOL	0.12		
101	72.00	alpha-MUUROLOL	0.07		
102	72.52	delta-CADINOL	0.08		
103	72.90	alpha-EUDESOL	0.21		
104	73.09	ISOPATHULENOL	0.11		
105	73.81	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.17		
106	74.13	SESQUITERPENOL	0.12		
107	74.94	COMPOSÉ Mw=220	0.13		
108	75.10	COMPOSÉ AROMATIQUE	0.46		
109	75.26	EUDESMATRIENE ISOMERE	0.64		
110	75.87	SESQUITERPENONE Mw=218	0.06		
111	76.77	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.03		
112	76.90	CARYOPHYLLADIENOL ISOMERE	0.04		
113	77.04	CARYOPHYLLA-2,6-DIEN-5-alpha-OL	0.09		
114	77.19	SESQUITERPENOL Mw=222	0.58		
115	78.93	EPOXYDE SESQUITERPENIQUE	0.09		
116	80.51	COMPOSE AROMATIQUE	0.10		
117	80.75	SESQUITERPENOL	0.07		
118	80.94	ALCOOL ALIPHATIQUE	0.04		
119	83.15	SESQUITERPENOL	0.02		
120	84.33	COMPOSE AROMATIQUE	0.02		
121	85.47	COMPOSE Mw=220	0.05		
122	86.03	COMPOSE Mw=220	0.04		
123	86.94	SESQUITERPENONE Mw=218	0.03		
124	90.91	PHYTOL	0.03		
125	92.80	COMPOSE Mw=286	0.02		
126	94.42	ACIDE MYRISTIQUE	0.02		
127	102.62	ACIDE PALMITIQUE	0.12		
		TOTAL	99.81		14.60

ANEXO IV

PROCESOS BIOLÓGICOS ENRIQUECIDOS DEL CLÚSTER 1 FORMADO POR COMPUESTOS DEL ACEITE *M. pubescens***Tabla S4. Procesos biológicos enriquecidos asociados a las dianas moleculares predichas para el clúster 1 formado por compuestos del esencial de *Morella Pubescens***

Term	Fold Enrichment	WPx	PValue	FDR
GO:0045944~positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	3.0	1.86E-01	1.42E-12	3.94E-10
GO:0007268~chemical synaptic transmission	10.8	1.52E-01	1.45E-28	1.82E-25
GO:0007186~G-protein coupled receptor signaling pathway	2.8	1.43E-01	1.70E-08	1.42E-06
GO:0000122~negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	2.7	1.32E-01	2.92E-08	2.15E-06
GO:0007165~signal transduction	2.0	1.21E-01	1.04E-04	2.28E-03
GO:0007187~G-protein coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger	32.5	1.20E-01	3.66E-38	9.16E-35
GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	3.8	1.11E-01	6.23E-10	9.18E-08
GO:0006954~inflammatory response	4.8	1.05E-01	1.55E-11	3.24E-09
GO:0010628~positive regulation of gene expression	3.6	9.47E-02	4.26E-08	2.81E-06
GO:0009410~response to xenobiotic stimulus	7.3	9.47E-02	1.80E-14	9.00E-12
GO:0042493~response to drug	6.3	9.42E-02	2.15E-13	8.99E-11
GO:0032496~response to lipopolysaccharide	10.5	9.17E-02	8.29E-17	5.19E-14
GO:0045893~positive regulation of transcription, DNA-templated	2.6	9.13E-02	2.09E-05	6.24E-04
GO:0006508~proteolysis	4.3	9.07E-02	1.91E-09	2.00E-07
GO:0043066~negative regulation of apoptotic process	3.4	7.28E-02	2.64E-07	1.38E-05
GO:0008285~negative regulation of cell proliferation	3.4	7.22E-02	1.23E-06	5.61E-05
GO:0030154~cell differentiation	2.4	7.14E-02	1.80E-04	3.55E-03
GO:0006915~apoptotic process	2.9	7.08E-02	3.55E-06	1.41E-04
GO:0007189~adenylate cyclase-activating G-protein coupled receptor signaling pathway	9.4	6.99E-02	7.49E-12	1.70E-09
GO:0006468~protein phosphorylation	3.8	6.78E-02	6.39E-09	5.93E-07
GO:0006955~immune response	2.9	6.45E-02	4.11E-05	1.12E-03
GO:0001666~response to hypoxia	6.0	6.33E-02	7.94E-08	4.62E-06
GO:0043410~positive regulation of MAPK cascade	7.2	6.09E-02	1.80E-09	1.96E-07
GO:0098664~G-protein coupled serotonin receptor signaling pathway	<u>36.5</u>	6.08E-02	4.98E-19	4.16E-16
GO:0010629~negative regulation of gene expression	3.8	5.99E-02	1.35E-05	4.21E-04

GO:0007204~positive regulation of cytosolic calcium ion concentration	7.3	5.90E-02	1.64E-09	1.87E-07
GO:0043065~positive regulation of apoptotic process	3.1	5.85E-02	3.63E-04	6.13E-03
GO:0032355~response to estradiol	7.9	5.70E-02	9.26E-08	5.27E-06
GO:0070374~positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	4.8	5.48E-02	1.45E-06	6.36E-05
GO:0007568~aging	4.9	5.17E-02	5.96E-06	2.19E-04
GO:0006730~one-carbon metabolic process	20.8	5.16E-02	7.03E-11	1.32E-08
GO:0001525~angiogenesis	3.8	5.06E-02	9.32E-05	2.12E-03
GO:0006874~cellular calcium ion homeostasis	9.3	4.96E-02	7.91E-10	1.10E-07
GO:0019233~sensory perception of pain	17.3	4.61E-02	9.06E-13	3.24E-10
GO:0045471~response to ethanol	8.2	4.56E-02	1.09E-09	1.36E-07
GO:0006805~xenobiotic metabolic process	9.0	4.53E-02	2.04E-08	1.65E-06
GO:0008203~cholesterol metabolic process	10.0	4.31E-02	3.05E-08	2.18E-06
GO:0030335~positive regulation of cell migration	3.5	4.16E-02	4.15E-04	6.97E-03
GO:0045776~negative regulation of blood pressure	23.5	4.10E-02	2.11E-10	3.53E-08
GO:0042220~response to cocaine	20.9	4.09E-02	6.37E-12	1.60E-09
GO:0071880~adenylate cyclase-activating adrenergic receptor signaling pathway	34.0	4.03E-02	7.39E-11	1.32E-08
GO:0009636~response to toxic substance	10.2	3.99E-02	5.15E-09	5.15E-07
GO:0007565~female pregnancy	7.1	3.95E-02	1.16E-05	3.73E-04
GO:0060079~excitatory postsynaptic potential	10.6	3.93E-02	3.71E-07	1.86E-05
GO:0043406~positive regulation of MAP kinase activity	9.4	3.89E-02	2.58E-07	1.38E-05
GO:0018105~peptidyl-serine phosphorylation	6.4	3.77E-02	1.08E-08	9.64E-07
GO:0030574~collagen catabolic process	18.3	3.72E-02	2.91E-10	4.55E-08
GO:0007193~adenylate cyclase-inhibiting G-protein coupled receptor signaling pathway	13.6	3.71E-02	6.33E-09	5.93E-07
GO:0008202~steroid metabolic process	12.8	3.64E-02	6.88E-08	4.10E-06
GO:0050727~regulation of inflammatory response	5.1	3.51E-02	9.51E-04	1.38E-02
GO:0032922~circadian regulation of gene expression	8.6	3.49E-02	9.17E-06	3.10E-04
GO:0007613~memory	6.3	3.49E-02	2.89E-04	5.09E-03
GO:0022617~extracellular matrix disassembly	16.3	3.49E-02	9.91E-10	1.31E-07
GO:0009755~hormone-mediated signaling pathway	13.3	3.46E-02	4.84E-08	3.11E-06
GO:0051092~positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity	3.8	3.46E-02	2.52E-03	2.98E-02
GO:0032760~positive regulation of tumor necrosis factor production	6.3	3.40E-02	3.01E-05	8.56E-04
GO:0045907~positive regulation of vasoconstriction	16.1	3.38E-02	6.40E-08	4.01E-06
GO:0051482~positive regulation of cytosolic calcium ion concentration involved in	18.0	3.38E-02	2.50E-08	1.96E-06

phospholipase C-activating G-protein coupled signaling pathway				
GO:0007197~adenylate cyclase-inhibiting G-protein coupled acetylcholine receptor signaling pathway	68.0	3.37E-02	1.06E-12	3.32E-10
GO:0030522~intracellular receptor signaling pathway	19.4	3.36E-02	1.38E-09	1.65E-07
GO:0071222~cellular response to lipopolysaccharide	3.5	3.31E-02	2.22E-03	2.66E-02
GO:0008584~male gonad development	4.9	3.28E-02	1.31E-03	1.74E-02
GO:0071456~cellular response to hypoxia	5.3	3.28E-02	4.17E-05	1.12E-03
GO:0045766~positive regulation of angiogenesis	4.1	3.19E-02	7.15E-04	1.09E-02
GO:0006629~lipid metabolic process	3.6	3.15E-02	1.06E-03	1.50E-02
GO:0042738~exogenous drug catabolic process	22.7	3.14E-02	3.75E-08	2.61E-06
GO:0042178~xenobiotic catabolic process	23.7	3.14E-02	2.69E-08	2.04E-06
GO:0001934~positive regulation of protein phosphorylation	3.3	3.14E-02	3.78E-03	4.03E-02
GO:0035094~response to nicotine	11.9	3.13E-02	2.36E-05	6.88E-04
GO:0033138~positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation	5.2	3.12E-02	2.20E-03	2.65E-02
GO:0007611~learning or memory	9.3	3.09E-02	5.27E-06	2.00E-04
GO:0032755~positive regulation of interleukin-6 production	5.9	3.08E-02	1.37E-04	2.88E-03
GO:0016575~histone deacetylation	10.3	3.04E-02	1.16E-05	3.73E-04
GO:0019722~calcium-mediated signaling	7.4	3.02E-02	8.19E-06	2.93E-04
GO:0032526~response to retinoic acid	10.5	3.01E-02	1.02E-05	3.41E-04
GO:0008217~regulation of blood pressure	6.0	2.96E-02	1.13E-03	1.60E-02
GO:0042593~glucose homeostasis	5.4	2.95E-02	2.76E-04	4.94E-03
GO:0001975~response to amphetamine	11.9	2.91E-02	2.36E-05	6.88E-04
GO:0070588~calcium ion transmembrane transport	5.2	2.82E-02	3.29E-04	5.77E-03
GO:0007626~locomotory behavior	6.3	2.80E-02	2.89E-04	5.09E-03
GO:2000300~regulation of synaptic vesicle exocytosis	10.3	2.79E-02	1.16E-05	3.73E-04
GO:0042391~regulation of membrane potential	5.3	2.78E-02	7.57E-04	1.14E-02
GO:0007200~phospholipase C-activating G-protein coupled receptor signaling pathway	9.4	2.78E-02	4.69E-06	1.84E-04
GO:0042632~cholesterol homeostasis	5.2	2.76E-02	8.50E-04	1.24E-02
GO:0006694~steroid biosynthetic process	13.6	2.76E-02	6.86E-05	1.65E-03
GO:0007623~circadian rhythm	6.8	2.74E-02	5.59E-04	8.98E-03
GO:1904707~positive regulation of vascular smooth muscle cell proliferation	11.1	2.67E-02	1.28E-06	5.75E-05
GO:0070932~histone H3 deacetylation	29.8	2.67E-02	6.62E-08	4.04E-06
GO:0046777~protein autophosphorylation	5.3	2.65E-02	2.80E-06	1.13E-04
GO:0006816~calcium ion transport	5.3	2.65E-02	2.08E-03	2.53E-02

GO:0007249~I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	7.8	2.65E-02	2.64E-04	4.82E-03
GO:0030324~lung development	5.2	2.63E-02	2.20E-03	2.65E-02
GO:0051209~release of sequestered calcium ion into cytosol	12.7	2.62E-02	2.75E-06	1.13E-04
GO:0019222~regulation of metabolic process	18.6	2.60E-02	1.40E-05	4.26E-04
GO:0018108~peptidyl-tyrosine phosphorylation	4.9	2.56E-02	2.13E-04	4.10E-03
GO:0021766~hippocampus development	5.7	2.55E-02	4.09E-03	4.30E-02
GO:1904645~response to beta-amyloid	31.8	2.47E-02	4.19E-08	2.81E-06
GO:0019369~arachidonic acid metabolic process	11.7	2.47E-02	1.47E-04	3.05E-03
GO:0042759~long-chain fatty acid biosynthetic process	20.4	2.46E-02	8.42E-06	2.93E-04
GO:0042752~regulation of circadian rhythm	10.3	2.43E-02	4.86E-07	2.39E-05
GO:0007188~adenylate cyclase-modulating G-protein coupled receptor signaling pathway	8.7	2.43E-02	1.48E-04	3.05E-03
GO:0007213~G-protein coupled acetylcholine receptor signaling pathway	22.7	2.42E-02	5.41E-05	1.40E-03
GO:0050796~regulation of insulin secretion	10.1	2.42E-02	6.07E-05	1.49E-03
GO:0043627~response to estrogen	6.6	2.41E-02	6.50E-04	9.93E-03
GO:0032757~positive regulation of interleukin-8 production	6.3	2.41E-02	2.62E-03	3.05E-02
GO:0018107~peptidyl-threonine phosphorylation	7.7	2.40E-02	8.01E-05	1.87E-03
GO:0014059~regulation of dopamine secretion	13.6	2.38E-02	6.86E-05	1.65E-03
GO:0070301~cellular response to hydrogen peroxide	7.4	2.38E-02	1.04E-04	2.28E-03
GO:0007198~adenylate cyclase-inhibiting serotonin receptor signaling pathway	58.3	2.37E-02	1.33E-08	1.15E-06
GO:0048384~retinoic acid receptor signaling pathway	22.7	2.36E-02	4.76E-06	1.84E-04
GO:0017144~drug metabolic process	16.3	2.35E-02	2.72E-05	7.82E-04
GO:0034765~regulation of ion transmembrane transport	4.1	2.31E-02	3.63E-03	3.88E-02
GO:0045429~positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	9.7	2.31E-02	7.71E-05	1.82E-03
GO:0048511~rhythmic process	8.0	2.30E-02	1.68E-05	5.07E-04
GO:0070933~histone H4 deacetylation	40.8	2.30E-02	1.54E-07	8.59E-06
GO:0006809~nitric oxide biosynthetic process	12.4	2.28E-02	3.89E-03	4.11E-02
GO:0043278~response to morphine	17.6	2.26E-02	2.61E-07	1.38E-05
GO:0006476~protein deacetylation	27.2	2.25E-02	1.73E-06	7.23E-05
GO:0001516~prostaglandin biosynthetic process	17.9	2.24E-02	1.47E-04	3.05E-03
GO:0031641~regulation of myelination	15.5	2.23E-02	2.67E-04	4.82E-03
GO:0048661~positive regulation of smooth muscle cell proliferation	6.8	2.21E-02	5.59E-04	8.98E-03

GO:0061370~testosterone biosynthetic process	56.7	2.18E-02	6.60E-07	3.06E-05
GO:0030518~intracellular steroid hormone receptor signaling pathway	37.1	2.18E-02	2.80E-07	1.43E-05
GO:1901386~negative regulation of voltage-gated calcium channel activity	20.4	2.18E-02	8.42E-06	2.93E-04
GO:0000086~G2/M transition of mitotic cell cycle	7.9	2.18E-02	2.41E-04	4.50E-03
GO:0001662~behavioral fear response	13.2	2.17E-02	8.09E-05	1.87E-03
GO:0042311~vasodilation	8.3	2.17E-02	2.98E-03	3.40E-02
GO:0051926~negative regulation of calcium ion transport	19.4	2.14E-02	1.00E-03	1.44E-02
GO:0008542~visual learning	8.2	2.14E-02	8.04E-04	1.18E-02
GO:0007190~activation of adenylate cyclase activity	12.4	2.11E-02	1.10E-04	2.38E-03
GO:0003376~sphingosine-1-phosphate signaling pathway	27.2	2.11E-02	1.73E-06	7.23E-05
GO:0048148~behavioral response to cocaine	27.2	2.09E-02	1.73E-06	7.23E-05
GO:0042310~vasoconstriction	20.4	2.08E-02	8.42E-06	2.93E-04
GO:0042789~mRNA transcription from RNA polymerase II promoter	10.6	2.08E-02	4.72E-05	1.26E-03
GO:0042136~neurotransmitter biosynthetic process	22.7	2.07E-02	6.20E-04	9.75E-03
GO:1902894~negative regulation of pri-miRNA transcription from RNA polymerase II promoter	16.2	2.01E-02	2.21E-04	4.20E-03
GO:0046677~response to antibiotic	12.8	2.01E-02	9.47E-05	2.14E-03
GO:0006706~steroid catabolic process	56.7	2.00E-02	6.60E-07	3.06E-05
GO:0032735~positive regulation of interleukin-12 production	7.9	1.99E-02	3.55E-03	3.81E-02
GO:0016098~monoterpenoid metabolic process	56.7	1.99E-02	6.60E-07	3.06E-05
GO:0071320~cellular response to cAMP	6.8	1.98E-02	1.84E-03	2.37E-02
GO:0050482~arachidonic acid secretion	13.1	1.97E-02	5.22E-04	8.49E-03
GO:0019229~regulation of vasoconstriction	17.0	1.95E-02	1.81E-04	3.55E-03
GO:0042572~retinol metabolic process	7.7	1.95E-02	1.05E-03	1.49E-02
GO:0051930~regulation of sensory perception of pain	12.0	1.94E-02	1.28E-04	2.71E-03
GO:0009409~response to cold	11.3	1.92E-02	3.15E-05	8.77E-04
GO:0002028~regulation of sodium ion transport	14.3	1.92E-02	2.53E-03	2.98E-02
GO:0048856~anatomical structure development	8.2	1.91E-02	8.04E-04	1.18E-02
GO:0008210~estrogen metabolic process	11.0	1.90E-02	1.04E-03	1.48E-02
GO:0043518~negative regulation of DNA damage response, signal transduction by p53 class mediator	22.7	1.90E-02	5.41E-05	1.40E-03
GO:0032870~cellular response to hormone stimulus	11.3	1.90E-02	9.14E-04	1.33E-02

GO:0045931~positive regulation of mitotic cell cycle	10.6	1.88E-02	1.17E-03	1.64E-02
GO:0006702~androgen biosynthetic process	27.2	1.83E-02	3.46E-04	5.89E-03
GO:0071466~cellular response to xenobiotic stimulus	6.3	1.81E-02	2.62E-03	3.05E-02
GO:0019226~transmission of nerve impulse	13.0	1.80E-02	3.40E-03	3.71E-02
GO:0006939~smooth muscle contraction	15.5	1.80E-02	2.67E-04	4.82E-03
GO:0071498~cellular response to fluid shear stress	22.7	1.78E-02	5.41E-05	1.40E-03
GO:0071549~cellular response to dexamethasone stimulus	11.0	1.78E-02	1.93E-04	3.75E-03
GO:0006527~arginine catabolic process	29.2	1.77E-02	4.28E-03	4.37E-02
GO:0019371~cyclooxygenase pathway	30.2	1.73E-02	2.45E-04	4.50E-03
GO:0019373~epoxygenase P450 pathway	13.6	1.72E-02	2.95E-03	3.38E-02
GO:0019228~neuronal action potential	10.3	1.70E-02	1.32E-03	1.74E-02
GO:0071391~cellular response to estrogen stimulus	14.3	1.69E-02	2.53E-03	2.98E-02
GO:0060158~phospholipase C-activating dopamine receptor signaling pathway	34.0	1.67E-02	1.65E-04	3.30E-03
GO:0001963~synaptic transmission, dopaminergic	27.2	1.67E-02	3.46E-04	5.89E-03
GO:0042307~positive regulation of protein import into nucleus	9.3	1.67E-02	4.42E-04	7.39E-03
GO:0007194~negative regulation of adenylate cyclase activity	13.0	1.67E-02	3.40E-03	3.71E-02
GO:0042053~regulation of dopamine metabolic process	27.2	1.67E-02	3.46E-04	5.89E-03
GO:0042177~negative regulation of protein catabolic process	7.6	1.66E-02	4.19E-03	4.37E-02
GO:0046483~heterocycle metabolic process	45.4	1.66E-02	6.02E-05	1.49E-03
GO:0006704~glucocorticoid biosynthetic process	38.9	1.66E-02	1.04E-04	2.28E-03
GO:0006082~organic acid metabolic process	13.0	1.65E-02	3.40E-03	3.71E-02
GO:0060134~prepulse inhibition	20.9	1.65E-02	7.97E-04	1.18E-02
GO:0097067~cellular response to thyroid hormone stimulus	20.0	1.65E-02	9.22E-05	2.12E-03
GO:0001542~ovulation from ovarian follicle	30.2	1.63E-02	2.45E-04	4.50E-03
GO:0007212~dopamine receptor signaling pathway	13.6	1.62E-02	2.95E-03	3.38E-02
GO:0040012~regulation of locomotion	38.9	1.62E-02	1.04E-04	2.28E-03
GO:0035624~receptor transactivation	40.8	1.61E-02	2.08E-03	2.53E-02
GO:0032811~negative regulation of epinephrine secretion	40.8	1.61E-02	2.08E-03	2.53E-02
GO:0071492~cellular response to UV-A	30.9	1.61E-02	1.37E-05	4.24E-04
GO:0014065~phosphatidylinositol 3-kinase signaling	9.1	1.58E-02	4.92E-04	8.05E-03
GO:0014063~negative regulation of serotonin secretion	54.4	1.57E-02	3.04E-05	8.56E-04
GO:0042755~eating behavior	14.1	1.57E-02	5.79E-05	1.48E-03

GO:0086010~membrane depolarization during action potential	21.3	1.56E-02	7.13E-05	1.70E-03
GO:0006693~prostaglandin metabolic process	13.0	1.54E-02	3.40E-03	3.71E-02
GO:0048149~behavioral response to ethanol	37.8	1.53E-02	5.35E-06	2.00E-04
GO:0042417~dopamine metabolic process	18.1	1.51E-02	1.24E-03	1.68E-02
GO:0034983~peptidyl-lysine deacetylation	34.0	1.51E-02	1.65E-04	3.30E-03
GO:0070989~oxidative demethylation	18.1	1.49E-02	1.24E-03	1.68E-02
GO:0042737~drug catabolic process	45.4	1.49E-02	6.02E-05	1.49E-03
GO:0042596~fear response	45.4	1.49E-02	6.02E-05	1.49E-03
GO:0043401~steroid hormone mediated signaling pathway	16.2	1.47E-02	2.21E-04	4.20E-03
GO:0008209~androgen metabolic process	14.3	1.47E-02	2.53E-03	2.98E-02
GO:0030501~positive regulation of bone mineralization	7.9	1.46E-02	3.55E-03	3.81E-02
GO:0042531~positive regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein	5.9	1.45E-02	3.40E-03	3.71E-02
GO:0002068~glandular epithelial cell development	34.0	1.44E-02	3.08E-03	3.45E-02
GO:0031644~regulation of neurological system process	68.0	1.44E-02	6.35E-04	9.75E-03
GO:0051583~dopamine uptake involved in synaptic transmission	34.0	1.43E-02	3.08E-03	3.45E-02
GO:0032310~prostaglandin secretion	40.8	1.42E-02	2.08E-03	2.53E-02
GO:0015872~dopamine transport	51.0	1.40E-02	1.26E-03	1.68E-02
GO:0051481~negative regulation of cytosolic calcium ion concentration	24.3	1.39E-02	4.01E-05	1.10E-03
GO:0051492~regulation of stress fiber assembly	18.9	1.39E-02	1.17E-04	2.51E-03
GO:0019370~leukotriene biosynthetic process	24.7	1.37E-02	4.70E-04	7.74E-03
GO:0051967~negative regulation of synaptic transmission, glutamatergic	24.7	1.37E-02	4.70E-04	7.74E-03
GO:0001659~temperature homeostasis	13.0	1.36E-02	3.40E-03	3.71E-02
GO:2000273~positive regulation of receptor activity	22.7	1.36E-02	6.20E-04	9.75E-03
GO:1901216~positive regulation of neuron death	7.9	1.35E-02	3.55E-03	3.81E-02
GO:0014070~response to organic cyclic compound	6.8	1.33E-02	1.84E-03	2.37E-02
GO:0030540~female genitalia development	34.0	1.33E-02	3.08E-03	3.45E-02
GO:0030183~B cell differentiation	5.5	1.31E-02	1.65E-03	2.16E-02
GO:0071375~cellular response to peptide hormone stimulus	17.0	1.31E-02	1.81E-04	3.55E-03
GO:0007567~parturition	34.0	1.31E-02	8.82E-06	3.03E-04
GO:0050955~thermoception	68.0	1.27E-02	1.23E-05	3.90E-04
GO:0055093~response to hyperoxia	13.6	1.26E-02	2.95E-03	3.38E-02
GO:2001225~regulation of chloride transport	51.0	1.25E-02	1.26E-03	1.68E-02
GO:0038171~cannabinoid signaling pathway	51.0	1.23E-02	1.26E-03	1.68E-02
GO:0071872~cellular response to epinephrine stimulus	20.9	1.23E-02	7.97E-04	1.18E-02

GO:1990776~response to angiotensin	29.2	1.20E-02	4.28E-03	4.37E-02
GO:0050795~regulation of behavior	27.2	1.19E-02	3.46E-04	5.89E-03
GO:0010613~positive regulation of cardiac muscle hypertrophy	12.4	1.19E-02	3.89E-03	4.11E-02
GO:0007617~mating behavior	34.0	1.18E-02	3.08E-03	3.45E-02
GO:0034651~cortisol biosynthetic process	68.0	1.18E-02	6.35E-04	9.75E-03
GO:0032342~aldosterone biosynthetic process	68.0	1.18E-02	6.35E-04	9.75E-03
GO:0006346~methylation-dependent chromatin silencing	29.2	1.18E-02	4.28E-03	4.37E-02
GO:0009913~epidermal cell differentiation	30.2	1.18E-02	2.45E-04	4.50E-03
GO:0002031~G-protein coupled receptor internalization	18.1	1.17E-02	1.24E-03	1.68E-02
GO:0014047~glutamate secretion	29.2	1.16E-02	4.28E-03	4.37E-02
GO:2000757~negative regulation of peptidyl-lysine acetylation	40.8	1.14E-02	2.08E-03	2.53E-02
GO:0051584~regulation of dopamine uptake involved in synaptic transmission	40.8	1.14E-02	2.08E-03	2.53E-02
GO:0038003~opioid receptor signaling pathway	34.0	1.12E-02	1.65E-04	3.30E-03
GO:0007195~adenylate cyclase-inhibiting dopamine receptor signaling pathway	40.8	1.12E-02	2.08E-03	2.53E-02
GO:0034776~response to histamine	51.0	1.12E-02	1.26E-03	1.68E-02
GO:0010513~positive regulation of phosphatidylinositol biosynthetic process	68.0	1.10E-02	6.35E-04	9.75E-03
GO:0007208~phospholipase C-activating serotonin receptor signaling pathway	68.0	1.10E-02	6.35E-04	9.75E-03
GO:0034650~cortisol metabolic process	51.0	1.10E-02	1.26E-03	1.68E-02
GO:0044267~cellular protein metabolic process	16.0	1.04E-02	1.81E-03	2.37E-02
GO:0045759~negative regulation of action potential	40.8	1.03E-02	2.08E-03	2.53E-02
GO:1903347~negative regulation of bicellular tight junction assembly	34.0	9.62E-03	3.08E-03	3.45E-02
GO:0035509~negative regulation of myosin-light-chain-phosphatase activity	40.8	9.62E-03	2.08E-03	2.53E-02
GO:0007210~serotonin receptor signaling pathway	29.2	9.47E-03	4.28E-03	4.37E-02
GO:0009624~response to nematode	29.2	9.43E-03	4.28E-03	4.37E-02
GO:0043266~regulation of potassium ion transport	40.8	8.66E-03	2.08E-03	2.53E-02
GO:0050966~detection of mechanical stimulus involved in sensory perception of pain	18.1	8.36E-03	1.24E-03	1.68E-02
GO:0071502~cellular response to temperature stimulus	40.8	7.31E-03	2.08E-03	2.53E-02
GO:0007635~chemosensory behavior	40.8	4.95E-03	2.08E-03	2.53E-02

ANEXO V

RUTAS METABÓLICAS ENRIQUECIDAS DEL CLÚSTER 1 FORMADO POR COMPUESTOS DEL ACEITE *M. pubescens*Tabla S5. Rutas metabólicas enriquecidas asociadas a las dianas moleculares predichas para el clúster 1 formado por compuestos del aceite esencial de *Morella pubescens* mediante David Bioinformatics Resources

Term	Fold Enrichment	WPx	PValue	FDR
hsa01100:Metabolic pathways	1.3	2.66E-01	7.15E-03	3.88E-02
hsa04080:Neuroactive ligand-receptor interaction	5.7	2.50E-01	2.89E-32	6.28E-30
hsa05200:Pathways in cancer	2.5	1.26E-01	7.60E-08	2.06E-06
hsa04020:Calcium signaling pathway	3.9	1.15E-01	4.10E-10	1.78E-08
hsa04726:Serotonergic synapse	6.8	1.00E-01	1.02E-13	1.11E-11
hsa04024:cAMP signaling pathway	4.3	9.77E-02	5.48E-11	2.97E-09
hsa05207:Chemical carcinogenesis - receptor activation	4.0	8.79E-02	2.55E-09	9.21E-08
hsa05417:Lipid and atherosclerosis	3.1	6.29E-02	1.48E-05	2.92E-04
hsa00140:Steroid hormone biosynthesis	7.7	6.17E-02	4.43E-09	1.37E-07
hsa04151:PI3K-Akt signaling pathway	1.9	6.06E-02	4.23E-03	2.96E-02
hsa05206:MicroRNAs in cancer	1.9	5.90E-02	9.78E-03	4.73E-02
hsa04728:Dopaminergic synapse	3.3	5.41E-02	2.74E-04	3.13E-03
hsa05202:Transcriptional misregulation in cancer	2.6	5.34E-02	1.19E-03	1.07E-02
hsa00910:Nitrogen metabolism	20.3	5.16E-02	1.40E-11	1.02E-09
hsa00590:Arachidonic acid metabolism	6.2	5.14E-02	2.74E-06	6.60E-05
hsa04919:Thyroid hormone signaling pathway	3.9	5.05E-02	2.71E-05	4.90E-04
hsa04725:Cholinergic synapse	3.6	4.95E-02	2.33E-04	2.94E-03
hsa05163:Human cytomegalovirus infection	2.2	4.79E-02	5.20E-03	3.36E-02
hsa05215:Prostate cancer	4.5	4.75E-02	1.07E-05	2.31E-04
hsa04071:Sphingolipid signaling pathway	3.7	4.31E-02	9.59E-05	1.49E-03
hsa05203:Viral carcinogenesis	2.2	4.24E-02	1.28E-02	5.71E-02
hsa05222:Small cell lung cancer	3.8	4.20E-02	6.38E-04	6.02E-03
hsa05030:Cocaine addiction	5.8	4.18E-02	1.35E-04	1.96E-03
hsa05205:Proteoglycans in cancer	2.1	4.16E-02	1.33E-02	5.77E-02
hsa05031:Amphetamine addiction	4.5	4.06E-02	3.06E-04	3.32E-03
hsa04210:Apoptosis	3.2	3.92E-02	3.68E-04	3.80E-03
hsa04659:Th17 cell differentiation	3.5	3.92E-02	6.05E-04	5.97E-03
hsa04371:Apelin signaling pathway	2.5	3.87E-02	1.29E-02	5.71E-02
hsa05418:Fluid shear stress and atherosclerosis	2.5	3.74E-02	1.29E-02	5.71E-02
hsa00982:Drug metabolism - cytochrome P450	3.9	3.64E-02	1.91E-03	1.48E-02
hsa04931:Insulin resistance	3.8	3.27E-02	1.51E-04	2.05E-03
hsa04742:Taste transduction	3.6	3.19E-02	1.55E-03	1.30E-02
hsa05145:Toxoplasmosis	2.8	3.16E-02	9.10E-03	4.59E-02
hsa04750:Inflammatory mediator regulation of TRP channels	4.2	3.13E-02	5.83E-05	9.74E-04

hsa04913:Ovarian steroidogenesis	4.3	3.10E-02	5.26E-03	3.36E-02
hsa05204:Chemical carcinogenesis - DNA adducts	3.6	2.98E-02	6.05E-03	3.64E-02
hsa04923:Regulation of lipolysis in adipocytes	4.5	2.94E-02	1.84E-03	1.48E-02
hsa04917:Prolactin signaling pathway	3.6	2.93E-02	6.54E-03	3.80E-02
hsa04068:FoxO signaling pathway	2.6	2.77E-02	8.69E-03	4.49E-02
hsa04540:Gap junction	3.2	2.74E-02	6.66E-03	3.80E-02
hsa05221:Acute myeloid leukemia	4.7	2.73E-02	2.44E-04	2.94E-03
hsa04657:IL-17 signaling pathway	3.0	2.72E-02	9.81E-03	4.73E-02
hsa00980:Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	3.2	2.67E-02	1.16E-02	5.49E-02
hsa00350:Tyrosine metabolism	5.2	2.56E-02	5.23E-03	3.36E-02
hsa00591:Linoleic acid metabolism	6.5	2.54E-02	1.97E-03	1.48E-02
hsa04976:Bile secretion	3.2	2.52E-02	7.12E-03	3.88E-02
hsa04933:AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	2.8	2.46E-02	1.39E-02	5.93E-02
hsa04920:Adipocytokine signaling pathway	4.1	2.38E-02	1.45E-03	1.26E-02
hsa05223:Non-small cell lung cancer	3.5	2.32E-02	7.62E-03	4.03E-02
hsa03320:PPAR signaling pathway	3.8	2.26E-02	2.49E-03	1.80E-02
hsa04614:Renin-angiotensin system	6.8	1.69E-02	5.46E-03	3.39E-02

ANEXO VI

PROCESOS BIOLÓGICOS ENRIQUECIDOS DEL CLÚSTER 1 FORMADO POR COMPUESTOS DEL ACEITE *M. pubescens***Tabla S6. Procesos biológicos enriquecidos asociados a las dianas moleculares predichas para el clúster 2 formado por compuestos del esencial de *Morella Pubescens***

Term	Fold Enrichment	WPx	PValue	FDR
GO:0021762~substantia nigra development	4.88	5.56E-03	4.83E-02	2.49E-01
GO:0007274~neuromuscular synaptic transmission	8.36	5.16E-03	4.91E-02	2.49E-01
GO:0080111~DNA demethylation	8.36	3.28E-03	4.91E-02	2.49E-01
GO:0043651~linoleic acid metabolic process	8.36	2.50E-03	4.91E-02	2.49E-01
GO:0070498~interleukin-1-mediated signaling pathway	8.36	7.21E-03	4.91E-02	2.49E-01
GO:0010288~response to lead ion	8.36	6.21E-03	4.91E-02	2.49E-01
GO:0006470~protein dephosphorylation	2.64	7.28E-03	4.98E-02	2.49E-01
GO:1905906~regulation of amyloid fibril formation	39.02	2.88E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0071887~leukocyte apoptotic process	39.02	4.17E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0055092~sterol homeostasis	39.02	7.27E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0070561~vitamin D receptor signaling pathway	39.02	2.86E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0051615~histamine uptake	39.02	7.27E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0032787~monocarboxylic acid metabolic process	39.02	9.58E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0009822~alkaloid catabolic process	39.02	4.89E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0002154~thyroid hormone mediated signaling pathway	39.02	6.03E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0021697~cerebellar cortex formation	39.02	7.27E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0007418~ventral midline development	39.02	5.52E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0060309~elastin catabolic process	39.02	6.08E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0023021~termination of signal transduction	39.02	1.02E-02	5.02E-02	2.49E-01
GO:0051586~positive regulation of dopamine uptake involved in synaptic transmission	39.02	7.27E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0007207~phospholipase C-activating G-protein coupled acetylcholine receptor signaling pathway	39.02	8.88E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:1902033~regulation of hematopoietic stem cell proliferation	39.02	7.58E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:2001303~lipoxin A4 biosynthetic process	39.02	7.27E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0061198~fungiform papilla formation	39.02	5.29E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0050968~detection of chemical stimulus involved in sensory perception of pain	39.02	4.28E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0036315~cellular response to sterol	39.02	5.40E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0018894~dibenzo-p-dioxin metabolic process	39.02	1.52E-02	5.02E-02	2.49E-01
GO:0010814~substance P catabolic process	39.02	2.22E-02	5.02E-02	2.49E-01
GO:0060748~tertiary branching involved in mammary gland duct morphogenesis	39.02	1.14E-02	5.02E-02	2.49E-01
GO:0090042~tubulin deacetylation	39.02	1.50E-02	5.02E-02	2.49E-01
GO:0046717~acid secretion	39.02	7.52E-03	5.02E-02	2.49E-01
GO:0099553~trans-synaptic signaling by endocannabinoid, modulating synaptic transmission	39.02	4.22E-03	5.02E-02	2.49E-01

GO:1990418~response to insulin-like growth factor stimulus	39.02	2.20E-02	5.02E-02	2.49E-01
GO:0007595~lactation	4.98	9.25E-03	4.58E-02	2.42E-01
GO:0051899~membrane depolarization	8.78	8.40E-03	4.49E-02	2.37E-01
GO:0044849~estrous cycle	8.78	1.01E-02	4.49E-02	2.37E-01
GO:0007263~nitric oxide mediated signal transduction	8.78	6.91E-03	4.49E-02	2.37E-01
GO:0007212~dopamine receptor signaling pathway	8.78	1.23E-02	4.49E-02	2.37E-01
GO:0035994~response to muscle stretch	8.78	9.92E-03	4.49E-02	2.37E-01
GO:0050730~regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	8.78	6.63E-03	4.49E-02	2.37E-01
GO:0043277~apoptotic cell clearance	8.78	6.17E-03	4.49E-02	2.37E-01
GO:0030539~male genitalia development	8.78	1.78E-02	4.49E-02	2.37E-01
GO:0007267~cell-cell signaling	2.29	1.49E-02	4.38E-02	2.35E-01
GO:0032147~activation of protein kinase activity	3.80	1.34E-02	4.25E-02	2.28E-01
GO:0032720~negative regulation of tumor necrosis factor production	3.80	9.01E-03	4.25E-02	2.28E-01
GO:0001938~positive regulation of endothelial cell proliferation	3.80	7.18E-03	4.25E-02	2.28E-01
GO:0032868~response to insulin	3.80	1.18E-02	4.25E-02	2.28E-01
GO:0032722~positive regulation of chemokine production	5.20	1.48E-02	4.11E-02	2.23E-01
GO:0008283~cell proliferation	2.52	9.77E-03	4.03E-02	2.22E-01
GO:0097190~apoptotic signaling pathway	3.85	1.51E-02	4.08E-02	2.22E-01
GO:0009267~cellular response to starvation	3.85	1.29E-02	4.08E-02	2.22E-01
GO:0007584~response to nutrient	3.85	1.39E-02	4.08E-02	2.22E-01
GO:0002076~osteoblast development	9.24	1.24E-02	4.09E-02	2.22E-01
GO:0030220~platelet formation	9.24	1.93E-02	4.09E-02	2.22E-01
GO:0007548~sex differentiation	9.24	3.67E-02	4.09E-02	2.22E-01
GO:0097202~activation of cysteine-type endopeptidase activity	9.24	1.21E-02	4.09E-02	2.22E-01
GO:0048169~regulation of long-term neuronal synaptic plasticity	9.24	9.21E-03	4.09E-02	2.22E-01
GO:0032869~cellular response to insulin stimulus	3.22	8.54E-03	3.88E-02	2.14E-01
GO:0060048~cardiac muscle contraction	5.32	9.93E-03	3.88E-02	2.14E-01
GO:1901216~positive regulation of neuron death	5.44	6.46E-03	3.66E-02	2.05E-01
GO:0045454~cell redox homeostasis	5.44	9.85E-03	3.66E-02	2.05E-01
GO:0043523~regulation of neuron apoptotic process	9.75	1.77E-02	3.70E-02	2.05E-01
GO:0051044~positive regulation of membrane protein ectodomain proteolysis	9.75	8.68E-03	3.70E-02	2.05E-01
GO:0051770~positive regulation of nitric-oxide synthase biosynthetic process	9.75	1.31E-02	3.70E-02	2.05E-01
GO:0006940~regulation of smooth muscle contraction	9.75	1.01E-02	3.70E-02	2.05E-01
GO:0048545~response to steroid hormone	9.75	1.75E-02	3.70E-02	2.05E-01
GO:0045722~positive regulation of gluconeogenesis	9.75	1.47E-02	3.70E-02	2.05E-01
GO:0050868~negative regulation of T cell activation	9.75	1.00E-02	3.70E-02	2.05E-01
GO:0071318~cellular response to ATP	9.75	7.30E-03	3.70E-02	2.05E-01
GO:0000187~activation of MAPK activity	4.01	9.32E-03	3.60E-02	2.03E-01

GO:1990090~cellular response to nerve growth factor stimulus	5.57	1.34E-02	3.45E-02	1.96E-01
GO:0086091~regulation of heart rate by cardiac conduction	5.57	8.65E-03	3.45E-02	1.96E-01
GO:0032728~positive regulation of interferon-beta production	5.57	1.59E-02	3.45E-02	1.96E-01
GO:0071392~cellular response to estradiol stimulus	5.57	1.19E-02	3.45E-02	1.96E-01
GO:0007416~synapse assembly	4.18	8.09E-03	3.15E-02	1.93E-01
GO:0033574~response to testosterone	5.71	8.73E-03	3.24E-02	1.93E-01
GO:0042311~vasodilation	5.71	6.56E-03	3.24E-02	1.93E-01
GO:0071276~cellular response to cadmium ion	5.71	3.29E-03	3.24E-02	1.93E-01
GO:0002407~dendritic cell chemotaxis	10.33	1.09E-02	3.32E-02	1.93E-01
GO:0070848~response to growth factor	10.33	9.44E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0044267~cellular protein metabolic process	10.33	9.03E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0050995~negative regulation of lipid catabolic process	10.33	7.27E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0055089~fatty acid homeostasis	10.33	8.22E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0016486~peptide hormone processing	10.33	2.34E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0010469~regulation of receptor activity	10.33	9.95E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0042119~neutrophil activation	10.33	4.17E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0097067~cellular response to thyroid hormone stimulus	10.33	7.28E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0045598~regulation of fat cell differentiation	10.33	5.04E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:2000310~regulation of NMDA receptor activity	10.33	4.72E-03	3.32E-02	1.93E-01
GO:0090325~regulation of locomotion involved in locomotory behavior	58.53	7.08E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0032227~negative regulation of synaptic transmission, dopaminergic	58.53	7.47E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0036269~swimming behavior	58.53	5.97E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0009820~alkaloid metabolic process	58.53	7.89E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0060032~notochord regression	58.53	8.52E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0008050~female courtship behavior	58.53	8.37E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:1902202~regulation of hepatocyte growth factor receptor signaling pathway	58.53	6.79E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0060454~positive regulation of gastric acid secretion	58.53	1.11E-02	3.38E-02	1.93E-01
GO:0031635~adenylate cyclase-inhibiting opioid receptor signaling pathway	58.53	9.74E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0070671~response to interleukin-12	58.53	2.43E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0002157~positive regulation of thyroid hormone mediated signaling pathway	58.53	5.24E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:1902437~positive regulation of male mating behavior	58.53	6.19E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0035358~regulation of peroxisome proliferator activated receptor signaling pathway	58.53	3.86E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0002017~regulation of blood volume by renal aldosterone	58.53	8.84E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0010727~negative regulation of hydrogen peroxide metabolic process	58.53	1.11E-02	3.38E-02	1.93E-01

GO:0070473~negative regulation of uterine smooth muscle contraction	58.53	1.56E-02	3.38E-02	1.93E-01
GO:0046960~sensitization	58.53	1.90E-02	3.38E-02	1.93E-01
GO:1901898~negative regulation of relaxation of cardiac muscle	58.53	1.60E-02	3.38E-02	1.93E-01
GO:1990748~cellular detoxification	58.53	1.01E-02	3.38E-02	1.93E-01
GO:0006581~acetylcholine catabolic process	58.53	1.59E-02	3.38E-02	1.93E-01
GO:1902728~positive regulation of growth factor dependent skeletal muscle satellite cell proliferation	58.53	9.78E-03	3.38E-02	1.93E-01
GO:0070555~response to interleukin-1	5.85	1.05E-02	3.04E-02	1.88E-01
GO:0043154~negative regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process	4.24	8.06E-03	3.01E-02	1.86E-01
GO:0001501~skeletal system development	3.01	9.64E-03	2.91E-02	1.84E-01
GO:0046718~viral entry into host cell	3.48	9.18E-03	2.93E-02	1.84E-01
GO:0043171~peptide catabolic process	10.97	1.07E-02	2.97E-02	1.84E-01
GO:0019725~cellular homeostasis	10.97	1.76E-02	2.97E-02	1.84E-01
GO:0016572~histone phosphorylation	10.97	1.53E-02	2.97E-02	1.84E-01
GO:0045956~positive regulation of calcium ion-dependent exocytosis	10.97	1.35E-02	2.97E-02	1.84E-01
GO:0032230~positive regulation of synaptic transmission, GABAergic	10.97	2.05E-02	2.97E-02	1.84E-01
GO:0019395~fatty acid oxidation	10.97	1.34E-02	2.97E-02	1.84E-01
GO:0007216~G-protein coupled glutamate receptor signaling pathway	10.97	7.09E-03	2.97E-02	1.84E-01
GO:0048265~response to pain	10.97	8.43E-03	2.97E-02	1.84E-01
GO:0051384~response to glucocorticoid	4.30	9.66E-03	2.87E-02	1.82E-01
GO:0010811~positive regulation of cell-substrate adhesion	6.00	9.89E-03	2.85E-02	1.81E-01
GO:0034765~regulation of ion transmembrane transport	3.06	8.64E-03	2.73E-02	1.74E-01
GO:2001240~negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway in absence of ligand	6.16	3.43E-03	2.66E-02	1.70E-01
GO:0007399~nervous system development	1.98	9.54E-03	2.59E-02	1.68E-01
GO:0071560~cellular response to transforming growth factor beta stimulus	4.43	8.48E-03	2.61E-02	1.68E-01
GO:0002031~G-protein coupled receptor internalization	11.71	6.84E-03	2.62E-02	1.68E-01
GO:1904385~cellular response to angiotensin	11.71	2.10E-02	2.62E-02	1.68E-01
GO:0036376~sodium ion export from cell	11.71	1.06E-02	2.62E-02	1.68E-01
GO:0032228~regulation of synaptic transmission, GABAergic	11.71	1.56E-02	2.62E-02	1.68E-01
GO:0021756~striatum development	11.71	1.91E-02	2.62E-02	1.68E-01
GO:0035865~cellular response to potassium ion	11.71	1.93E-02	2.62E-02	1.68E-01
GO:0045348~positive regulation of MHC class II biosynthetic process	11.71	1.10E-02	2.62E-02	1.68E-01
GO:0045820~negative regulation of glycolytic process	11.71	7.35E-03	2.62E-02	1.68E-01
GO:0030512~negative regulation of transforming growth factor beta receptor signaling pathway	3.62	1.12E-02	2.51E-02	1.65E-01
GO:0006695~cholesterol biosynthetic process	6.33	7.97E-03	2.48E-02	1.63E-01

GO:2001237~negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway	6.33	8.25E-03	2.48E-02	1.63E-01
GO:0050804~modulation of synaptic transmission	4.50	1.31E-02	2.48E-02	1.63E-01
GO:0002931~response to ischemia	4.57	7.25E-03	2.36E-02	1.56E-01
GO:0032743~positive regulation of interleukin-2 production	6.50	1.88E-02	2.31E-02	1.54E-01
GO:0016310~phosphorylation	3.18	4.04E-02	2.32E-02	1.54E-01
GO:0045666~positive regulation of neuron differentiation	3.70	1.13E-02	2.32E-02	1.54E-01
GO:0050731~positive regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	3.70	1.01E-02	2.32E-02	1.54E-01
GO:0007260~tyrosine phosphorylation of STAT protein	12.54	1.59E-02	2.30E-02	1.54E-01
GO:0086004~regulation of cardiac muscle cell contraction	12.54	1.26E-02	2.30E-02	1.54E-01
GO:0070102~interleukin-6-mediated signaling pathway	12.54	1.38E-02	2.30E-02	1.54E-01
GO:0048598~embryonic morphogenesis	12.54	1.03E-02	2.30E-02	1.54E-01
GO:0009612~response to mechanical stimulus	4.65	1.86E-02	2.24E-02	1.51E-01
GO:0034612~response to tumor necrosis factor	6.69	1.02E-02	2.14E-02	1.45E-01
GO:0032008~positive regulation of TOR signaling	6.69	2.43E-02	2.14E-02	1.45E-01
GO:0001889~liver development	3.82	1.01E-02	2.05E-02	1.40E-01
GO:0030307~positive regulation of cell growth	3.82	9.34E-03	2.05E-02	1.40E-01
GO:0043433~negative regulation of sequence-specific DNA binding transcription factor activity	3.86	1.13E-02	1.97E-02	1.36E-01
GO:0035025~positive regulation of Rho protein signal transduction	6.89	9.94E-03	1.98E-02	1.36E-01
GO:0008016~regulation of heart contraction	6.89	9.61E-03	1.98E-02	1.36E-01
GO:0095500~acetylcholine receptor signaling pathway	13.51	1.31E-02	1.99E-02	1.36E-01
GO:0050435~beta-amyloid metabolic process	13.51	4.94E-03	1.99E-02	1.36E-01
GO:2001020~regulation of response to DNA damage stimulus	13.51	6.07E-03	1.99E-02	1.36E-01
GO:0002024~diet induced thermogenesis	13.51	5.21E-03	1.99E-02	1.36E-01
GO:0007254~JNK cascade	4.88	9.85E-03	1.91E-02	1.33E-01
GO:0042475~odontogenesis of dentin-containing tooth	4.88	2.13E-02	1.91E-02	1.33E-01
GO:0043123~positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	2.74	5.98E-03	1.73E-02	1.21E-01
GO:0045740~positive regulation of DNA replication	7.32	1.09E-02	1.69E-02	1.19E-01
GO:0060078~regulation of postsynaptic membrane potential	7.32	1.56E-02	1.69E-02	1.19E-01
GO:0001764~neuron migration	3.41	1.91E-02	1.69E-02	1.19E-01
GO:0007600~sensory perception	14.63	9.48E-03	1.71E-02	1.19E-01
GO:0031284~positive regulation of guanylate cyclase activity	14.63	1.59E-02	1.71E-02	1.19E-01
GO:0042711~maternal behavior	14.63	1.39E-02	1.71E-02	1.19E-01
GO:0071363~cellular response to growth factor stimulus	5.05	8.28E-03	1.71E-02	1.19E-01

GO:0001822~kidney development	3.44	2.34E-02	1.63E-02	1.16E-01
GO:0050808~synapse organization	5.13	1.68E-02	1.61E-02	1.15E-01
GO:0070373~negative regulation of ERK1 and ERK2 cascade	4.08	1.13E-02	1.58E-02	1.13E-01
GO:0051968~positive regulation of synaptic transmission, glutamatergic	7.55	9.21E-03	1.55E-02	1.11E-01
GO:2001235~positive regulation of apoptotic signaling pathway	7.55	1.48E-02	1.55E-02	1.11E-01
GO:0050900~leukocyte migration	7.80	5.93E-03	1.42E-02	1.04E-01
GO:0007202~activation of phospholipase C activity	7.80	1.11E-02	1.42E-02	1.04E-01
GO:0071407~cellular response to organic cyclic compound	5.32	1.40E-02	1.43E-02	1.04E-01
GO:0060348~bone development	5.32	7.57E-03	1.43E-02	1.04E-01
GO:0016241~regulation of macroautophagy	5.32	9.92E-03	1.43E-02	1.04E-01
GO:0010887~negative regulation of cholesterol storage	15.96	1.44E-02	1.44E-02	1.04E-01
GO:0099527~postsynapse to nucleus signaling pathway	15.96	6.27E-03	1.44E-02	1.04E-01
GO:0010248~establishment or maintenance of transmembrane electrochemical gradient	15.96	1.96E-02	1.44E-02	1.04E-01
GO:0019896~axonal transport of mitochondrion	15.96	1.39E-02	1.44E-02	1.04E-01
GO:0051967~negative regulation of synaptic transmission, glutamatergic	15.96	1.78E-02	1.44E-02	1.04E-01
GO:0071394~cellular response to testosterone stimulus	15.96	5.74E-03	1.44E-02	1.04E-01
GO:0002446~neutrophil mediated immunity	15.96	1.21E-02	1.44E-02	1.04E-01
GO:0019372~lipoxygenase pathway	15.96	1.44E-02	1.44E-02	1.04E-01
GO:0045600~positive regulation of fat cell differentiation	5.42	8.22E-03	1.34E-02	1.00E-01
GO:0043280~positive regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process	5.42	5.89E-03	1.34E-02	1.00E-01
GO:0006919~activation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process	4.28	9.30E-03	1.30E-02	9.81E-02
GO:0010971~positive regulation of G2/M transition of mitotic cell cycle	8.07	1.76E-02	1.29E-02	9.71E-02
GO:0007257~activation of JUN kinase activity	8.07	9.62E-03	1.29E-02	9.71E-02
GO:0043124~negative regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	5.52	8.93E-03	1.26E-02	9.52E-02
GO:0009408~response to heat	5.52	1.27E-02	1.26E-02	9.52E-02
GO:0034605~cellular response to heat	5.52	8.98E-03	1.26E-02	9.52E-02
GO:0008584~male gonad development	3.66	1.15E-02	1.24E-02	9.45E-02
GO:0070050~neuron cellular homeostasis	8.36	3.65E-03	1.17E-02	9.11E-02
GO:0048873~homeostasis of number of cells within a tissue	8.36	1.17E-02	1.17E-02	9.11E-02
GO:2001243~negative regulation of intrinsic apoptotic signaling pathway	8.36	7.91E-03	1.17E-02	9.11E-02
GO:0042448~progesterone metabolic process	17.56	8.90E-03	1.19E-02	9.11E-02
GO:0007191~adenylate cyclase-activating dopamine receptor signaling pathway	17.56	8.06E-03	1.19E-02	9.11E-02

GO:0070244~negative regulation of thymocyte apoptotic process	17.56	7.40E-03	1.19E-02	9.11E-02
GO:0043267~negative regulation of potassium ion transport	17.56	3.28E-02	1.19E-02	9.11E-02
GO:0097066~response to thyroid hormone	17.56	1.79E-02	1.19E-02	9.11E-02
GO:0015695~organic cation transport	17.56	1.72E-02	1.19E-02	9.11E-02
GO:0097267~omega-hydroxylase P450 pathway	17.56	1.48E-02	1.19E-02	9.11E-02
GO:0031000~response to caffeine	17.56	1.09E-02	1.19E-02	9.11E-02
GO:0050795~regulation of behavior	17.56	8.43E-03	1.19E-02	9.11E-02
GO:0002003~angiotensin maturation	17.56	1.16E-02	1.19E-02	9.11E-02
GO:0034162~toll-like receptor 9 signaling pathway	17.56	1.33E-02	1.19E-02	9.11E-02
GO:0050729~positive regulation of inflammatory response	3.72	1.40E-02	1.14E-02	9.07E-02
GO:0071356~cellular response to tumor necrosis factor	3.27	6.36E-03	1.14E-02	9.07E-02
GO:0050877~neurological system process	5.74	3.81E-03	1.10E-02	8.82E-02
GO:0010875~positive regulation of cholesterol efflux	8.67	1.34E-02	1.06E-02	8.50E-02
GO:0043536~positive regulation of blood vessel endothelial cell migration	5.85	9.41E-03	1.03E-02	8.29E-02
GO:0008630~intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage	5.85	1.44E-02	1.03E-02	8.29E-02
GO:0035725~sodium ion transmembrane transport	3.83	1.29E-02	1.00E-02	8.12E-02
GO:0051603~proteolysis involved in cellular protein catabolic process	5.97	3.74E-03	9.59E-03	7.82E-02
GO:0042420~dopamine catabolic process	19.51	9.92E-03	9.62E-03	7.82E-02
GO:0070168~negative regulation of biomineral tissue development	19.51	2.58E-02	9.62E-03	7.82E-02
GO:0002070~epithelial cell maturation	19.51	1.25E-02	9.62E-03	7.82E-02
GO:0007196~adenylate cyclase-inhibiting G-protein coupled glutamate receptor signaling pathway	19.51	1.34E-02	9.62E-03	7.82E-02
GO:0034405~response to fluid shear stress	19.51	1.23E-02	9.62E-03	7.82E-02
GO:0060080~inhibitory postsynaptic potential	19.51	1.77E-02	9.62E-03	7.82E-02
GO:0046641~positive regulation of alpha-beta T cell proliferation	19.51	2.15E-02	9.62E-03	7.82E-02
GO:0006198~cAMP catabolic process	19.51	2.57E-02	9.62E-03	7.82E-02
GO:0051122~hepoxilin biosynthetic process	19.51	1.69E-02	9.62E-03	7.82E-02
GO:0032091~negative regulation of protein binding	4.68	8.07E-03	9.08E-03	7.60E-02
GO:1902895~positive regulation of pri-miRNA transcription from RNA polymerase II promoter	6.10	1.06E-02	8.92E-03	7.49E-02
GO:0097194~execution phase of apoptosis	9.36	1.36E-02	8.53E-03	7.18E-02
GO:0032094~response to food	9.36	1.27E-02	8.53E-03	7.18E-02
GO:0051893~regulation of focal adhesion assembly	9.36	6.19E-03	8.53E-03	7.18E-02
GO:0097746~regulation of blood vessel diameter	9.36	9.64E-03	8.53E-03	7.18E-02
GO:0070509~calcium ion import	9.36	1.01E-02	8.53E-03	7.18E-02
GO:0006606~protein import into nucleus	3.98	1.53E-02	8.39E-03	7.17E-02
GO:1904646~cellular response to beta-amyloid	6.23	1.41E-02	8.29E-03	7.11E-02
GO:0010700~negative regulation of norepinephrine secretion	21.95	1.28E-02	7.57E-03	6.54E-02

GO:0060509~Type I pneumocyte differentiation	21.95	1.02E-02	7.57E-03	6.54E-02
GO:0035095~behavioral response to nicotine	21.95	1.45E-02	7.57E-03	6.54E-02
GO:0060740~prostate gland epithelium morphogenesis	21.95	9.28E-03	7.57E-03	6.54E-02
GO:0035356~cellular triglyceride homeostasis	21.95	1.53E-02	7.57E-03	6.54E-02
GO:0010906~regulation of glucose metabolic process	9.75	7.92E-03	7.60E-03	6.54E-02
GO:1900273~positive regulation of long-term synaptic potentiation	9.75	1.08E-02	7.60E-03	6.54E-02
GO:0032331~negative regulation of chondrocyte differentiation	9.75	1.53E-02	7.60E-03	6.54E-02
GO:0045821~positive regulation of glycolytic process	9.75	1.63E-02	7.60E-03	6.54E-02
GO:2000378~negative regulation of reactive oxygen species metabolic process	9.75	1.24E-02	7.60E-03	6.54E-02
GO:0070542~response to fatty acid	9.75	1.35E-02	7.60E-03	6.54E-02
GO:0042127~regulation of cell proliferation	3.21	1.24E-02	7.18E-03	6.39E-02
GO:0009611~response to wounding	5.02	1.65E-02	6.82E-03	6.09E-02
GO:0016125~sterol metabolic process	10.18	8.09E-03	6.74E-03	6.03E-02
GO:0035235~ionotropic glutamate receptor signaling pathway	10.18	1.34E-02	6.74E-03	6.03E-02
GO:0043507~positive regulation of JUN kinase activity	6.65	1.18E-02	6.56E-03	5.92E-02
GO:0061098~positive regulation of protein tyrosine kinase activity	6.65	1.35E-02	6.56E-03	5.92E-02
GO:0097009~energy homeostasis	6.81	1.70E-02	6.05E-03	5.49E-02
GO:0030501~positive regulation of bone mineralization	6.81	1.09E-02	6.05E-03	5.49E-02
GO:0010613~positive regulation of cardiac muscle hypertrophy	10.64	2.56E-02	5.93E-03	5.42E-02
GO:1990776~response to angiotensin	25.08	1.07E-02	5.74E-03	5.26E-02
GO:0014047~glutamate secretion	25.08	1.56E-02	5.74E-03	5.26E-02
GO:0009624~response to nematode	25.08	1.11E-02	5.74E-03	5.26E-02
GO:0006527~arginine catabolic process	25.08	1.33E-02	5.74E-03	5.26E-02
GO:0008211~glucocorticoid metabolic process	25.08	1.58E-02	5.74E-03	5.26E-02
GO:0006346~methylation-dependent chromatin silencing	25.08	1.23E-02	5.74E-03	5.26E-02
GO:0007210~serotonin receptor signaling pathway	25.08	1.31E-02	5.74E-03	5.26E-02
GO:0007259~JAK-STAT cascade	7.14	1.79E-02	5.10E-03	4.87E-02
GO:0032467~positive regulation of cytokinesis	7.14	7.46E-03	5.10E-03	4.87E-02
GO:0031295~T cell costimulation	7.14	1.09E-02	5.10E-03	4.87E-02
GO:0038096~Fc-gamma receptor signaling pathway involved in phagocytosis	11.15	1.01E-02	5.19E-03	4.87E-02
GO:1902004~positive regulation of beta-amyloid formation	11.15	9.93E-03	5.19E-03	4.87E-02
GO:0006693~prostaglandin metabolic process	11.15	1.48E-02	5.19E-03	4.87E-02
GO:0006082~organic acid metabolic process	11.15	9.77E-03	5.19E-03	4.87E-02
GO:0001659~temperature homeostasis	11.15	1.12E-02	5.19E-03	4.87E-02
GO:0019226~transmission of nerve impulse	11.15	9.01E-03	5.19E-03	4.87E-02
GO:0032930~positive regulation of superoxide anion generation	11.15	1.14E-02	5.19E-03	4.87E-02

GO:0032757~positive regulation of interleukin-8 production	5.40	1.43E-02	4.99E-03	4.84E-02
GO:0032731~positive regulation of interleukin-1 beta production	5.40	1.34E-02	4.99E-03	4.84E-02
GO:0030324~lung development	4.50	1.33E-02	4.63E-03	4.52E-02
GO:0030335~positive regulation of cell migration	2.74	1.48E-02	4.60E-03	4.51E-02
GO:0055093~response to hyperoxia	11.71	8.93E-03	4.50E-03	4.43E-02
GO:0019373~epoxygenase P450 pathway	11.71	5.34E-03	4.50E-03	4.43E-02
GO:0031663~lipopolysaccharide-mediated signaling pathway	7.50	8.24E-03	4.25E-03	4.21E-02
GO:0030073~insulin secretion	7.50	1.46E-02	4.25E-03	4.21E-02
GO:0002068~glandular epithelial cell development	29.26	1.45E-02	4.15E-03	4.14E-02
GO:0034440~lipid oxidation	29.26	4.24E-02	4.15E-03	4.14E-02
GO:0007617~mating behavior	29.26	2.48E-02	4.15E-03	4.14E-02
GO:0051583~dopamine uptake involved in synaptic transmission	29.26	1.92E-02	4.15E-03	4.14E-02
GO:0030540~female genitalia development	29.26	1.77E-02	4.15E-03	4.14E-02
GO:0007612~learning	5.66	1.22E-02	4.07E-03	4.14E-02
GO:0070588~calcium ion transmembrane transport	4.00	9.55E-03	3.92E-03	4.00E-02
GO:0035335~peptidyl-tyrosine dephosphorylation	7.70	9.92E-03	3.87E-03	3.97E-02
GO:0010039~response to iron ion	12.32	1.28E-02	3.88E-03	3.97E-02
GO:0071391~cellular response to estrogen stimulus	12.32	1.31E-02	3.88E-03	3.97E-02
GO:0002028~regulation of sodium ion transport	12.32	1.60E-02	3.88E-03	3.97E-02
GO:0015711~organic anion transport	12.32	1.53E-02	3.88E-03	3.97E-02
GO:0030155~regulation of cell adhesion	5.76	1.47E-02	3.79E-03	3.96E-02
GO:0007626~locomotory behavior	4.71	1.58E-02	3.71E-03	3.88E-02
GO:0034614~cellular response to reactive oxygen species	7.91	1.82E-02	3.50E-03	3.71E-02
GO:0022900~electron transport chain	5.85	1.74E-02	3.53E-03	3.71E-02
GO:0071320~cellular response to cAMP	5.85	1.09E-02	3.53E-03	3.71E-02
GO:0014070~response to organic cyclic compound	5.85	2.62E-02	3.53E-03	3.71E-02
GO:0019933~cAMP-mediated signaling	8.13	1.26E-02	3.17E-03	3.38E-02
GO:0007218~neuropeptide signaling pathway	4.22	1.25E-02	2.92E-03	3.13E-02
GO:0045892~negative regulation of transcription, DNA-templated	2.08	1.74E-02	2.89E-03	3.11E-02
GO:0002027~regulation of heart rate	8.36	2.57E-02	2.85E-03	3.08E-02
GO:0006811~ion transport	3.76	1.19E-02	2.78E-03	3.03E-02
GO:0071548~response to dexamethasone	13.77	8.15E-03	2.79E-03	3.03E-02
GO:0071380~cellular response to prostaglandin E stimulus	13.77	1.09E-02	2.79E-03	3.03E-02
GO:0006700~C21-steroid hormone biosynthetic process	35.12	1.10E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:0051584~regulation of dopamine uptake involved in synaptic transmission	35.12	1.70E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:0043266~regulation of potassium ion transport	35.12	9.21E-03	2.80E-03	3.03E-02
GO:0032811~negative regulation of epinephrine secretion	35.12	1.35E-02	2.80E-03	3.03E-02

GO:0014063~negative regulation of serotonin secretion	35.12	6.64E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:0032310~prostaglandin secretion	35.12	2.46E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:0031999~negative regulation of fatty acid beta-oxidation	35.12	1.39E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:0007195~adenylate cyclase-inhibiting dopamine receptor signaling pathway	35.12	1.30E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:2000757~negative regulation of peptidyl-lysine acetylation	35.12	2.24E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:0035624~receptor transactivation	35.12	1.86E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:0070857~regulation of bile acid biosynthetic process	35.12	1.36E-02	2.80E-03	3.03E-02
GO:0051930~regulation of sensory perception of pain	8.61	1.70E-02	2.56E-03	2.93E-02
GO:0035249~synaptic transmission, glutamatergic	8.61	1.13E-02	2.56E-03	2.93E-02
GO:0008217~regulation of blood pressure	5.12	8.55E-03	2.44E-03	2.81E-02
GO:0031397~negative regulation of protein ubiquitination	6.38	1.20E-02	2.41E-03	2.79E-02
GO:0034220~ion transmembrane transport	3.87	9.44E-03	2.33E-03	2.71E-02
GO:0086010~membrane depolarization during action potential	14.63	8.35E-03	2.33E-03	2.71E-02
GO:0032729~positive regulation of interferon-gamma production	5.19	2.88E-02	2.29E-03	2.69E-02
GO:0019228~neuronal action potential	8.87	8.68E-03	2.29E-03	2.69E-02
GO:0010507~negative regulation of autophagy	6.50	1.37E-02	2.22E-03	2.63E-02
GO:0042572~retinol metabolic process	6.63	1.03E-02	2.04E-03	2.43E-02
GO:0043491~protein kinase B signaling	6.63	2.58E-02	2.04E-03	2.43E-02
GO:0042542~response to hydrogen peroxide	6.63	2.07E-02	2.04E-03	2.43E-02
GO:0048511~rhythmic process	5.32	2.66E-02	2.01E-03	2.42E-02
GO:0032092~positive regulation of protein binding	5.32	1.37E-02	2.01E-03	2.42E-02
GO:0043518~negative regulation of DNA damage response, signal transduction by p53 class mediator	15.61	1.42E-02	1.91E-03	2.33E-02
GO:0050966~detection of mechanical stimulus involved in sensory perception of pain	15.61	1.27E-02	1.91E-03	2.33E-02
GO:0042417~dopamine metabolic process	15.61	2.12E-02	1.91E-03	2.33E-02
GO:0070989~oxidative demethylation	15.61	1.80E-02	1.91E-03	2.33E-02
GO:0009314~response to radiation	9.44	1.73E-02	1.81E-03	2.24E-02
GO:0046676~negative regulation of insulin secretion	9.44	1.28E-02	1.81E-03	2.24E-02
GO:0050890~cognition	6.89	1.78E-02	1.72E-03	2.15E-02
GO:0030218~erythrocyte differentiation	6.89	2.01E-02	1.72E-03	2.15E-02
GO:0038171~cannabinoid signaling pathway	43.90	1.84E-02	1.70E-03	2.14E-02
GO:2001225~regulation of chloride transport	43.90	1.45E-02	1.70E-03	2.14E-02
GO:0034650~cortisol metabolic process	43.90	8.79E-03	1.70E-03	2.14E-02
GO:0015872~dopamine transport	43.90	1.56E-02	1.70E-03	2.14E-02
GO:0034776~response to histamine	43.90	1.34E-02	1.70E-03	2.14E-02
GO:0048856~anatomical structure development	7.02	1.38E-02	1.57E-03	2.06E-02
GO:0010592~positive regulation of lamellipodium assembly	9.75	1.09E-02	1.60E-03	2.06E-02
GO:0001774~microglial cell activation	9.75	2.46E-02	1.60E-03	2.06E-02

GO:0032870~cellular response to hormone stimulus	9.75	1.27E-02	1.60E-03	2.06E-02
GO:0014059~regulation of dopamine secretion	9.75	1.03E-02	1.60E-03	2.06E-02
GO:0051926~negative regulation of calcium ion transport	16.72	1.20E-02	1.55E-03	2.04E-02
GO:0060326~cell chemotaxis	5.77	1.18E-02	1.32E-03	1.75E-02
GO:0070098~chemokine-mediated signaling pathway	5.85	1.80E-02	1.22E-03	1.64E-02
GO:0007623~circadian rhythm	5.85	1.99E-02	1.22E-03	1.64E-02
GO:0006935~chemotaxis	4.28	9.63E-03	1.23E-03	1.64E-02
GO:0031647~regulation of protein stability	5.03	1.55E-02	1.06E-03	1.43E-02
GO:0030163~protein catabolic process	6.03	1.12E-02	1.05E-03	1.43E-02
GO:0014065~phosphatidylinositol 3-kinase signaling	7.80	1.94E-02	9.72E-04	1.33E-02
GO:0042177~negative regulation of protein catabolic process	7.80	1.81E-02	9.72E-04	1.33E-02
GO:0006703~estrogen biosynthetic process	19.51	1.48E-02	9.61E-04	1.32E-02
GO:0001934~positive regulation of protein phosphorylation	3.36	2.28E-02	9.48E-04	1.31E-02
GO:0050482~arachidonic acid secretion	11.26	1.82E-02	9.19E-04	1.28E-02
GO:0051000~positive regulation of nitric-oxide synthase activity	11.26	2.38E-02	9.19E-04	1.28E-02
GO:0042752~regulation of circadian rhythm	6.21	2.36E-02	8.98E-04	1.26E-02
GO:0042307~positive regulation of protein import into nucleus	7.98	1.90E-02	8.76E-04	1.24E-02
GO:0006816~calcium ion transport	5.20	1.67E-02	8.70E-04	1.23E-02
GO:0010513~positive regulation of phosphatidylinositol biosynthetic process	58.53	1.82E-02	8.58E-04	1.22E-02
GO:0072530~purine-containing compound transmembrane transport	58.53	1.92E-02	8.58E-04	1.22E-02
GO:0034651~cortisol biosynthetic process	58.53	1.74E-02	8.58E-04	1.22E-02
GO:0015874~norepinephrine transport	58.53	1.38E-02	8.58E-04	1.22E-02
GO:0007208~phospholipase C-activating serotonin receptor signaling pathway	58.53	3.58E-02	8.58E-04	1.22E-02
GO:0031644~regulation of neurological system process	58.53	1.48E-02	8.58E-04	1.22E-02
GO:0032342~aldosterone biosynthetic process	58.53	1.62E-02	8.58E-04	1.22E-02
GO:0032735~positive regulation of interleukin-12 production	8.17	1.12E-02	7.87E-04	1.17E-02
GO:0007271~synaptic transmission, cholinergic	11.71	2.75E-02	7.88E-04	1.17E-02
GO:0030168~platelet activation	6.40	1.08E-02	7.62E-04	1.14E-02
GO:1901215~negative regulation of neuron death	6.40	1.32E-02	7.62E-04	1.14E-02
GO:0071492~cellular response to UV-A	21.28	1.12E-02	7.30E-04	1.10E-02
GO:0019370~leukotriene biosynthetic process	21.28	1.06E-02	7.30E-04	1.10E-02
GO:0071260~cellular response to mechanical stimulus	5.38	3.65E-03	7.11E-04	1.09E-02
GO:0009409~response to cold	8.36	1.08E-02	7.06E-04	1.08E-02
GO:0051247~positive regulation of protein metabolic process	12.19	1.72E-02	6.71E-04	1.04E-02
GO:0045861~negative regulation of proteolysis	12.19	1.91E-02	6.71E-04	1.04E-02
GO:0098586~cellular response to virus	5.44	1.60E-02	6.63E-04	1.04E-02
GO:0007249~I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	6.72	2.12E-02	5.89E-04	9.25E-03

GO:0007567~parturition	23.41	1.39E-02	5.38E-04	8.49E-03
GO:0042053~regulation of dopamine metabolic process	23.41	1.15E-02	5.38E-04	8.49E-03
GO:0045766~positive regulation of angiogenesis	3.93	1.89E-02	5.20E-04	8.31E-03
GO:0006809~nitric oxide biosynthetic process	13.30	1.16E-02	4.74E-04	7.62E-03
GO:0006939~smooth muscle contraction	13.30	1.87E-02	4.74E-04	7.62E-03
GO:0016485~protein processing	5.78	1.40E-02	4.61E-04	7.50E-03
GO:0046627~negative regulation of insulin receptor signaling pathway	9.24	2.36E-02	4.40E-04	7.19E-03
GO:0001974~blood vessel remodeling	9.24	1.56E-02	4.40E-04	7.19E-03
GO:0043406~positive regulation of MAP kinase activity	5.85	1.66E-02	4.28E-04	7.07E-03
GO:0019371~cyclooxygenase pathway	26.01	1.42E-02	3.81E-04	6.54E-03
GO:0071875~adrenergic receptor signaling pathway	26.01	1.78E-02	3.81E-04	6.54E-03
GO:0009913~epidermal cell differentiation	26.01	3.09E-02	3.81E-04	6.54E-03
GO:0001542~ovulation from ovarian follicle	26.01	1.43E-02	3.81E-04	6.54E-03
GO:0071549~cellular response to dexamethasone stimulus	9.49	1.64E-02	3.88E-04	6.54E-03
GO:0043524~negative regulation of neuron apoptotic process	4.07	1.94E-02	3.88E-04	6.54E-03
GO:1990000~amyloid fibril formation	13.94	2.02E-02	3.93E-04	6.54E-03
GO:1902894~negative regulation of pri-miRNA transcription from RNA polymerase II promoter	13.94	1.79E-02	3.93E-04	6.54E-03
GO:0043401~steroid hormone mediated signaling pathway	13.94	3.17E-02	3.93E-04	6.54E-03
GO:0007194~negative regulation of adenylate cyclase activity	13.94	1.09E-02	3.93E-04	6.54E-03
GO:1904707~positive regulation of vascular smooth muscle cell proliferation	7.45	1.30E-02	3.35E-04	5.93E-03
GO:0007188~adenylate cyclase-modulating G-protein coupled receptor signaling pathway	7.45	2.08E-02	3.35E-04	5.93E-03
GO:0019229~regulation of vasoconstriction	14.63	2.07E-02	3.23E-04	5.78E-03
GO:0042310~vasoconstriction	14.63	2.27E-02	3.23E-04	5.78E-03
GO:0048167~regulation of synaptic plasticity	7.59	1.66E-02	3.03E-04	5.50E-03
GO:0019369~arachidonic acid metabolic process	10.03	1.14E-02	2.97E-04	5.42E-03
GO:0035556~intracellular signal transduction	2.60	1.88E-02	2.81E-04	5.16E-03
GO:0051402~neuron apoptotic process	6.33	1.54E-02	2.64E-04	4.89E-03
GO:0001516~prostaglandin biosynthetic process	15.40	2.38E-02	2.62E-04	4.88E-03
GO:0008209~androgen metabolic process	15.40	2.42E-02	2.62E-04	4.88E-03
GO:0006629~lipid metabolic process	3.64	1.57E-02	2.57E-04	4.87E-03
GO:0060158~phospholipase C-activating dopamine receptor signaling pathway	29.26	3.16E-02	2.57E-04	4.87E-03
GO:0015844~monoamine transport	29.26	2.36E-02	2.57E-04	4.87E-03
GO:0034983~peptidyl-lysine deacetylation	29.26	2.21E-02	2.57E-04	4.87E-03
GO:0038003~opioid receptor signaling pathway	29.26	1.97E-02	2.57E-04	4.87E-03
GO:0051966~regulation of synaptic transmission, glutamatergic	10.33	1.73E-02	2.58E-04	4.87E-03
GO:0043627~response to estrogen	6.50	1.57E-02	2.23E-04	4.39E-03

GO:0007190~activation of adenylate cyclase activity	10.64	1.98E-02	2.23E-04	4.39E-03
GO:0043687~post-translational protein modification	10.64	1.79E-02	2.23E-04	4.39E-03
GO:0008542~visual learning	8.19	1.37E-02	1.97E-04	3.97E-03
GO:0051610~serotonin uptake	33.45	2.04E-02	1.63E-04	3.34E-03
GO:0040012~regulation of locomotion	33.45	1.27E-02	1.63E-04	3.34E-03
GO:0006704~glucocorticoid biosynthetic process	33.45	3.48E-02	1.63E-04	3.34E-03
GO:0001662~behavioral fear response	11.33	1.70E-02	1.64E-04	3.34E-03
GO:0008210~estrogen metabolic process	11.33	1.51E-02	1.64E-04	3.34E-03
GO:0043951~negative regulation of cAMP-mediated signaling	17.21	1.55E-02	1.65E-04	3.34E-03
GO:0050796~regulation of insulin secretion	8.72	3.05E-02	1.39E-04	2.95E-03
GO:0018108~peptidyl-tyrosine phosphorylation	4.63	2.21E-02	1.37E-04	2.93E-03
GO:0071222~cellular response to lipopolysaccharide	3.94	1.11E-02	1.23E-04	2.64E-03
GO:0007613~memory	6.05	2.02E-02	1.18E-04	2.56E-03
GO:0006955~immune response	2.62	2.18E-02	1.17E-04	2.54E-03
GO:0001525~angiogenesis	3.48	1.74E-02	1.14E-04	2.51E-03
GO:0030154~cell differentiation	2.32	1.43E-02	1.11E-04	2.47E-03
GO:0042789~mRNA transcription from RNA polymerase II promoter	9.10	8.25E-03	1.09E-04	2.43E-03
GO:0051092~positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity	4.39	3.52E-02	9.64E-05	2.19E-03
GO:0007213~G-protein coupled acetylcholine receptor signaling pathway	19.51	2.22E-02	9.73E-05	2.19E-03
GO:0071498~cellular response to fluid shear stress	19.51	2.24E-02	9.73E-05	2.19E-03
GO:0046483~heterocycle metabolic process	39.02	1.75E-02	9.43E-05	2.18E-03
GO:0090494~dopamine uptake	39.02	7.44E-02	9.43E-05	2.18E-03
GO:1990962~drug transport across blood-brain barrier	39.02	4.73E-02	9.43E-05	2.18E-03
GO:0042737~drug catabolic process	39.02	6.50E-02	9.43E-05	2.18E-03
GO:0042596~fear response	39.02	3.40E-02	9.43E-05	2.18E-03
GO:0050727~regulation of inflammatory response	5.52	2.35E-02	8.34E-05	2.02E-03
GO:0051209~release of sequestered calcium ion into cytosol	9.53	1.77E-02	8.36E-05	2.02E-03
GO:0019221~cytokine-mediated signaling pathway	4.50	3.38E-02	7.68E-05	1.88E-03
GO:0050728~negative regulation of inflammatory response	4.99	1.47E-02	7.36E-05	1.82E-03
GO:0042632~cholesterol homeostasis	5.63	1.06E-02	7.19E-05	1.80E-03
GO:0051481~negative regulation of cytosolic calcium ion concentration	20.90	1.34E-02	7.23E-05	1.80E-03
GO:0042981~regulation of apoptotic process	3.66	8.26E-03	6.77E-05	1.72E-03
GO:0032755~positive regulation of interleukin-6 production	5.68	1.57E-02	6.67E-05	1.71E-03
GO:0042391~regulation of membrane potential	5.74	2.36E-02	6.18E-05	1.60E-03
GO:0017144~drug metabolic process	14.05	3.63E-02	5.58E-05	1.46E-03
GO:0001975~response to amphetamine	10.24	2.58E-02	5.50E-05	1.45E-03
GO:0060134~prepulse inhibition	22.51	1.58E-02	5.23E-05	1.39E-03
GO:0071872~cellular response to epinephrine stimulus	22.51	2.80E-02	5.23E-05	1.39E-03

GO:0070374~positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	3.85	3.00E-02	3.88E-05	1.05E-03
GO:0007565~female pregnancy	6.10	3.69E-02	3.82E-05	1.05E-03
GO:0042136~neurotransmitter biosynthetic process	24.39	3.07E-02	3.67E-05	1.02E-03
GO:2000273~positive regulation of receptor activity	24.39	3.15E-02	3.67E-05	1.02E-03
GO:0021766~hippocampus development	7.32	1.48E-02	3.02E-05	8.67E-04
GO:2000300~regulation of synaptic vesicle exocytosis	8.83	2.85E-02	3.07E-05	8.67E-04
GO:0016575~histone deacetylation	8.83	2.07E-02	3.07E-05	8.67E-04
GO:0031641~regulation of myelination	15.96	1.76E-02	2.89E-05	8.40E-04
GO:0071456~cellular response to hypoxia	5.02	5.29E-02	2.85E-05	8.38E-04
GO:0032526~response to retinoic acid	9.00	3.82E-02	2.70E-05	8.04E-04
GO:0033138~positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation	6.43	1.48E-02	2.49E-05	7.48E-04
GO:0050955~thermoception	58.53	2.02E-02	1.93E-05	5.88E-04
GO:0045429~positive regulation of nitric oxide biosynthetic process	9.56	3.01E-02	1.81E-05	5.57E-04
GO:0009636~response to toxic substance	6.73	3.36E-02	1.73E-05	5.43E-04
GO:1901386~negative regulation of voltage-gated calcium channel activity	17.56	2.39E-02	1.75E-05	5.43E-04
GO:0071375~cellular response to peptide hormone stimulus	17.56	2.95E-02	1.75E-05	5.43E-04
GO:0042759~long-chain fatty acid biosynthetic process	17.56	2.67E-02	1.75E-05	5.43E-04
GO:0045893~positive regulation of transcription, DNA-templated	2.45	2.66E-02	1.57E-05	5.20E-04
GO:0006702~androgen biosynthetic process	29.26	1.21E-02	1.60E-05	5.20E-04
GO:0060397~JAK-STAT cascade involved in growth hormone signaling pathway	29.26	3.29E-02	1.60E-05	5.20E-04
GO:0001963~synaptic transmission, dopaminergic	29.26	3.13E-02	1.60E-05	5.20E-04
GO:0045931~positive regulation of mitotic cell cycle	12.80	2.21E-02	1.46E-05	4.96E-04
GO:0008285~negative regulation of cell proliferation	2.93	1.93E-02	1.41E-05	4.87E-04
GO:0007200~phospholipase C-activating G-protein coupled receptor signaling pathway	8.10	1.59E-02	1.41E-05	4.87E-04
GO:0048149~behavioral response to ethanol	32.52	2.20E-02	9.74E-06	3.51E-04
GO:0006694~steroid biosynthetic process	13.66	8.58E-03	9.81E-06	3.51E-04
GO:0048384~retinoic acid receptor signaling pathway	19.51	1.82E-02	9.93E-06	3.51E-04
GO:0051492~regulation of stress fiber assembly	19.51	3.29E-02	9.93E-06	3.51E-04
GO:0000122~negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	2.24	8.90E-02	9.32E-06	3.47E-04
GO:0042755~eating behavior	14.13	2.29E-02	7.96E-06	3.01E-04
GO:0006836~neurotransmitter transport	11.15	3.16E-02	6.31E-06	2.42E-04
GO:0035094~response to nicotine	11.71	7.19E-02	4.49E-06	1.74E-04
GO:0007193~adenylate cyclase-inhibiting G-protein coupled receptor signaling pathway	9.58	1.47E-02	3.95E-06	1.55E-04
GO:0006476~protein deacetylation	23.41	3.14E-02	3.63E-06	1.45E-04
GO:0003376~sphingosine-1-phosphate signaling pathway	23.41	2.51E-02	3.63E-06	1.45E-04
GO:0018107~peptidyl-threonine phosphorylation	8.24	1.23E-01	3.19E-06	1.31E-04

GO:0032922~circadian regulation of gene expression	8.24	1.62E-02	3.19E-06	1.31E-04
GO:0008202~steroid metabolic process	9.94	1.84E-02	2.96E-06	1.25E-04
GO:0007198~adenylate cyclase-inhibiting serotonin receptor signaling pathway	41.81	1.93E-02	2.78E-06	1.19E-04
GO:0042738~exogenous drug catabolic process	17.07	3.04E-02	2.42E-06	1.06E-04
GO:0032760~positive regulation of tumor necrosis factor production	6.50	3.36E-02	2.35E-06	1.04E-04
GO:0042178~xenobiotic catabolic process	17.81	1.80E-02	1.84E-06	8.32E-05
GO:0010629~negative regulation of gene expression	3.80	2.28E-02	1.54E-06	7.05E-05
GO:0019222~regulation of metabolic process	18.62	3.52E-02	1.38E-06	6.44E-05
GO:0043525~positive regulation of neuron apoptotic process	9.29	3.64E-02	1.14E-06	5.72E-05
GO:0051620~norepinephrine uptake	48.77	2.54E-02	1.21E-06	5.72E-05
GO:0016098~monoterpenoid metabolic process	48.77	1.89E-02	1.21E-06	5.72E-05
GO:0006706~steroid catabolic process	48.77	3.30E-02	1.21E-06	5.72E-05
GO:0061370~testosterone biosynthetic process	48.77	1.97E-02	1.21E-06	5.72E-05
GO:0022617~extracellular matrix disassembly	11.45	2.54E-02	9.67E-07	5.00E-05
GO:0006805~xenobiotic metabolic process	7.17	5.95E-02	8.88E-07	4.68E-05
GO:0043278~response to morphine	15.10	2.45E-02	7.22E-07	3.88E-05
GO:0030518~intracellular steroid hormone receptor signaling pathway	31.92	2.25E-02	5.91E-07	3.24E-05
GO:0042593~glucose homeostasis	6.67	2.10E-02	5.70E-07	3.19E-05
GO:0046777~protein autophosphorylation	5.17	1.79E-02	5.17E-07	2.95E-05
GO:0070301~cellular response to hydrogen peroxide	8.70	1.32E-02	4.91E-07	2.86E-05
GO:0019722~calcium-mediated signaling	7.63	2.92E-02	4.66E-07	2.80E-05
GO:0032355~response to estradiol	6.79	2.25E-02	4.70E-07	2.80E-05
GO:0007186~G-protein coupled receptor signaling pathway	2.47	2.50E-02	3.26E-07	2.03E-05
GO:0070933~histone H4 deacetylation	35.12	3.94E-02	3.27E-07	2.03E-05
GO:0045907~positive regulation of vasoconstriction	13.86	2.56E-02	2.04E-07	1.33E-05
GO:0006915~apoptotic process	2.99	3.68E-02	1.95E-07	1.30E-05
GO:0070932~histone H3 deacetylation	25.61	2.75E-02	1.62E-07	1.11E-05
GO:0007611~learning or memory	9.75	2.18E-02	1.63E-07	1.11E-05
GO:0043066~negative regulation of apoptotic process	3.23	5.10E-02	1.12E-07	8.01E-06
GO:1904645~response to beta-amyloid	27.31	1.37E-01	1.03E-07	7.62E-06
GO:0048148~behavioral response to cocaine	27.31	2.26E-02	1.03E-07	7.62E-06
GO:0043410~positive regulation of MAPK cascade	5.85	3.06E-02	1.04E-07	7.62E-06
GO:0051482~positive regulation of cytosolic calcium ion concentration involved in phospholipase C-activating G-protein coupled signaling pathway	15.49	3.25E-02	8.03E-08	6.42E-06
GO:0045471~response to ethanol	6.60	3.46E-02	6.49E-08	5.49E-06
GO:0010628~positive regulation of gene expression	3.31	7.36E-02	6.68E-08	5.49E-06
GO:0007165~signal transduction	2.31	2.63E-02	5.94E-08	5.19E-06
GO:0043065~positive regulation of apoptotic process	4.10	6.85E-02	5.29E-08	4.77E-06
GO:0046677~response to antibiotic	16.46	5.93E-02	4.79E-08	4.47E-06
GO:0030574~collagen catabolic process	14.28	2.41E-02	2.35E-08	2.26E-06
GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	3.30	2.38E-02	2.15E-08	2.15E-06

GO:0008203~cholesterol metabolic process	9.28	3.03E-02	1.39E-08	1.44E-06
GO:0060079~excitatory postsynaptic potential	10.97	9.19E-02	9.86E-09	1.06E-06
GO:0007568~aging	5.73	4.13E-02	6.38E-09	7.13E-07
GO:0006874~cellular calcium ion homeostasis	7.98	1.29E-01	5.54E-09	6.45E-07
GO:0018105~peptidyl-serine phosphorylation	6.14	3.29E-02	2.10E-09	2.64E-07
GO:0048661~positive regulation of smooth muscle cell proliferation	10.87	2.59E-02	2.15E-09	2.64E-07
GO:0006508~proteolysis	4.01	6.15E-02	2.17E-09	2.64E-07
GO:0042220~response to cocaine	16.51	4.05E-02	7.36E-10	1.12E-07
GO:0009755~hormone-mediated signaling pathway	13.77	4.13E-02	7.69E-10	1.12E-07
GO:0045776~negative regulation of blood pressure	20.18	1.06E-01	8.03E-10	1.12E-07
GO:0006730~one-carbon metabolic process	17.88	5.00E-02	3.08E-10	5.34E-08
GO:0001666~response to hypoxia	6.43	5.16E-02	3.25E-10	5.34E-08
GO:0071880~adenylate cyclase-activating adrenergic receptor signaling pathway	29.26	8.78E-02	2.46E-10	4.58E-08
GO:0007204~positive regulation of cytosolic calcium ion concentration	7.36	2.93E-02	3.07E-11	6.14E-09
GO:0019233~sensory perception of pain	14.90	3.22E-02	6.12E-12	1.32E-09
GO:0007197~adenylate cyclase-inhibiting G-protein coupled acetylcholine receptor signaling pathway	58.53	3.74E-02	3.08E-12	7.17E-10
GO:0006468~protein phosphorylation	4.21	3.63E-02	1.59E-12	4.03E-10
GO:0007189~adenylate cyclase-activating G-protein coupled receptor signaling pathway	9.00	6.62E-02	8.05E-13	2.36E-10
GO:0006954~inflammatory response	4.70	4.00E-02	8.44E-13	2.36E-10
GO:0045944~positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	2.88	4.69E-02	4.57E-13	1.59E-10
GO:0030522~intracellular receptor signaling pathway	21.74	4.13E-02	2.87E-13	1.15E-10
GO:0042493~response to drug	5.99	6.19E-02	2.45E-14	1.14E-11
GO:0009410~response to xenobiotic stimulus	6.80	4.59E-02	9.45E-15	5.28E-12
GO:0032496~response to lipopolysaccharide	9.00	3.45E-02	2.43E-15	1.70E-12
GO:0098664~G-protein coupled serotonin receptor signaling pathway	31.35	6.40E-02	4.18E-18	3.90E-15
GO:0007268~chemical synaptic transmission	9.72	9.87E-02	3.09E-28	4.31E-25
GO:0007187~G-protein coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger	27.01	6.81E-02	2.08E-34	5.80E-31

ANEXO VII

RUTAS METABÓLICAS ENRIQUECIDAS DEL CLÚSTER 2 FORMADO POR COMPUESTOS DEL ACEITE *M. pubescens*Tabla S7. Rutas metabólicas enriquecidas asociadas a las dianas moleculares predichas para el clúster 2 formado por compuestos del aceite esencial de *Morella pubescens* mediante David Bioinformatics Resources

Term	Fold Enrichment	WPx	PValue	FDR
hsa04080:Neuroactive ligand-receptor interaction	5.04861509	2.95E-02	2.85E-29	5.95E-27
hsa04726:Serotonergic synapse	6.4043042	1.25E-02	3.42E-14	3.57E-12
hsa04024:cAMP signaling pathway	4.07312459	1.56E-02	1.55E-11	1.08E-09
hsa00910:Nitrogen metabolism	17.6502066	2.35E-02	5.66E-11	2.96E-09
hsa05207:Chemical carcinogenesis - receptor activation	3.98870449	2.77E-02	1.25E-10	5.24E-09
hsa00140:Steroid hormone biosynthesis	7.60195186	3.14E-02	3.10E-10	1.08E-08
hsa04020:Calcium signaling pathway	3.52335563	1.83E-02	2.68E-09	8.00E-08
hsa05200:Pathways in cancer	2.4144008	2.10E-02	2.62E-08	6.84E-07
hsa00590:Arachidonic acid metabolism	5.81325731	1.20E-02	1.59E-06	3.68E-05
hsa04750:Inflammatory mediator regulation of TRP channels	4.4534844	4.85E-02	2.29E-06	4.79E-05
hsa05417:Lipid and atherosclerosis	3.0449405	2.15E-02	3.34E-06	6.35E-05
hsa04919:Thyroid hormone signaling pathway	3.83238895	2.19E-02	7.51E-06	1.31E-04
hsa05223:Non-small cell lung cancer	4.92512077	1.55E-02	9.76E-06	1.57E-04
hsa04725:Cholinergic synapse	3.86231391	1.95E-02	1.38E-05	2.02E-04
hsa04933:AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	4.0916388	2.43E-02	1.45E-05	2.02E-04
hsa04071:Sphingolipid signaling pathway	3.66757539	2.35E-02	2.60E-05	3.39E-04
hsa04659:Th17 cell differentiation	3.78855444	1.91E-02	3.52E-05	4.33E-04
hsa05205:Proteoglycans in cancer	2.79428991	2.25E-02	5.65E-05	6.41E-04
hsa05030:Cocaine addiction	5.5668555	4.27E-02	5.83E-05	6.41E-04
hsa05235:PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer	3.98436737	2.02E-02	8.65E-05	9.04E-04
hsa05222:Small cell lung cancer	3.85444234	2.12E-02	1.20E-04	1.19E-03
hsa04931:Insulin resistance	3.53598414	2.05E-02	1.45E-04	1.37E-03
hsa04923:Regulation of lipolysis in adipocytes	4.87099857	2.19E-02	1.72E-04	1.56E-03
hsa05031:Amphetamine addiction	4.34860162	1.21E-02	1.83E-04	1.59E-03
hsa05163:Human cytomegalovirus infection	2.54590858	1.28E-02	2.05E-04	1.71E-03
hsa04370:VEGF signaling pathway	4.62332067	1.12E-02	2.59E-04	2.08E-03
hsa04728:Dopaminergic synapse	3.09972636	2.32E-02	3.14E-04	2.43E-03
hsa05203:Viral carcinogenesis	2.54056004	8.24E-03	4.63E-04	3.45E-03
hsa04062:Chemokine signaling pathway	2.55727425	1.88E-02	6.37E-04	4.59E-03
hsa05221:Acute myeloid leukemia	4.07128238	3.32E-02	6.81E-04	4.75E-03
hsa05215:Prostate cancer	3.37454746	1.02E-02	7.79E-04	5.25E-03
hsa05161:Hepatitis B	2.69408316	3.36E-02	8.30E-04	5.42E-03
hsa04614:Renin-angiotensin system	7.11589356	1.85E-02	1.23E-03	7.80E-03
hsa04210:Apoptosis	2.80798741	1.81E-02	1.36E-03	8.38E-03
hsa04976:Bile secretion	3.37138777	1.96E-02	1.44E-03	8.59E-03

hsa04611:Platelet activation	2.85974755	2.00E-02	1.86E-03	1.08E-02
hsa04913:Ovarian steroidogenesis	4.27883796	4.45E-02	2.36E-03	1.33E-02
hsa04670:Leukocyte transendothelial migration	2.87132547	2.54E-01	2.91E-03	1.55E-02
hsa05169:Epstein-Barr virus infection	2.29563893	2.12E-02	2.92E-03	1.55E-02
hsa05231:Choline metabolism in cancer	3.06177053	2.43E-02	2.97E-03	1.55E-02
hsa04920:Adipocytokine signaling pathway	3.55794678	2.79E-02	3.48E-03	1.78E-02
hsa00591:Linoleic acid metabolism	5.64363972	3.56E-02	3.63E-03	1.81E-02
hsa04917:Prolactin signaling pathway	3.50711897	1.96E-02	3.81E-03	1.85E-02
hsa05164:Influenza A	2.39277123	6.95E-02	3.89E-03	1.85E-02
hsa04613:Neutrophil extracellular trap formation	2.29706038	2.75E-02	4.02E-03	1.85E-02
hsa04722:Neurotrophin signaling pathway	2.75068154	2.52E-02	4.06E-03	1.85E-02
hsa00982:Drug metabolism - cytochrome P450	3.409699	3.60E-02	4.54E-03	2.02E-02
hsa05206:MicroRNAs in cancer	1.93582911	4.28E-02	4.67E-03	2.03E-02
hsa04371:Apelin signaling pathway	2.5511417	4.95E-02	4.79E-03	2.04E-02
hsa05167:Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	2.24969831	3.04E-02	4.87E-03	2.04E-02
hsa04010:MAPK signaling pathway	1.94839943	1.35E-02	5.32E-03	2.18E-02
hsa05212:Pancreatic cancer	3.23024115	3.06E-02	6.31E-03	2.49E-02
hsa04971:Gastric acid secretion	3.23024115	8.38E-02	6.31E-03	2.49E-02
hsa05145:Toxoplasmosis	2.67904921	1.36E-02	7.68E-03	2.97E-02
hsa01521:EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	3.10757377	2.64E-02	7.94E-03	3.02E-02
hsa05022:Pathways of neurodegeneration - multiple diseases	1.6618701	1.69E-02	8.34E-03	3.11E-02
hsa04666:Fc gamma R-mediated phagocytosis	2.81212288	2.33E-02	8.79E-03	3.17E-02
hsa04713:Circadian entrainment	2.81212288	4.24E-02	8.79E-03	3.17E-02
hsa01522:Endocrine resistance	2.78342775	3.78E-02	9.38E-03	3.32E-02
hsa05202:Transcriptional misregulation in cancer	2.1200201	3.38E-02	1.10E-02	3.84E-02
hsa04915:Estrogen signaling pathway	2.37196452	5.93E-02	1.21E-02	4.13E-02
hsa05204:Chemical carcinogenesis - DNA adducts	3.16261936	3.25E-02	1.26E-02	4.14E-02
hsa05162:Measles	2.35490003	3.97E-02	1.27E-02	4.14E-02
hsa05418:Fluid shear stress and atherosclerosis	2.35490003	1.99E-02	1.27E-02	4.14E-02
hsa05010:Alzheimer disease	1.7048495	2.67E-02	1.32E-02	4.25E-02
hsa04625:C-type lectin receptor signaling pathway	2.62284538	3.64E-02	1.36E-02	4.29E-02
hsa05152:Tuberculosis	2.12159049	2.06E-02	1.45E-02	4.53E-02
hsa04540:Gap junction	2.78975372	2.45E-02	1.48E-02	4.54E-02
hsa01100:Metabolic pathways	1.27614465	2.37E-02	1.76E-02	5.29E-02
hsa05032:Morphine addiction	2.69778382	3.25E-02	1.78E-02	5.29E-02
hsa04066:HIF-1 signaling pathway	2.50253137	1.45E-02	1.80E-02	5.29E-02
hsa04022:cGMP-PKG signaling pathway	2.12340536	3.13E-02	1.92E-02	5.56E-02
hsa05140:Leishmaniasis	2.83403553	3.18E-02	2.20E-02	6.29E-02
hsa05135:Yersinia infection	2.19017162	2.95E-02	2.82E-02	7.97E-02
hsa04929:GnRH secretion	2.98348662	3.41E-02	2.88E-02	8.02E-02
hsa04914:Progesterone-mediated oocyte maturation	2.40684635	1.87E-02	3.27E-02	8.99E-02
hsa05415:Diabetic cardiomyopathy	1.88121324	2.92E-02	3.50E-02	9.50E-02
hsa05131:Shigellosis	1.76696952	4.20E-02	3.70E-02	9.86E-02

hsa04664:Fc epsilon RI signaling pathway	2.80798741	2.13E-02	3.73E-02	9.86E-02
hsa04924:Renin secretion	2.76729194	3.70E-02	3.96E-02	1.01E-01
hsa05211:Renal cell carcinoma	2.76729194	4.53E-02	3.96E-02	1.01E-01
hsa04928:Parathyroid hormone synthesis, secretion and action	2.31602196	4.93E-02	3.98E-02	1.01E-01
hsa05120:Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	2.7277592	2.07E-02	4.21E-02	1.06E-01
hsa04072:Phospholipase D signaling pathway	2.02738859	5.07E-02	4.43E-02	1.09E-01
hsa00900:Terpenoid backbone biosynthesis	4.95956218	3.88E-02	4.45E-02	1.09E-01
hsa04960:Aldosterone-regulated sodium reabsorption	3.68616108	2.92E-02	4.48E-02	1.09E-01