



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS**  
**NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS**



**RENATA PRISCILA COSTA BARROS**

**Triagem Virtual de Metabólitos Secundários com Potencial Atividade Antimicrobiana do Gênero *Solanum* e Estudo Fitoquímico de *Solanum capsicoides* All.**

Orientador: Prof. Dr. Emídio Vasconcelos Leitão da Cunha  
Co-orientador: Prof. Dr. Marcus Tullius Scotti

**Área de concentração: Farmacoquímica**

**João Pessoa,**

**2017**

**RENATA PRISCILA COSTA BARROS**

**Triagem Virtual de Metabólitos Secundários com Potencial Atividade Antimicrobiana do Gênero *Solanum* e Estudo Fitoquímico de *Solanum capsicoides* All.**

**Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da UFPB, como requisito para obtenção do título de Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, na área de concentração: Farmacoquímica**

Orientador: Prof. Dr. Emidio Vasconcelos Leitão da Cunha

Co-orientador: Prof. Dr. Marcus Tullius Scotti

**Área de concentração: Farmacoquímica**

**João Pessoa,**

**2017**

B277t Barros, Renata Priscila Costa.  
Triagem virtual de metabólitos secundários com potencial atividade antimicrobiana do gênero *solanum* estudo fitoquímico de *solanum capsicoides* / Renata Priscila Costa Barros. - João Pessoa, 2017.  
215 f. : il. -

Orientador: Emidio Vasconcelos Leitão da Cunha.  
Coorientador: Marcus Tullius Scotti.  
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS

1.Farmacocímica. 2.*Solanum*. 3.*Solanum capsicoides*.  
4.Atividade microbiológica. 5.Docking. 6.Multitarget. I. Título.

RENATA PRISCILA COSTA BARROS

**Triagem Virtual de Metabólitos Secundários com Potencial Atividade Antimicrobiana do Gênero *Solanum* e Estudo Fitoquímico de *Solanum capsicoides***

Aprovada em: 15 / 02 / 2017

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Emídio Vasconcelos Leitão da Cunha (UFPB - Orientador)



Prof. Dr. Marcus Tullius Scotti (UFPB – Co-orientador)



Prof.ª Dr.ª, Maria de Fátima Vanderlei de Souza (UFPB – Avaliador interno)



Prof. Dr. Mateus Feitosa Alves (UFPB – Avaliador Externo)

A Ele que é a razão da minha existência, o ar que eu respiro e o principal responsável pelas minhas conquistas... Dedico a Deus,

o Senhor Soberano de todo o universo!  
“Como é precioso o teu amor ó Deus! ”

Salmos 36:7a

## AGRADECIMENTOS

Não há palavras que me ajudem a descrever a minha gratidão a Deus, meu Senhor, por mais uma etapa concluída em minha vida. Te agradeço, Senhor, por tudo que me ensinaste nessa caminhada, as experiências vividas, o amadurecimento, pelo Teu infinito amor e maravilhosa graça que torna tudo possível.

Meu infinito agradecimento à minha família, especialmente aos meus pais e meus irmãos, por todo amor demonstrado por eles de maneira incondicional, que me fez entender o verdadeiro significado de família, servindo como base para a formação do meu caráter.

Meu muito obrigada a Anderson Sales, meu amor, por todo incentivo que me deste, não me deixando desistir nunca dos meus sonhos e objetivos, obrigada pelo amor, companheirismo, carinho, amizade. Você é fundamental na minha vida!

Obrigado Prof. Dr. Emidio Vasconcelos Leitão da Cunha, meu orientador, por ter me oferecido importante suporte, além da dedicação e apoio para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Ao professor Prof. Dr. Marcus Tullius Scotti, é claro, que acreditou em meu potencial de uma forma que eu não acreditava ser capaz de corresponder. Sempre disponível e disposto a ajudar, querendo que eu aproveitasse cada segundo dentro do mestrado para absorver algum tipo de conhecimento. Me fez enxergar que existe times de futebol e existe o Palmeiras... O senhor foi um grande mestre e será, sempre, uma referência profissional para o meu crescimento.

À Profa. Dr. Maria de Fátima Vanderlei de Souza, muito obrigada pela ajuda, ensinamentos, orientações e contribuições.

Agradeço também aos amigos que fiz aqui: Diégina Fernandes, Sallett Rocha e Amanda Brás. Vocês foram fundamentais para tornar essa caminhada mais divertida e mais fácil. Lembrarei com carinho todas as vezes que estudamos, rimos, sofremos no laboratório... Muito obrigada por todo conhecimento compartilhado. Agradeço a Deus por ter colocado pessoas tão especiais na minha vida.

Muito obrigada às meninas do laboratório de Fitoquímica, Denise Leite, Mikaelly Oliveira e Milen Souza, por estarem sempre dispostas a ajudar, ensinar e aconselhar. Agradeço demais pela amizade de vocês.

Muito obrigada também ao pessoal do laboratório de Quimioinformática pelas conversas, risadas, ajudas e companheirismo.

À Prof. Dra. Raíssa Mayer Ramalho Catão, pela ajuda, ensinamentos, orientações e contribuições para essa pesquisa. Por me receber em seu laboratório de portas abertas e sempre estar à disposição, respondendo minhas dúvidas e me ensinando.

Sou grata à Wilma Rocha, pela grande ajuda que me deu em toda a parte experimental microbiológica deste trabalho, pela troca de conhecimento, pela amizade e por todo incentivo.

Um agradecimento especial ao Prof. Dr. Raimundo Braz Filho, por gentilmente ter aceitado auxiliar de uma forma bastante construtiva essa pesquisa.

Aos amigos de longa data, Ízola Ramalho e Vannuty Dorneles, mais que amigos, irmãos. Muito obrigado por estarem sempre junto, apesar da distância, pela amizade que ajuda a dividir problemas e somar as alegrias.

## RESUMO

O ser humano possui uma vasta flora bacteriana que é comensal, mas quando essas bactérias, a princípio de caráter comensal, passam a fazer parte de outro sítio que não o seu natural, podem causar graves patologias. Pesquisas que se fundamentam na busca por novos medicamentos a partir de plantas ou no melhoramento de fitoterápicos já existentes vem se destacando e continuam a desempenhar um papel importante nos dias de hoje. Nessa perspectiva objetivou-se realizar um estudo fitoquímico dos frutos de *Solanum capsicoides* All. para isolar e caracterizar substâncias químicas desta espécie e, utilizando estudos *in silico*, realizar investigações de novas moléculas potencialmente ativas para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) e *Escherichia coli*, utilizando um banco de dados criado com metabólitos secundários isolados do gênero *Solanum*. O estudo fitoquímico dos frutos de *Solanum capsicoides* All. resultou no isolamento de três substâncias: carpesterol, glicose acetilada e 4-hidroxi-benzaldeído. A revisão de literatura levou à criação de um banco de dados com 421 diferentes metabólitos secundários isolados do gênero *Solanum*. Foram selecionados dois bancos de dados obtidos a partir do ChEMBL. O primeiro com atividade contra *S. aureus* multirresistente (MRSA) e o outro contra *E. coli*. Os compostos foram classificados de acordo com valores de  $pIC_{50}$  para gerar e validar o modelo utilizando “Random Forest”(RF). A estrutura de seis novas proteínas alvo contra *S. aureus* obtidas do Protein Data Bank (PDB) foram utilizadas para triagem virtual baseada na estrutura do receptor utilizando estudos de “docking” com o software Molegro Virtual Docker, a fim de selecionar moléculas do banco de dados de *Solanum* com potencial capacidade de interagir nos sítios de ligação dessas proteínas. O modelo RF de predição para *S. aureus* multirresistente obteve uma porcentagem de acerto de 81%, área sob a curva Receiver Operating Characteristic (ROC) de 0,885, selecionando 8 moléculas com potencial ativo superior a 60%. O modelo de predição para *Escherichia coli* obteve taxa de acerto de 88%, área sob curva ROC de 0,932, selecionando 4 moléculas com probabilidade de potencial ativo superior a 84%. O estudo do docking das seis enzimas alvo para *S. aureus* selecionou uma média de 50 moléculas do banco de 421 moléculas isoladas do gênero *Solanum* com a capacidade de interagir no sítio ativo de cada enzima. Analisando moléculas multitarget, foi possível obter 1 molécula com potencial ativo e capacidade de interação com 5 das 6 enzimas estudadas, 7 moléculas interagindo com 3 enzimas e 6 com 2 enzimas de *S. aureus*. A rutina, uma molécula potencialmente ativa no estudo *in silico* para *S. aureus* e *E. coli*, juntamente com o carpesterol, foram testadas *in vitro* contra essas bactérias. Os testes microbiológicos mostraram que o carpesterol não possui atividade antimicrobiana para as cepas estudadas, e que a rutina possui atividade apenas para a cepa de *E. coli*. Foi realizado ainda estudo de interação com as cepas de *S. aureus* ATCC 25923, uma cepa padrão sensível a todos os antibióticos, e SAM-01, uma cepa multirresistente. Houve interação apenas entre a rutina e a oxacilina, um dos três antibióticos estudados na interação, para a cepa SAM-01, diminuindo a resistência dessa cepa.

**Palavras-chave:** *Solanum*, *Solanum capsicoides* All., triagem virtual, docking, multitarget, atividade microbiológica



## ABSTRACT

The human body has a large bacterial flora, but when these bacteria, the principle of commensal character, become part of site other than it's natural, they can cause some severe diseases. Researches that are based either on the search of new drugs from plants or on the improvement of phytotherapics are in prominence and continue to play an important role nowadays. In this perspective, the aim was to carry out a phytochemical study of *Solanum capsicoides* All. fruits to isolate and characterize the chemical substances of this species and to use *in silico* studies to carry out investigations of new molecules potentially active for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Escherichia coli* using a database created with secondary metabolites isolated from *Solanum* genus. The phytochemical study of *Solanum capsicoides* All. fruits resulted in the isolation of three substances: carpesterol, acetylated glucose and 4-hydroxybenzaldehyde. A review of the literature led to the creation of a database with 421 different secondary metabolites isolated from the *Solanum* genus. Two databases from ChEMBL were selected. The first one with activity against MRSA and another against *E. coli*. The compounds were classified according to the pIC<sub>50</sub> values to generate and validate the model using "Random Forest"(RF). The structure of six new target proteins against *S. aureus* obtained from the PDB (Protein database) were used for virtual screening of the based on the receptor structure using docking studies by the Molegro Virtual Docker, reaching to select *Solanum* database molecules capable of interacting in the binding sites of proteins. The RF prediction model for MRSA obtained a percent accuracy of 81%, area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of 0.885, selecting 8 molecules with an active potential above 60%. The prediction model for *Escherichia coli* obtained an accuracy rate of 88%, area under ROC curve of 0.932, selecting 4 molecules with potential probability above 84%. The study of the coupling of six target enzymes to *S. aureus* selected an average of 50 molecules from the bank of 421 isolated molecules of the genus *Solanum* with an ability to interact with on active site of each enzyme. In addition, it was possible to obtain 1 molecule with active potential and interaction capacity with 5 enzymes studied, 7 molecules interacting with 3 enzymes and 6 with 2 enzymes of *S. aureus*. The rutin, a molecule potentially active in the *in silico* study for *S. aureus* and *E. coli*, together with carpesterol, were tested *in vitro* against these bacteria. Microbiological tests have shown that carpesterol has no antimicrobial activity for the studied strains, and that the rutin has activity only for *E. coli*. An interaction study with strains of *S. aureus* ATCC 25923, a standard strain sensitive to all antibiotics, and SAM-01, a multidrug resistant strain, was designed. There was interaction only between rutin and oxacillin, one of the three antibiotics studied in the interaction, for a strain SAM-01, reducing the resistance of this strain.

**Keywords:** *Solanum*, *Solanum capsicoides* All., virtual screening, docking, multitarget, antibacterial activity

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS

1HSK: Proteína MurB em complexo com Flavin-Adenine Dinucleotide  
3D: Tridimensional  
3H25: Mtg em complexo com moenomycin  
3U7K: PDF em complexo com (S)-N-(cyclopentylmethyl)-N-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl)-2-(3-(2-methoxyphenyl)ureido)-3,3-dimethylbutanamide  
4DXD: FtsZ em complexo com 3-[(6-chloro[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methoxy]-2,6-difluorobenzamide  
4URM: GyrB em complexo com Amycolamicin  
4WVG: Proteína SpsB em complexo com maltose  
ACC: Acurácia  
AcOEt: Acetato de Etila  
AG: Variação Energia Livre de Ligação  
ATCC 25922: Cepa de *Escherichia coli* padrão  
ATCC 25923: Cepa de *Staphylococcus aureus* padrão  
ATCC 25927: Cepa de *Pseudomonas aeruginosa* padrão  
AUC: Área abaixo da Curva  
BHI: Caldo Brain Heart Infusion  
Ca – MRSA: *S. aureus* associada à comunidade resistente à meticilina/oxacilina  
CBiotec: Centro de Biotecnologia  
CC: Cromatografia em Coluna  
CCD: Cromatografia em Camada Delgada  
CCDA: Cromatografia em Camada Delgada Analítica  
CCEN: Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
CDCl<sub>3</sub>: Clorofórmio deuterado  
CIM: Concentração inibitória mínima  
CLSI: The Clinical & Laboratory Standards Institute  
COSY: Correlation Spectroscopy  
d: Dubleto  
DAEC: *E. coli* aderente difusa  
dd - Duplo dubleto  
DMSO: Dimetilsulfóxido  
DNA: Ácido desoxirribonucleico  
EAEC: *E. coli* enteroagregativa  
EEB: Extrato Etanólico Bruto  
EHEC: *E. coli* enterohemorrágica  
EIEC: *E. coli* enteroinvasora  
EPEC: *E. coli* enteropatogênica  
ESPEC: Especificidade  
ETEC: *E. coli* enterotoxigênica  
EtOM: Etanol

ExPEC: *E. coli* patogênica extraintestinal  
FDA: Food and Drug Administration  
FN: Falso Negativo  
FP: Falso Positivo  
FtsZ: Proteína trifosfatase de guanosina autoativação  
G: Energia Livre de Ligação  
g: gramas  
GyrB: Proteína DNA girase B  
H<sub>2</sub>O: Água  
Ha – MRSA: *S. aureus* associada à ambiente hospitalar resistente à metilina/oxacilina  
HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation  
HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Correlation  
HTS: High Through Put Screening  
IC<sub>50</sub>: Concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo  
IpeFarm: Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos  
IV: Infravermelho  
*J*: Constante de acoplamento  
KBr: Brometo de potássio  
LPS: Lipolissacarídeo  
m: Multipleteo  
MCC: Coeficiente de Correlação de Matthews  
MeOH: Metanol  
mg: Miligrama  
MHz: Megahertz  
mL: mililitro  
mm: milímetro  
MNEC: *E. coli* associadas a Meningite Neonatal  
MRSA: *S. aureus* resistente à metilina/oxacilina  
Mtg: Proteína transglicosilase monofuncional  
MurB: Proteína UDP-N-acetylenolpyruvylglucosamine reductase  
N: Total Negativo  
NaCl: Cloreto de sódio  
NOESY: Nuclear Overhauser Spectroscopy  
P: Total Positivo  
PB: Paraíba  
PDB: Protein Data Bank  
PDF: Proteína peptídeo deformilase  
pH: Potencial Hidrogenionico  
PPB2a: Proteína ligadora de penicilina  
Rf: Fator de retenção  
RMN <sup>13</sup>C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze  
RMN <sup>1</sup>H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  
RMN: Ressonância Magnética

RNA: Ácido ribonucleico  
ROC: Receiver Operating Characteristics  
S: Entropia  
s: Singleto  
SAM – 01: Cepa de *Staphylococcus aureus* multirresistente  
SDF: Formato de dados do Sistema (Formato de arquivo)  
SENS: Sensibilidade  
SMILES: Simplified Molecular Input Line Entry Specification  
SpsB: Proteína tipo I que sinaliza peptidases  
STEC: *E. coli* produtora da toxina de Shiga  
T: Temperatura Absoluta do Sistema  
t: Tripleto  
Td: Triplo dubleto  
U: Energia Interna da Molécula  
UEPB: Universidade Estadual da Paraíba  
UFC/ml: Unidades formadoras de colônias por mililitro  
UFPB: Universidade Federal da Paraíba  
UPEC: *E. coli* uropatogênica  
UV: Ultravioleta  
VN: Verdadeiro Negativo  
VP: Verdadeiro Positivo  
VPN: Verdadeiro Preditivo Negativo  
VPP: Verdadeiro Preditivo Positivo  
VRSA: *S. aureus* resistente à Vancomicina  
 $\delta$ : Deslocamento químico em ppm  
 $\mu\text{g/ml}$ : Micrograma por mililitro  
 $\mu\text{L}$ : Microlitro

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Obtenção do extrato etanólico bruto dos frutos de <i>Solanum capsicoides All.</i> .....	62
Esquema 2: Processo de filtração a vácuo do EEB dos frutos de <i>Solanum capsicoides All.</i> .....	63
Esquema 3: Frações obtidas da filtração a vácuo do EEB dos frutos de <i>Solanum capsicoides All.</i> .....	64
Esquema 4: Frações obtidas da cromatografia em coluna do produto da reação de acetilação e obtenção da substância SC-2.....	65
Esquema 5: Partição do EEB dos frutos de <i>Solanum capsicoides All.</i> .....	66
Esquema 6: Procedimento da cromatografia em coluna da fase diclorometano .....	68
Esquema 7: Frações obtidas da cromatografia em coluna da fase diclorometano de <i>Solanum capsicoides All.</i> e isolamento de SC-3 e SC-1.....	68

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição global da família Solanaceae.....	25
Figura 2: <i>Solanum capsicoides</i> All. ....	30
Figura 3: Distribuição Global de <i>Solanum capsicoides</i> All.....	31
Figura 4: Estrutura molecular geral dos esteroides .....	31
Figura 5: Estruturas químicas representantes dos esteróis e dos estanois .....	33
Figura 6: Via metabólica dos esteroides.....	34
Figura 7: Representação de árvores de decisão .....	39
Figura 8: Curva ROC.....	43
Figura 9: Rota biossintética do pentapéptido de UDP-N-acetilmuramil mostrando os dois primeiros passos catalisados pelas enzimas MurA e MurB. O açúcar UDPMurNac produzido por MurB serve como ponto de ligação para a cadeia pentapeptide construído pelas enzimas relacionadas MurC, MurD, MurE, e MurF. ....	53
Figura 10: Disposição das soluções na placa de microdiluição.....	75
Figura 11: Esquema metodológico para determinação da Atividade e Concentração Inibitória Mínima (CIM) pela técnica de microdiluição. ....	76
Figura 12: Representação do método de disco difusão para determinação do efeito associativo entre os produtos estudados e os antibióticos convencionais de escolha .....	77
Figura 13: Espectro de Infravermelho (KBr, $\text{cm}^{-1}$ ) de SC-1.....	83
Figura 14: Espectro de RMN $^1\text{H}$ de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$ $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	88
Figura 15: Primeira expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$ $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).89	
Figura 16: Segunda expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$ $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).90	
Figura 17: Terceira expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$ $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).91	
Figura 18: Quarta expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$ $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) ...92	
Figura 19: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT de SC-1 ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) .....	93
Figura 20: Espectro bidimensional de HMQC de SC-1 ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).....	94
Figura 21: Primeira expansão do espectro bidimensional de HMQC de SC-1 ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).....	95
Figura 22: Segunda expansão do espectro bidimensional de HMQC de SC-1 ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).....	96
Figura 23: Terceira expansão do espectro bidimensional de HMQC de SC-1 ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).....	97
Figura 24: Espectro bidimensional de HMBC de SC-1 ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).....	98

Figura 25: Primeira expansão do espectro bidimensional de HMBC de SC-1 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz).....	99
Figura 26: Espectro bidimensional NOESY de SC-1 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) .....	100
Figura 27: Primeira expansão do espectro bidimensional NOESY de SC-1 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	101
Figura 28: Estrutura química da substancia SC-1, Carpesterol .....	82
Figura 29: Espectro de RMN <sup>1</sup> H de SC-2 ( $\delta$ <sub>H</sub> CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	104
Figura 30: Primeira expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de SC-2 ( $\delta$ <sub>H</sub> CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) .....	105
Figura 31: Segunda expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H de SC-2 ( $\delta$ <sub>H</sub> CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)	106
Figura 32: Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de SC-2 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) .....	107
Figura 33: Primeira expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de SC-2 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz).....	108
Figura 34: Segunda expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de SC-2 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz).....	109
Figura 35: Terceira expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de SC-2 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz).....	110
Figura 36: Estrutura da substancia SC-2: Glicose acetilada .....	103
Figura 37: Espectro de RMN <sup>1</sup> H da substancia SC-3 ( $\delta$ <sub>H</sub> CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	113
Figura 38: Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT de SC-3 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz).....	114
Figura 39: Espectro bidimensional de HMBC de SC-1 ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz).....	115
Figura 40: Estrutura química da substancia SC-3, 4-hidroxibenzaldeído.....	112
Figura 41: Classes e subclasses dos metabolitos isolados em <i>Solanum</i> .....	116
Figura 42: Estrutura química de alguns marcadores taxonômicos do gênero <i>Solanum</i> ..	117
Figura 43: Gráfico ROC com área sob a curva para o conjunto de teste do modelo obtido com “Random Forest”.....	121
Figura 44: Estruturas químicas selecionadas a partir do modelo do Random Forest com pontencial atividade antimicrobiana para <i>Staphylococcus aureus</i> multiresistente.....	122
Figura 45: Gráfico ROC com área sob a curva para o conjunto de teste do modelo de <i>E. coli</i> obtido com “Random Forest”.....	125
Figura 46: Estruturas químicas selecionadas a partir do modelo do Random Forest com pontencial atividade antimicrobiana para <i>Escherichia coli</i> .....	126
Figura 47: Ligantes e suas respectivas interações no sitio ativo das suas enzimas.....	128

Figura 48: Melhores moléculas e suas respectivas interações no sitio ativo das suas enzimas.....	132
Figura 49: Comparação entre a conformação do ligante e o redocking.....	136
Figura 50: Delphinidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside interagindo no sitio das proteínas 1HSK, 3HZS, 3U7K, 4DXD e 4WVG.....	143
Figura 51: Analise da atividade antimicrobiana da solução de Carpesterol (diluída em DMSO 2,5%) para a cepa de <i>S. aureus</i> ATCC 25923 e SAM-01.....	146
Figura 52: Analise da atividade antimicrobiana da solução de rutina (diluída em DMSO 2,5% e outra solução diluída em agua destilada estéril) para a cepa de <i>S. aureus</i> ATCC 25923 e SAM-01.....	148
Figura 53: Efeito interativo da solução de rutina, diluída em agua destilada estéril, com os antibióticos oxacilina, amoxicilina + ac. Clavulônico e penicilina, contra a cepa SAM-01 através da técnica de disco difusão.....	150



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Alvos promissores para agente antimicrobianos .....	52
Tabela 2: Proteínas alvo para <i>Staphylococcus aureus</i> .....	72
Tabela 3: Discos de antibióticos utilizados no antibiograma.....	74
Tabela 4: Dados de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C de SC-1 (δ, CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) em comparação com β-sitosterol (δ, CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) (Goulart et al. 1993).....	84
Tabela 5: Compilação dos dados de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, HMQC, HMBC e NOESY de SC-1 (δ, CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz).....	86
Tabela 6: Dados de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C de SC-2 (δ, CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) em comparação com glicose acetilada de um iridoide, Penta-O-acetylplumeride glucoside (δ, CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz).....	103
Tabela 7: Dados de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C de SC-3 (δ, CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz) em comparação com 4-Hidroxibenzaldeído (δ, CDCl <sub>3</sub> , 500 e 125 MHz).....	112
Tabela 8: Lista dos 30 blocos de descritores moleculares do Dragon 7.0.....	119
Tabela 9: Resumo do treinamento, validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para <i>Staphylococcus aureus</i> multirresistente utilizando o modelo do Random Forest.....	120
Tabela 10: Estruturas químicas selecionadas com maior potencial ativo e suas respectivas classes de metabólitos secundários e espécies das quais foram isoladas.....	123
Tabela 11: Resumo do treinamento, validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para <i>Escherichia coli</i> multirresistente utilizando o modelo do Random Forest.....	124
Tabela 12: Estruturas químicas selecionadas com maior potencial ativo e suas respectivas classes de metabólitos secundários e espécies das quais foram isoladas.....	127
Tabela 13: Pontuação do Moldock para o ligante, redocking e das moléculas que obtiveram menores energias e maiores valores de probabilidade.....	131
Tabela 14: Moléculas potencialmente ativas e multitarget.....	139
Tabela 15: Antibiograma das cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 e <i>S. aureus</i> Multirresistente (MARSA) SAM-01.....	144
Tabela 16: Avaliação do efeito interativo da solução de rutina (diluída em água destilada estéril) com antimicrobianos frente a cepa padrão de <i>S. aureus</i> e a cepa multirresistente, ATCC 25923 e SAM-01, respectivamente.....	151

Tabela 17: Avaliação do efeito interativo da solução de rutina (diluída em DMSO 2,5%) com antimicrobianos frente a cepa padrão de <i>S. aureus</i> e a cepa multirresistente, ATCC 25923 e SAM-01, respectivamente. ....	152
Tabela 18: Avaliação do efeito interativo da solução de carpesterol (diluída em DMSO 2,5%) com antimicrobianos frente a cepa padrão de <i>S. aureus</i> e a cepa multirresistente, ATCC 25923 e SAM-01, respectivamente.....	153

## SUMÁRIO

1.Introdução.....	21
2. Fundamentação Teórica.....	24
2.1 Produtos Naturais .....	24
2.2 Família Solanaceae .....	24
2.3 Gênero <i>Solanum</i> .....	26
2.3.1 <i>Solanum capsicoides</i> All.....	28
2.4 Esteroides.....	31
2.5 Triagem Virtual .....	34
2.6 Modelos de Classificação .....	35
2.7 “Random Forest” .....	37
2.7.1 Caracterizando a precisão das florestas aleatórias.....	39
2.7.2 Predição de Dados .....	41
2.7.3 Área Abaixo da Curva ROC .....	43
2.8 Docagem (“Docking”) e Modelagem Molecular.....	44
2.9 Doenças Emergentes.....	46
2.9.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	46
2.9.1.1 Identificação e Caracterização.....	46
2.9.1.2 Fontes de Infecção .....	47
2.9.1.3 Mecanismo de Patogenicidade .....	48
2.9.1.4 Antibioticoterapia <i>versus</i> Resistência.....	49
2.9.1.5 Busca de Novos Alvos.....	51
2.9.2 <i>Escherichia coli</i> .....	56
2.9.2.1 Características.....	56
2.9.2.2 Classificação.....	56
3. Objetivos.....	59
3.1 Objetivo Geral .....	59
3.2 Objetivos Específicos .....	59
4. Metodologia Empregada.....	61
Fitoquímica.....	61
4.1 Material Botânico .....	61
4.2 Processamento do Material Botânico .....	61
4.3 Filtração a vácuo do EEB (Frutos) .....	62
4.4 Reação de Acetilação .....	64
4.5 Particionamento do Extrato Bruto. ....	65
4.6 Isolamento e purificação dos constituintes químicos .....	67

4.7 Caracterização estrutural dos constituintes químicos isolados .	69
Química Computacional.	69
4.8 Banco de dados .	69
4.8 Descritores Dragon .	70
4.10 Modelo de Predição .	70
4.11 Docking .	71
Screening Microbiológico.	73
4.12 Microorganismos utilizados e preparação do inóculo.	73
4.13 Aquisição dos produtos testes.....	73
4.14 Determinação do perfil de sensibilidade das cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> frente a antibióticos convencionais .	73
4.15 Determinação da Atividade antimicrobiana e Concentração Inibitória Mínima (CIM) .	74
4.16 Efeito associativo da rutina e do carpesterol com antibióticos convencionais para as cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> .	76
5. Resultados e Discussão .	80
5.1 Caracterização Estrutural da substância SC-1 .	80
5.2 Caracterização Estrutural da substância SC-2.	102
5.3 Caracterização Estrutural da substância SC-3 .	111
5.4 Análise Banco de dados.....	116
5.5 Análise dos Modelos de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> .....	118
5.6 Resultados Docking.....	128
5.7 Resultados Microbiológicos .	144
6. Conclusão .	155
Referências Bibliográficas.....	157
ANEXO. ....	185

The background of the page is filled with various chemical structures, including nucleotides, amino acids, and other biomolecules, rendered in a light gray color. These structures are scattered across the page, creating a scientific and molecular theme.

# Introdução

## 1. Introdução

Desde o surgimento da humanidade as plantas sempre foram fontes valiosíssimas de substâncias medicinais. As plantas medicinais foram utilizadas por muito tempo em larga escala e em várias terapias, e em alguns dos preparados havia substâncias de origem animal ou mineral<sup>1</sup>.

Com o passar dos anos, os produtos naturais provenientes de plantas e animais passaram a ser fonte de praticamente todos os medicamentos e, mais recentemente, tem continuado a entrar em ensaios clínicos e também fornecer pistas para compostos que já estejam sendo estudados, particularmente para agentes anticâncer e antimicrobianos<sup>2</sup>

Ao analisar os medicamentos aprovados pela agência americana FDA (“Food and Drug Administration”) entre os anos de 1981 e 2014 constata-se que aproximadamente metade dos fármacos foram baseados em produtos naturais ou derivados diretos de produtos naturais, onde inclui-se as estatinas, antineoplásicos e imunossupressores de ligação a tubulina<sup>3,4</sup>.

A espécie *Solanum capsicoides* All. é uma planta pouco estudada e utilizada na medicina popular para tratamento de urticária, manchas na pele e edemas nos membros inferiores. Já foi descrito a presença de vitanolídeos nesta espécie, possuindo atividade antioxidante<sup>5</sup>.

Atualmente, há uma série de ferramentas que a ciência dispõe para estudar os efeitos de diversas substâncias no organismo. Hoje, a busca pelo medicamento se inicia com o planejamento racional do fármaco para uma determinada doença. Com recursos computacionais existe a possibilidade de fazer experimentos *in silico*, reproduzindo o ambiente biológico. Para tanto haverá uma seleção e será eleito os melhores protótipos para passarem a etapa de síntese e ou isolamento para, logo em seguida, serem realizados ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*<sup>6</sup>.

As técnicas de triagem virtual representam um grande avanço na atualidade para o planejamento dos fármacos. A triagem virtual através da utilização de métodos *in silico*, realiza seleção de compostos orgânicos, a partir de bancos de moléculas, com potencial atividade, seja agonista ou antagonista de receptores ou ainda inibidores enzimáticos<sup>7</sup>.

Nos estudos de modelagem molecular, onde se estuda as interações do ligante e o receptor (alvo biológico), é possível explicar como uma mesma molécula pode apresentar duas respostas biológicas completamente distintas variando apenas na posição de um

átomo na molécula, uma vez que estes estudos prova que a estrutura e a atividade biológica exercida são completamente dependentes. Assim, as indústrias farmacêuticas vêm seguindo uma tendência tecnológica, utilizando técnicas de modelagem molecular além de outras técnicas para a busca de novos fármacos e melhoramento de outros existentes no mercado<sup>8</sup>.

As doenças infecciosas são hoje um problema de saúde pública mundial e possui altos índices de mortalidade. Há uma grande diversidade de microorganismos potencialmente patogênicos, podendo destacar *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, e somada a capacidade destes de se tornarem resistentes aos antibióticos disponíveis no mercado acaba reduzindo as possibilidades de prevenção e controle das infecções<sup>9</sup>.

A investigação de novos alvos tem sido sugerida e estudada para ser especialmente promissor porque considera-se que os antimicrobianos que atuem por novas vias irá apresentar possivelmente nenhuma resistência cruzada no uso concomitante com os antimicrobianos utilizados e assim, haverá um maior tempo para que venha a surgir cepas resistentes<sup>10</sup>.

The background of the page is filled with various chemical structures, including nucleotides, amino acids, and other biomolecules, rendered in a light gray color. These structures are scattered across the page, creating a scientific and academic atmosphere.

# Fundamentação Teórica



## 2. Fundamentação Teórica

### 2.1 Produtos Naturais

Pesquisas que se fundamentam na busca por novos medicamentos a partir de plantas ou no melhoramento de fitoterápicos já existentes vem se destacando e continuam a desempenhar um papel importante nos dias de hoje. De acordo com uma pesquisa realizada por Newman e Cragg (2016)<sup>3</sup> entre os anos de 1981 - 2014 o campo dos produtos naturais ainda produz ou é envolvido em aproximadamente 50,6% de todas os novos fármacos aprovados pelo FDA e organizações semelhantes.

Apesar destes sucessos, há ainda uma vasta variedade de plantas que não foram sistematicamente investigadas em campanhas de descobertas de drogas. Mesmo os medicamentos gerados a partir de plantas tradicionais que são amplamente utilizados em diferentes culturas, precisam ser mais explorados<sup>2</sup>.

A pesquisa fitoquímica de uma espécie vegetal objetiva conhecer e/ou elucidar constituintes químicos bem como avaliar sua presença<sup>11</sup>. Várias substâncias provenientes do metabolismo vegetal fazem parte do arsenal terapêutico atual, morfina, codeína, atropina, vincristina, são alguns exemplos<sup>12</sup>.

### 2.2 Família Solanaceae

A família Solanaceae L.<sup>13</sup> pode ser utilizada como um bom exemplo para representar a tamanha grandeza da flora brasileira, uma das maiores e mais complexas das angiospermas e que contém cerca de 2400 espécies subordinadas a 98 gêneros<sup>14</sup> além de concentrar de forma representativa espécies de importância elevada para os humanos, incluindo desde espécies utilizadas na sua alimentação até as que produzem drogas farmacologicamente ativas. Dentre as espécies cultivadas utilizadas como alimento destaca-se a batatinha (*Solanum tuberosum* L.), o tomate (*Solanum lycopersicon* L.), a berinjela (*Solanum melongena* L.) e a pimenta malagueta (*Capsicum frutescens* L.), entre outras<sup>14</sup>.

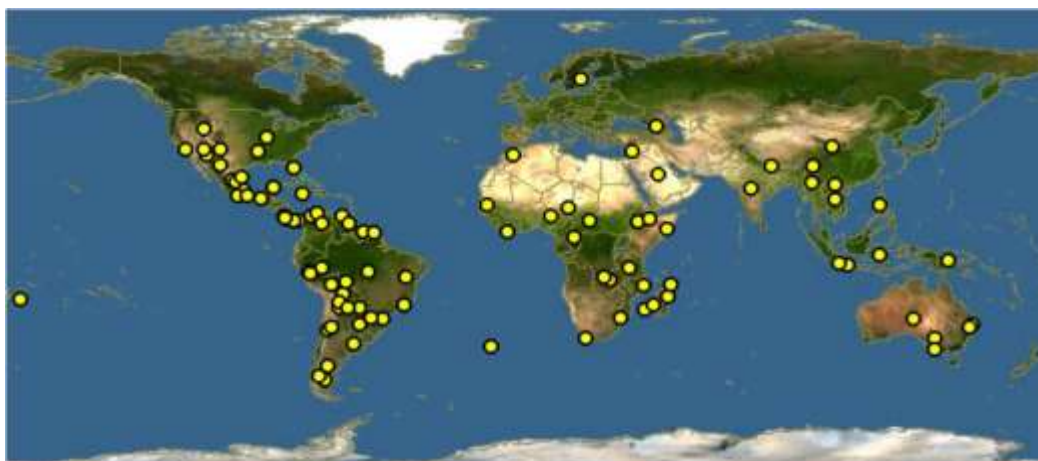
Entre as plantas medicinais temos a jurubeba verdadeira (*Solanum paniculatum*), sendo utilizada como regulador das funções intestinais e lobeira (*Solanum lycocarpum*) para hipertensão, diabete e combate do colesterol<sup>15, 16</sup>.

Plantas infestantes e nocivas geram a importância negativa desta família, como por exemplo a *Solanum fastigiatum* que causa disfunção cerebelar e epilepsia em animais após ingestão<sup>17</sup>.

Para a farmacologia, destacam-se as espécies dessa família que possuem alcaloides de uso terapêutico como a *Atropa beladonna*, com atropina e correlatos da beladona, *Hyosciamus niger* L. com hiosciamina e *Datura* spp. que possui a hioscina. Essas substâncias apresentam atividade antimuscarínica e inibem a ação da acetilcolina<sup>18</sup>. As Solanaceae também possuem espécies que apresentam propriedades narcóticas e alucinógenas como *Nicotiana tabacum* L. e também algumas espécies pertencentes aos gêneros *Datura* e *Brugmansia* que tem seu uso relatado em rituais de magia e superstições desde as mais antigas civilizações<sup>19</sup>.

As Américas Central e do Sul são o possível centro de origem da família Solanaceae, onde pode-se encontrar a maior riqueza de espécies<sup>14</sup>. A família é muito bem representada no Brasil, ocorrendo 34 gêneros e 449 espécies, sendo 215 destas exclusivas do país<sup>20</sup>.

**Figura 1:** Distribuição global da família Solanaceae.



Fonte: Discover Life, 2016 <sup>21</sup>. <[http://www.discoverlife.org/mp/20m?act=make\\_map](http://www.discoverlife.org/mp/20m?act=make_map)>

O histórico taxonômico desta família é de grande complexidade e ainda pouco compreendido. Desde que o status de família foi formalizado por Antonie Laurent de Jussieu em 1789, uma infinidade de classificações infra-familiares foram propostas, mas a principal obra é a de Duval (1852) no qual ele dividiu a família em tribos e subtribos, sendo monografadas 920 espécies de *Solanum* e revisados outros 59 gêneros<sup>22</sup>.

A partir da década de 70 foram publicadas abordagens baseadas em morfologia, estabelecendo duas linhagens principais, as subfamílias Solanoideae e Cestroideae, que foram inicialmente propostas por Schlechtendal 1832, e houve também a exclusão do gênero *Nolana*, que teria sido tratado como uma família a parte, as Nolanaceae<sup>23, 24</sup>. Mas essa divisão discorda da classificação proposta por D'arcy (1991)<sup>14</sup>, que recomenda a manutenção da subfamília Nolanoidae, onde inclui-se o gênero *Nolana* e *Alona*, recomendação essa que concorda com a proposição de Dunal (1852)<sup>25</sup>. D'arcy propõe também que vários outros gêneros monotípicos tratados em famílias diferentes, exemplo Duckeodendraceae, Goetzeaceae e Sclerophylaceae sejam colocados junto às Solanaceae<sup>26</sup>.

Hunziker (2001)<sup>27</sup>, baseado em dados morfológicos, anatômicos, químicos e citológicos sugeriu uma classificação para Solanaceae que pode ser considerado ainda o mais abrangente e atual. Mas essa classificação não se baseou em análises cladísticas. Com o surgimento de novos métodos de análises cladísticas utilizando dados moleculares, a sistemática da família sofreu grandes modificações a partir da década de 90. Avalia-se que 94% dos gêneros e 37% das espécies já tenham sido incluídos em estudos filogenéticos que utilizam dados moleculares<sup>26</sup>.

### 2.3 Gênero *Solanum*

*Solanum* L. é o maior gênero da família Solanaceae, possuindo cerca de 1400 espécies<sup>28</sup> e aproximadamente 5000 epítetos descritos<sup>29</sup>. O gênero possui ampla distribuição no mundo, sendo o Brasil, em especial a região Sudeste, um dos maiores centros de diversidade genética de vários grupos infragenéricos de *Solanum* subg. *Leptostemonum*<sup>30</sup> e de *Solanum* seções *Acanthophora*<sup>29</sup>, *Brevantherum*<sup>31</sup>, *Cernuum* e *Lepidotum*<sup>32</sup>, *Erythrotrichum*<sup>33</sup>, *Crinitum* e *Polytrichum*<sup>34</sup>.

O gênero apesar de ser bastante diversificado, apresenta-se bem caracterizado. O seu perianto e androceu pentâmeros, estames coniventes, anteras amarelas, oblongas ou atenuadas da base para o ápice e deiscência poricida revelam sua uniformidade<sup>31</sup>. No entanto, algumas espécies das seções *Androceras*, *Normania*, *Anisatherum* e *Nycterium* são heterandras, apresentando-se com maior alongamento dos filetes ou das anteras<sup>35</sup>.

Em termos de classificação infragenérica do gênero, desde que foi proposto por Linnaeus (1753)<sup>36</sup>, onde o autor dividiu *Solanum* em dois grupos, *inermia* e *spinosa*, uma

grande diversidade de tratamentos subsequentes foram propostos baseando-se em presença ou ausência de acúleos, morfologia das anteras e das inflorescências, caracteres constantes no gênero e ainda utilizados nos sistemas atuais de classificação<sup>37</sup>.

Estudos moleculares com Solanaceae<sup>38</sup> e *Solanum*<sup>39</sup> estão cada vez mais frequentes e como resultado as posições intergenéricas de alguns táxons estão sendo alteradas, como por exemplo a inclusão de *Lycopersion* e *Cyphomandra* em *Solanum*, de acordo com estudos de Spooner et al., 1993<sup>40</sup> e Bohs, 1995<sup>41</sup>, respectivamente. Uma visão mais detalhada da filogenia da família tem sido proporcionada devido a estes estudos e contribuído para elaboração de uma hipótese filogenética mais abrangente para *Solanum*.

O estudo mais abrangente para *Solanum* no Brasil foi concretizado por Sendtner (1846)<sup>42</sup>, que delineou 170 espécies para o país, empregando pela primeira vez a morfologia do indumento como uma característica suplementar para a separação de táxons infragenéricos. Informações adicionais sobre o gênero são encontradas em floras e listas regionais: Agra (2007)<sup>34</sup>, Mentz & Oliveira (2004)<sup>43</sup>, Carvalho & Bovini (2006)<sup>44</sup>, e em descrições de novas espécies para várias regiões do país: Knapp (2002)<sup>45</sup>, Agra (1999)<sup>46</sup>.

Em estudo mais recente, o gênero *Solanum* foi caracterizado como possuindo cerca de 1500 espécies e aproximadamente 5000 epítetos e estão situados nas regiões tropicais e subtropicais, onde a América do Sul é o centro de diversidade desse gênero<sup>46</sup>. No Brasil, aproximadamente 350 espécies de *Solanum* foram identificadas, sendo grande maioria destas endêmicas<sup>47</sup>.

Na Paraíba, há estudos farmacobotânicos de algumas espécies de Solanaceae<sup>48</sup> e também para o gênero *Schwenchia*<sup>49</sup>, em contrapartida não há estudos taxonômico para o gênero *Solanum*. As informações sobre o gênero na região são catalogadas em dois estudos florísticos: Agra et al., 2004<sup>33</sup> e Barbosa et al., 2004<sup>50</sup>.

Há uma área da botânica chamada quimiotaxonomia na qual objetiva identificar e utilizar dados químicos para a resolução e definição de problemas taxonômicos, quando por exemplo as características morfológicas não são o bastante para a devida classificação de uma determinada espécie ou quando há divergências entre autores das classificações morfológicas, utiliza-se para isto, além da filogenia, a presença de certas classes de metabólitos secundários nos táxons<sup>51</sup>.

A importância da análise de frequência dos metabólitos secundários está na possibilidade de gerar grupos marcadores químicos, ou seja, a união de parâmetros

químicos e morfológicos de avanços evolutivos demonstram a existência de gradientes químicos de afinidade entre tais grupos<sup>52</sup>.

Entre as substâncias consideradas marcadores quimiotaxonômicos do gênero *Solanum* os alcaloides e flavonoides são os metabolitos secundários mais comumente encontrados<sup>53</sup>. Mas é possível também a identificação de glicosídeos e saponinas esteroidais<sup>54</sup>, alcaloides esteroidais mais encontrados nas raízes<sup>55</sup> e flavonoides livres, flavonas, flavonóis e seus glicosídeos, predominante nas folhas<sup>56, 59</sup>.

As espécies do gênero *Solanum* produzem uma grande diversidade de glicoalcaloides, que são responsáveis pela resistência natural contra os predadores. Quando é feita a comparação desta classe de metabolito secundário com outras classes é possível notar que pouco se sabe sobre as atividades biológicas dos glicoalcaloides de plantas selvagens<sup>19</sup>.

Aproximadamente 200 alcaloides esteroidais já foram identificados e isolados em *Solanum*, apresentando-se em sua forma livre ou como glicoalcaloides<sup>57</sup>. Devido à presença desses metabolitos, as espécies do gênero *Solanum* possuem atividade moluscicida<sup>58</sup>.

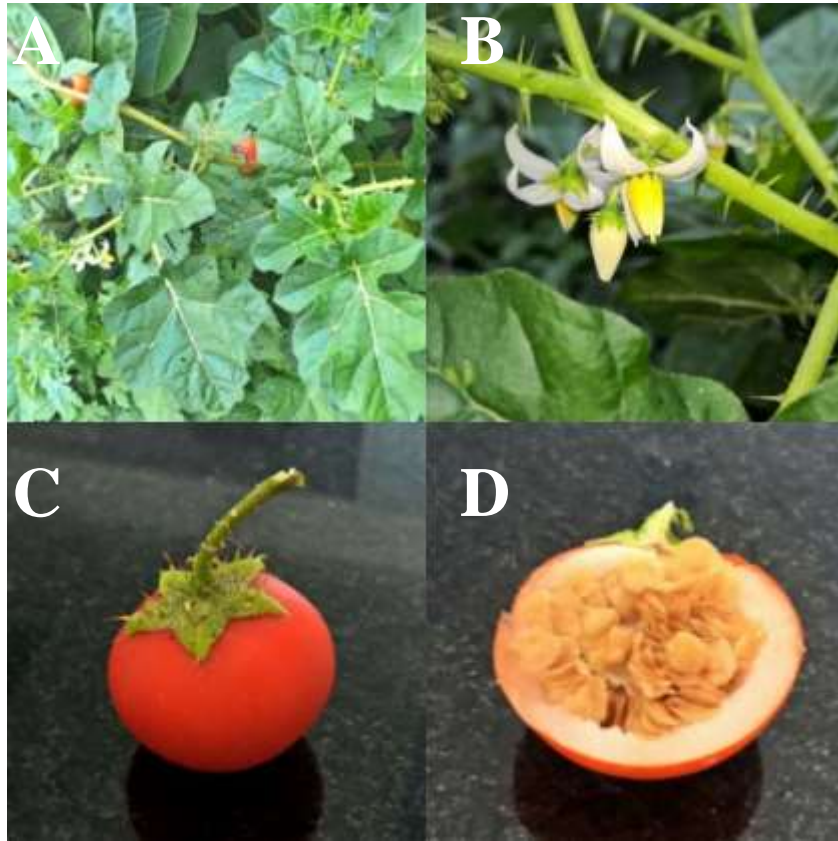
Apesar da grande riqueza e diversidade de propriedades que as espécies de *Solanum* apresentam, uma pequena minoria é estudada química e biologicamente. Além de que, várias espécies são consideradas ervas daninhas e isto impulsiona ao conhecimento das substâncias bioproduzidas pelo seu metabolismo especializado<sup>46</sup>.

### **2.3.1 *Solanum capsicoides* All.**

Dentre as espécies pouco estudadas do gênero *Solanum*, temos a *Solanum capsicoides* All., uma planta popularmente conhecida como Arrebenta-cavalo. Trata-se de um arbusto, com caule verde a castanho, cilíndrico, piloso, tricomas simples, longos e glandulares, acúleos aciculares, com média de 1—3 mm de comprimento, amarelados e pilosos na base. Apresenta folhas isoladas e geminadas de tamanho e forma semelhantes; pecíolo com cerca de 1,5-7,5 cm de comprimento, cilíndrico, indumento igual ao dos ramos, acúleos aciculares, 0,8-1,7 cm de comprimento; lâmina membranácea, 3,5-11,5 x 2,3-9 cm.; oval, ápice agudo a acuminado, base cordiforme, margem lobada regularmente com 3 pares de lobos, pilosa igual ao caule; face adaxial pilosa, tricomas simples e glandulares, raro tricomas estrelados; face abaxial pubescente a pilosa, tricomas simples

e glandulares concentrados nas nervuras e tricomas estrelados esparsos, ambas as faces verdes, aculeadas, acúleos 0,3-1,8 cm compr.; folhas estipuláceas ausentes. Inflorescência monocásio reduzido, extra-axilar, 1,5-2 cm comprimento, indumento igual ao dos ramos. Flores pediceladas, pedicelo 0,5-1 cm compr., piloso com tricomas simples e glandulares, com acúleos aciculares inconspícuos, ca. 5 mm compr.; bractéolas ausentes; cálice campanulado, ca. 2 mm diâm., 3 mm compr., lacínias 2 x 1 mm, triangulares, ápice agudo, glabro, margem glabra; face externa pilosa, tricomas simples e glandulares; face interna glabra; corola rotáceo-estrelada, verde ou alva, ca. 1,5 cm diâm., 9 mm compr., lacínias 8 x 2 mm, lanceoladas, ápice mucronado, involuto, pubescente; face externa pilosa, tricomas simples e glandulares; face interna glabra. Estames 5, isodínamos, filetes ca. 1 mm comprimento, glabros; anteras amarelo-claros, 6-7 x 3 mm, lanceoladas, glabras, deiscência por poros apicais pequenos extrorsos, prolongando-se por fendas longitudinais. Ovário 1-2 mm diâmetro, subgloboso, glabro, ausência de disco nectarífero; estilete com 2 mm comprimento, reto, glabro; estigma capitado. Fruto baga, vermelho, 2,5-5 cm diâmetro, globoso, glabrescente, raro tricomas simples e glandulares, cálice não acrescente <sup>37, 60</sup>.

**Figura 2:** *Solanum capsicoides* All.



**Legenda:** *Solanum capsicoides* All., A: Planta; B: Flores; C-D: Fruto

**Fonte:** Autor, 2016.

*Solanum capsicoides* All. é uma espécie neotropical amplamente distribuída, sendo encontrada desde a América do Norte até a América do Sul. No Brasil, foi identificada nos estados da Bahia, Distrito Federal, Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, Santa Catarina e São Paulo<sup>34</sup>.

**Figura 3:** Distribuição global de *Solanum capsicoides* All.



**Legenda:** Pontos em amarelos mostram locais de ocorrência de *Solanum capsicoides* All.

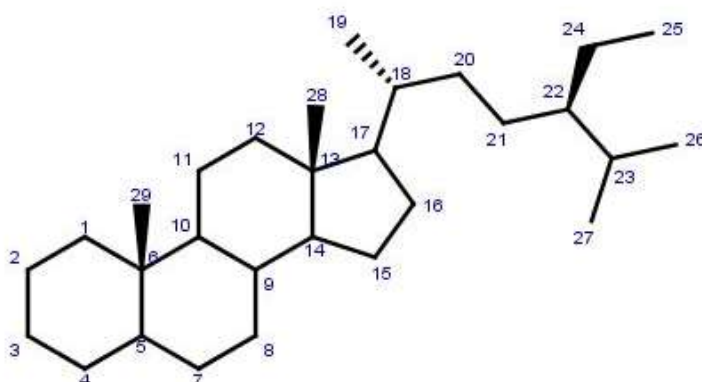
**Fonte:** Discover Life, 2016.

A espécie *Solanum capsicoides* All. está relacionada intimamente com espécies do subgênero *Leptostemonum* seção *Acanthophora*<sup>29, 61</sup>, apresentando em comum características como o hábito geralmente herbáceo, folhas lobadas, ramos com pelos predominantemente simples com acúleos aciculares grandes, inflorescências simples e laterais, corolas estreladas e frutos glabrescentes com cálice não acrescente. *Solanum capsicoides* All. ainda possui lâminas foliares com margem lobada regularmente, ovário glabro e estilete muito curto, glabro e frutos grandes e vermelhos quando maduros<sup>60</sup>.

## 2.4 Esteroides

Um dos metabolitos secundários tidos como marcadores quimiotaxonomicos do gênero *Solanum* são os esteroides<sup>53, 54</sup>. Os esteroides são formados por um esqueleto de 27-29 carbonos, dispostos num sistema tetracíclico<sup>62</sup> (figura 4).

**Figura 4:** Estrutura molecular geral dos esteroides.





A biossíntese dos esteroides tem início na redução da 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) ao mevalonato<sup>63</sup>. A via metabólica da biossíntese dos esteroides compartilha as mesmas reações observadas na síntese dos terpenóides, onde o triterpenóide esqualeno é o intermediário comum nas duas vias<sup>64</sup>.

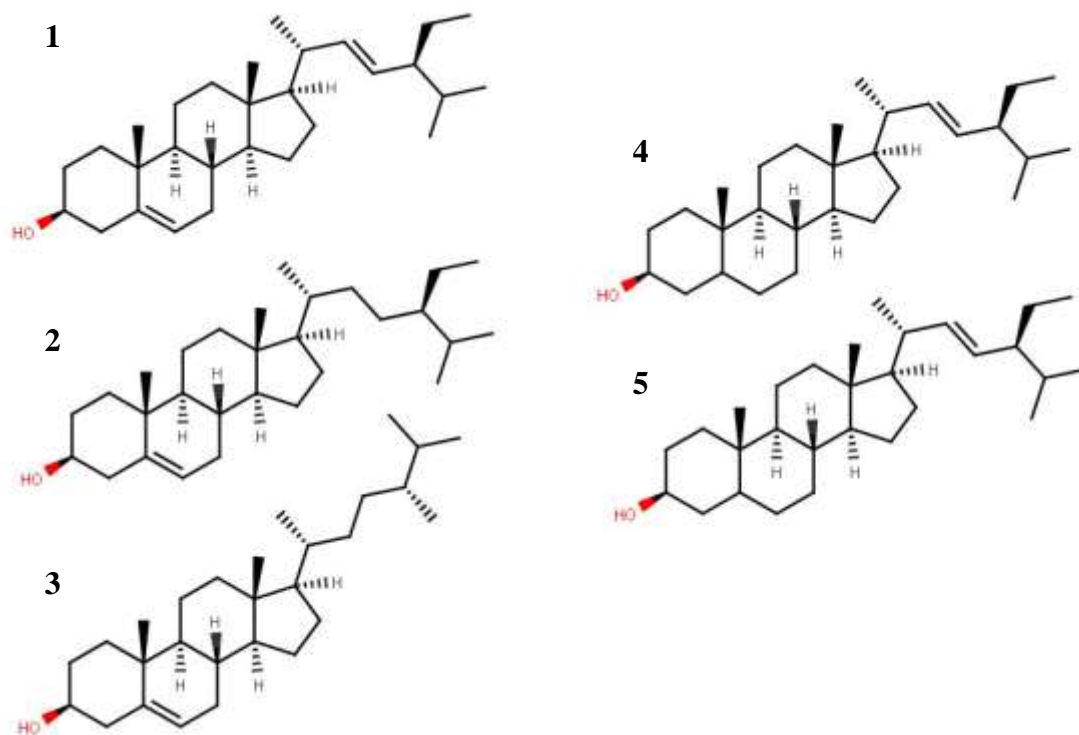
Para os esteroides, o óxido de esqualeno cicliza numa conformação cadeira-barco-cadeira-barco formando o cicloartenol, mais presente em algas e plantas, ou lanosterol, comum em fungos e organismos não fotossintéticos, após vários rearranjos. Após a clivagem oxidativa de três metilas, o cicloartenol forma vários compostos, entre eles os esteroides<sup>62</sup>, como podemos visualizar na figura 6, página 30.

Os esteroides podem ser subdivididos em três grupos de acordo com a sua estrutura química e biossíntese, e também podem ser classificados de acordo com a presença ou ausência de insaturações. Quanto a subdivisão os grupos são: esteróis 4-desmetil, esteróis 4 $\alpha$ -monometil e esteróis 4,4-dimetil. Dentre estes grupos a subclasse mais abundante é a dos esteróis 4-desmetil que possui o  $\beta$ -sitosterol, campesterol e estigmasterol como os principais representantes<sup>65</sup>.

Com relação a presença ou ausência de insaturações, os esteroides se subdividem em esteróis ou estanois, respectivamente. Na figura 5, página 29, podem ser visualizadas exemplos de estruturas de cada um desses grupos. Os estanois tem origem natural pouco observada e são, portanto, obtidos por processos de hidrogenação dos esteróis ou por síntese<sup>66</sup>.

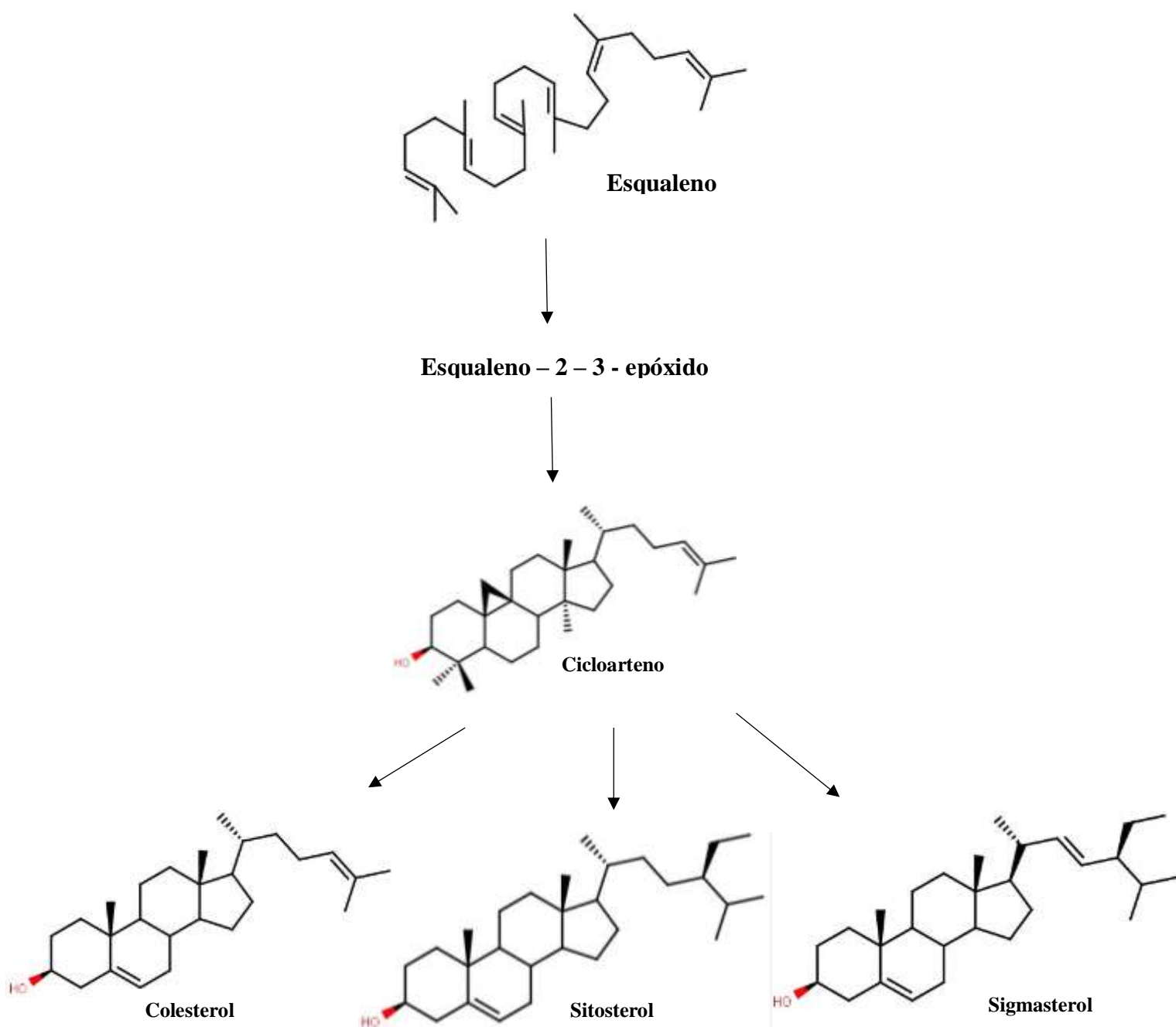
A função principal dos esteroides nas plantas está relacionada a sua capacidade de interferir na fluidez da membrana vegetal e na sua permeabilidade a água<sup>65</sup>. Sendo também responsáveis pela estabilização da membrana, na sua rigidez, e também possuem ação hormonal vegetal<sup>63</sup>.

**Figura 5:** Estruturas químicas representantes dos esteróis e dos estanois.



**Legenda:** Esteróis: 1- Estigmasterol, 2-  $\beta$ -Sitosterol e 3- Campesterol; Estanois: 4-  $\beta$ -Sitostanol e 5- Campestanol

**Figura 6:** Via metabólica dos esteroides.



Fonte: Adaptado de Wagner, 1993<sup>167</sup>.

## 2.5 Triagem Virtual

O termo triagem virtual foi proposto na década de 1990, e descreve o uso de algoritmos e modelos computacionais para a identificação de novas moléculas bioativas<sup>67</sup>. Costuma ser definida como um processo em que grandes bancos de moléculas são automaticamente analisados fazendo o uso de técnicas computacionais<sup>68</sup>. Além da

identificação de novas moléculas potencialmente ativas, a triagem virtual também objetiva a remoção de moléculas identificadas como tóxicas ou que possuam propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas desfavoráveis<sup>69</sup>.

Numerosas são as técnicas e aplicações para a identificação e otimização de novos compostos promissores descritos até hoje<sup>67</sup>. A sua aplicabilidade fornece valiosos pontos de partida para o desenvolvimento de novas drogas e serve como complemento para a química combinatória e principalmente para o “High-throughput screening” (HTS) ao utilizar grandes coleções de compostos, como por exemplo na indústria farmacêutica. Além disso, a triagem virtual pode ser utilizada por organizações, grupos de pesquisas, pequenas empresas de biotecnologia, em que a descoberta de novas moléculas promissoras não seja acobertada pela técnica HTS<sup>70</sup>.

A triagem virtual utiliza tanto técnicas baseadas na estrutura como no ligante e é hoje uma parte integrante do processo de descoberta de novos fármacos. Para os métodos que são baseados na estrutura é necessário o conhecimento sobre a estrutura tridimensional do alvo, enquanto que para as abordagens baseadas no ligante faz-se uso da informação de no mínimo um ligante conhecido e sua atividade biológica. Uma técnica de sucesso é utilizar banco de dados de compostos com atividades biológicas e criar modelos matemáticos a partir de descritores moleculares obtidos a partir dos ligantes para serem empregados na triagem virtual<sup>71</sup>.

Outras estratégias estão relacionadas a triagem em bases de dados de compostos por correspondências em sítios farmacofóricos que são importantes para a atividade biológica e para a triagem por similaridade, levando em consideração que compostos com as mesmas formas moleculares possuem grande potencial de apresentarem propriedades similares<sup>71</sup>.

## **2.6 Modelos de Classificação**

Os modelos de classificação de dados são obtidos com base em um processo de aprendizado supervisionado. No qual o modelo é treinado a partir de uma base de dados com as classes conhecidas previamente, a base de treinamento. Mas, além da base de treinamento, usualmente se utiliza uma segunda base de dados durante o processo de criação do modelo, sendo conhecida como base de teste. Salientando que a base de treinamento é utilizada na criação do modelo, durante a fase de obtenção das regras de

classificação, enquanto a base de teste será utilizada como mais um parâmetro para avaliação do rumo do treinamento. Essa avaliação é realizada através da classificação de novas observações que não foram apresentadas ao modelo durante a fase de definição das regras<sup>72</sup>.

A generalização é a capacidade de um modelo de responder corretamente as observações que não estavam presentes na base de treinamento. Um modelo que possui boa generalização é aquele que responde corretamente aos exemplos contidos na base de treinamento, mas também a outros exemplos, contidos em uma base de teste. A capacidade de generalizar é a principal capacidade buscada nas tarefas que envolvem aprendizado<sup>73</sup>.

Existem fatores que devem ser considerados para a construção de modelos de classificação confiáveis. O primeiro fator está relacionado ao desbalanceamento das classes nas bases de treinamento e teste<sup>73</sup>. Ou seja, é preciso que se observe a importância de manter a mesma proporção entre as classes para os conjuntos de treinamento e de teste. Uma vez que, se o conjunto de treinamento apresentar uma quantidade muito maior de exemplos de uma classe com relação as demais, faz com que o aprendizado favoreça os exemplos da maior classe, atribuindo menor importância para a classe com menos exemplos. Logo um conjunto de teste com uma distribuição de classes balanceada favorece uma análise estatística mais confiável dos resultados obtidos. Para solucionar este problema algumas medidas precisam ser tomadas:

- Partição pela menor classe ou redução de classes: dados da classe com maior número de exemplos podem ser eliminados aleatoriamente para construção do conjunto de treinamento com igual número de classes;

- Acréscimo de dados com ruídos, ou seja, a técnica de redução de classes não pode ser aplicada quando o conjunto de dados final se tornar muito reduzido. Para solucionar o problema é feita a inclusão de uma taxa de ruído nos dados originais da menor classe, gerando assim, novos padrões. Também podem ser replicados exemplos com o objetivo de aumento do número total de exemplos;

- Utilização da técnica da validação cruzada (Cross-validation).

Essa técnica consiste em dividir o conjunto total de dados classificados em  $n$  bases menores, onde cada base resultante desta divisão conterá a mesma quantidade de dados de mesma classe. Por “ $n$ ” vezes haverá um rodízio no papel desempenhado por cada uma das bases, ou seja, em um dado momento uma das bases será a base de dados de treino e

em outro será a base de dados de teste. Os erros de cada rodada serão então somados, obtendo-se assim o erro médio<sup>73</sup>.

Durante o pré-processamento dos dados, algumas atividades podem contribuir significativamente para a melhoria da qualidade do modelo, são elas:

- Seleção de variáveis: deve ser realizada a análise das variáveis com o objetivo de excluir da criação do modelo aquelas que são redundantes (linearmente dependentes de outras variáveis) ou não contribuem efetivamente para a classificação dos dados;

- Eliminação de outliers: a presença de alguns dados com valores muito divergentes do demais (outliers) pode causar distorção no modelo. Portanto, caso sejam verificados outliers na base de treinamento ou teste, estes devem ser eliminados antes de iniciar a criação do modelo;

- Redução na quantidade das variáveis qualitativas. Sabe-se que as variáveis de entrada do modelo podem ser quantitativas ou qualitativas. A presença de variáveis qualitativas com uma grande quantidade de categorias pode tornar o modelo menos robusto. Neste caso, o número de categorias deve ser reduzido através do agrupamento de categorias<sup>73</sup>.

Para avaliar a qualidade dos modelos, normalmente se utiliza como unidade de medida a porcentagem de registros classificados incorretamente na base de treinamento e na base de teste, através dos seguintes métodos:

- Matriz de confusão: apresenta a quantidade de dados das bases de treinamento e teste que foram classificados correta e incorreta pelo modelo;

- Gráfico de Ganho (Lift Chart): apresenta a qualidade do modelo de forma discriminada, identificando os dados que foram classificados corretamente dentro de uma determinada porcentagem das bases de dados<sup>73</sup>.

## **2.7 “Random Forest”**

A maioria dos sistemas de aprendizagem empírica é feito a partir de um conjunto de casos pré-classificados, cada um descrito por um vetor de valores de atributos, e é construído a partir deles para atribuir mapeamento dos valores de classe. Os atributos utilizados para descrever os casos podem ser agrupados em atributos contínuos, cujos valores são numéricos, ou atributos com valores nominais. Por exemplo, a descrição de

uma pessoa pode incluir peso em quilograma, com um valor numérico, 73,5 Kg, e também a cor dos olhos, cujo valor é um nome, azul, castanhos, etc<sup>74</sup>.

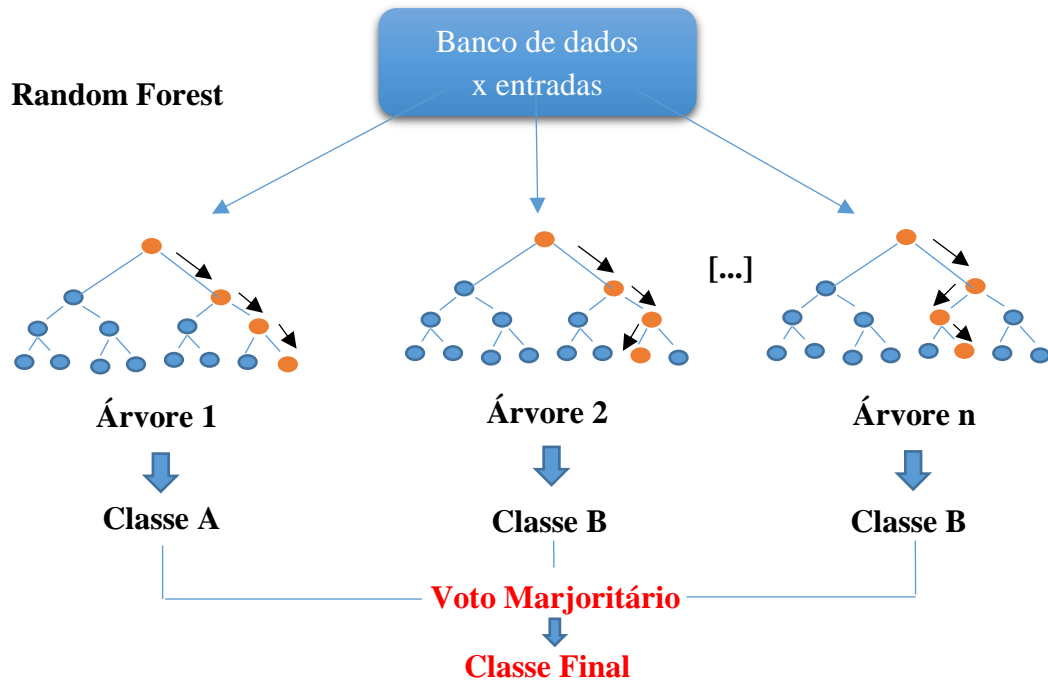
Significativas melhorias na precisão da classificação resultaram num crescimento do conjunto de arvores e permitem que se escolha, por meio de voto, a classe mais popular. Para aumentar estes conjuntos, muitas vezes são criados vetores aleatórios, que regulam o crescimento de cada árvore no conjunto. Um dos primeiros exemplos é o “bagging”, onde o crescimento de cada árvore de uma seleção aleatória (sem substituição) é feita a partir dos exemplos no conjunto de treinamento<sup>75</sup>.

O elemento comum para todos estes processos é que para uma árvore de ordem  $k$ , um vetor aleatório  $k$  é gerado, independente dos últimos vetores aleatórios  $1, \dots, k-1$ , mantem a mesma distribuição; e uma árvore é gerada usando o conjunto de treino e  $k$ , resultando em um classificador de  $h(x, k)$ , onde  $x$  é um vetor de entrada. Por exemplo, em “bagging” o vetor aleatório  $k$  é gerado como em contagens de  $x$  caixas resultantes de  $x$  dardos atirados aleatoriamente nas caixas, em que  $x$  é o número de exemplos no conjunto de treino. No Random Split selection o vetor consiste por uma série de números inteiros aleatórios independentes entre 1 e  $K$ . A natureza e dimensionalidade do vetor depende do seu uso na construção de árvore<sup>75</sup>.

Depois que um grande número de arvores é gerado, há uma votação para a classe mais popular. Cujos procedimentos são conhecidos como florestas aleatórias<sup>75</sup>.

Em suma, uma floresta aleatória é um classificador que consiste em um conjunto de classificadores estruturados em árvore  $\{h(x, k), k=1, \dots\}$ , onde os  $\{k\}$  são vetores aleatórios identicamente distribuídos independentes e cada árvore lança um voto unidade para a classe mais popular (predominante) na entrada  $x$  (Figura 7)<sup>75</sup>.

**Figura 7:** Representação de árvores de decisão



Legenda: Setas pretas representam as classificações dos dados de entrada em cada árvore

### 2.7.1. Caracterizando a precisão das florestas aleatórias

Dado um conjunto de classificadores de  $H_1(x)$ ,  $H_2(x)$ , ...,  $H_g(x)$ , e com um conjunto de treino desenhado de forma aleatória a partir da distribuição do vetor aleatório  $Y, X$ , podemos definir a função como margem

$$\text{Equação 1: } mg(X, Y) = av_k I(h_k(X) = Y) - \frac{\max}{j \neq Y} av_k I(h_k(X) = j).$$

Onde,  $I(\cdot)$  é o indicador da função. As medidas de margem a medida em que o número médio de votos em  $X, Y$  for para a classe da direita, excede a média de votos para qualquer outra classe. Quanto maior a margem, mais confiança na classificação. O erro é dado por generalização

$$\text{Equação 2: } PE^* = P_x(mg(X, Y) < 0)$$

Onde os subscritos  $X, Y$  indicam que a probabilidade é através do espaço  $X, Y$ . Em florestas aleatórias,  $H_k(X) = h(X, \Theta_k)$ . Para um grande número de árvores, a resultante será a partir da Lei Forte dos Grandes Números (Strong Law of Large Numbers) e a estrutura da árvore:

$$\text{Equação 3: } P_{X,Y} \left( P_{\Theta} (h(X, \Theta) = Y) - \frac{\max}{j \neq Y} (P_{\Theta} h(X, \Theta) = j) < 0 \right).$$



Um limite para o erro médio quadrado generalizado é derivado, que mostra que a diminuição do erro das árvores individuais na floresta depende da correlação entre resíduos e do erro médio quadrado das árvores individuais<sup>75</sup>.

Algumas florestas aleatórias relatadas na literatura possuem um considerável menor erro de generalização do que outros. Por exemplo, o “Random Split Selection”<sup>76</sup> faz melhor do que o “Bagging”. Mas nenhum desses trabalha tão bem como o “AdaBoost”<sup>77</sup>.

Para melhorar a precisão e a aleatoriedade utilizada é preciso minimizar a correlação entre esses parâmetros, mantendo a robustez das florestas aleatórias. As florestas aqui estudadas consistem em usar entradas ou combinações de entradas que são selecionadas aleatoriamente em cada nó para crescer cada árvore. Assim, as florestas resultantes garantem uma precisão comparável com “AdaBoost”. Esta classe de procedimentos tem algumas características desejáveis:

- Sua precisão é tão boa quanto “AdaBoost” e as vezes pode ser melhor
- É relativamente robusto para “outliers” e ruído
- Dá estimativas internas úteis de erro, robustez, correlação e importância variável
- É simples e facilmente paralelizado<sup>75</sup>.

Algoritmos de árvore de decisão começam com um conjunto de casos, ou exemplos, e criam uma estrutura de dados de árvore que pode ser utilizado para classificar novos casos. Cada caso é descrito por um conjunto de atributos (ou recursos) que pode ter valores numéricos ou simbólicos. Associado a cada caso é formado uma etiqueta que representa o nome de uma classe. Cada nó interno de uma árvore de decisão contém um teste (ou rótulos de classes), cujo resultado é utilizado para decidir o ramo de seguir a partir desse nó. Por exemplo, um teste pode classificar um atributo “x” em “ $x > 4$ ”, se o teste for verdadeiro, então o caso vai prosseguir para um ramo, e se não, então irá seguir para outro ramo. Após cada nó há rótulos de classificadores. No modo de classificação, quando um caso de teste (que não tem rótulo) atinge esses rótulos de classificadores, o C4.5 classifica-o usando a etiqueta aí armazenado. O C4.5<sup>78</sup>, é um algoritmo de árvore de decisão. O C4.5 utiliza uma abordagem de dividir e conquistar para o crescimento da árvore de decisão, que foi iniciada por Hunt e seus colegas de trabalhos<sup>79</sup>.

### 2.7.2 Predição de Dados

Modelos de classificação de dados são também modelos preditivos, pois desempenham interferências nos dados objetivando fornecer previsões ou tendências.

Uma técnica bastante utilizada para visualizar, avaliar, organizar e selecionar classificadores baseado em suas performances é através da curva ROC (Receiver Operating Characteristics). Para realizar estas análises, gráficos da curva ROC pode nos mostrar o limiar entre as taxas de acerto e alarmes falsos (taxas de erros) dos classificadores<sup>80</sup>.

Os classificadores preditivos geram como saída valores contínuos, ou seja, que gera a probabilidade de uma instancia pertencer a uma dada classe, para os quais diferentes limiares podem ser aplicados para gerar diferentes conjuntos de saída, neste de classificador pode-se aplicar um limiar para binarizá-lo<sup>80</sup>.

Se considerarmos um conjunto de amostras onde uma instancia, ou seja, um elemento que não se sabe a qual classe pertence e deseja-se classifica-lo, pode assumir valores no conjunto p, n, positivo e negativo respectivamente. Então, tendo um classificador e uma instancia podemos ter quatro situações.

- Se a instancia é positiva e é classificada como positiva, conta-se como Verdadeiro Positivo; se é classificada como negativo, conta-se como Falso negative;

- Se a instancia é negativa e é classificada como tal, conta-se como Verdadeiro negativo; se é classificada como positiva, conta-se como Falso Positivo.

Portanto, tendo um classificador e um conjunto de instancias podemos construir uma matriz de confusão de 2 por 2, no caso de 2 classes<sup>81</sup>.

		Valor Verdadeiro	
		p	n
Valor predito	p	Verdadeiro Positivo (VP)	Falso Positivo (NP)
	n	Falso Negativo (FN)	Verdadeiro Negativo (VN)
		P	N

O conjunto de equações abaixo demonstra as métricas que podem ser calculadas a partir da matriz de confusão<sup>82</sup>.

- **Acurácia:** é a proporção de predições corretas, sem considerar o que é positivo e o que é negativo, e sim o acerto total

$$ACC = \frac{(VP+VN)}{(P+N)}$$

Em que P é o total de positivos e N o total de negativos.

- **Sensibilidade:** é a proporção de verdadeiros positivos, ou seja, avalia a capacidade do modelo de classificar um dado como positivo, uma vez que ele é realmente positivo.

$$SENS = \frac{VP}{(VP+FN)}$$

- **Especificidade:** é a proporção de verdadeiros negativos, ou seja, avalia a capacidade do modelo predizer um dado como negativo, sendo ele de fato negativo.

$$ESPEC = \frac{VN}{(VP+FP)}$$

- **Verdadeiro Preditivo Positivo:** é a proporção de verdadeiros positivos em relação a todas as predições positivas, isto é, o dado ser positivo e o modelo ter classificado ele como positivo.

$$VPP = \frac{VP}{(VP+FP)}$$

- **Verdadeiro Preditivo Negativo:** é a proporção de verdadeiros negativos em relação a todas as predições negativas, ou seja, o dado ser negativo e o modelo tê-lo classificado como não evento

$$VPN = \frac{VN}{(VN+FN)}$$

Uma maneira de avaliar de modo global o modelo a partir dos resultados obtidos da matriz de confusão é através do Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC). O MCC é, em essência, um coeficiente de correlação entre as classificações binárias observadas e preditivas. Dele resulta um valor entre -1 e +1, onde um coeficiente de +1 representa uma previsão perfeita, o 0 nada mais que uma previsão aleatória e o -1 indica total desacordo entre previsão e observação<sup>83</sup>.

O coeficiente de correlação de Matthews pode ser calculado a partir da seguinte fórmula:

$$MCC = \frac{VP \times VN - FP \times FN}{\sqrt{(VP+FP)(VP+FN)(VN+FP)(VN+FN)}}$$

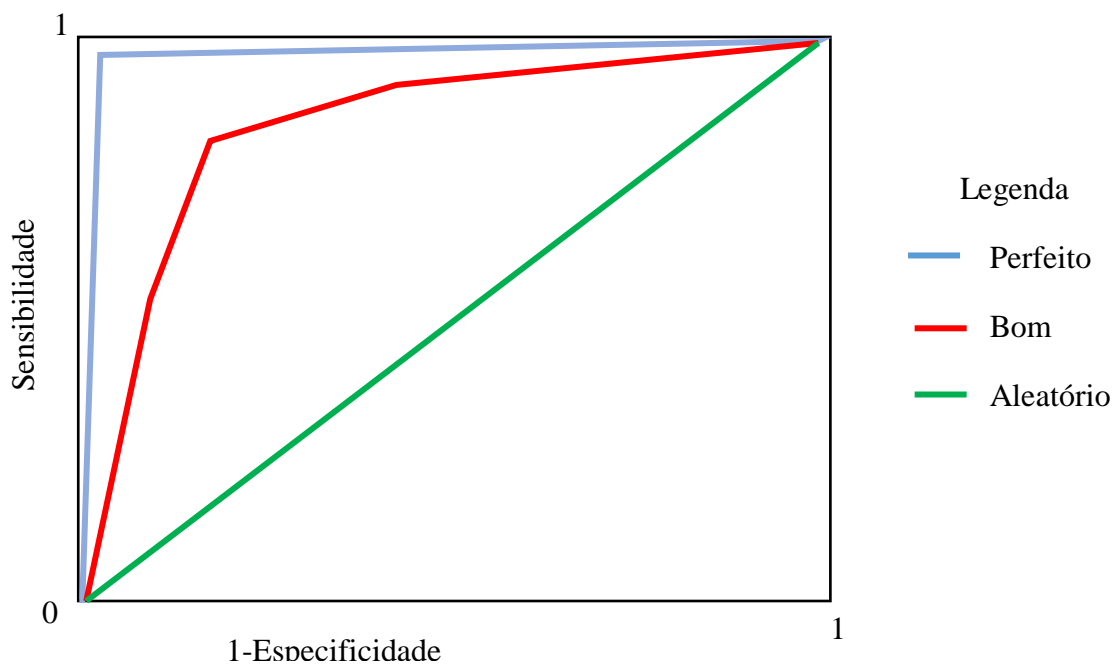
### 2.7.3 Área Abaixo da Curva ROC

Uma curva ROC demonstra de maneira bidimensional a performance de um modelo. Para comparar modelos classificadores é necessário reduzir a curva ROC a um valor escalar. Um método utilizado é através do cálculo da área abaixo da curva ROC (AUC). Como a AUC é uma porção do quadrado unitário, seus valores vão de 0 a 1. Em geral não há classificadores piores que os aleatórios no espaço ROC, portanto não existem classificadores com AUC menor que 0.5, uma vez que 0.5 é a área de um classificador aleatório<sup>80</sup>.

De modo geral a sensibilidade e a especificidade são atributos difíceis de serem conciliados, ou seja, fica complicado aumentar a sensibilidade e a especificidade de um modelo ao mesmo tempo. As curvas ROC vão representar a relação desses atributos<sup>80</sup>.

Na construção de uma curva ROC, é traçado um diagrama que representa a sensibilidade, verdadeiros positivos, em função da proporção de falsos positivos, 1-Especificidade<sup>80</sup> (Figura 8).

**Figura 8:** Curva ROC



O ponto (0,1) representa um modelo perfeito, sendo representado pela linha azul na figura 1. De modo geral, um modelo no espaço ROC, é melhor representado que outro

se ele está mais a noroeste, taxa de verdadeiros positivos maior e a taxa de falsos positivos menor. Modelos que estão representados no lado esquerdo do gráfico ROC, próximo ao eixo Y, são ditos conservadores, pois fazem classificações positivas somente com uma evidência forte e, portanto, cometem poucos erros falso positivos. Modelos no lado direito são ditos liberais, pois fazem classificações positivas com pouca evidência cometendo muitos erros falsos positivos. Desta maneira, busca-se modelos que se aproximem do lado esquerdo do gráfico, com alta taxa de sensibilidade e baixa taxa de falso positivo<sup>80</sup>.

## 2.8 Docagem (“Docking”) e Modelagem Molecular

A docagem molecular, acoplamento molecular, ancoragem molecular ou “docking”, como é rotineiramente conhecida, no campo da modelagem molecular, é um método que prediz a melhor orientação de uma molécula a uma segunda, quando acoplados entre si para formar um complexo<sup>84</sup>.

Na modelagem molecular são utilizadas representações estruturais próximas da realidade através de um conjunto de cálculos, fazendo uso da química teórica como instrumento matemático e a computação gráfica para manusear os modelos obtidos. Assim, torna mais compreensível a interpretação da relação entre a estrutura e atividade biológica<sup>85</sup>.

A química teórica é de suma importância, uma vez que, é responsável pela análise conformacional de sistemas complexos, um exemplo clássico é o estudo da interação entre o fármaco e a proteína<sup>86</sup>. Os métodos utilizados são divididos em duas grandes classes: os métodos quânticos e os métodos clássicos<sup>87</sup>.

Os métodos quânticos são capazes de obter a energia do sistema através da resolução da equação de Schrödinger. Já nos métodos clássicos as interações entre os componentes dos sistemas são realizadas através das Leis da Física Clássica. Por meio dessas equações é possível obter a trajetória do sistema no espaço de fase escolhido, e uma vez possuindo essas trajetórias, várias propriedades termodinâmicas podem ser calculadas utilizando as ferramentas da Mecânica Estatística<sup>87</sup>.

A energia envolvida na ligação entre o fármaco e o sítio ativo é gerada a partir da composição química dos grupos funcionais presentes na molécula bioativa e na região de interação do alvo (receptor) como também da conformação tridimensional assumida por estes grupos<sup>88</sup>.

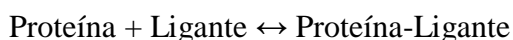
A cristalografia de raio X é uma técnica bastante utilizada que permite a identificação da estrutura tridimensional de proteínas e também identifica a posição tridimensional que cada átomo ocupa no polímero proteico. Com esta técnica, vários fármacos podem ser desenhados usando a técnica de ancoragem molecular<sup>89</sup>.

Nos estudos de modelagem molecular, a regulação dos processos biológico é feita por meio da combinação de fatores estruturais, onde se inclui a estrutura geométrica e eletrônica, e também dos fatores energéticos, dinâmicos e cinéticos. Os aspectos tridimensionais vão fornecer o comportamento da molécula no ambiente biológico<sup>90</sup>.

As técnicas de ancoragem molecular (“docking” molecular), possuem a capacidade de disponibilizar as estimativas de energias de ligação entre o ligante e a proteína antes que estes sejam sintetizados<sup>91</sup>. A partir do “docking” se obtém diferentes conformações espaciais do ligante, o que possibilita identificar qual conformação é a mais provável de interagir com o alvo. Para cada conformação obtida, há a obtenção também de suas respectivas energias livres de ligação, o ligante e o alvo, onde a menor energia será considerada a mais provável para justificar a conformação da interação<sup>92</sup>.

Essas interações que acontecem entre o fármaco (ligante) e o receptor (alvo proteico) ocorre por meio de forças intermoleculares do tipo dipolo-dipolo induzido e permanente. Onde nas forças dipolo-dipolo permanente a mais comum são as ligações de hidrogênio, enquanto que nas forças dipolo-dipolo induzido são as forças de Van Der Waals ou London<sup>93</sup>.

O cálculo da energia livre de ligação não covalente entre o ligante e a proteína é portanto, o maior objetivo do “docking”. Essa interação pode ser representada como:



Onde o complexo proteína-ligante possui as modificações estruturais que ocorre em ambos durante a interação. A energia livre de ligação vai ser obtida pela seguinte equação:

$$\Delta G_{\text{Ligação}} = G_{\text{Proteína-Ligante}} - G_{\text{Proteína}} - G_{\text{Ligante}}$$

A contribuição da energia livre é expressa como:

$$G = U - TS$$

U é a energia interna da molécula, T a temperatura absoluta do sistema (309K) e S é a entropia da molécula estudada<sup>94</sup>.

Há uma grande diversidade de funções que podem avaliar a energia livre de ligação do receptor-ligante que são utilizadas pelos pacotes computacionais de ancoragem<sup>91</sup>.

Este método de ancoragem molecular permite o desenvolvimento do experimento por meio de quatro maneiras:

- Ligante rígido e proteína rígida;
- Ligante rígido e proteína flexível;
- Ligante flexível e proteína rígida;
- Ligante flexível e proteína flexível;

E quanto maior a opções de flexibilidade, maior será as funções ou variáveis incluídas nos cálculos e mais custoso computacionalmente fica o experimento<sup>95</sup>.

## **2.9 Doenças Emergentes**

As bactérias são microrganismos unicelulares, procariotos, ou seja, não apresentam envoltório nuclear nem organelas membranosas. Estão presentes na natureza na forma isolada ou em colônias, podendo viver na presença ou ausência de oxigênio, aeróbias ou anaeróbias, ou ainda serem anaeróbias facultativas<sup>96</sup>.

Quando essas bactérias, a princípio de caráter comensal, passam a fazer parte de outro sítio que não o seu natural, podem causar graves patologias. O ser humano possui uma vasta flora bacteriana que é comensal. Por exemplo, o trato gastrointestinal de um adulto adquire no mínimo 17 famílias de bactérias produzindo de 400 a 500 diferentes espécies microbianas. Essas bactérias auxiliam e regulam uma série de processos de acolhimento de nutrição e de desenvolvimento de respostas imunes<sup>97</sup>.

Há algumas espécies consideradas de grande importância clínica, porém serão aqui estudadas duas dessas espécies:

### **2.9.1 *Staphylococcus aureus***

#### **2.9.1.1 Identificação e Caracterização**

A bactéria *Staphylococcus aureus* são cocos Gram e catalase positivos, com aproximadamente 0,5 a 1,5 µm de diâmetro, imóveis, não esporulados e geralmente não

encapsulados. Por sua divisão celular ocorrer em três planos perpendiculares, essa bactéria pode se apresentar em diversas formas, isoladas, em pares, cadeias curtas ou agrupados irregularmente<sup>98,99</sup>.

As cepas de *S. aureus* crescem em meios comuns, caldo ou ágar simples, em pH 7, à temperatura de 37°C, ideal. Em aproximadamente 18-24 horas de incubação, as colônias que cresce nas placas apresentam-se arredondadas, lisas e brilhantes. A coloração dessas colônias pode variar desde o acinzentado até o amarelo ouro, salientando que a pigmentação aumenta com o prolongamento do tempo de incubação, e essa coloração pode não se formar nos casos de crescimento anaeróbicas, ou na cultura em caldo<sup>98,99</sup>.

Há meios de identificação desta espécie, por exemplo o ágar sangue que quando cultivadas em placas com este meio ocorre a formação de halo de hemólise que se desenvolve em torno das colônias formadas<sup>98,99</sup>. Outro meio importante de identificação é o ágar manitol salgado, um meio seletivo para esta espécie, uma vez que o *S. aureus* consegue fermentar o manitol, produzindo ácido lático. Esta espécie também consegue se desenvolver na presença de 7,5% de NaCl, que estimula a produção de coagulase, enzima que caracteriza a espécie<sup>98,100</sup>.

### **2.9.1.2 Fontes de Infecção**

*S. aureus* possui a capacidade de resistir a dessecação e ao frio, podendo permanecer viável por longos períodos em partículas de poeira, o que lhe admite ter uma distribuição muito ampla. O ser humano é principal hospedeiro desta bactéria, além de fazer parte da flora normal de diversas partes do corpo, como fossas nasais, garganta, intestinos e pele. Sendo que as narinas possuem o maior índice de colonização, chegando a uma prevalência de aproximadamente 40% na população adulta, mas é ainda maior dentro do ambiente hospitalar<sup>101,102</sup>.

Sem sintomas, durante colonização nasal pelo *S. aureus* o indivíduo não desenvolve a infecção. A colonização assintomática é de grande relevância clínica, uma vez que, o indivíduo pode contaminar as próprias mãos e passar a ser veículo de contaminação. Dessa forma, em hospitais, o hospedeiro assintomático pode ser um paciente, um visitante, ou mesmo um profissional de saúde e disseminar a bactéria no âmbito hospitalar<sup>101,102</sup>.



Em pacientes da comunidade ou em pacientes hospitalizados, as infecções mais comuns são na pele e em tecidos moles. Onde podem ir desde regiões superficiais até os tecidos mais profundos, onde a espécie *S. aureus* é o principal agente infectante. Há aproximadamente 8 a 10 espécies de *Staphylococcus*, incluindo o *aureus*, colonizando a pele de indivíduos saudáveis<sup>103</sup>.

O gênero *Staphylococcus* é capaz de produzir toxinas e exotoxinas, sendo as toxinas estafilocócicas responsáveis por necrose epidérmica tóxica, síndrome da pele escaldada, e pela síndrome do choque tóxico, e as exotoxinas responsáveis por infecções alimentares, sendo estas produzidas durante o crescimento da bactéria e alimentos contaminados<sup>101, 102</sup>.

### **2.9.1.3 Mecanismo de Patogenicidade**

Invasão direta dos tecidos, bacteremia primária ou, exclusivamente, devidas as toxinas que ele produz, são as maneiras que são provocadas as doenças de *S. aureus*<sup>104</sup>. De acordo com a localização, um ou vários sítios, e outras características, estas infecções recebem diferentes nomes como por exemplo sico (bicho de pé), foliculite (infecção do folículo piloso), carbúnculo; antraz; furúnculos localizados na região cervical posterior, hordéolo (terçol), entre outras<sup>104</sup>.

Inicialmente, *S. aureus* adere a pele ou a mucosa para, em seguida, romper as barreiras do epitélio, comprometendo estruturas de ligações intercelulares (desmossomos e junções de aderência)<sup>105</sup>. Uma vez no epitélio, essa bactéria se utiliza de diversas estratégias a fim de garantir sua sobrevivência e proliferação no organismo do hospedeiro. Algumas dessas estratégias são a neutralização da fagocitose, inibição das respostas imunes humoral e celular e opsonização do complemento<sup>106</sup>.

A capacidade de colonização e patogenicidade do *S. aureus* são uma consequência dos seus fatores de virulência. Esses fatores de virulência podem ser classificados em três categorias:

1. Fatores relacionados a aderência as células do hospedeiro ou a matriz extracelular, como por exemplo a produção de moléculas de fibrinogênio, fibronectina, colágeno ou a enzima coagulase;

2. Fatores relacionados a evasão da defesa do hospedeiro, como diversas enterotoxinas estafilocócicas, toxina da síndrome do choque tóxico, proteína A, lipases e polissacarídeos capsulares;
3. Fatores relacionados com a invasão na célula do hospedeiro e a penetração nos tecidos ou adesão de superfícies de cateteres e próteses, os quais incluem as proteínas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  – hemolisinas<sup>107</sup>.

O *S. aureus* possui em sua parede celular polissacarídeos e proteínas antigênicas, e ainda outras moléculas, que são capazes de induzir uma resposta imune no hospedeiro, como exemplo dessas moléculas podemos citar o ácido tecóico, o glicanopeptídeo, a proteína A, além de capsula e adesinas<sup>108, 109</sup>.

Além da fácil multiplicação e disseminação nos tecidos, o alto potencial infeccioso de *S. aureus* se aplica também a produção de moléculas com grande poder patogênico, enzimas e toxinas (betalactamases, coagulases, hialuronidasas e catalases). Essa bactéria também produz DNAses, lipases, proteases e esterases<sup>110, 111</sup>.

Todas estas toxinas de *S. aureus* tem a capacidade de induzir uma resposta imune diferenciada para cada hospedeiro, que será responsável pelas manifestações clínicas características do processo infeccioso e que vai determinar o grau de severidade dos sintomas sistêmicos<sup>105</sup>.

#### **2.9.1.4 Antibioticoterapia versus Resistência**

O emprego da sulfanilamida, descoberta por Gerard Domagk, em 1932, marcou a implementação da antibioticoterapia no início da década de 1930, e ditava o fim das doenças infecciosas. Mas, começou a surgir as primeiras cepas de *S. aureus* resistentes a este quimioterápico já no fim desta década. A descoberta e entrada da penicilina em uso clínico funcionou muito bem até a década de 1960, quando começaram a surgir isolados resistentes a este antimicrobiano, pela produção da enzima betalactamase, que é capaz de hidrolisar o anel betalactâmico da penicilina, inativando-a<sup>110, 112</sup>.

A primeira penicilina semissintética posta em uso clínico, metilina, foi descoberta em 1960, e esta droga não era suscetível a ação da enzima betalactamase. Seguida a descoberta da metilina, surgiram as cefalosporinas. Mas, em 1970, houve o aparecimento de uma grande quantidade de cepas de *S. aureus* resistentes à metilina, identificadas pela sigla MRSA (*S. aureus* resistente à metilina – do inglês “Methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus*”), e também resistentes aos outros betalactâmicos (cefalosporinas, penicilinas etc). As cepas MRSA se disseminaram muito rápido no âmbito hospitalar, limitando abruptamente a antibioticoterapia de combate às estafilocóccias por *S. aureus* aos glicopeptídeos e teicoplanina<sup>106</sup>.

Os trabalhos de Cormick et al., contribuíram para que a vancomicina, um glicopeptídeo conhecido desde 1956, fosse colocado à disposição da medicina. A vancomicina é um dos poucos antibióticos eficiente no tratamento das infecções provocadas pelas cepas MRSA, apesar de apresentarem efeitos nefrotóxicos e ototóxicos. Em 1997 houve, no Japão, o surgimento das primeiras cepas de *S. aureus* com resistência a vancomicina, sendo estas cepas denominadas de VRSA (*S. aureus* resistente a vancomicina – do inglês Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*)<sup>107, 113</sup>.

O principal mecanismo de resistência do *S. aureus* aos antibióticos tem sido através de mutações em seus genes ou pela aquisição de genes de resistência de outras bactérias da mesma espécie ou não. É normal que aconteça alteração do sítio de ação do antibiótico quando a resistência é gerada por mutação no gene, já quando a resistência é por aquisição de genes de resistência geralmente envolve a inativação ou a destruição da droga, que é transmitida por plasmídeos ou transposons<sup>114,115</sup>.

A resistência a meticilina é descrita na literatura como sendo determinada por um gene cromossômico, *mecA*, da bactéria, que codifica mudanças no receptor betalactâmico, estimulando a produção de uma proteína ligadora de penicilina (PPB2a) que possui baixa afinidade pelo antibiótico, que resulta na resistência<sup>107</sup>.

Ainda não se sabe ao certo o mecanismo exato da resistência do *S. aureus* contra a vancomicina, mas acredita-se que esteja relacionado com o envolvimento do gene Van, que é o gene que determina a resistência em *Enterococcus*, que, possivelmente, é capaz de transmitir essa resistência através do plasmídeo para o *S. aureus*, uma vez que esse fenômeno foi observado em laboratório<sup>116</sup>.

Houve ainda o surgimento de uma cepa de *S. aureus* associada à comunidade (CA-MRSA – do inglês “Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*”), uma cepa resistente a meticilina/ oxacilina<sup>117</sup>.

Há diferenças entre as cepas CA-MRSA e as associadas ao ambiente hospitalar (HA-MRSA – do inglês “Healthcare-Acquired-MRSA”), mas a principal que é possível destacar são as manifestações clínicas, que em sua maioria está associada a infecções de pele e partes moles, além de infecções respiratórias e corrente sanguínea. Uma outra

característica é o perfil de sensibilidade e resistência, enquanto a cepa HA-MRSA é resistente a diversos antibióticos, as cepas CA-MRSA apresentam sensibilidade a antibióticos como clindamicina, gentamicina, ciprofloxacina, sulfametaxazol/trimetoprim e à vancomicina, sendo resistente apenas à oxacilina e outros betalactâmico<sup>118, 119</sup>. Na literatura, o que explica esse perfil diferenciado de resistência é distribuição e tamanho dos cassetes cromossomiais que contém o determinante de resistência à meticilina (SCCmec)<sup>118, 119</sup>.

### **2.9.1.5 Busca de Novos Alvos**

A procura por novos alvos antibacterianos representa uma árdua tarefa. Cada proteína essencial pode servir como um alvo para os agentes antimicrobianos, mas é preciso que vários outros critérios sejam obedecidos, incluindo seletividade, distribuição, facilidade de ensaio, concentração intracelular do alvo potencial, potencial mutacional (desenvolvimento de resistência), ação bactericida versus bacteriostática (eficiência in vivo) e também a probabilidade de ser capaz de modular a um alvo com uma droga de molécula pequena (“drugability”)<sup>120, 121</sup>.

Várias proteínas essenciais foram definidas em *S. aureus* pela interferência “antisense-RNA” e estudos de mutagenese<sup>122, 123</sup>. Estes estudos têm gerado listas de novos alvos putativos que abrangem todas as principais vias conhecidas, por exemplo, tradução, transcrição, divisão celular e metabolismo<sup>10</sup>.

Mas há também a procura de novos medicamentos contra alvos mais antigos, já estudados, com base em uma nova informação estrutural, representando uma estratégia promissora adicional<sup>10</sup>.

Segue a baixo a tabela 1 com alvos promissores para novos agentes antimicrobianos seguido das proteínas utilizadas neste estudo.

**Tabela 1:** Alvos promissores para agente antimicrobianos.

<b>Via/ Alvo</b>	<b>Função</b>
<b>Síntese de ácido graxo</b>	
FabI	Enoil-acil proteína transportadora redutase
FabF/H	$\beta$ -ketoacyl- (proteína transportadora de acilo) sintase III
<b>Replicação de DNA</b>	
GyrA	DNA-girase
ParE	Topoisomerase IV
<b>Modificação Proteica</b>	
Pdf	Peptídeo deformilase
Alongamento de proteína	
Síntese de RNAt	Biosíntese de proteína
<b>Síntese de Peptidoglicano</b>	
PBP2	Glicosiltransferases peptidoglicano
MurbB	UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil redutase
FmhB	Penta Glycine biossíntese interpeptide
FemAB	Penta Glycine biossíntese interpeptide
Ddl	D-alanina-D-alanina-ligase
<b>Regulação</b>	
YycG/YycF (VicRK)	Autólise
YhcSR	Desconhecido
Gcp	Glycoprotease, autólise
<b>Secreção de Proteína</b>	
SpsB	Peptidase de sinal
<b>Divisão Celular</b>	
FtsZ	GTPase
<b>Síntese de ácido teicóico</b>	
TarB, TarD, TarF, TarIJ, TarH	Formação de polímeros de ácido teicóico
<b>Resposta ao estresse</b>	
TrxA	Tiorredoxina
TrxB	Tiorredoxina reductase
CipP	Componente proteolítico do complex Cip
LigA	DNA-ligase

**Fonte:** Ohlsen, Lorenz, 2007 <sup>10</sup>.

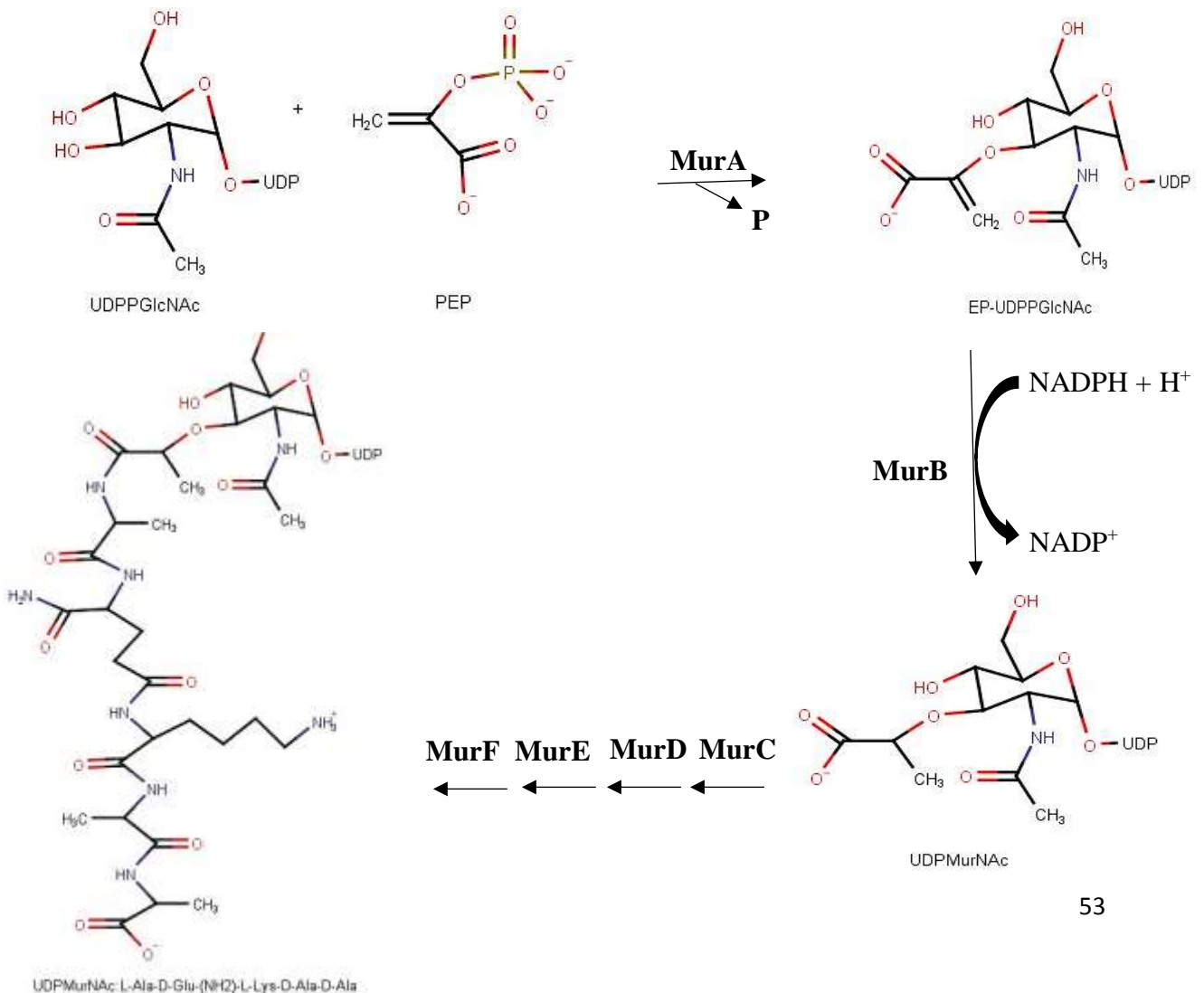
## Proteína UDP-N-acetylenolpyruvylglucosamine reductase

A proteína UDP-N-acetylenolpyruvylglucosamine reductase (MurB), depositada no Protein Data Bank (PDB) pelo ID 1HSK quando em complexo com Flavin-Adenine Dinucleotide, está envolvida na formação do polímero Peptidoglicano da parede celular da bactéria gram positiva *S. aureus* resistente a meticilina<sup>124</sup>.

Foi caracterizada por Benson et al. (2001)<sup>124</sup> para que seja um novo alvo para novos agentes antibacterianos específicos para Gram-positivos.

Se caracteriza por ser uma proteína transglicosilase monofuncional (Mtg) da parede celular bacteriana cuja atuação está em inibir a transglicosilação bacteriana, se caracterizando um local ativo para novas drogas contra *S. aureus*<sup>125</sup>.

**Figura 9:** Rota biossintética do pentapéptido de UDP-N-acetilmuramyl mostrando os dois primeiros passos catalisados pelas enzimas MurA e MurB. O açúcar UDPMurNAc produzido por MurB serve como ponto de ligação para a cadeia pentapeptide construído pelas enzimas relacionadas MurC, MurD, MurE, e MurF.



### **Proteína transglicosilase monofuncional**

Se caracteriza por ser uma proteína transglicosilase monofuncional (Mtg) da parede celular bacteriana cuja atuação está em inibir a transglicosilação bacteriana, se caracterizando um local ativo para novas drogas contra *S. aureus*<sup>125</sup>.

A proteína transglicosilase monofuncional em complexo com moenomycin foi depositada no PDB databank com ID 3HZS.

### **Proteína Peptídeo Deformilase**

É uma proteína peptídeo deformilase (PDF) tipo II, ou seja, uma metaloenzima altamente conservada em bactérias gram positivas, destacando aqui *S. aureus*, e não é utilizada na síntese de proteínas dos eucariotas. Tem por função catalisar a remoção de um grupo formilo do resíduo de metionina N-terminal de novos polipeptídeos sintetizados. A remoção do grupo N-formilo a partir de cadeias polipeptídicas nascentes é um processo essencial em bactérias<sup>126</sup>.

A proteína peptídeo deformilase em complexo com S)-N-(cyclopentylmethyl)-N-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl)-2-(3-(2-methoxyphenyl)ureido)-3,3-dimethylbutanamide foi depositada no PDB databank com ID 3U7K.

### **Proteína trifosfatase de guanosina autoativação**

É uma proteína do tipo FtsZ, uma trifosfatase de guanosina autoativação (GTPase), que polimeriza filamentos do anel Z do citoesqueleto que se localizam no sítio de divisão futuro no meio de células no início do ciclo da célula. Servem como determinantes da susceptibilidade  $\beta$ -lactâmica através do seu papel funcional no recrutamento de componentes a jusante do divisomo, incluindo as proteínas necessárias para a parede celular na síntese do peptidoglicano, como o PLP, alvo de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Desta maneira, perturbações nesta proteína irá prejudicar a construção da parede celular bacteriana<sup>127</sup>.

A proteína trifosfatase de guanosina autoativação (FtsZ) em complexo com 3-[(6-chloro[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methoxy]-2,6-difluorobenzamide foi depositada no PDB databank com ID 4DXD.

## **Proteína Tipo I que sinaliza peptidase**

Proteína tipo I bacteriana que sinaliza peptidases (SpsB), são proteínas de serina ancorado à membrana que processam os peptídeos de sinal de proteínas exportadas através dos sistemas de secreção Sec e Tat. Possuem importância crucial para a virulência bacteriana por isso sua atração como alvo de drogas<sup>128</sup>. Ting et al. (2016)<sup>128</sup> identificaram a estrutura de cristal dessa proteína da bactéria Gram positiva *S. aureus*.

O principal jogador no mecanismo catalítico nas proteases de serina é a tríade catalítica. A tríade está localizada no sítio ativo da enzima, onde ocorre a catálise, e é conservada em todas as superfamílias de enzimas serina protease. A tríade é uma estrutura coordenada consistindo de três aminoácidos : Sua 57, Ser 195 (daí o nome "de serina-protease") e Asp 102. Estes três aminoácidos chave desempenham um papel essencial na capacidade de clivagem das proteases<sup>129</sup>.

A proteína Tipo I que sinaliza peptidase (SpsB) em complexo com maltose foi depositada no PDB databank com ID 4WVG.

## **Proteína DNA girase B**

É uma DNA girase B (GyrB) de *S. aureus*. A enzima DNA girase é uma enzima que alivia a tensão enquanto a dupla cadeia de DNA está sendo desenrolada por uma helicase. É um dímero, possuindo a subunidade A que realiza nicking de DNA e a subunidade B que introduz supercolis negativos, e as duas subunidades são alvo de ação de drogas<sup>130</sup>.

A proteína DNA girase B em complexo com Amycolamicin (1R,4aS,5S,6S,8aR)-5-[[[(5S)-1-(3-O-acetyl-4-O-carbamoyl-6-deoxy-2-O-methyl-alpha-L-talopyranosyl)-4-hydroxy-2-oxo-5-(propan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-6-methyl-4-methylidene-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalen-1-yl]2,6-dideoxy-3-C-[(1S)-1-[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}ethyl]-beta-D-ribohexopyranoside) foi depositada no PDB databank com ID 4URM.



## 2.9.2 *Escherichia coli*

### 2.9.2.1 Características

A *Escherichia coli* é uma bactéria pertencente à família Enterobacteriaceae, gram-negativa, anaeróbia facultativa, está amplamente distribuída na natureza, tendo como principal habitat o trato intestinal de seres humanos e de animais de sangue quente, sendo que 10% das estirpes são tidas como patogênicas, podendo causar infecções intestinais e extra intestinais<sup>131</sup>.

A *E. coli* é encontrada na forma de um bacilo, possui múltiplos flagelos dispostos ao redor da célula. Apesar de ser procarioto, é capaz de produzir todos os componentes de que é feita, a partir de compostos básicos e fontes de energia suficientes. É uma bactéria lactase positiva, uma enzima fermentadora de açúcares que é responsável pela flatulência de cada pessoa, especialmente após o consumo de leite e seus derivados<sup>132</sup>.

Possuem fímbrias ou adesinas que permitem a sua fixação, impedindo o arrastamento pela urina ou diarreia. Muitas produzem exotoxinas. São susceptíveis aos ambientes secos, aos quais não resistem. Possuem lipopolissacarídeo (LPS), como todas as bactérias Gram-negativas. Esta molécula externa ativa o sistema imunitário de forma desproporcionada e a vasodilatação excessiva provocada pelas citocinas produzidas pode levar ao choque séptico e morte em casos de septicemia<sup>133</sup>.

### 2.9.2.2 Classificação

Existem seis categorias patogênicas de *E. coli* que causam infecção intestinal nos homens e animais, as chamadas *E. coli* diarreiogênicas<sup>134</sup> e são diferenciadas pela presença de fatores de virulência, como por exemplo adesinas fimbriais e afimbriais, toxinas e invasinas, e são classificadas em:

- *E. coli* enteropatogênica (EPEC - Enteropathogenic *E. coli*);
- *E. coli* enterotoxigênica (ETEC – Enterotoxigenic *E. coli*);
- *E. coli* enteroinvasora (EIEC – Enteroinvasive *E. coli*);
- *E. coli* enterohemorrágica (EHEC – Enterohemorrhagic *E. coli*) ou *E. coli* produtora da toxina de Shiga (STEC – Shiga-Toxin producing *E. coli*);

- *E. coli* enteroagregativa (EAEC – Enteroaggregative *E. coli*);
- *E. coli* aderente difusa (DAEC – Diffusely adhering *E. coli*)<sup>135</sup>.

A EPEC foi a primeira classe de *E. coli* a ser descoberta, em 1940, e até hoje é considerada a mais versátil entre as categorias diarreio gênicas e uma das principais causas de diarreia em crianças menores de 5 anos de idade<sup>136</sup>.

A respeito das *E. coli* patonigenicas causadoras de infecções extra intestinais são denominadas com relação ao sitio de isolamento e não com relação aos marcadores de virulência que possuem, como as diarreio gênicas. Assim, são classificadas em:

- *E. coli* uropatogênica (UPEC), isoladas de infecção urinaria
- *E. coli* associadas a Meningite Neonatal (MNEC), isoladas de meningites<sup>137</sup>.

Os autores Russo & Johnson (2000)<sup>138</sup>, propuseram a denominação de ExPEC (“Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli” – *E. coli* patogênica extraintestinal), para englobar todas as amostras de *E. coli* isoladas de infecções extra intestinais, independentemente do hospedeiro e do sítio de isolamento. Entre as infecções extra intestinais causadas por ExPEC, destacam-se, as infecções do trato urinário, as meningites, as infecções intra-abdominais, as infecções em feridas e as infecções da corrente sanguínea. É importante frisar que as ExPEC são o principal agente etiológico das bacteremias causadas por bacilos Gram negativos, tanto em infecções de origem comunitária quanto as de caráter nosocomial (infecções associadas aos serviços de saúde)<sup>139</sup>.

Apesar de sua grande importância clínica, somente na última década intensificou-se os estudos para os marcadores genéticos de virulência, objetivando caracterizar os mecanismos de virulência. Em 2007 havia uma lista de aproximadamente 40 fatores de virulência relacionados a à colonização do hospedeiro (adesinas/invasinas), à sobrevivência no ambiente extra intestinal (sistemas de captação de ferro), ao escape das defesas do hospedeiro (fatores que dificultam a fagocitose, ou que promovem resistência ao complemento presente no soro)<sup>140</sup>.



# Objetivos

### 3. Objetivo

#### 3.1. Objetivo Geral

- Contribuir com o estudo farmacognóstico do gênero *Solanum* através do estudo fitoquímico da espécie *Solanum capsicoides* All., bem como, realizar um estudo de triagem virtual com vistas a obtenção de moléculas promissoras com atividade biológica para *Staphylococcus aureus* multirresistente e *Escherichia coli*, a partir de banco de dados de metabólitos secundários isolados do gênero *Solanum*.

#### 3.2. Objetivos Específicos

- Extrair, isolar e purificar metabólitos secundários da espécie vegetal *Solanum capsicoides* All., utilizando alguns métodos cromatográficos como a cromatografia em coluna (CC);
- Identificar os metabólitos isolados de *Solanum capsicoides* All., por métodos usuais: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono treze, e Infravermelho;
- Elaborar banco de dados com os metabólitos secundários isolados no gênero *Solanum*, construindo assim um perfil químico;
- Construir um modelo de predição de moléculas potencialmente ativas contra as bactérias patogênicas *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA) e *Escherichia coli*, utilizando o banco criado do gênero *Solanum*;
- Realizar estudos de modelagem molecular utilizando proteínas alvo da bactéria *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA) e como ligantes as moléculas do banco de dados que foi criado do gênero *Solanum*;
- Realizar estudo *in vitro* microbiológico para testar moléculas que obtiveram pontencial atividade no estudo *in silico* para as cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

The background of the page is filled with a repeating pattern of various chemical structures, including nucleotides, amino acids, and other biomolecules, rendered in a light gray color. These structures are scattered across the page, creating a scientific and molecular theme.

# Materiais e Métodos

## **4. Metodologia Empregada**

### **Fitoquímica**

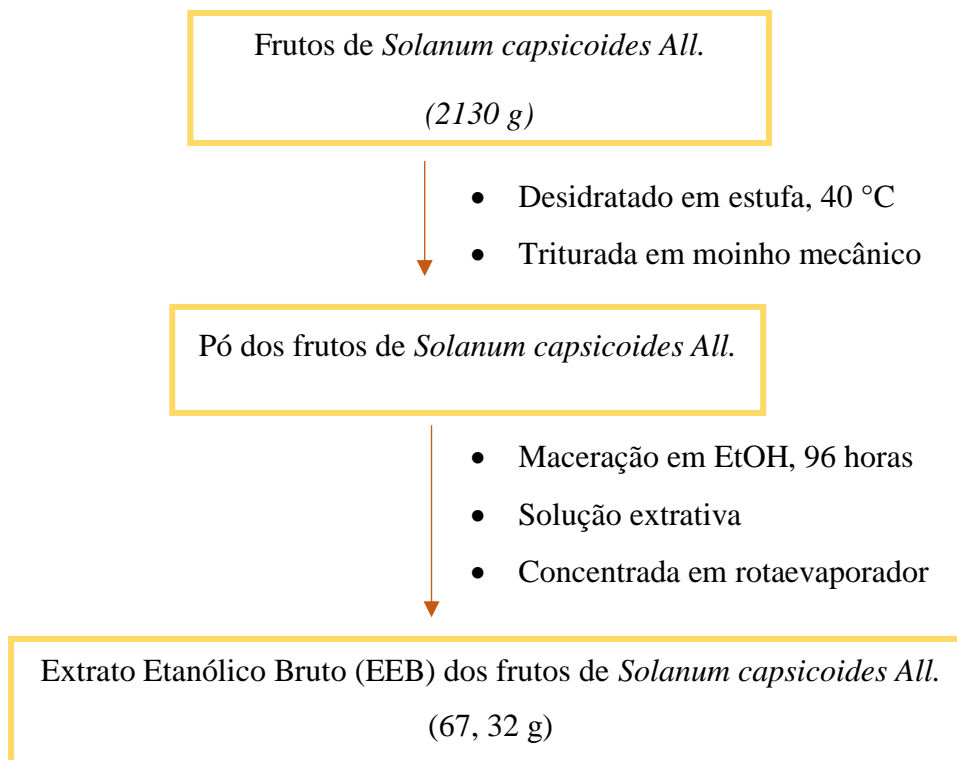
#### **4.1. Material Botânico**

Os frutos de *Solanum capsicoides* All. (Solanaceae) foram coletados no Campus I da Universidade Estadual da Paraíba, situado no município de Campina Grande – PB, em dezembro de 2015 (Latitude: -7.21046445, Longitude: -35.91523871). A identificação botânica foi realizada pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria de Fátima Agra do CBiotec/UFPB. Exsicatas do material encontram-se depositadas no Hérbario Prof. Lauro Pires Xavier (CCEN/UFPB) sob código 7462.

#### **4.2. Processamento do material botânico**

Os frutos de *Solanum capsicoides* All. foram cortados em pedaços e desidratados em estufa com ar circulante, à temperatura média de 40°C durante 96 horas, sendo em seguida trituradas em moinho mecânico, obtendo 688 gramas de pó. O material resultante foi macerado em etanol (EtOH) a 95% por 72 horas para a extração dos constituintes químicos, processo repetido cinco vezes. A solução extrativa foi concentrada em rotaevaporador a 40°C, fornecendo 67,32g de extrato etanólico bruto (EEB), o esquema 1 representa este processo.

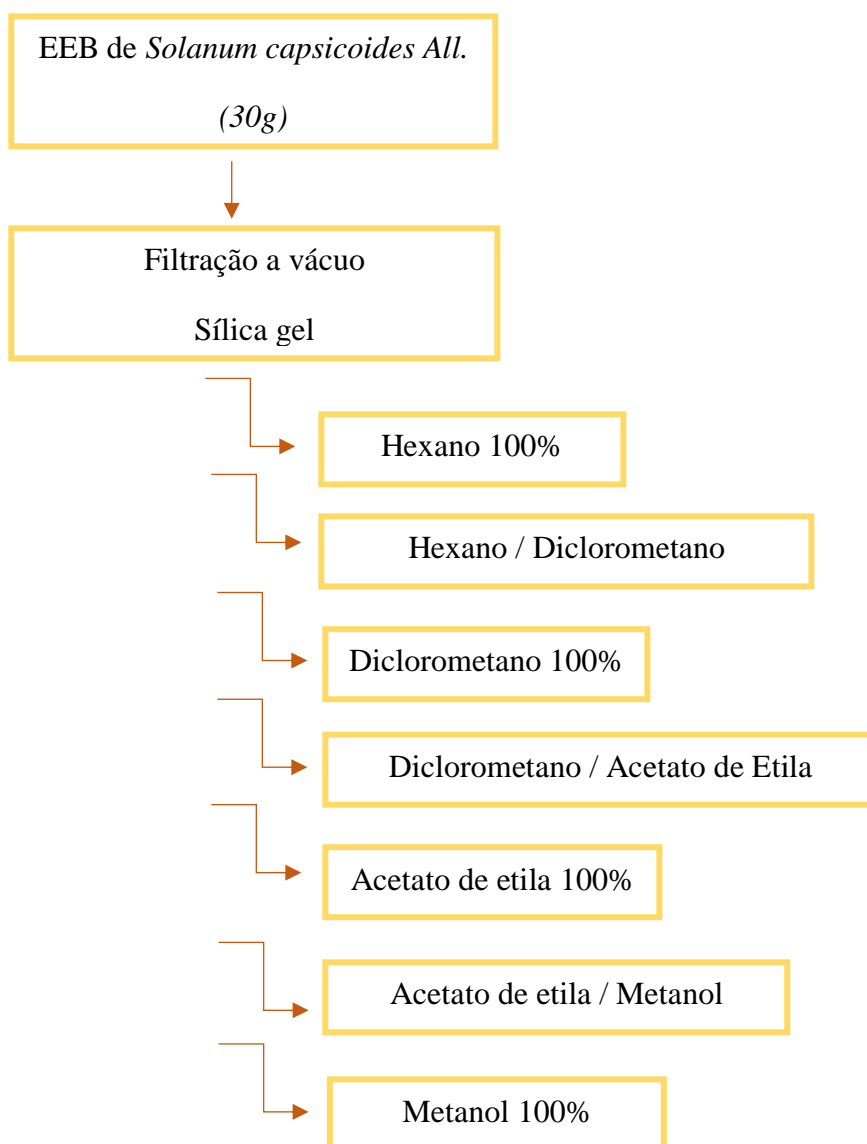
**Esquema 1:** Obtenção do extrato etanólico bruto dos frutos de *Solanum capsicoides All.*



#### 4.3. Filtração a vácuo do EEB (Frutos)

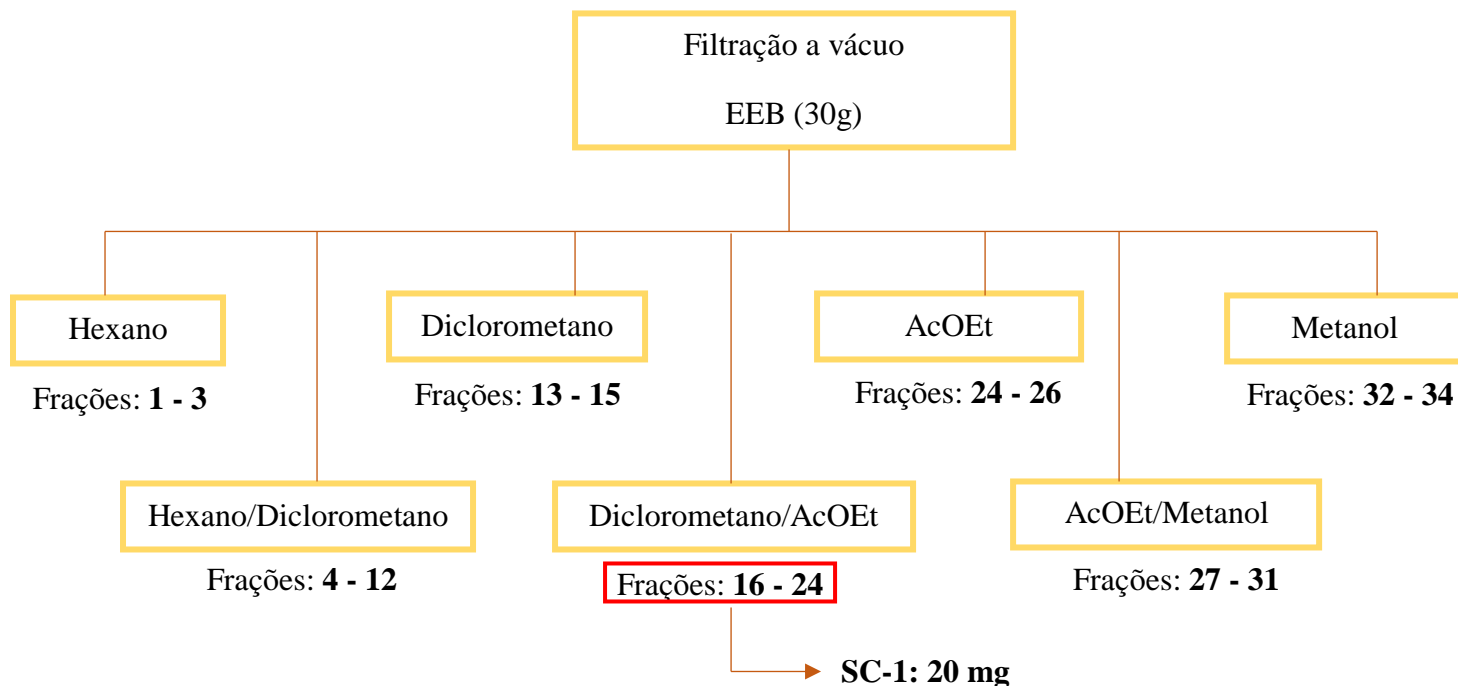
Trinta gramas do EEB dos frutos de *Solanum capsicoides All.* foram adsorvidos em sílica gel (0,040 – 0,063mm), obtendo-se uma “farofa” a qual foi adicionada em um funil de placa porosa procedendo-se a filtração com as seguintes fases móveis: Hexano (Hex), Diclorometano (Dcl.), Acetato de etila (AcOEt) e Metanol (MeOH), sozinhos ou em misturas binárias em grau crescente de polaridade (Esquema 2). As frações obtidas foram submetidas a processos cromatográficos conforme o esquema 3, resultando no isolamento da substância codificada como SC-1.

**Esquema 2:** Processo de filtração a vácuo do EEB dos frutos de *Solanum capsicoides* All.





**Esquema 3:** Frações obtidas da filtração a vácuo do EEB dos frutos de *Solanum capsicoides* All.



#### 4.4 Reação de Acetilação

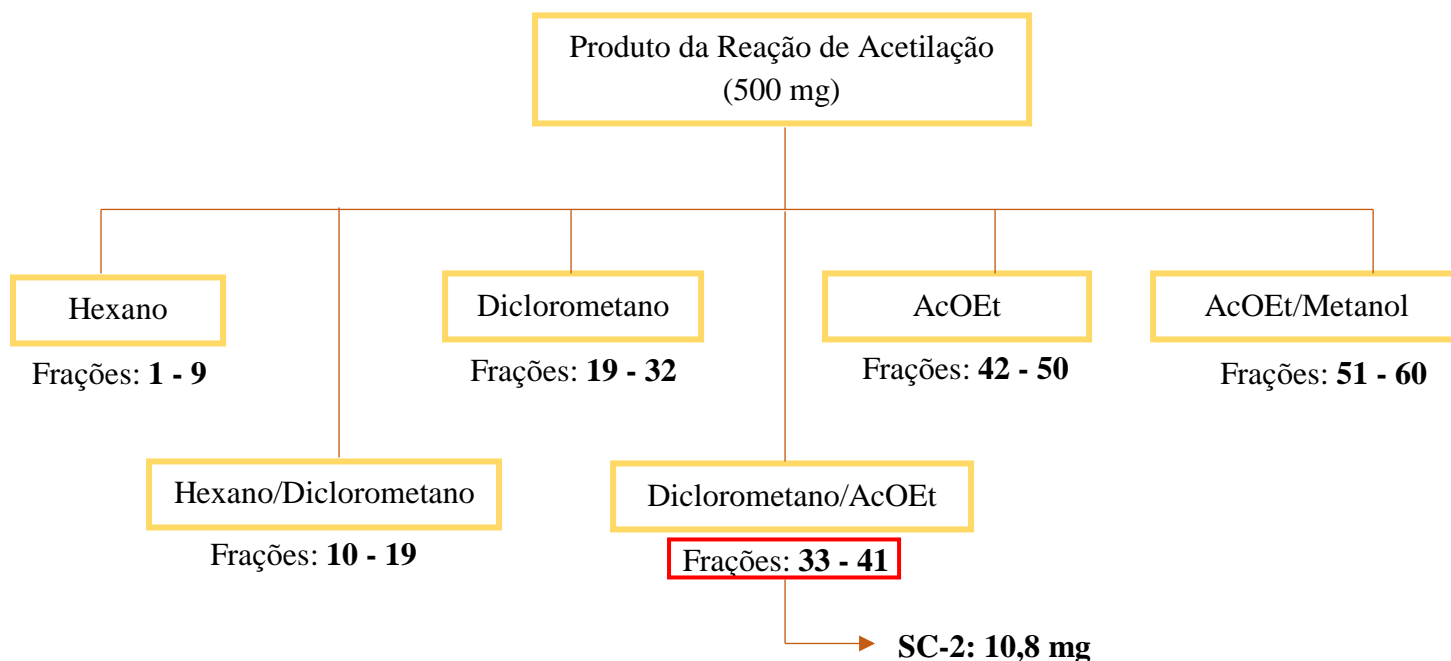
As frações 32 - 34 (esquema 3) foram reunidas de acordo com a similaridade de Rfs (visualizados em CCD sob luz UV), fornecendo 27g de fração metanólica, três gramas dessa fração foram adicionadas em um balão de 50 mL e dissolvidos em 4 mL de piridina. À mistura foram adicionados 5,5 mL de anidrido acético, a solução foi mantida sob agitação magnética por 24h.

Ao final da reação, adicionou-se 10 mL de água destilada e extraiu-se a fase orgânica com diclorometano. A fração diclorometano foi em seguida acidificada com ácido clorídrico a 10% para neutralizar o excesso de piridina. Em seguida, adicionou-se novamente água destilada e o material acetilado foi extraído com diclorometano e posteriormente seco com sulfato de sódio anidro e concentrado em rotaevaporador, obtendo-se 500 mg de um líquido viscoso.

Esses 500 mg de rendimento foram submetidos a uma cromatografia em coluna, utilizando a sílica gel como fase estacionária. A eluição foi realizada com os solventes hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias. Através

deste processo isolou-se a substância codificada como *SC-2*, como pode ser visualizado no esquema 4.

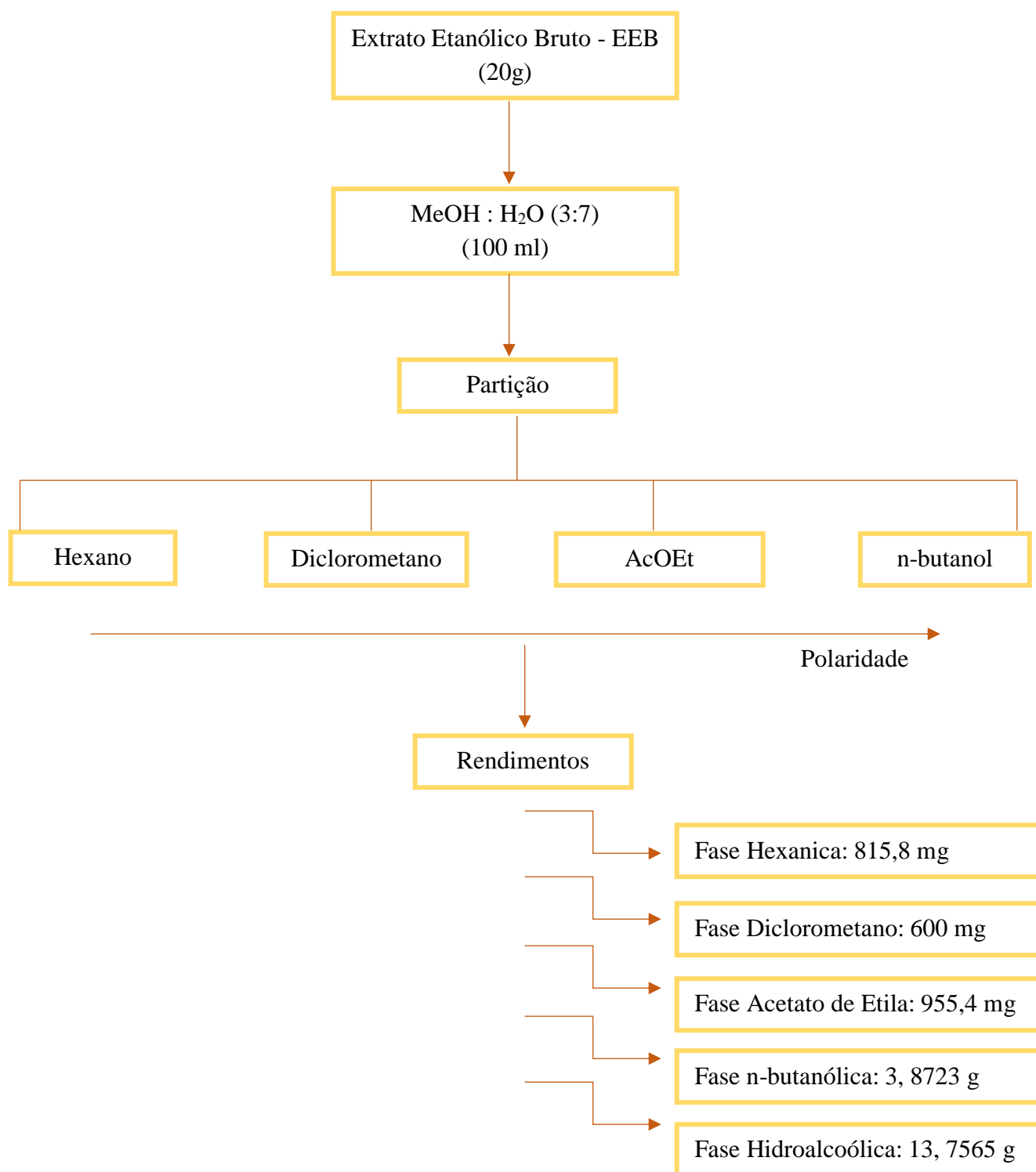
**Esquema 4:** Frações obtidas da cromatografia em coluna do produto da reação de acetilação e obtenção da substância *SC-2*.



#### 4.5 Particionamento do Extrato Bruto

Uma alíquota de vinte gramas do extrato bruto foi dissolvida em uma solução MeOH:H<sub>2</sub>O (3:7) e homogeneizado sob agitação mecânica por 2 horas. A solução obtida foi particionada em ampola de separação separadamente e consecutivamente com hexano, diclorometano, acetato de etila e n-butanol, para obtenção de suas respectivas fases e a fase hidroalcoólica (esquema 5).

**Esquema 5:** Partição do EEB dos frutos de *Solanum capsicoides* All.



#### 4.6 Isolamento e purificação dos constituintes químicos

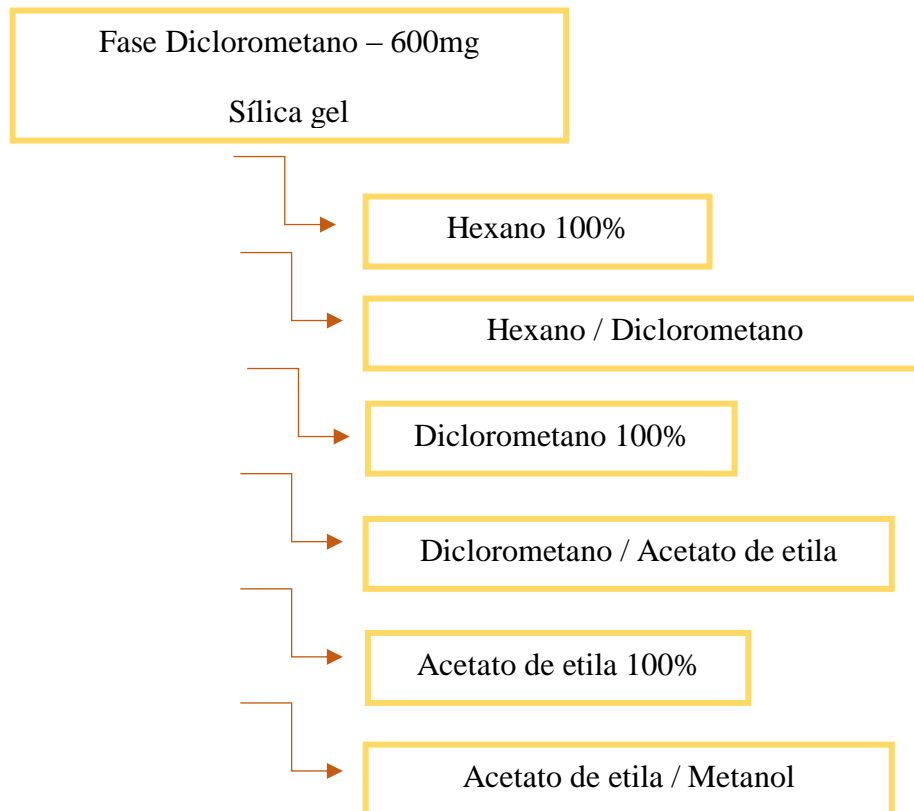
A fase diclorometano foi cromatografada em coluna de vidro, de comprimentos e diâmetros variando de acordo com a quantidade de amostra, utilizando-se como fase estacionária sílica gel. A eluição foi realizada com os solventes: Hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias de acordo com o esquema 6. Através desse procedimento, foi possível isolar a substância SC-3 e obter novamente a substância SC-01, esquema 7.

A CCDA (Cromatografia de Camada Delgada Analítica) foi empregada para análise das frações obtidas por cromatografia em coluna. Para isto foram utilizadas placas comerciais (Merck).

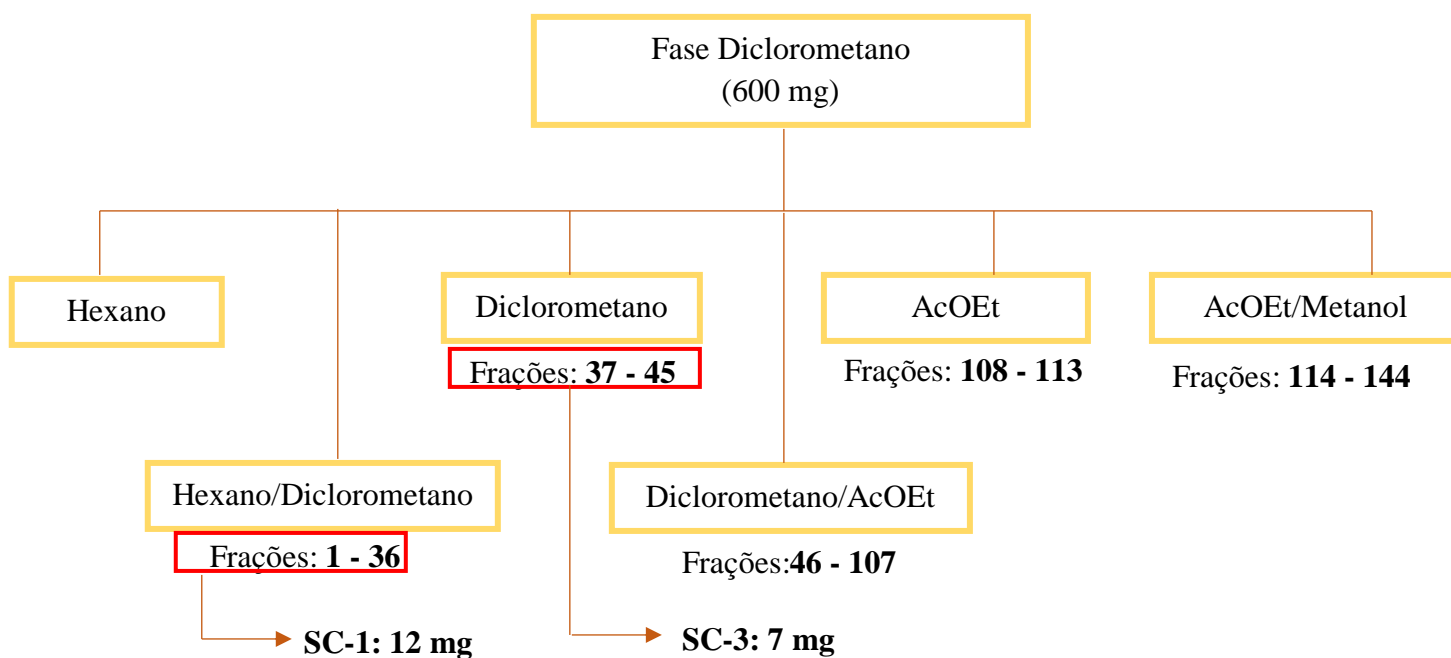
A revelação das substâncias na CCDA foi executada pela exposição das cromatoplasas à lâmpada de radiação ultravioleta (UV)  $\lambda$  380nm.

As frações semelhantes foram reunidas a partir das visualizações de seus perfis cromatográficos na CCDA, de acordo com os fatores de retenção ( $R_f$ ), além da observação dos espectros dos referidos compostos.

**Esquema 6:** Procedimento da cromatografia em coluna da fase diclorometano.



**Esquema 7:** Frações obtidas da cromatografia em coluna da fase diclorometano de *Solanum capsicoides* All. e isolamento de SC-3 e SC-1.



## 4.7 Caracterização estrutural dos constituintes químicos isolados

Os espectros na região do IV (4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ ), que dão informações sobre os prováveis grupos funcionais presentes na molécula, foram obtidos em espectrofotômetro do IpeFarM/UFPB, utilizando 1,0 mg de amostra em pastilha de brometo de potássio (KBr), com frequência medida em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro VARIAN-NMR-SYSTEM (operando a 500 MHz na frequência do hidrogênio e a 125 MHz na do carbono). As amostras para análise foram preparadas dissolvendo-se pequena quantidade das mesmas em solventes deuterados. Os espectros de RMN também foram otimizados para as técnicas bidimensionais conforme a necessidade: HMQC, HMBC, COSY, NOESY, entre outras.

## Química Computacional

### 4.8 Banco de dados

A partir do ChEMBL database, foram selecionados dois conjuntos de estruturas químicas para a construção de dois modelos preditivos. O primeiro conjunto continha 1032 estruturas químicas diversas, que haviam sido estudadas (*in vitro*) para inibir cepas de *Staphylococcus aureus*. Os compostos foram classificados a partir da  $\text{pIC}_{50}$  ( $-\log \text{IC}_{50}$  (mol/l)), tornando possível dividi-los em 470 ativos ( $\text{pIC}_{50} \geq 5$ ) e 562 inativos ( $\text{pIC}_{50} < 5$ ). Ressaltando que a  $\text{IC}_{50}$  representa a concentração necessária para uma inibição de 50% de cepas de *S. aureus*.

O segundo conjunto de estruturas químicas era composto por 1325 moléculas com estudo definido para inibir cepas de *Escherichia coli*. Os compostos foram classificados também a partir da  $\text{pIC}_{50}$ , o que tornou possível dividi-los em 777 ativos ( $\text{pIC}_{50} \geq 4,6$ ) e 548 inativos ( $\text{pIC}_{50} < 4,6$ ).

Um outro banco de dados de moléculas isoladas do gênero *Solanum* foi construído a partir de uma revisão bibliográfica por meio de busca eletrônica na base de pesquisa Web of Science, abrangendo um total de 550 artigos publicados entre os anos de 2016 – 1991. Neste banco foram catalogadas 421 estruturas de diferentes classes de metabolitos secundários (em especial esteroides e alcaloides esteroidais) de diversas espécies do gênero *Solanum*.

Para todas as estruturas foram utilizados códigos SMILES como dados de entrada para o Marvin 14.9.1.0, 2014, ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>). Usou-se ainda o software Standardizer [JChem 14.9.1.0, 2014; ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>)] o qual converte as diversas estruturas químicas em representações canônicas personalizadas. Esta padronização é de suma importância para criar bibliotecas de compostos consistentes, além de obter as estruturas em formas canônicas, adicionar hidrogênios, aromatizar, gerar o 3D e salvar os compostos em formato SDF.

#### 4.9 Descritores Dragon

Foi utilizado descritores moleculares para prever propriedades biológicas e físico-químicas das moléculas dos dois bancos de dados. O cálculo dos descritores é gerado quando as moléculas são transformadas em uma representação molecular que permite o tratamento matemático.

O software Dragon 7.0 <sup>141</sup> tem a capacidade de calcular 5.270 descritores moleculares, abrangendo várias abordagens teóricas. Estes descritores estão distribuídos em 30 blocos lógicos.

#### 4.10 Modelo de Predição

O software Knime 3.1.0 (Knime 3.1.0 the Konstanz Information Miner Copyright, 2003-2014, [www.knime.org](http://www.knime.org)) foi utilizado para realizar as análises e gerar o modelo in silico. Os bancos de moléculas com os descritores calculados foram importados do software Dragon, e para cada um, os dados foram divididos utilizando uma ferramenta “Partitioning” com a opção de “Amostra estratificada”, separando em Treino e Teste, representando 80% e 20% de todos os compostos, respectivamente, onde foram selecionados aleatoriamente, mas mantendo a mesma proporção de substâncias ativas e inativas, em ambos os bancos de dados. Mas para o modelo de *Escherichia coli*, o banco foi particionado em 70% treino e 30% teste, devido a maior quantidade de moléculas do banco de *Escherichia coli* foi possível colocar mais moléculas para o conjunto de treino.

Para a validação interna fez-se uso da validação cruzada, onde foram separados 10 grupos estratificados, selecionados aleatoriamente, mas distribuídos de acordo com a variável da atividade em todos os grupos de validação. Com os descritores selecionados,

o modelo foi gerado usando o conjunto de treinamento utilizando o “Random Forest” (RF) que é um algoritmo para construção de árvores de decisão<sup>72</sup>, empregado no WEKA<sup>142</sup>. Os parâmetros selecionados para RF foram de 100 o número total de árvores para construir e de 1 semente (seed) na geração de números aleatórios para o modelo de *Staphylococcus aureus*, e de 50 o número total de árvores e 2 sementes (seeds) para o modelo de *Escherichia coli*.

As performances dos testes internos e externos dos modelos foram analisadas quanto a sensibilidade (taxa de verdadeiros positivos, ou seja, a taxa ativa), especificidade (verdadeira taxa de negativos, ou seja, a taxa de inativos) e precisão (previsibilidade geral). Além disso, a sensibilidade e especificidade da curva “Receiver Operating Characteristic” (ROC), foi utilizada para descrever o verdadeiro desempenho do modelo, com mais clareza do que precisão.

#### 4.11 Docking

As proteínas alvo de *S. aureus* 3U7K<sup>126</sup>, 1HSK<sup>124</sup>, 4WVG<sup>128</sup>, 4URM<sup>143</sup>, 3HZS<sup>125</sup>, 4DXD<sup>127</sup>, com seus respectivos ligantes inibidores foram baixados do Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>), detalhes de cada enzima podem ser visualizado na Tabela 2. As moléculas coletadas do banco de dados de estruturas isoladas de diversas espécies do gênero *Solanum* foram submetidos a acoplagem molécula usando o Molegro Virtual Docker v. 6.0.1 (MVD). Todos as moléculas de água foram excluídas das estruturas de cada enzima. As enzimas e os compostos foram preparados utilizando parâmetros predefinidos no mesmo software. Para procedimento de acoplamento (ligante – enzima) foi utilizada uma grade de 15 Å de raio e 0,30 de resolução que cobre o local do sitio de ligação, definido através de um ligante conhecido para cada enzima. Foi gerado o modelo para realizar o encaixe com características esperadas entre o ligante e a enzima, utilizando o algoritmo Moldock score (GRID) com a função de pontuação e o algoritmo de busca foi o Moldock<sup>144</sup>.



**Tabela 2:** Proteínas alvo para *Staphylococcus aureus*.

Enzima	Nome	Classificação	Ligantes Inibidores
7U7K	Peptide Deformylase	Protein Modification	(S)-N-(cyclopentylmethyl)-N-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl)-2-(3-(2-methoxyphenyl)ureido)-3,3-dimethylbutanamide
1HSK	UDP-N-acetylenolpyruvate glucosamine reductase	MURB (Peptidoglycan Synthesis)	Flavin-Adenine Dinucleotide
4WVG		Hidrolase (SpsB)	Maltose
4URM	DNA Gyrase B	ParE (DNA Replication)	1R,4aS,5S,6S,8aR)-5-[[[(5S)-1-(3-O-acetyl-4-O-carbamoyl-6-deoxy-2-O-methyl-alpha-L-talopyranosyl)-4-hydroxy-2-oxo-5-(propan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-6-methyl-4-methylidene-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalen-1-yl 2,6-dideoxy-3-C-[[[(1S)-1-[[[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino]ethyl]-beta-D-ribohexopyranoside Amycolamicin (Synonym)
3HZS	Monofunctional Glycosyltransferase (Mtga)	PBP2 (Peptidoglycan Synthesis)	MOENOMYCIN MOENOMYCIN (Synonym)
4DXD	FtsZ	Cell Cycle / Inhibitor	3-[(6-chloro[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methoxy]-2,6-difluorobenzamide PC190723 (Synonym)

## Screening Microbiológico

### 4.12 Microorganismos utilizados e preparação do inóculo

Para a realização do estudo foram utilizadas duas cepas de *S. aureus*, uma cepa de referência ATCC 25923 e outra multirresistente (MRSA) SAM -01, 1 cepa de referência de *E. coli* ATCC 25922 e 1 cepa também de referência de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, adquiridas na coleção de bactérias do Laboratório de Microbiologia da UEPB. Para a preparação do inóculo foram selecionadas colônias isoladas de cultura jovem (24h) e com auxílio de uma alça microbiológica transferiu-se para um tubo contendo 5 mL de NaCl a 0,85%, homogeneizando-se o tubo posteriormente. A turvação do inóculo foi comparada visualmente ao tubo 0,5 da escala de McFarand ( $1,5 \times 10^8$  UFC/mL).

### 4.13 Aquisição dos produtos testes

O carpesterol foi isolado dos frutos de *Solanum capsicoides* All., da fração diclorometano/acetato (70:30) da filtração a vácuo do extrato de *S. capsicoides*. Dentre as moléculas potencialmente ativas obtidas nos estudos de modelo preditivo e docking molecular para *S. aureus* e *E. coli*, a Rutina foi escolhida para o estudo *in vitro* devido a sua disponibilidade no laboratório de Fitoquímica. A rutina é um produto sintético adquirida na forma de Rutina Tri-hidratada da Merck, lote 3043530.

### 4.14 Determinação do perfil de sensibilidade das cepas de *Staphylococcus aureus* frente a antibióticos convencionais

Foram realizados antibiogramas por disco difusão em meio sólido de acordo com as recomendações do CLSI, 2010<sup>145</sup>. *Swabs* estéreis foram mergulhados na suspensão e utilizados para o semeio das bactérias no meio de cultura Ágar Mueller-Hinton, permitindo um crescimento uniforme e confluyente. Em seguida, foram adicionados discos de antibióticos sobre a superfície do Ágar, observando que haja espaço entre os discos para a formação de possíveis halos de inibição do crescimento bacteriano. A tabela 3

apresenta os discos de antibióticos utilizados, sendo todos da marca Laborclin, e suas respectivas concentrações.

Após o semeio e distribuição dos discos, as placas foram incubadas por 24h a 37°C<sup>145, 146</sup>.

**Tabela 3:** Discos de antibióticos utilizados no antibiograma.

<b>Discos de Antibióticos</b>	<b>Concentração</b>
<b>Oxacilina</b>	1 µg
<b>Nitrofurantoína</b>	300 µg
<b>Norfloxacina</b>	10 µg
<b>Rifampicina</b>	10 µg
<b>Gentamicina</b>	10 µg
<b>Amoxicilina + Ac. Clavulônico</b>	30 µg
<b>Amicacina</b>	30 µg
<b>Cloranfenicol</b>	30 µg
<b>Tetraciclina</b>	30 µg
<b>Eritromicina</b>	15 µg
<b>Sulfazotrim</b>	25 µg
<b>Penicilina</b>	10 µg

Fonte: Laborclin, 2013.<sup>147</sup>

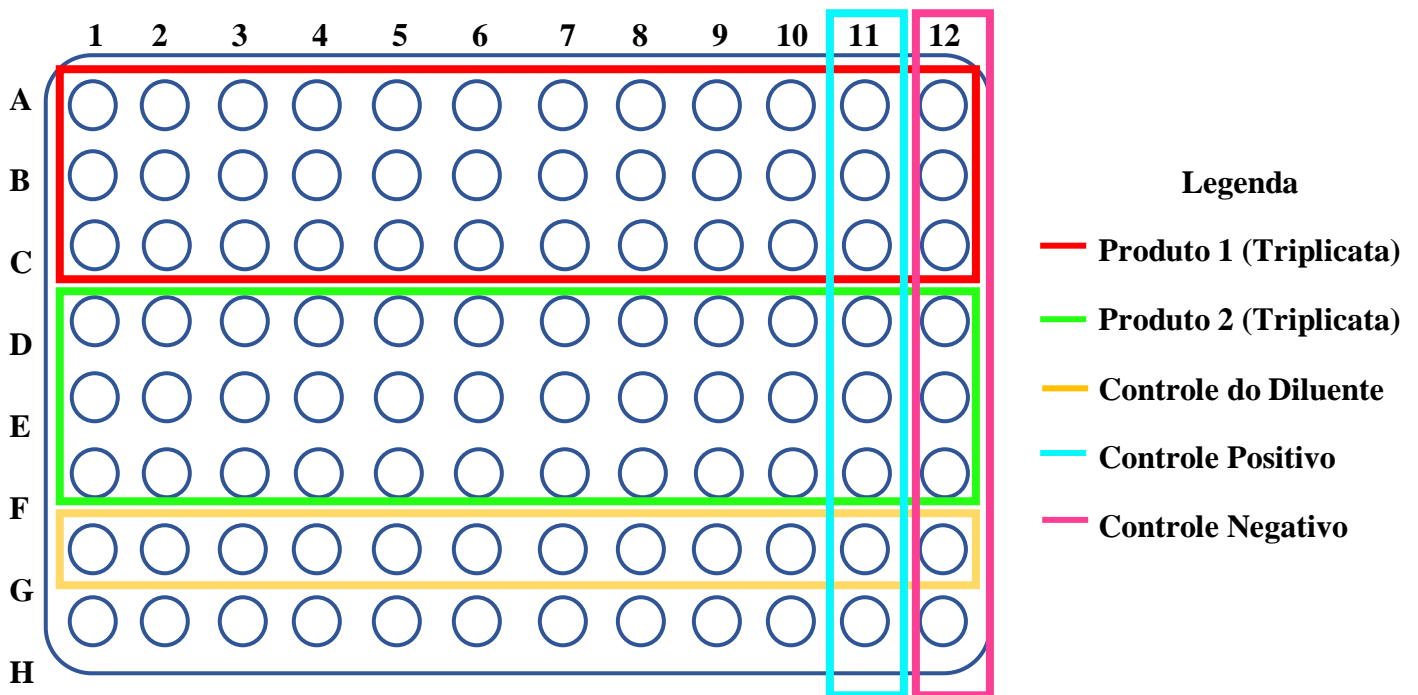
#### **4.15 Determinação da Atividade antimicrobiana e Concentração Inibitória Mínima (CIM)**

Para determinação da atividade antimicrobiana e Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi utilizada a técnica da microdiluição em caldo. Foram utilizadas microplacas estéreis, contendo 96 poços com fundo chato. Inicialmente dispensou em cada poço 100 µL de caldo Brain Heart Infusion (BHI). Em seguida foi dispensado 100 µL dos produtos rutina e carpesterol na concentração de 2048 µg/mL que ao ser dispensado no poço passou ao valor de 1024 µg/mL no primeiro poço, onde foram realizadas sucessivas diluições de cada produto. Foram incluídos os controles positivos, com o caldo BHI e o inóculo, e negativo, apenas o caldo BHI. Foi inserido também um controle do solvente utilizado

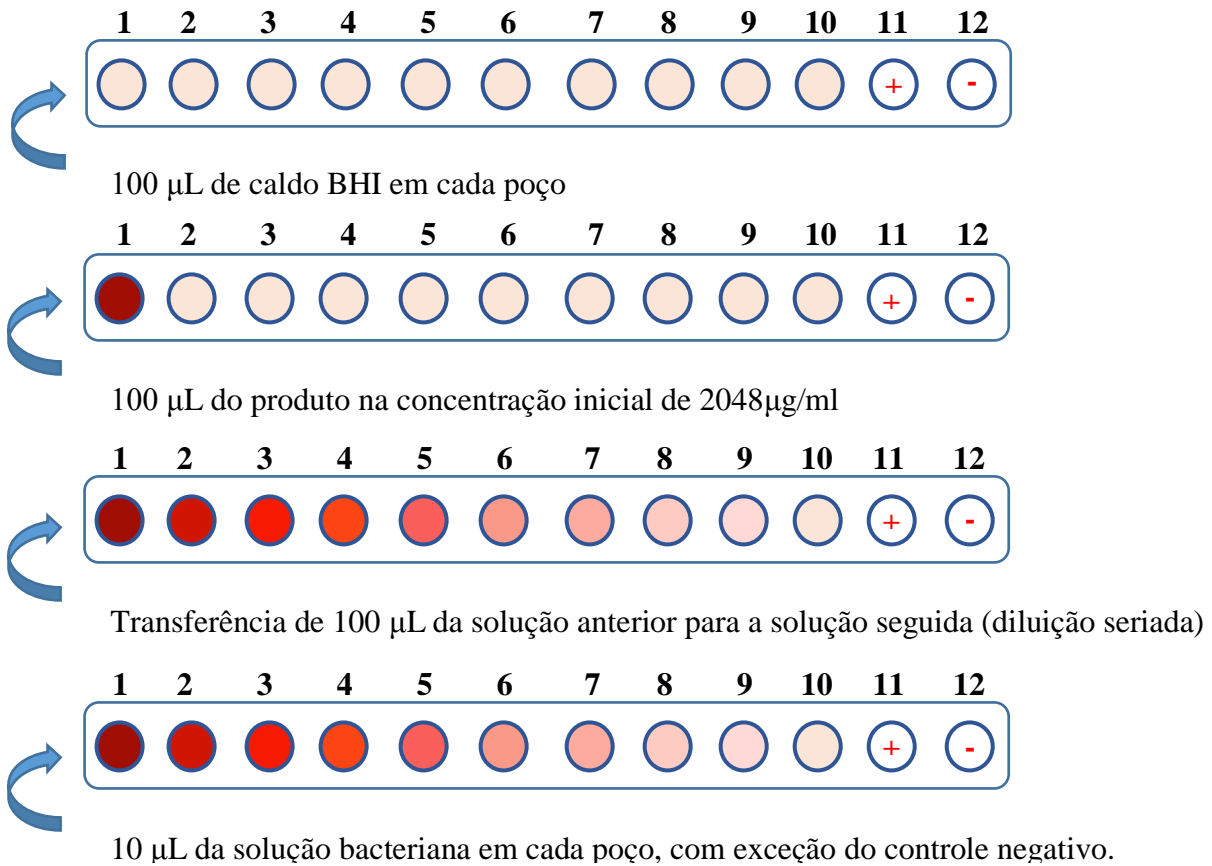
para dissolução dos produtos, DMSO. Foi feito o experimento com rutina diluída em água destilada e DMSO a 5%, que no primeiro poço passou a ter 2,5%, e o carpesterol diluído com 1% de DMSO e 1% de tween, que no primeiro poço passaram a ter concentração de 0,5%, e também DMSO na concentração 5%, que no primeiro poço passou a ter concentração de 2,5%. Dispensou-se também 10  $\mu\text{L}$  do inóculo na concentração  $1,5 \times 10^8$  UFC/mL. Os experimentos foram realizados em triplicata e em dois momentos distintos. As placas foram incubadas a 37°C por 24h.

A leitura da atividade da CIM foi realizada por meio da solução de resazurina (0,01%), dispensando-se 20  $\mu\text{L}$  desta solução nas cavidades da placa, após o período de incubação. A ausência de crescimento foi considerada quando os poços permaneceram com a cor azul/roxa, e o crescimento bacteriano foi evidenciado pela mudança da coloração azul/roxa para rosa. A CIM foi definida como a menor concentração da amostra capaz de inibir o crescimento bacteriano e por ventura o aparecimento da coloração rosa, a figuras 1 e 2 descrevem a técnica.

**Figura 10:** Disposição das soluções na placa de Microdiluição.



**Figura 11:** Esquema metodológico para determinação da Atividade e Concentração Inibitória Mínima (CIM) pela técnica de microdiluição.



**11: + Controle positivo ou Controle de Crescimento** -> adiciona-se meio de cultura e a bactéria

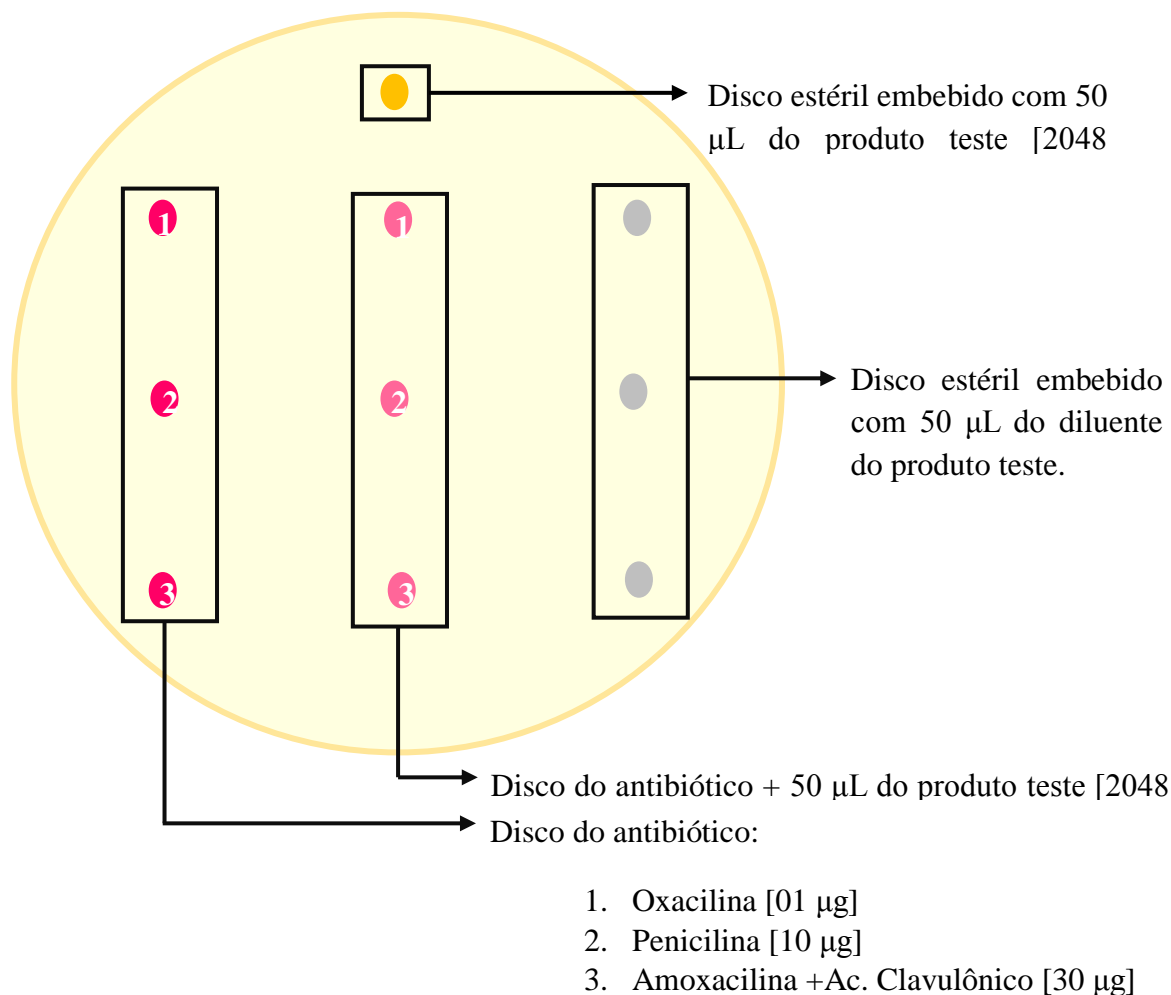
**12: - Controle negativo ou Controle de esterilidade** -> adiciona-se apenas o meio de cultura

#### 4.16 Efeito associativo da rutina e do carpesterol com antibióticos convencionais para as cepas de *Staphylococcus aureus*

Para os testes de interação através da técnica de disco difusão de acordo com as recomendações do CLSI, 2010<sup>145</sup>. Para o teste de interação foram adicionados 50 µL da rutina e do carpesterol na concentração de 0,003337 mol/l e 0,003644 mol/l, respectivamente, ou seja, 2048 µg/mL, em discos de oxacilina, penicilina e amoxicilina + Ác. Clavulônico e também em discos estéreis a fim de observar comparativamente se a adição do produto causava alguma alteração no tamanho dos halos de inibição. Foi inserido também na placa os discos de cada antibiótico para visualização do perfil de

sensibilidade das cepas e a ocorrência de sinergismo ou antagonismo com a utilização dos produtos, rutina e carpesterol. Foram inseridos ainda discos estéreis com o diluente utilizado para diluir as substancias testes, DMSO a 2,5% para o carpesterol e DMSO a 2,5% e água destilada estéril para rutina. Cada produto foi testado com duas diferentes formas de diluição. A figura 12 descreve a metodologia empregada.

**Figura 12:** Representação do método de disco difusão para determinação do efeito associativo entre os produtos estudados e os antibióticos convencionais de escolha.



Considera-se efeito interativo quando há alteração do diâmetro dos halos de inibição dos discos dos antimicrobianos após a adição dos produtos testes, rutina e carpesterol. Considerou-se efeito sinérgico, aqueles em que o diâmetro do halo de inibição formado pela combinação do produto teste e o antimicrobiano, apresentou aumento  $\geq 2$  mm quando comparado com o halo de inibição formado pela ação do

antifúngico testado isoladamente. Quando acontece do halo de inibição apresentar-se inferior aquele desenvolvido pela ação isolada do antifúngico considera-se efeito antagônico<sup>148</sup>.

The background of the page is filled with a repeating pattern of various chemical structures, including nucleotides, amino acids, and other biomolecules, rendered in a light gray color. These structures are scattered across the page, creating a scientific and molecular atmosphere.

# Resultados e Discussão



## 5. Resultados e Discussão

### Estudo Fitoquímico

#### 5.1 Caracterização Estrutural da substância SC-1

A substância SC-1 apresentou-se como cristais esbranquiçados (20 mg). Foi caracterizada utilizando dados de espectroscopia de infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e Carbono treze ( $^{13}\text{C}$ ), uni e bidimensionais.

A substância foi submetida a espectroscopia de infravermelho, como pode ser observado na figura 13, página 83. Ao analisar os dados do espectro é possível observar o sinal da hidroxila (O-H), caracterizada pela presença de uma banda de absorção em  $3552\text{ cm}^{-1}$ . A banda em  $2959\text{ cm}^{-1}$  presente no espectro foi atribuída a C-H de  $\text{sp}^3$ , já a banda  $1705\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída a C=O de éster. A banda de  $1676\text{ cm}^{-1}$  é referente a C=O de cetona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada, a banda de absorção de  $1627\text{ cm}^{-1}$  a  $1457\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída a C=C de aromático<sup>149</sup>.

Ainda referente ao espectro de infravermelho, foi observado uma banda de absorção e  $1385\text{ cm}^{-1}$  atribuída a deformação C-O de éster. Observa-se também uma banda em  $1029\text{ cm}^{-1}$ , que foi atribuída a deformação de C-O da hidroxila de álcool<sup>149</sup>.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 14, p. 88) mostra um envelope de absorções simples e múltiplas na região compreendida entre  $\delta_{\text{H}}$  0,62 e 2,3 que caracterizam hidrogênios metínicos, metilênicos e metílicos de carbono  $\text{sp}^3$  de estruturas triterpênicas e/ou esteroidais<sup>150</sup>. Somando-se a absorções para H aromáticos na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  8.06 a 7.45 (Fig. 14), sugere-se que a substância SC-1 possui em sua estrutura uma parte esteroidal e/ou triterpênica e uma parte aromática.

Ainda ao analisar o espectro de RMN  $^1\text{H}$ , observamos um duplo dubleto em  $\delta_{\text{H}}$  8.06 (2H) (Figura 15, página 89), atribuído aos hidrogênios H-2'/H-6', acoplado em *orto* ( $J=8.4\text{ Hz}$ ) com um tripleto em  $\delta_{\text{H}}$  7.45 (2H), condizentes com os hidrogênios das posições H-3'/H-5'. Um tripleto em 7.56 (1H) acoplado *orto* com o tripleto em 7.45 (2H) sugerindo que a posição 4' estaria substituída com o hidrogênio, evidenciando assim que o anel aromático é monossustituído (Figura 16, página 90, tabela 4, página 84).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  exibiu ainda absorções na região de  $\delta_{\text{H}}$  1.08 a 0.62 referentes a um dubleto em  $\delta_{\text{H}}$  1.08 (H-30), outro dubleto em  $\delta_{\text{H}}$  0.95 (H-21), um singleto em  $\delta_{\text{H}}$

0.93 (H-19), um dubleto em  $\delta_H$  0.90 (H-27), outro dubleto em  $\delta_H$  0.81 (H-26) e por fim um singleto em  $\delta_H$  0.62 (H-18) (figura 17, p. 85), característico de metilas, levando a sugerir que SC-1 pertencesse a classe dos terpenos, podendo ser um esteroide. Esta sugestão foi fundamentada ao se comparar dados de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$  de SC-1 com os do  $\beta$ -sitosterol (tabela 4, pagina 84).

Outra expansão do espectro de RMN  $^1H$  (Figura 18, pagina 92) exibiu absorção de um triplo dubleto  $J=10,5$  em  $\delta_H$  4,69 (1H) referente ao H-3, e em  $\delta_H$  3.73 (1H) (H-22) um duplo dubleto com  $J=10.5$ , revelando interação axial-axial e fornecendo informações de suas estereoquímicas<sup>156</sup>.

O espectro de RMN  $^{13}C$ -APT de SC-1 (Figura 19, pagina 93), apresentou absorções para carbonos, dos quais foram identificados 35 sinais. A presença de um anel aromático monossustituído foi fortalecida pela existência de dois sinais, com integração para dois carbonos cada, em 128,50 compatíveis com os carbonos das posições C-2'/6', 129,72 C-3'/5' além do sinal em 132,2 atribuído ao carbono da posição C-4' e do sinal em 130,68 atribuído ao C-1'. Foi possível observar sinal para uma carbonila de éster em  $\delta_C$  166,58 (C-7'), além de um sinal de carbonila de cetona em  $\delta_C$  200,32 (C-6), 2 sinais de carbonos metínicos  $\delta_C$  123,19 (C-7) e  $\delta_C$  160,14 (C-8), 10 sinais de carbonos terciários (CH):  $\delta_C$  79,12 (C-3),  $\delta_C$  31,95 (C-4),  $\delta_C$  60,19 (C-5),  $\delta_C$  51,21 (C-9),  $\delta_C$  55,10 (C-14),  $\delta_C$  53,27 (C-17),  $\delta_C$  42,79 (C-20),  $\delta_C$  71,23 (C-22),  $\delta_C$  41,59 (C-24),  $\delta_C$  28,92 (C-25), 8 sinais de carbonos secundários (CH<sub>2</sub>):  $\delta_C$  36,42 (C-1),  $\delta_C$  26,34 (C-2),  $\delta_C$  21,89 (C-11),  $\delta_C$  39,00 (C-12),  $\delta_C$  23,78 (C-15),  $\delta_C$  27,18 (C-16),  $\delta_C$  30,20 (C-23) e  $\delta_C$  22,72 (C-28), e por fim 7 sinais de metilas:  $\delta_C$  12,47 (C-18),  $\delta_C$  14,84 (C-19),  $\delta_C$  12,66 (C-21),  $\delta_C$  17,82 (C-26),  $\delta_C$  20,64 (C-27),  $\delta_C$  11,97 (C-29) e  $\delta_C$  17,61 (C-30).

O espectro bidimensional de HMQC de SC-1 (Figura 20, página 94) e suas expansões (figura 21, página 95, figura 22, página 96 e figura 23, página 97) permitiram atribuir os H aos seus respectivos carbonos (Tabela 5, página 86).

O espectro bidimensional HMBC (Figura 24, pagina 98) e sua expansão (Figura 25, página 99) confirmaram a presença do grupo benzoato em SC-1, ao exibir correlações da carbonila de éster (C-7'  $\delta_C$  166,55) a  $^2J$  com H-2' e H-6' ( $\delta_H$  8.06 e  $\delta_C$  128.50). A mesma expansão mostrou correlação entre os hidrogênios aromáticos H-2' e H-6' ( $\delta_H$  8.06 e  $\delta_C$  128.50) a  $^2J$  com C-3' e C-5' ( $\delta_H$  7.45 e  $\delta_C$  129,72) e  $^3J$  com C-4' ( $\delta_H$  7,56 e  $\delta_C$  133,02), além das correlações entre o hidrogênio de H-4' ( $\delta_H$  7,56 e  $\delta_C$  133,02) a  $^2J$  com

C-3' e C-5' ( $\delta_H$  7.45 e  $\delta_C$  129,72), e a correlação dos hidrogênios de H-3' e H-5' ( $\delta_H$  7.45 e  $\delta_C$  129,72) a  $^2J$  com C-2' e C-6' ( $\delta_H$  8.06 e  $\delta_C$  128.50) e a  $^3J$  com C-1' ( $\delta_C$  130,68).

Os espectros bidimensionais NOESY (Figura 26, página 100) e sua expansão (Figura 27, página 101) mostra correlações entre os H-2'/H-6' com H-3'/5' e também entre os H-3'/H-5' com H-4' que confirmam a presença do benzoato e contribuem para definição da estereoquímica da estrutura.

A primeira vez que esta substância foi isolada, sua estrutura foi caracterizada como sendo um benzoato de esterol raro, o carpesterol (figura 28, página 82). Foi previamente isolado de *S. xanthocarpum* e sua estrutura estabelecida apenas por cristalografia de raios X<sup>152, 153</sup>.

Dados de espectroscopia de RMN sobre o carpesterol foram introduzidos por Chakravarty et al. (1996)<sup>149</sup> em estudos de frutos de *Solanum sisymbriifolium*. Em 2016, Petreanu e colaboradores isolaram o carpesterol a partir das sementes de *Solanum capsicoides* All.<sup>151</sup>.

**Figura 28:** Estrutura química da substância SC-1, Carpesterol.

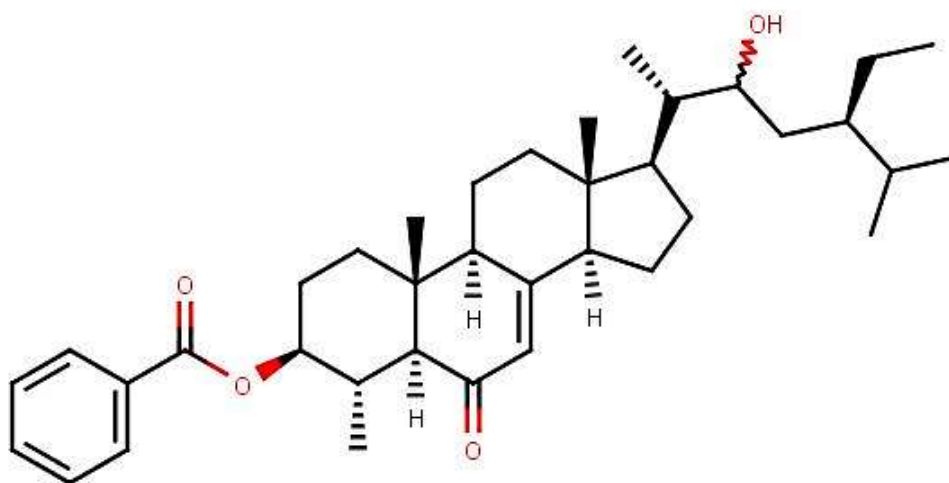
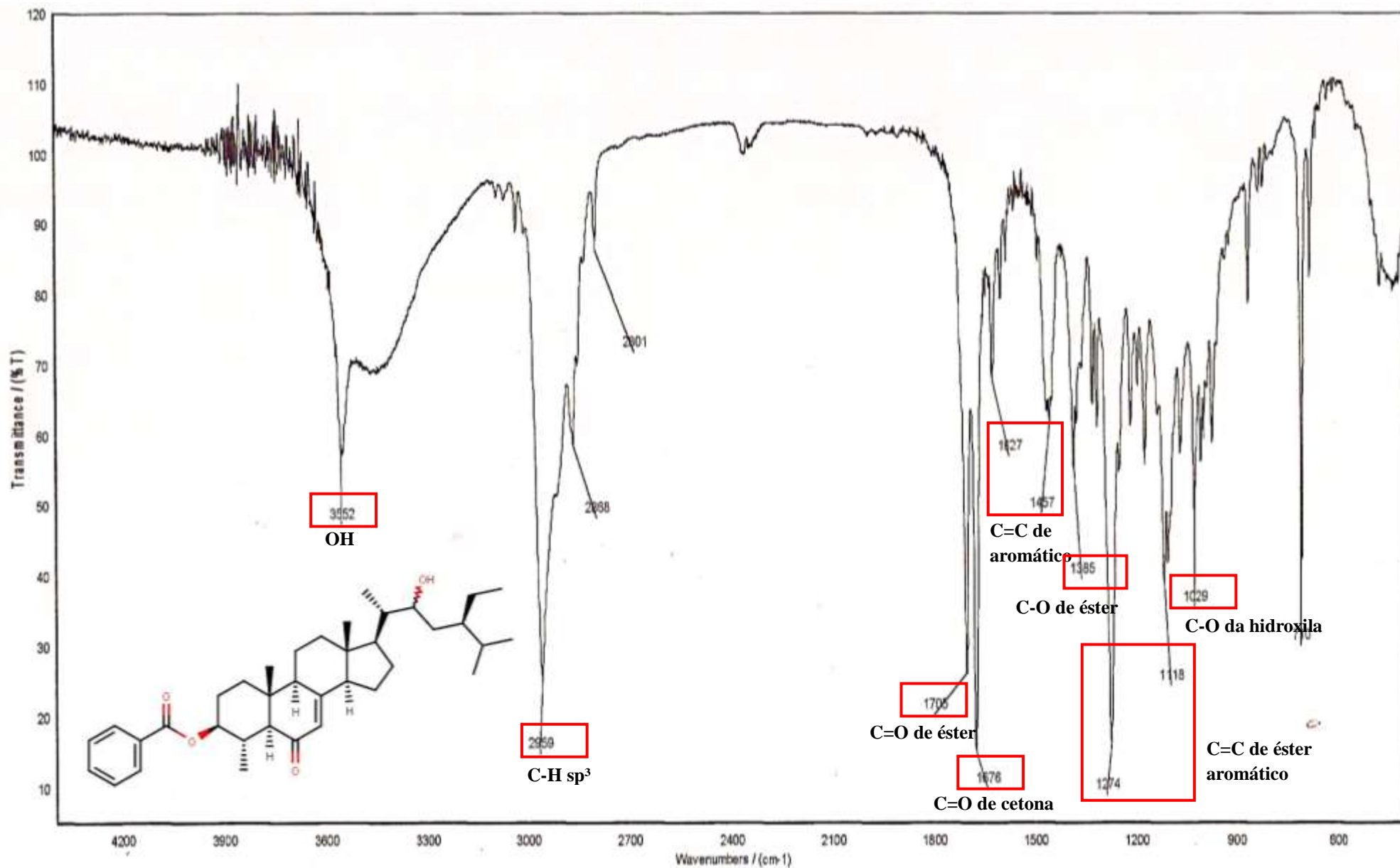


Figura 13: Espectro de Infravermelho (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) de SC-1.



**Tabela 4:** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) em comparação com  $\beta$ -sitosterol ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) (Goulart et al. 1993)<sup>154</sup>.

	SC-1				$\beta$ -sitosterol	
	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$
<b>C</b>						
<b>5</b>	-	-	-	-	140.74	-
<b>6</b>	200.32	-	-	H-4	-	-
<b>8</b>	161.14	-	H-14	-	-	-
<b>10</b>	39.48	-	3H-19	H-5	36.10	-
<b>13</b>	45.25	-	3H-18	-	42.31	-
<b>1'</b>	130.68	-	-	H-3'/H-5'	-	-
<b>7'</b>	166.58	-	-	H-2'/H-6'	-	-
<b>CH</b>						
<b>3</b>	79.12	4.69 (td, 10.5, 4.6)			71.78	
<b>4</b>	31.95	2.25 (m)	H-3; H-5; 3H-30		-	-
<b>5</b>	60.19	2.24 (d, 10.7)		H-7; 3H-19; 3H-30	-	-
<b>6</b>	-	-	-	-	121.69	5.35 (s)
<b>7</b>	123.82	5.70 (m)			-	-
<b>8</b>	-	-	-	-	31.86	

<b>9</b>	51.21	2.19		H-7; 3-19	50.12	
<b>14</b>	55.10	2.09		H-7; 3H-18	56.85	
<b>17</b>	53.27	1.33		3H-18; 3H-21	56.10	
<b>20</b>	42.79	1.69	3H-21		39.67	
<b>22</b>	71.23	3.73 (dd, 10.5, 2.0)		3H-21	-	-
<b>24</b>	41.59	1.33		3H-26; 3H-27; 3H-29	45.89	
<b>25</b>	28.92	1.79	3H-26; 3H-27		29.15	
<b>2'6'</b>	128.50	8.06 (m)			-	-
<b>3'5'</b>	129.72	7.45 (t, 7.9)	H-2'/H-6'; H-4		-	-
<b>4'</b>	132.02	7.56 (t)		H-2/H-6'	-	-
<hr/>						
<b>CH<sub>2</sub></b>						
<b>1</b>	36.42	1.87, 1.51		3H-19	37.25	
<b>2</b>	26.34	1.98, 1.51			31.86	
<b>4</b>	-	-	-	-	41.96	
<b>7</b>	-	-	-	-	33.90	
<b>11</b>	21.89	1.80, 1.77			21.20	
<b>12</b>	39.00	2.12, 1.45			39.76	
<b>15</b>	23.78				24.35	
<b>16</b>	27.18				28.90	
<b>22</b>	-	-	-	-	31.89	
<b>23</b>	30.20	1.34, 1.03			26.07	
<b>28</b>	22.72	1.69, 1.40	3H-29		23.05	
<hr/>						
<b>CH<sub>3</sub></b>						
<b>18</b>	12.47	0.62 (s)			12.23	
<b>19</b>	14.84	0.93 (s)		H-5	19.37	
<b>21</b>	12.66	0.95 (d, 6.7)			18.76	
<b>26</b>	17.82	0.81 (d, 6.8)		3H-27	19.80	
<b>27</b>	20.64	0.90 (d, 6.9)		3H-26	19.80	
<b>29</b>	11.97	0.88 (t, 6.9)			11.90	
<b>30</b>	17.61	1.08 (d, 5.6)		H-3	-	-

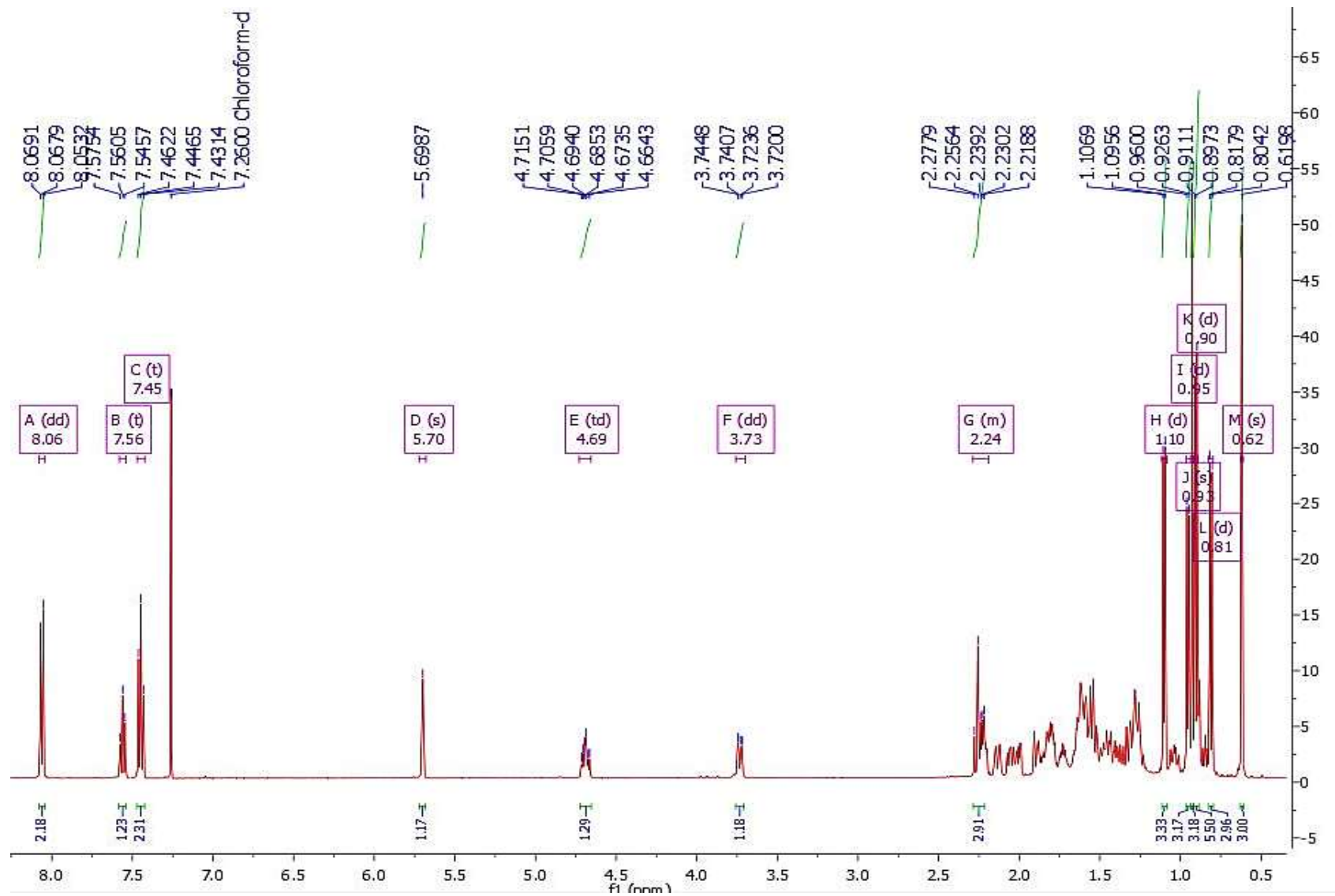
**Tabela 5:** Compilação dos dados de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HMQC, HMBC e NOESY de SC-1 (δ, CDCl<sub>3</sub>, 500 e 125 MHz).

C	δ <sub>C</sub>	HMQC	HMBC	<sup>3</sup> J <sub>CH</sub>	NOESY
		δ <sub>H</sub>	<sup>2</sup> J <sub>CH</sub>		<sup>1</sup> H x <sup>1</sup> H
6	200.32	-			
8	161.14	-			
10	39.48	-			
13	45.25	-			
1'	130.68	-			
7'	166.58	-			
<b>CH</b>					
3	79.12	4.69 (td, 10.5, 4.6)			
4	31.95	2.25 (m)		C-19, C-6	
5	60.19	2.24 (d, 10.7)			
7	123.82	5.70 (m)		C-5, C-9, C-14	
9	51.21	2.19			
14	55.10	2.09			
17	53.27	1.33			
20	42.79	1.69			
22	71.23	3.73 (dd, 10.5, 2.0)			
24	41.59	1.33			
25	28.92	1.79			
2'/6'	128.50	8.06 (m)	C-3', C-5'	C-4', C-7'	H-3', H-5'
3'/5'	129.72	7.45 (t, 7.9)	C-2', C-6',	C-1'	H-2', H-6'
4'	132.02	7.56 (t)	C-3', C-5'		H-3', H-5'
<b>CH<sub>2</sub></b>					
1	36.42	1.87, 1.51			
2	26.34	1.98, 1.51			
11	21.89	1.80, 1.77			
12	39.00	2.12, 1.45			

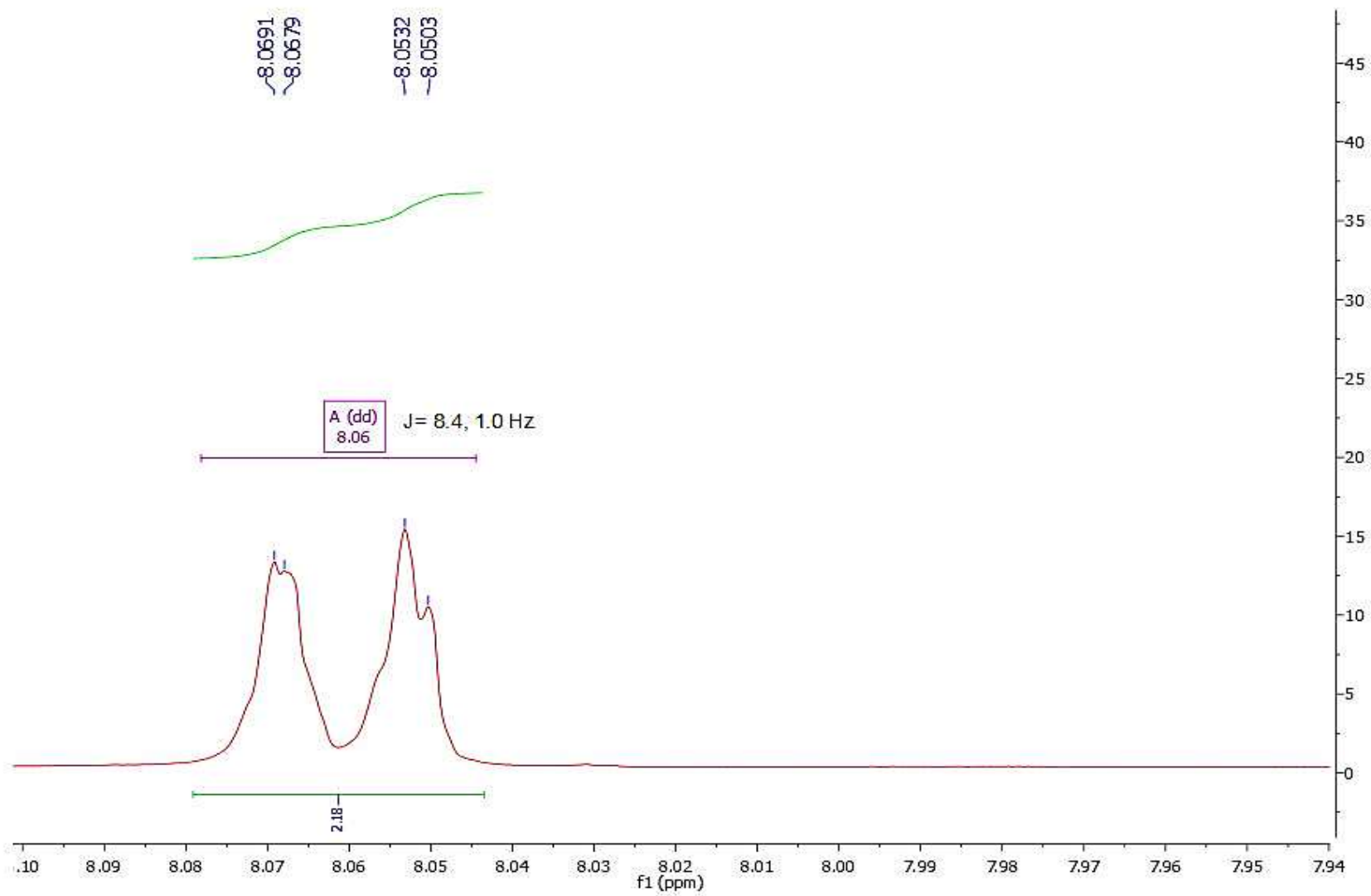
<b>15</b>	23.78			
<b>16</b>	27.18			
<b>23</b>	30.20	1.34, 1.03		
<b>28</b>	22.72	1.69, 1.40		
<hr/>				
<b>CH<sub>3</sub></b>				
<b>18</b>	12.47	0.62 (s)		C-12, C-17, C-14
<b>19</b>	14.84	0.93 (s)		C-9, C-5
<b>21</b>	12.66	0.95 (d, 6.7)		C-17, C-21
<b>26</b>	17.82	0.81 (d, 6.8)	C-25	
<b>27</b>	20.64	0.90 (d, 6.9)		
<b>29</b>	11.97	0.88 (t, 6.9)		
<b>30</b>	17.61	1.08 (d, 5.6)	C-4	C-5, C-3



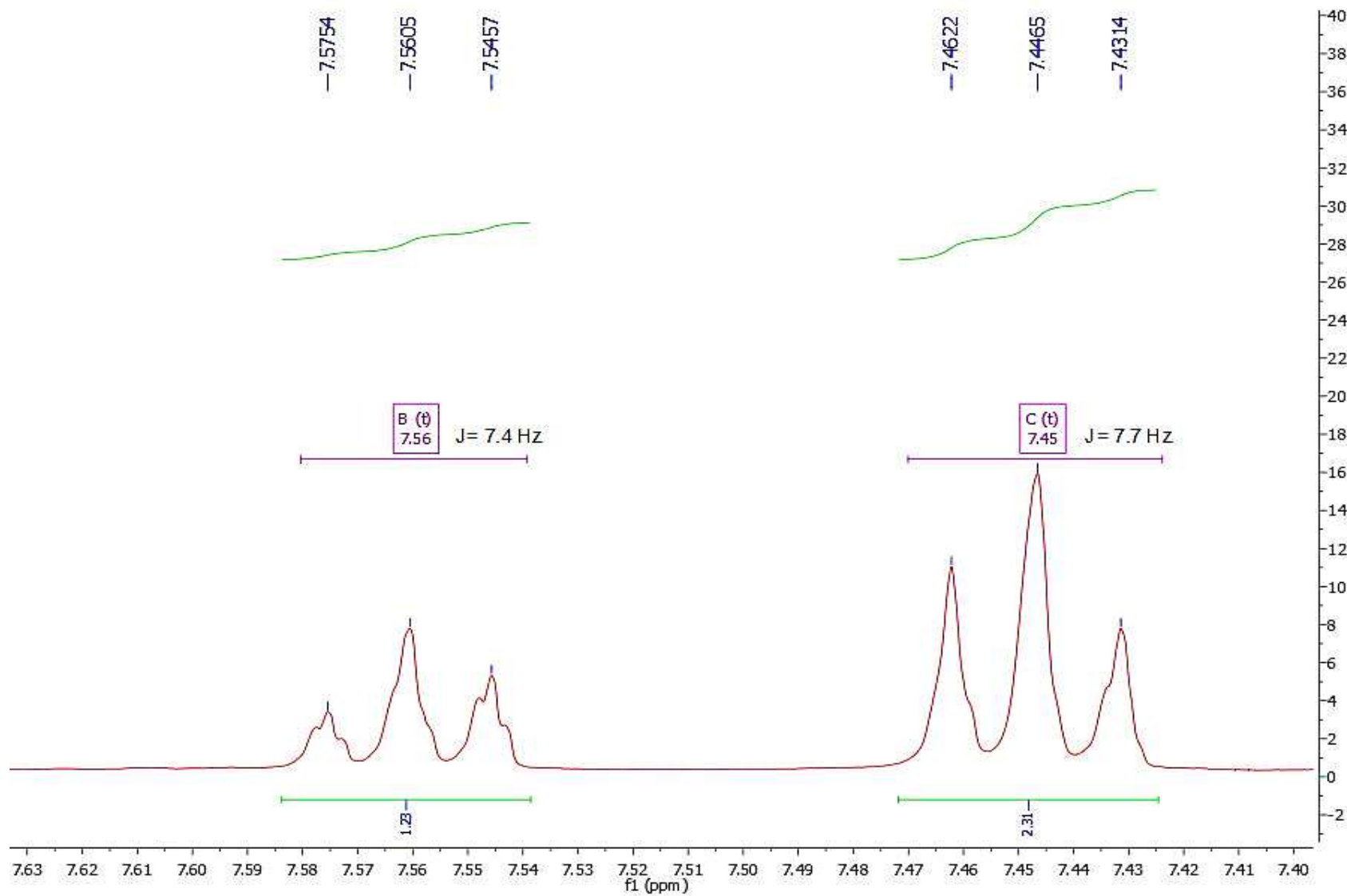
**Figura 14:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



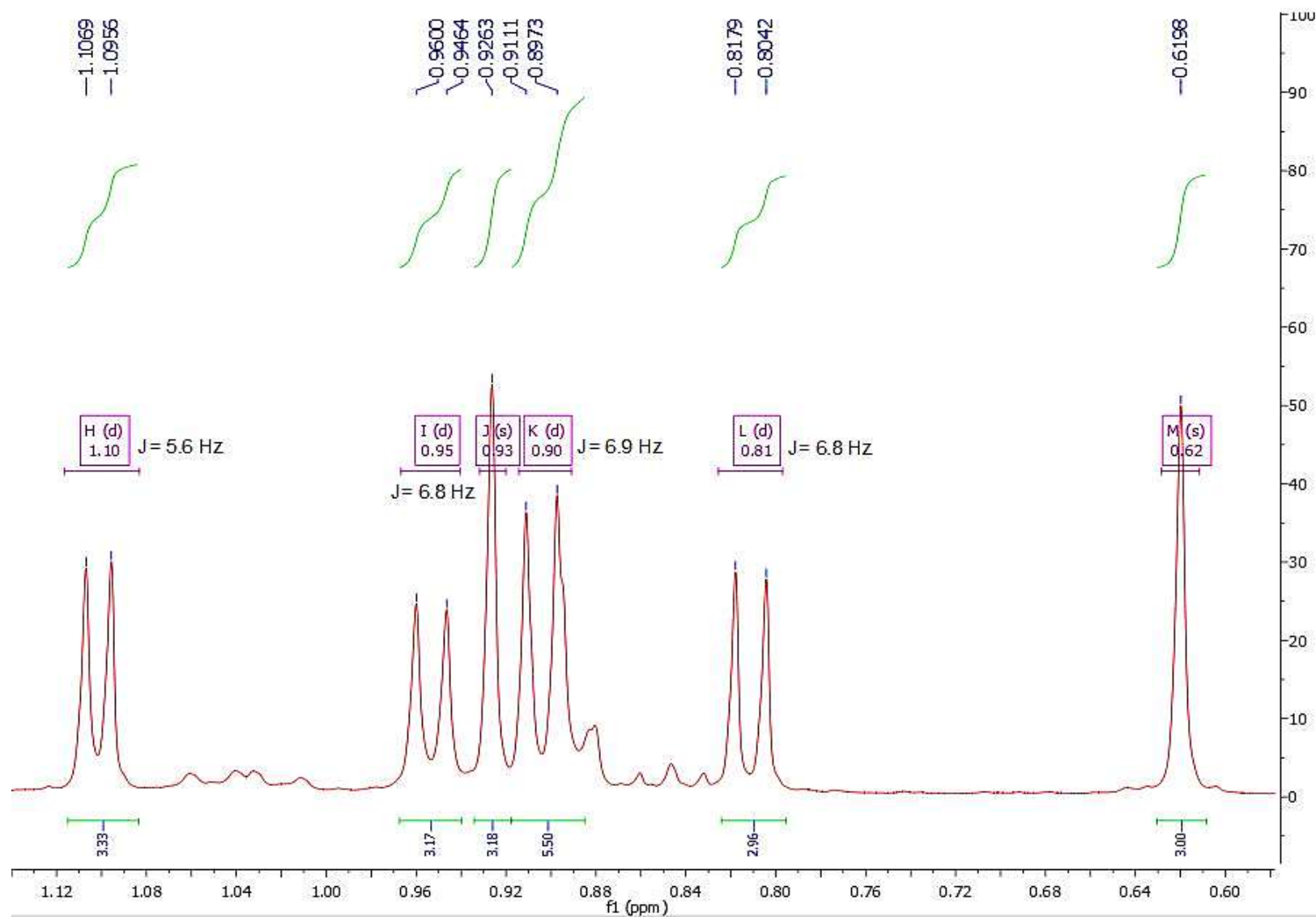
**Figura 15:** Primeira expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



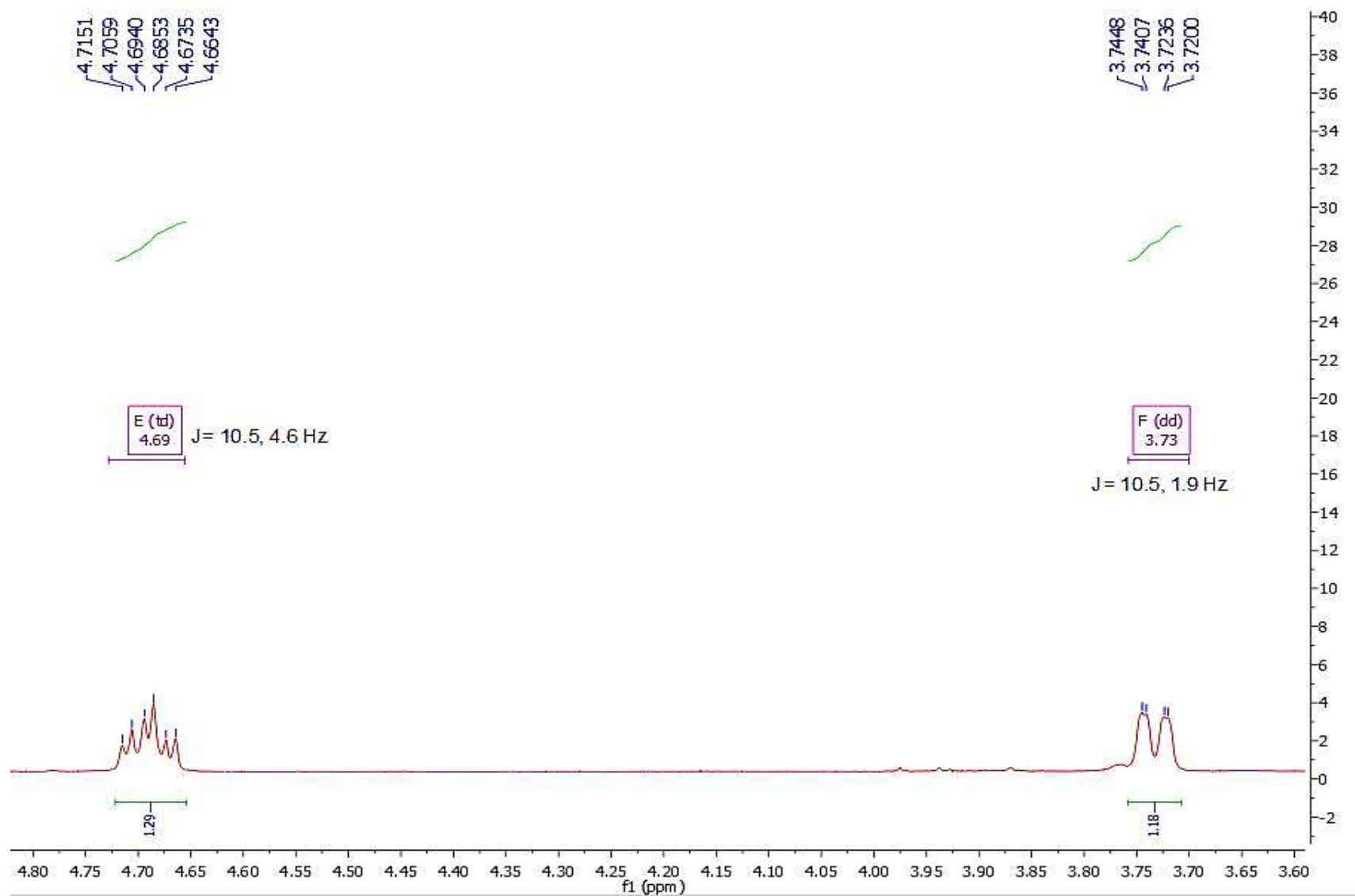
**Figura 16:** Segunda expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



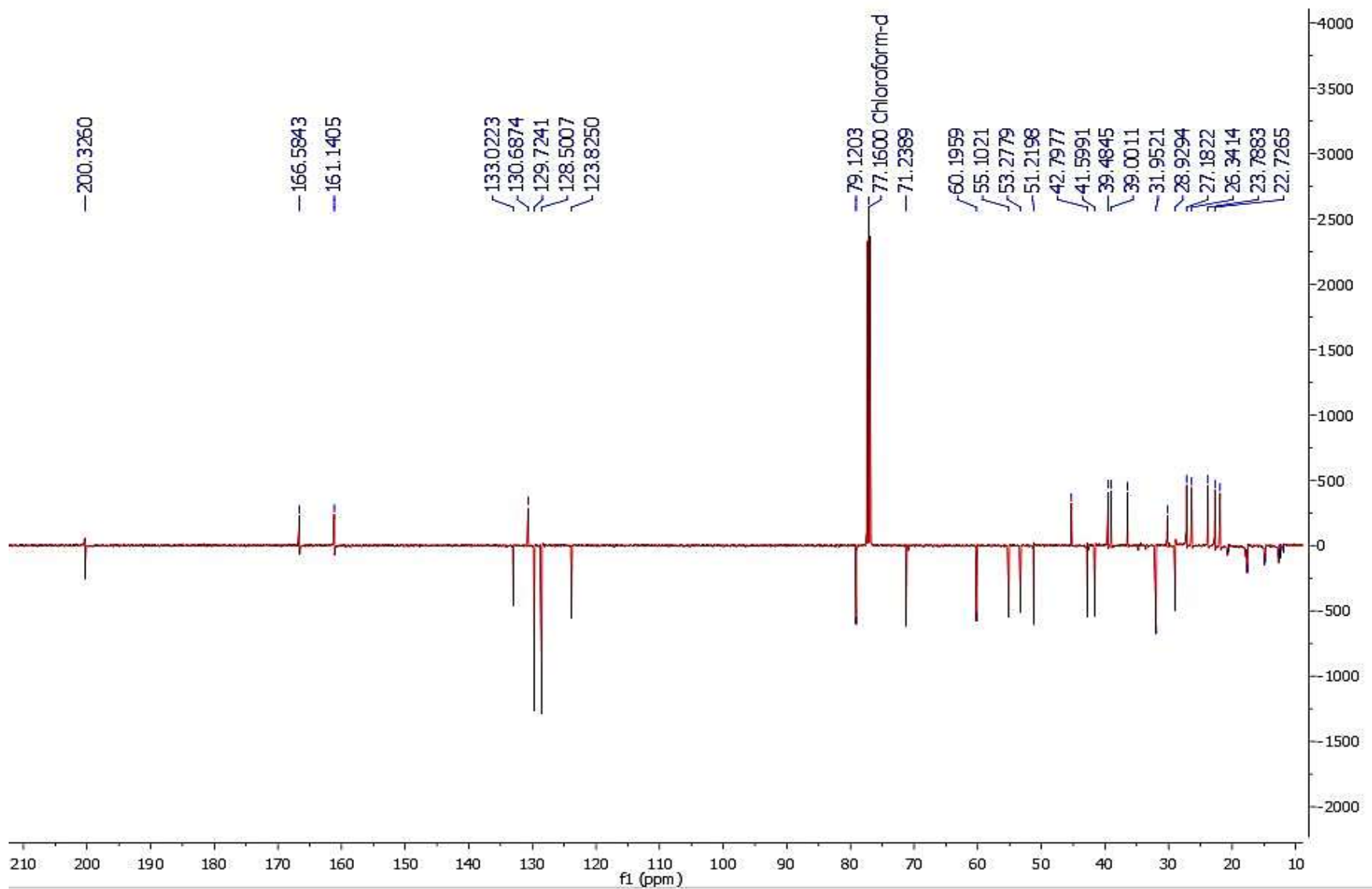
**Figura 17:** Terceira expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



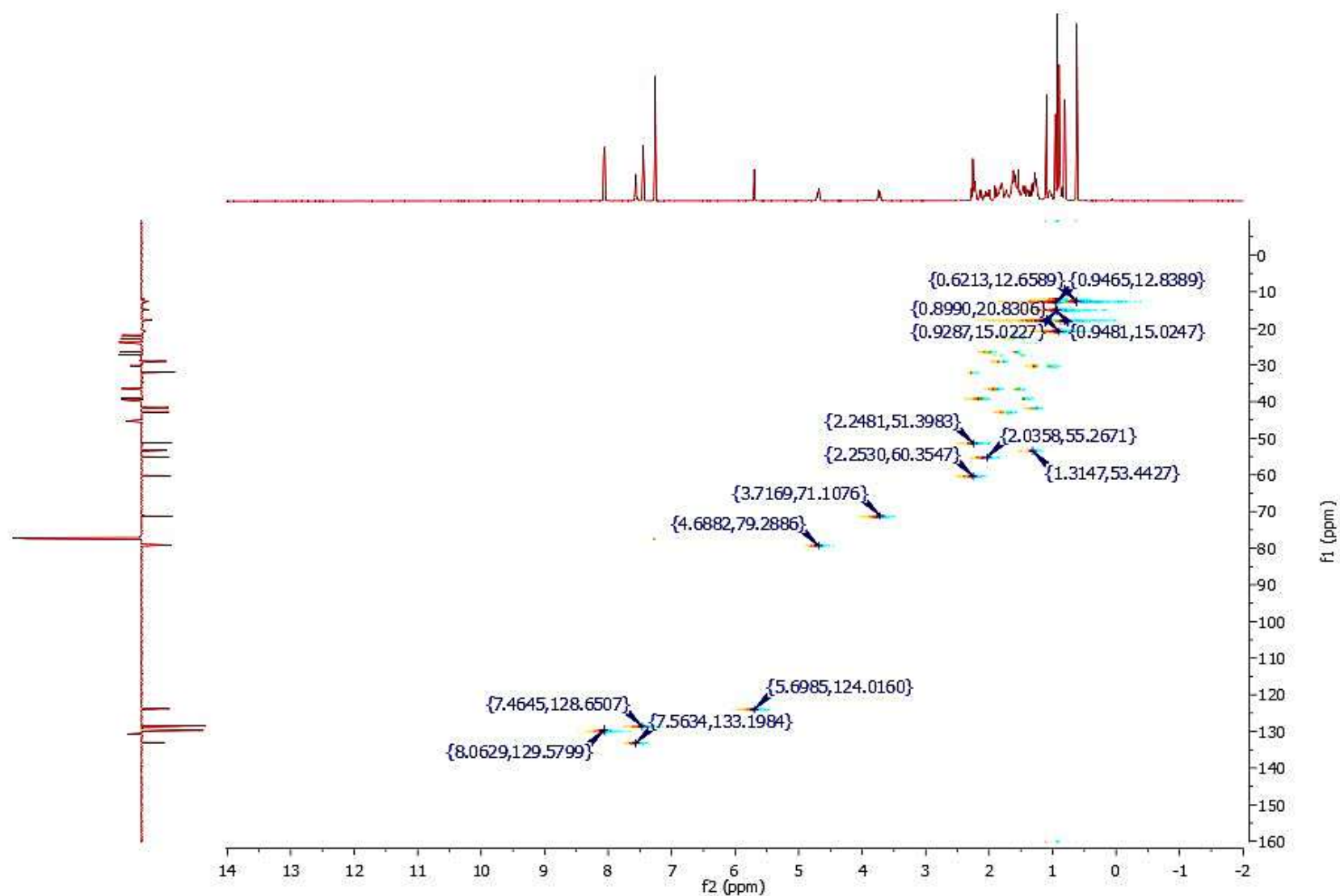
**Figura 18:** Quarta expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de SC-1 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



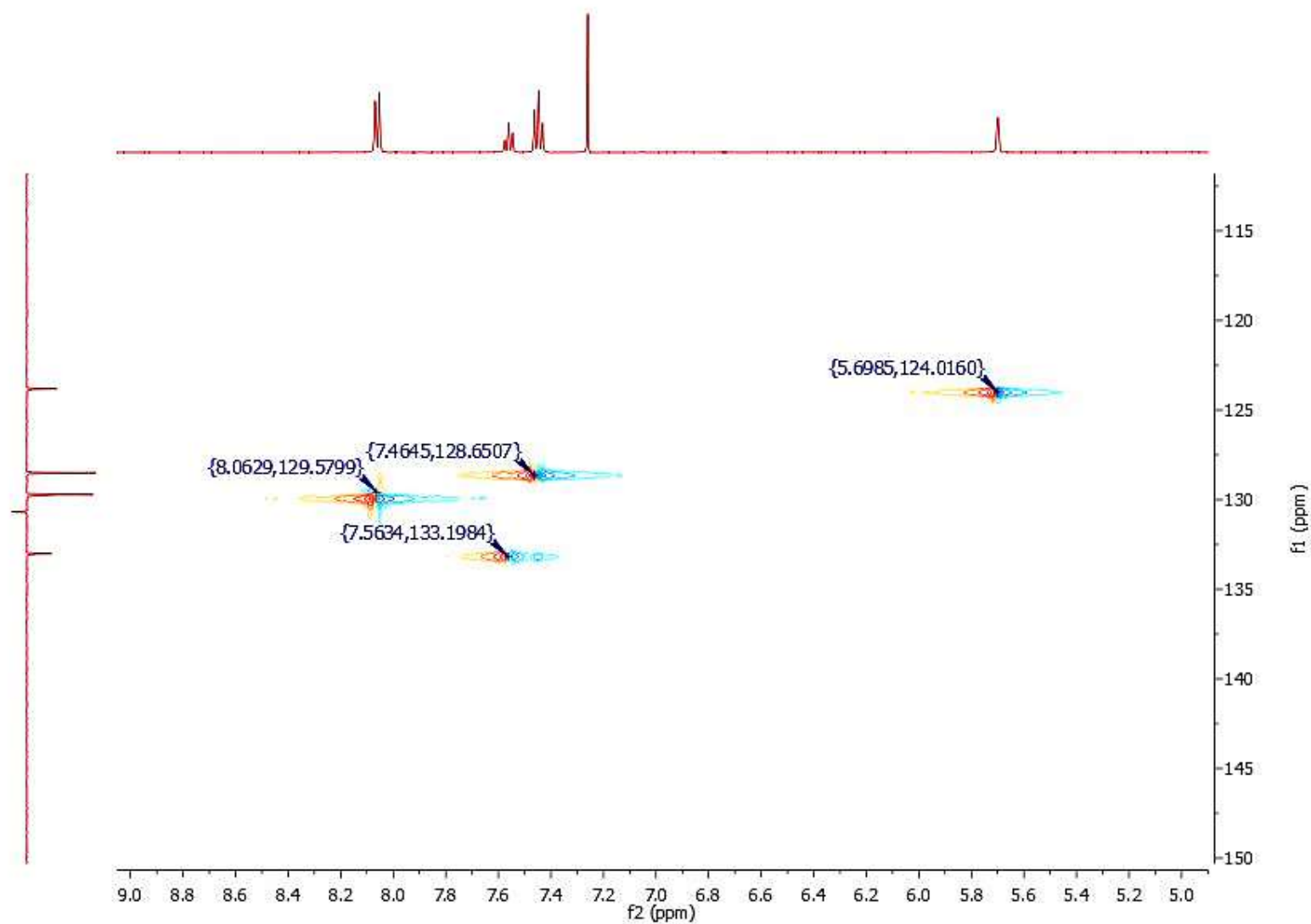
**Figura 19:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



**Figura 20:** Espectro bidimensional de HMQC de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).

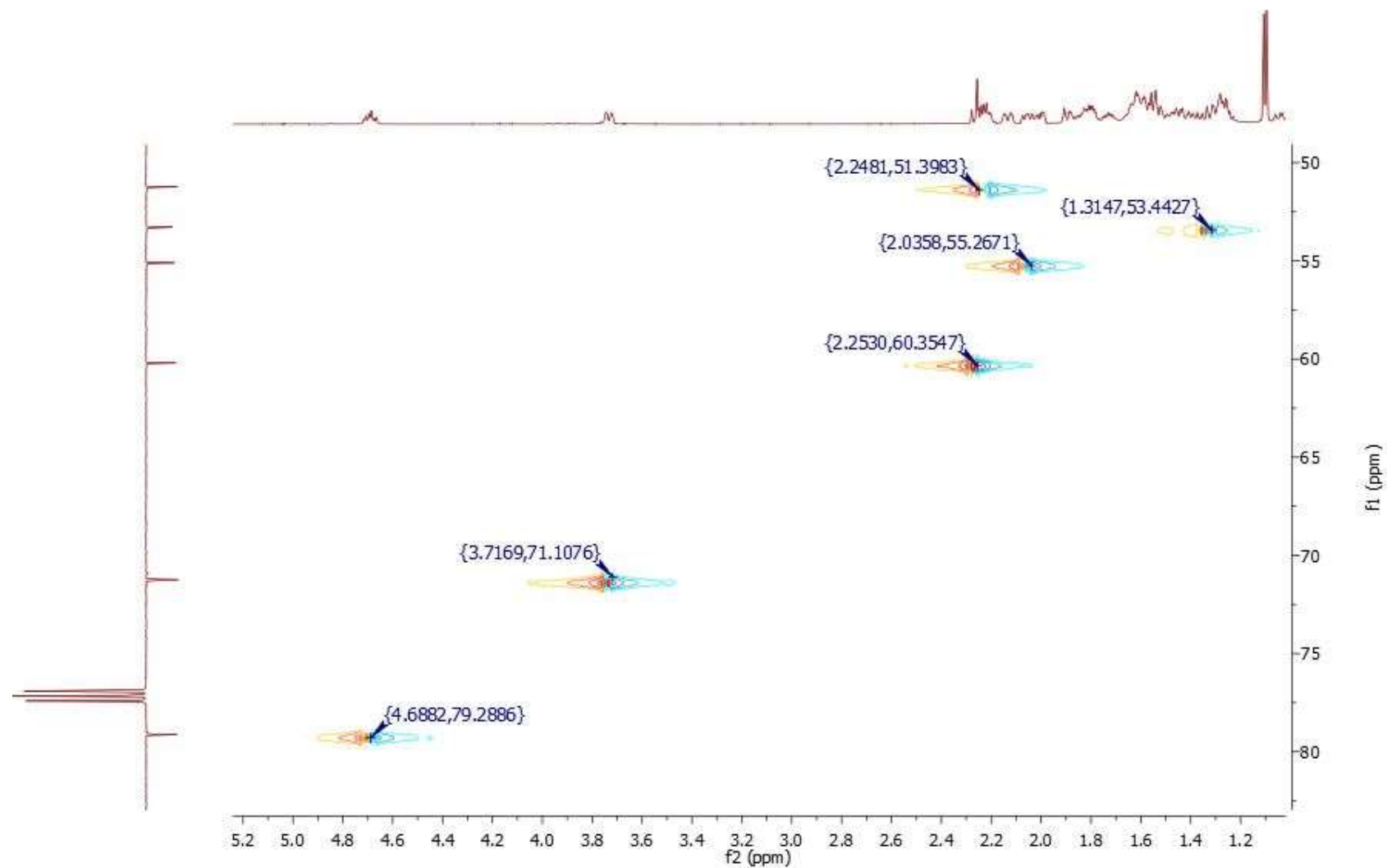


**Figura 21:** Primeira expansão do espectro bidimensional de HMQC de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).

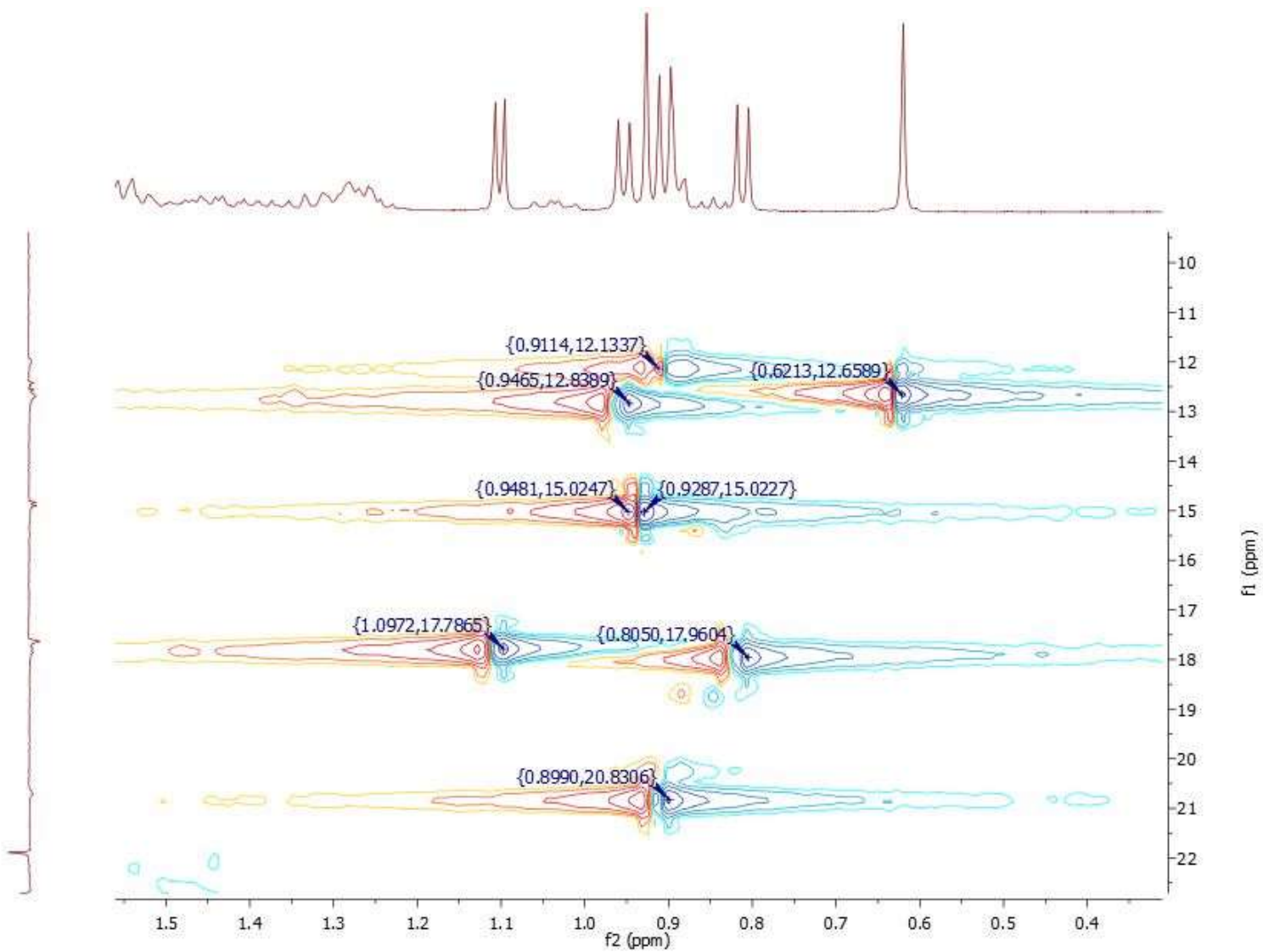




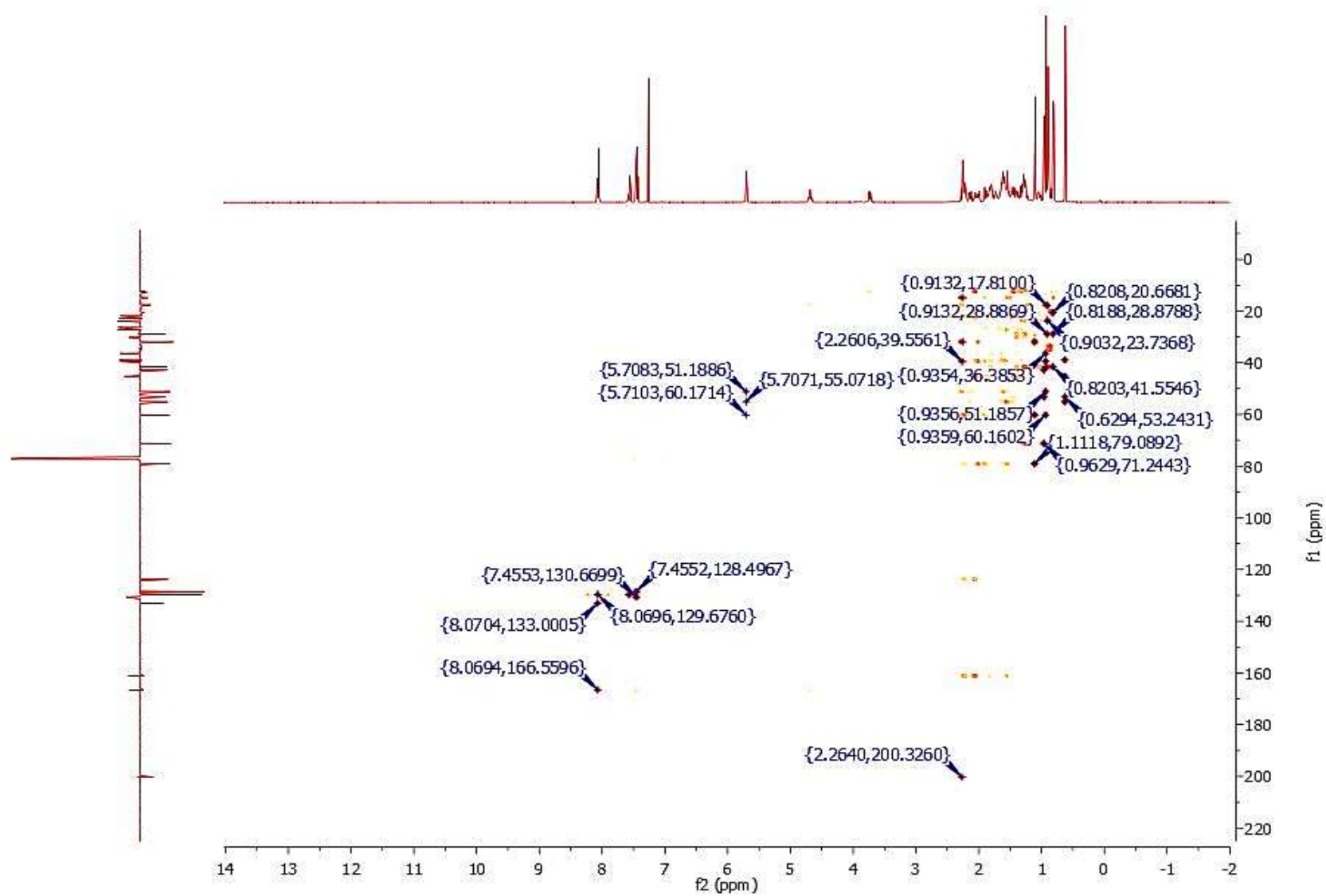
**Figura 22:** Segunda expansão do espectro bidimensional de HMQC de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).



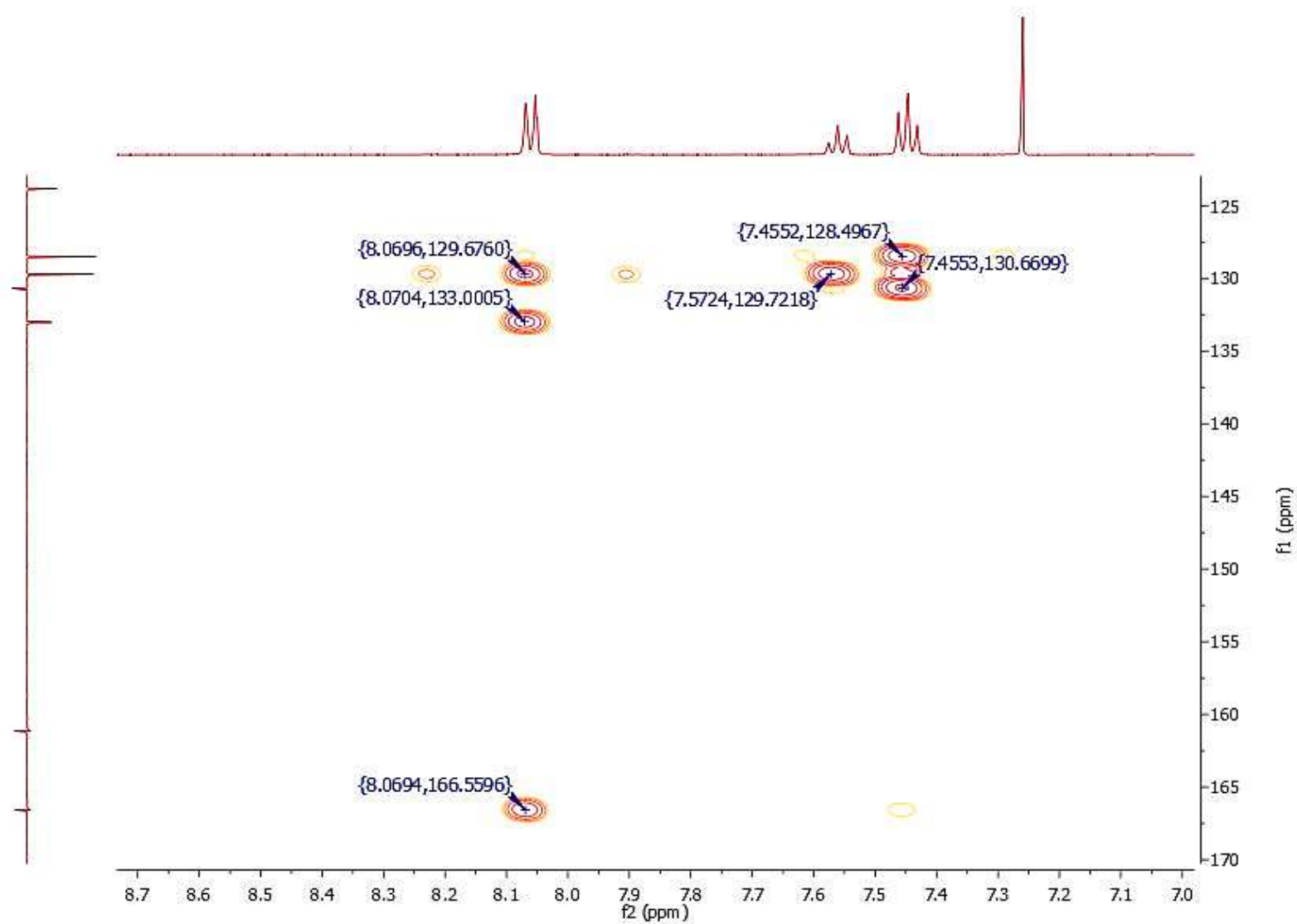
**Figura 23:** Terceira expansão do espectro bidimensional de HMQC de *SC-1* ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).



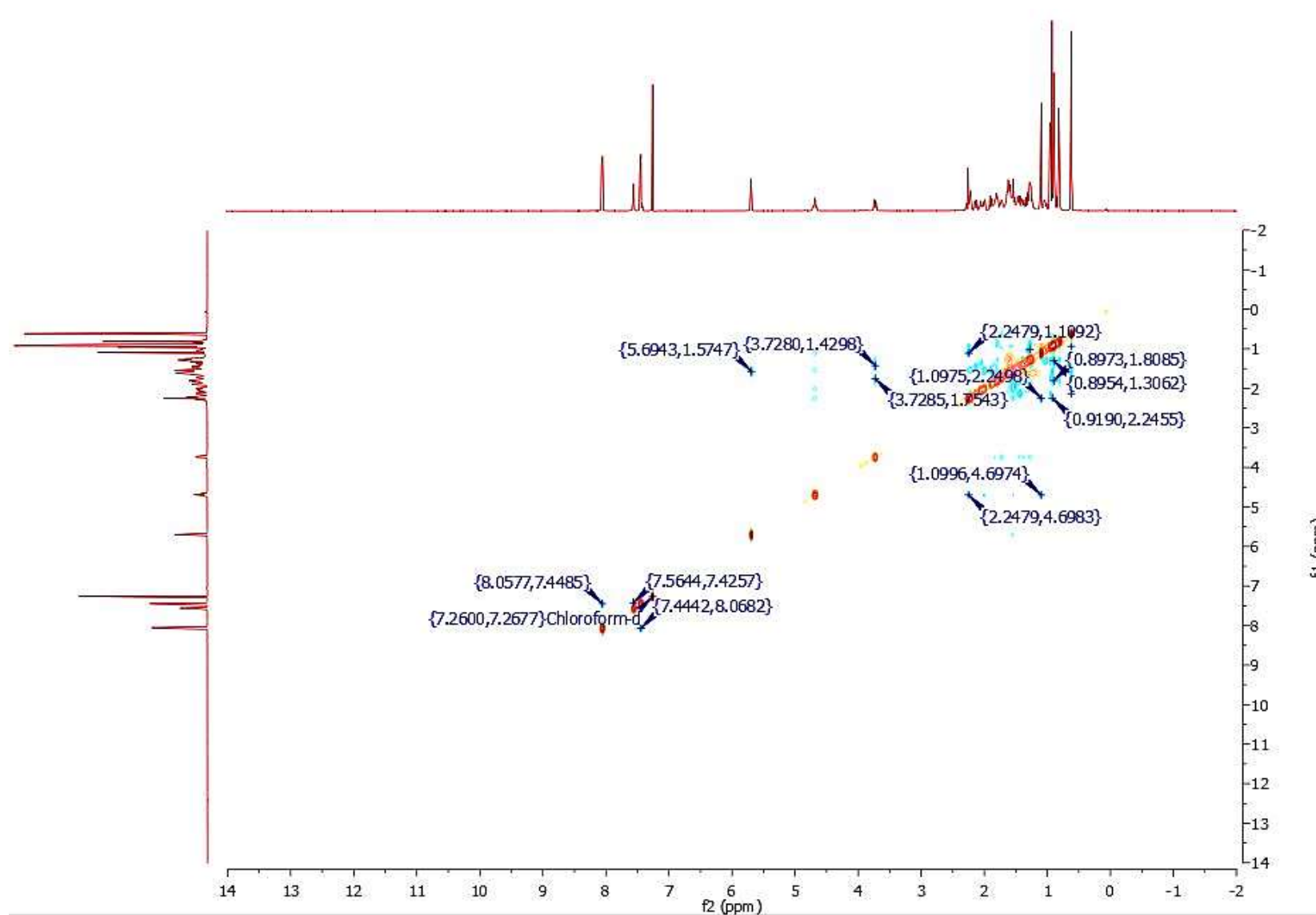
**Figura 24:** Espectro bidimensional de HMBC de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).



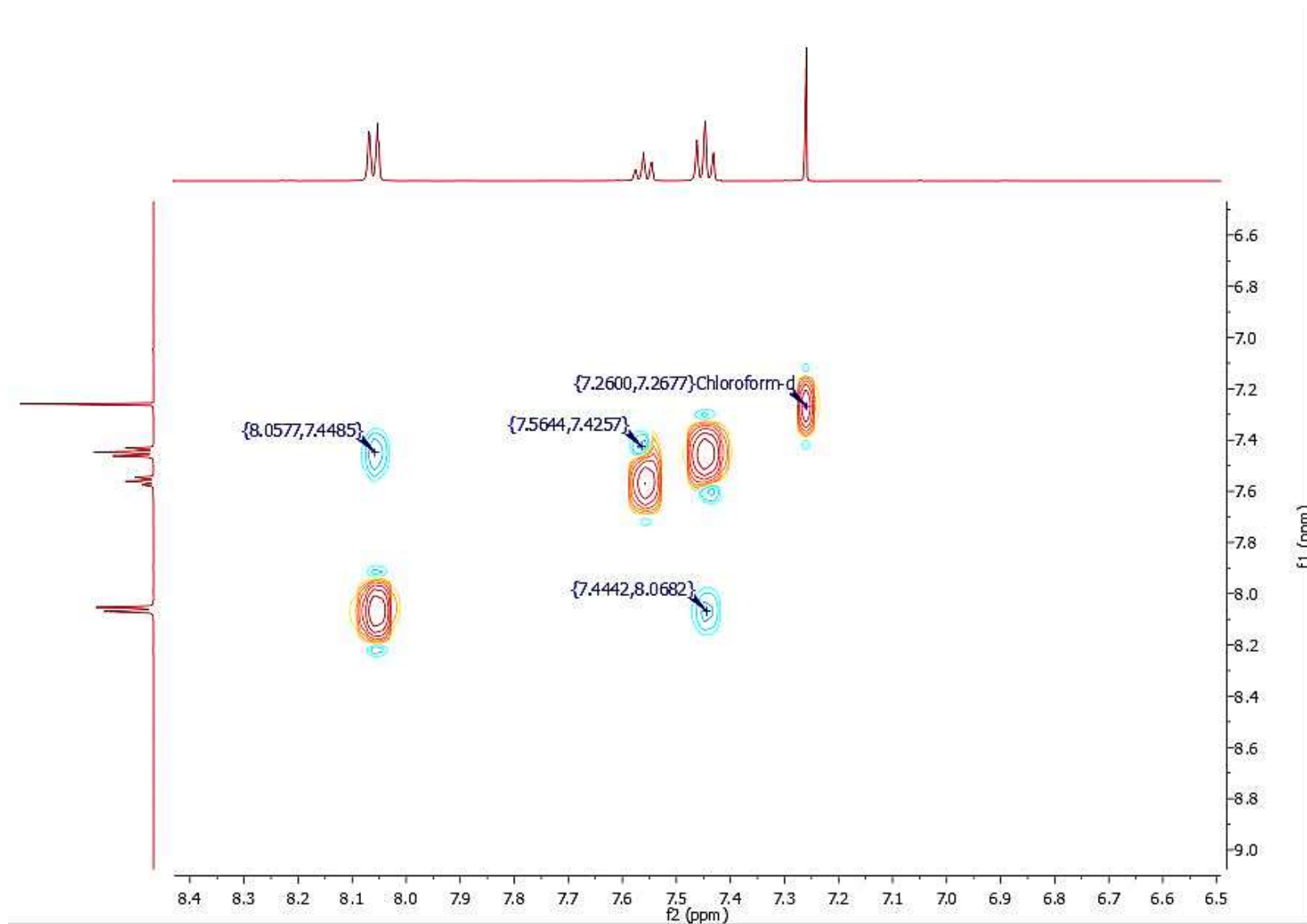
**Figura 25:** Primeira expansão do espectro bidimensional de HMBC de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).



**Figura 26:** Espectro bidimensional NOESY de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



**Figura 27:** Primeira expansão do espectro bidimensional NOESY de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



## 5.2 Caracterização Estrutural da substância SC-2

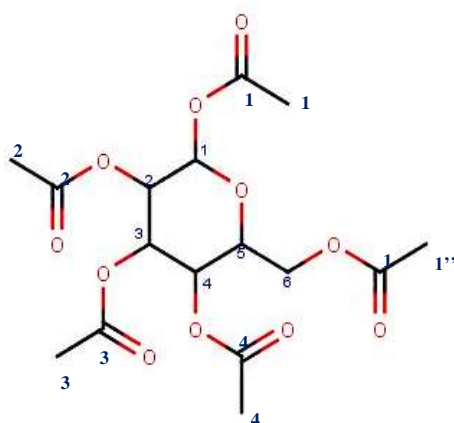
A substância SC-2 apresentou-se como um pó branco (10,8mg). Foi caracterizada utilizando dados de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e Carbono treze ( $^{13}\text{C}$ ), unidimensionais.

Analisando o espectro de RMN de hidrogênio a substância SC-2 exibiu absorções para H glicosídeos na região de  $\delta$  5.5 – 3.0 ppm, onde temos um tripleto em  $\delta_{\text{H}}$  5.25 referente ao H-3, um duplo dubleto em  $\delta_{\text{H}}$  5.19 ( $J=9.2, 2.6$  Hz) condizente com o H-4, um duplo dubleto em  $\delta_{\text{H}}$  4.26 ( $J=10.9, 4.4$  Hz), atribuído ao H-6, um duplo duplo dubleto em  $\delta_{\text{H}}$  3.84 ( $J= 10.1, 4.5, 2.2$ ) condizente com o H-5, e também picos de singletos de  $\delta$  2.18 – 2.04 ppm referentes a metilas do grupo acetil, um singlete em  $\delta_{\text{H}}$  2.18 referente a H-1'', o singlete de  $\delta_{\text{H}}$  2.11 atribuído a H-2'',  $\delta_{\text{H}}$  2.09 que condiz com o H-3'',  $\delta_{\text{H}}$  2.08 referente a H-4'' e por fim, um singlete em  $\delta_{\text{H}}$  2.04 atribuído ao H-6''. Esses picos sugerem que a substância SC-2 se trata de um açúcar acetilado (Figura 29, página 104, figura 30, página 105 e figura 31, página 106).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (Figura 32, página 107 e suas expansões, figura 33, página 108, figura 34, página 109 e figura 35, página 110) apresentou absorções para carbonos dos quais foram identificados 11 sinais, dos quais 5 sinais foram atribuídos a carbonila do grupo acetil:  $\delta_{\text{C}}$  170.74 (C-1'),  $\delta_{\text{C}}$  170.25 (C-2'),  $\delta_{\text{C}}$  169.51 (C-3'),  $\delta_{\text{C}}$  169.37 (C-4') e  $\delta_{\text{C}}$  169.09 (C-5'), 6 sinais na região de açúcar, sendo 1 atribuído ao carbono anomérico  $\delta_{\text{C}}$  91.84 (C-1), e 5 sinais foram atribuídos aos carbonos carbinólicos (CH):  $\delta_{\text{C}}$  70.37 (C-2),  $\delta_{\text{C}}$  72.94 (C-3),  $\delta_{\text{C}}$  67.90 (C-4),  $\delta_{\text{C}}$  72.84 (C-5) e  $\delta_{\text{C}}$  61.60 (C-6), e por fim 5 sinais de metilas ligadas ao grupo acetil:  $\delta_{\text{C}}$  20.95 (C-1''),  $\delta_{\text{C}}$  20.84 (C-2''),  $\delta_{\text{C}}$  20.80 (C-3''),  $\delta_{\text{C}}$  20.70 (C-4'') e  $\delta_{\text{C}}$  20.20.58 (C-5'').

Com esses dados obtidos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ -APT foi possível concluir que a substância SC-2 se tratava de uma molécula de glicose acetilada (Figura 36, página 103), e essa conclusão foi comprovada ao se comparar esses dados com dados de glicose acetilada de um iridoide, Penta-*O*-acetylplumeride glucoside, na literatura<sup>155</sup> (Tabela 6, página 103).

**Figura 36:** Estrutura da substância SC-2: Glicose acetilada.

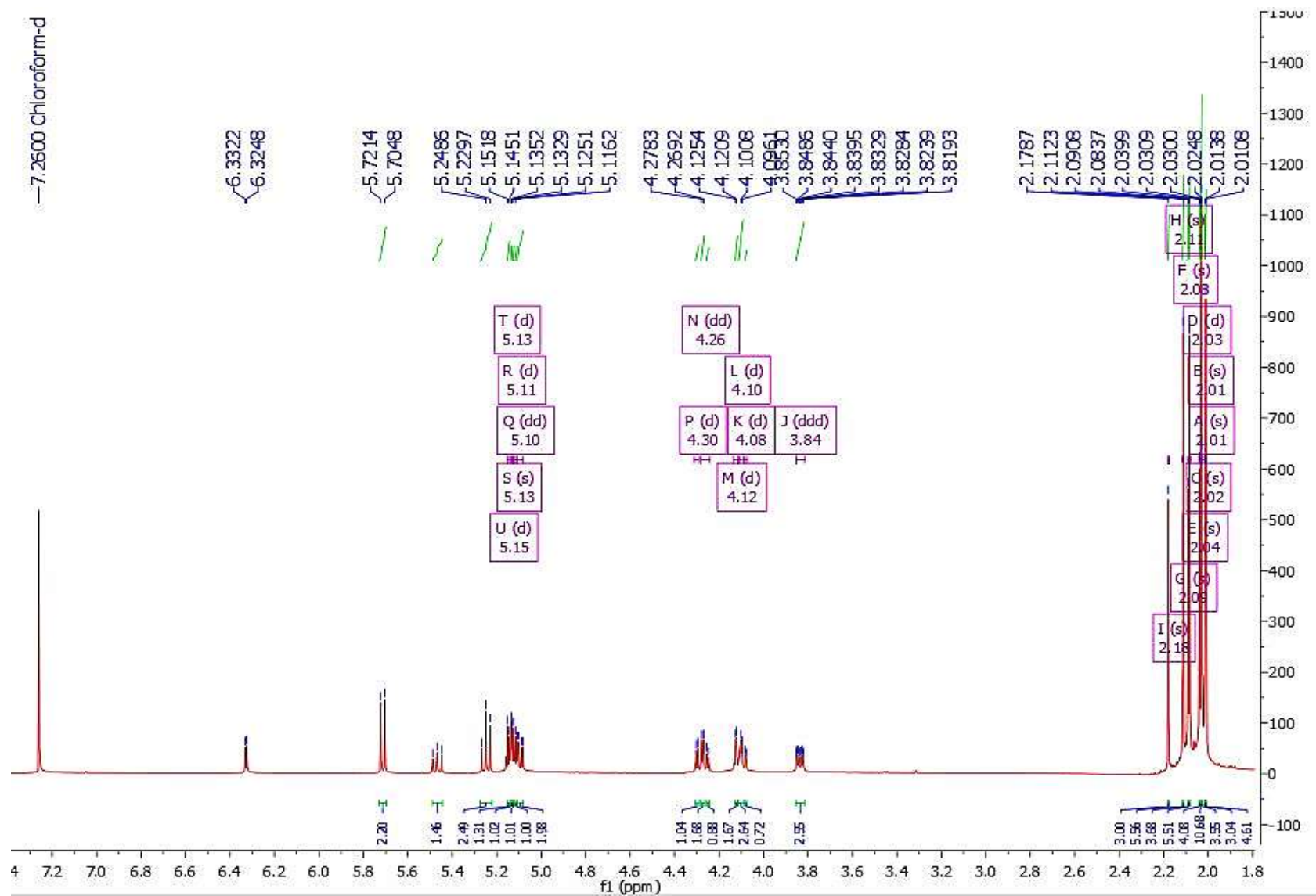


**Tabela 6:** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  de SC-2 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) em comparação com glicose acetilada de um iridoide, Penta-O-acetylplumeride glucoside ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).

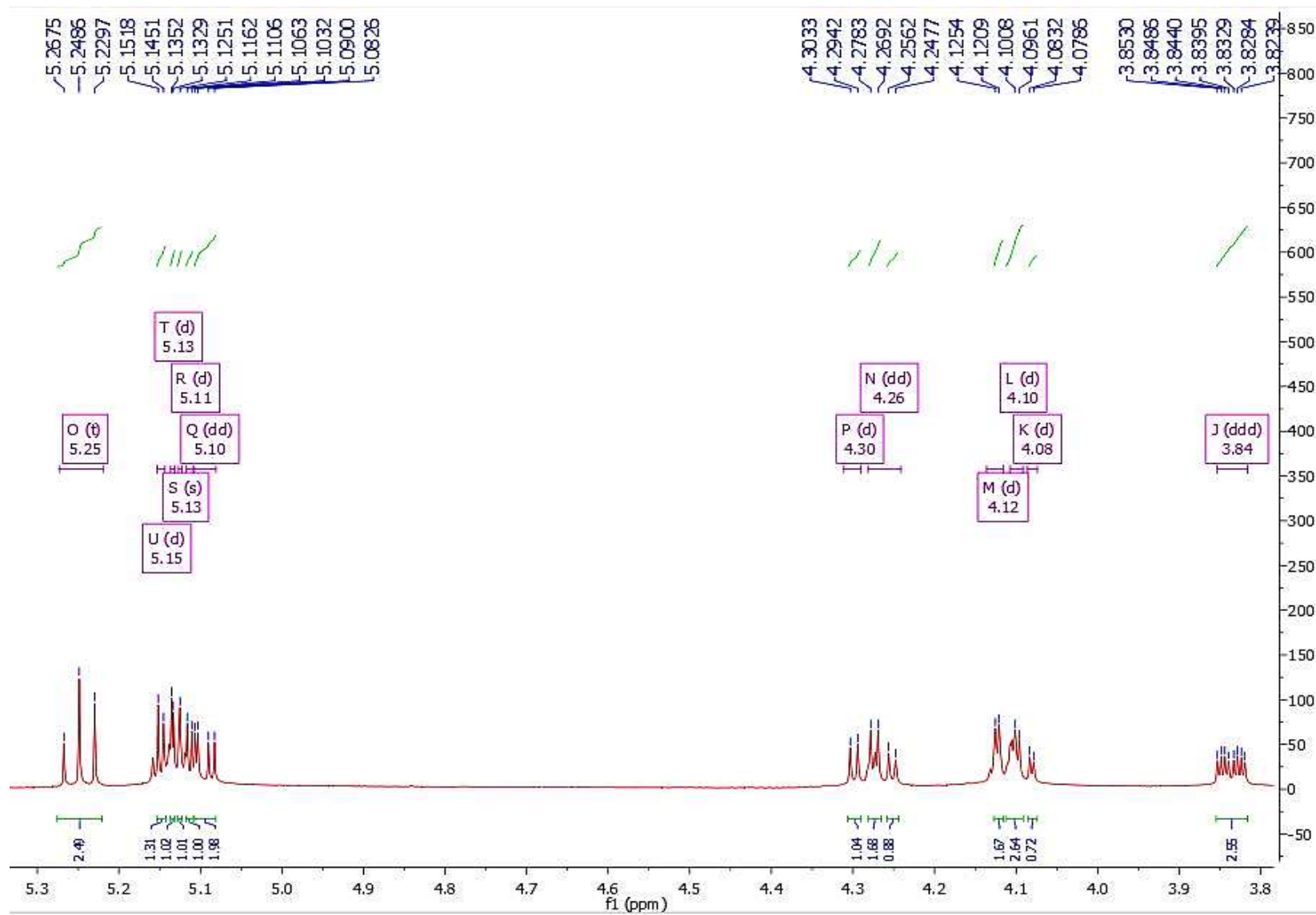
SC-2			Glicose acetilada (literatura)	
	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$
<b>CH</b>				
1	91.84	-	95.73	4.83 (d, 8.2 Hz)
2	70.37	-	70.61	4.96 (dd, 9.3, 8.2)
3	72.37	5.25 (t, 9.4 Hz)	72.33	5.20 (t, 9.3 Hz)
4	67.90	5.10 (dd, 9.2, 2.6 Hz)	67.98	5.10 (dd, 9.6, 9.3 Hz)
5	72.84	3.84 (ddd, 10.1, 4.5, 2.2)	72.33	3.70 (ddd, 9.6, 4.2, 2.3)
6	61.60	4.26 (dd, 10.9, 4.4 Hz)	61.53	4.28 (dd, 12.5, 4.5)
<b>C=O</b>				
1'	170.74	-	-	-
2'	170.25	-	170.40	-
3'	169.51	-	169.28	-
4'	169.37	-	169.20	-
6'	169.09	-	169.15	-
<b>CH<sub>3</sub></b>				
1''	20.95	2.18 (s)	-	-
2''	20.84	2.11 (s)	20.66	2.07 (s)
3''	20.80	2.09 (s)	20.55	2.06 (s)
4''	20.70	2.08 (s)	20.55	2.05 (s)
6''	20.58	2.04 (s)	20.55	2.04 (s)



**Figura 29:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de SC-2 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



**Figura 30:** Primeira expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de SC-2 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



**Figura 31:** Segunda expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de SC-2 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

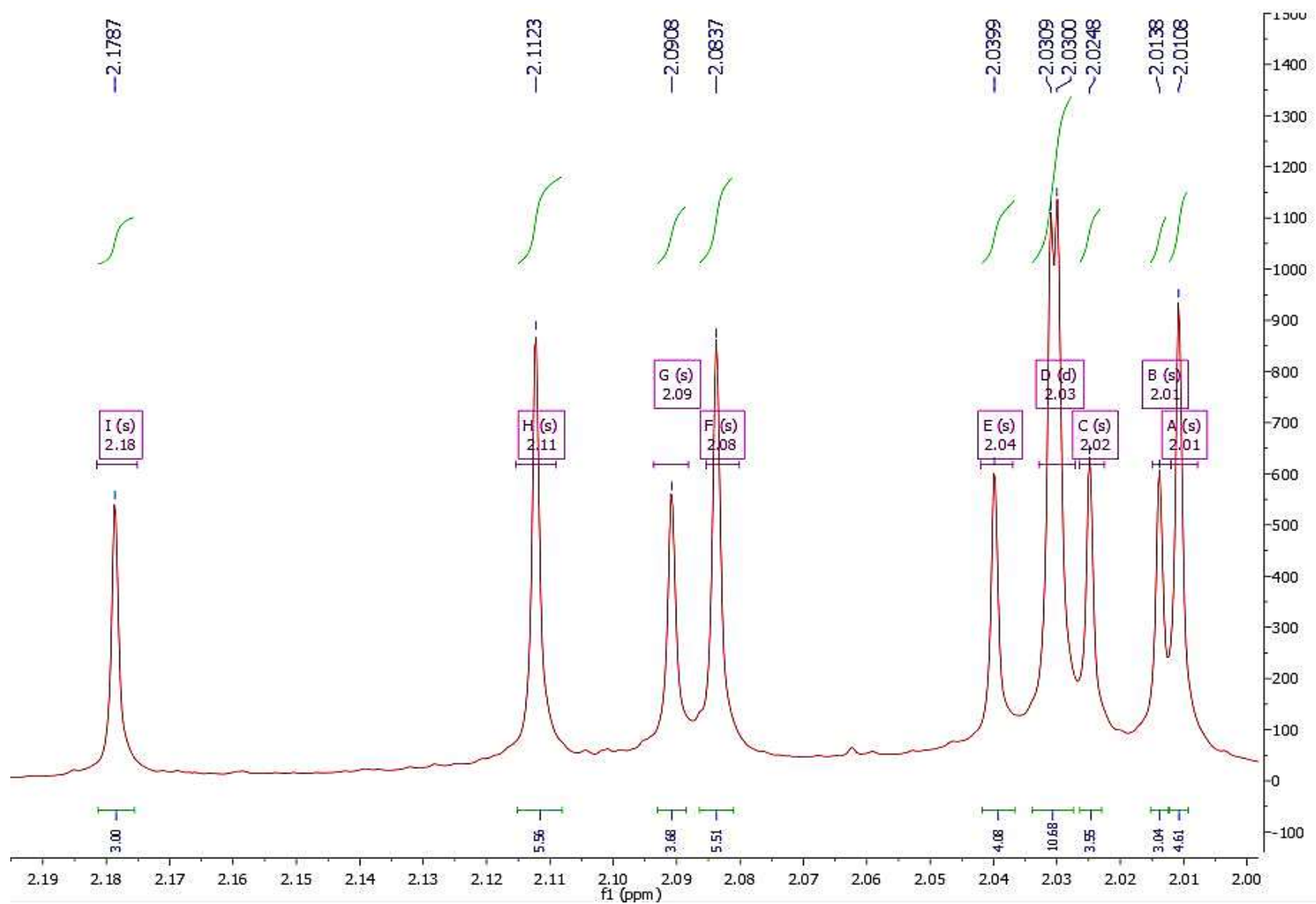
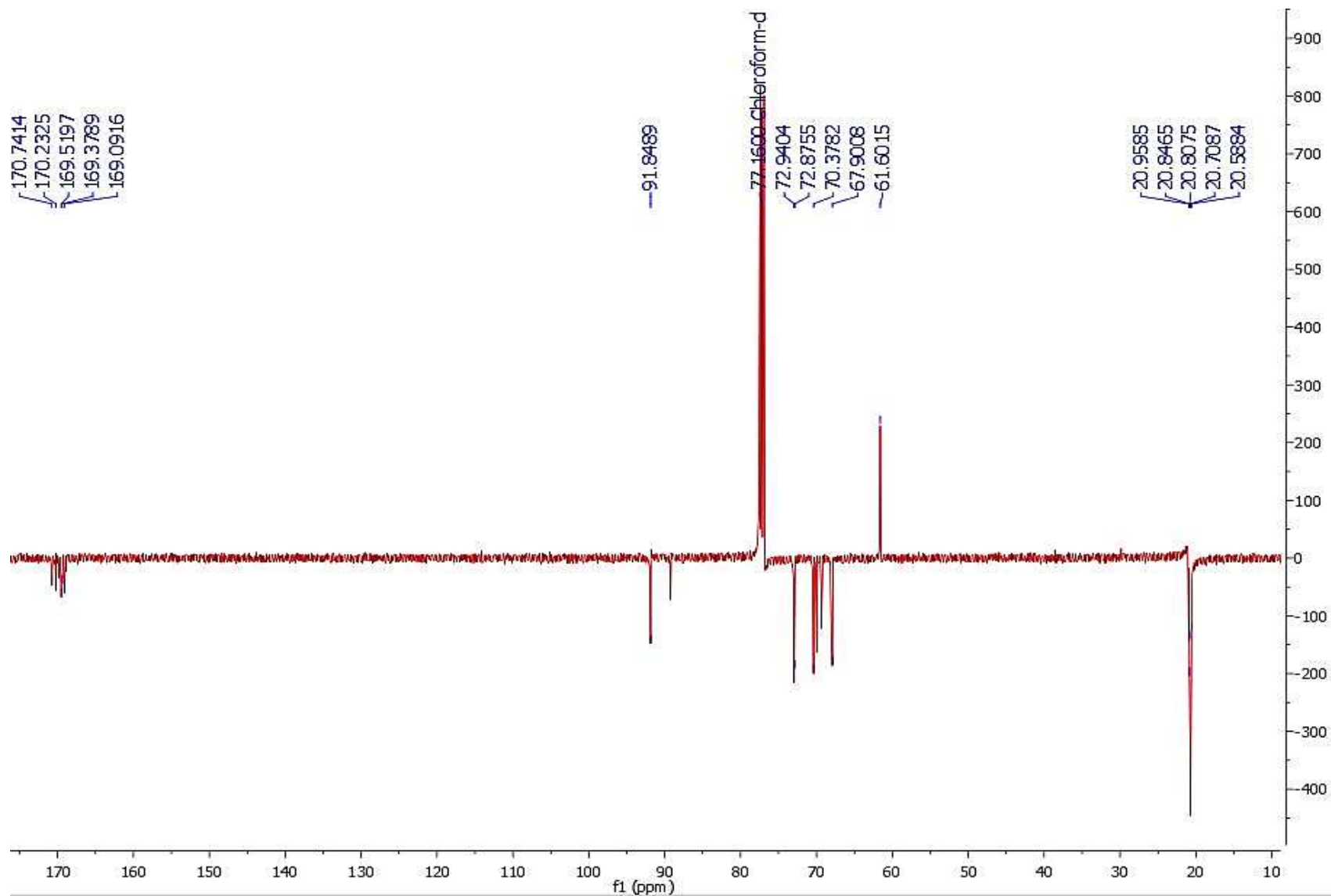
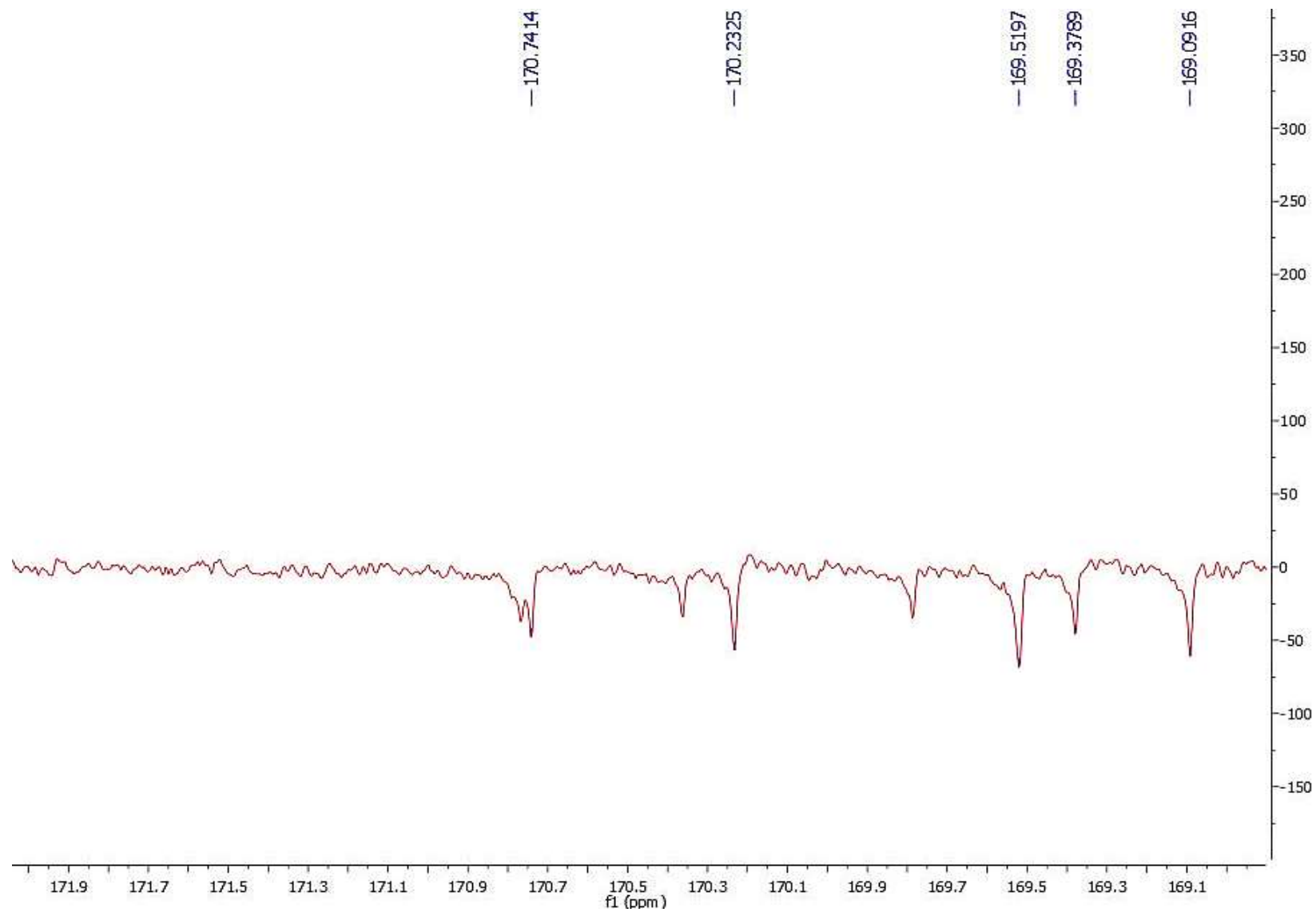


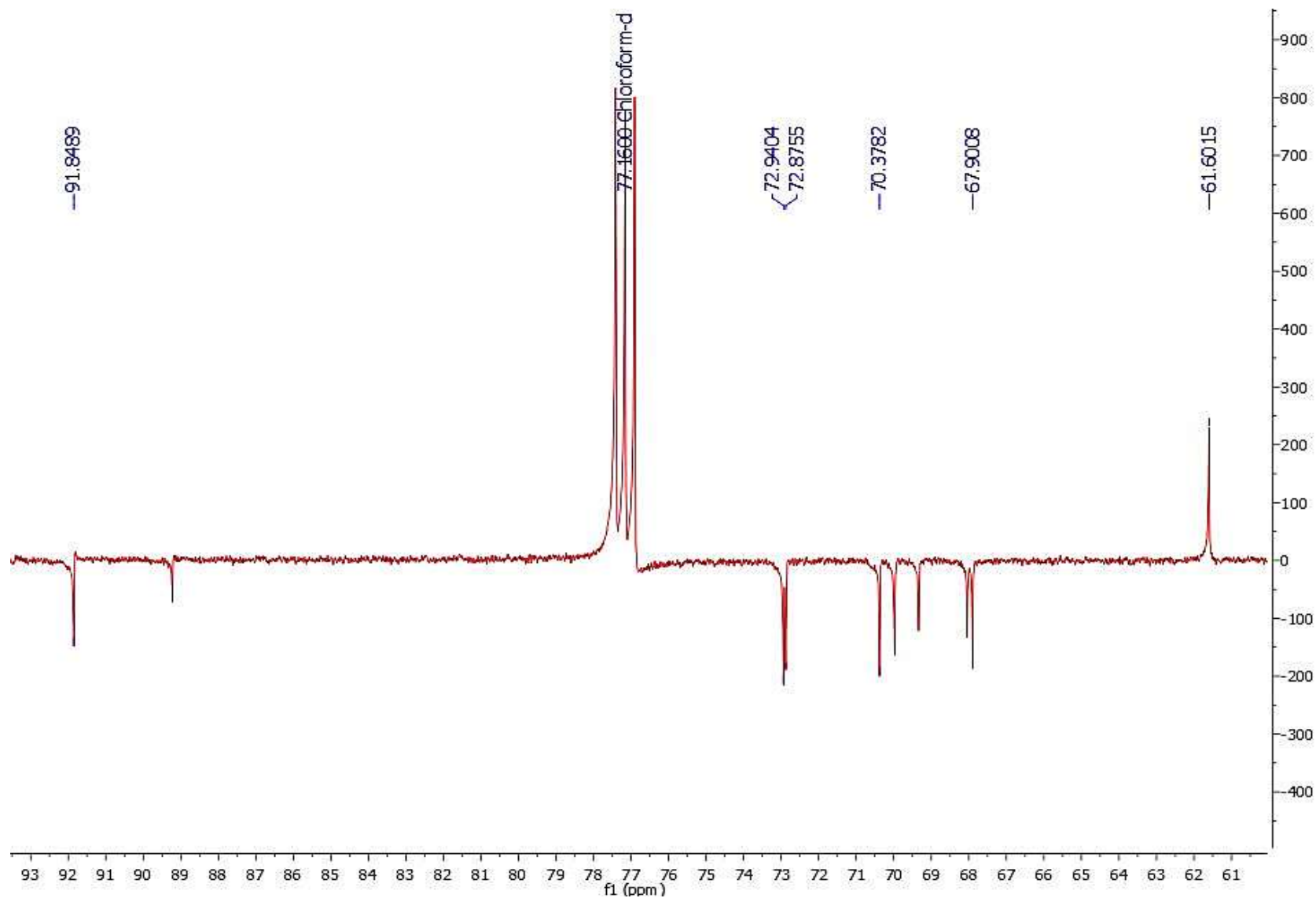
Figura 32: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de SC-2 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



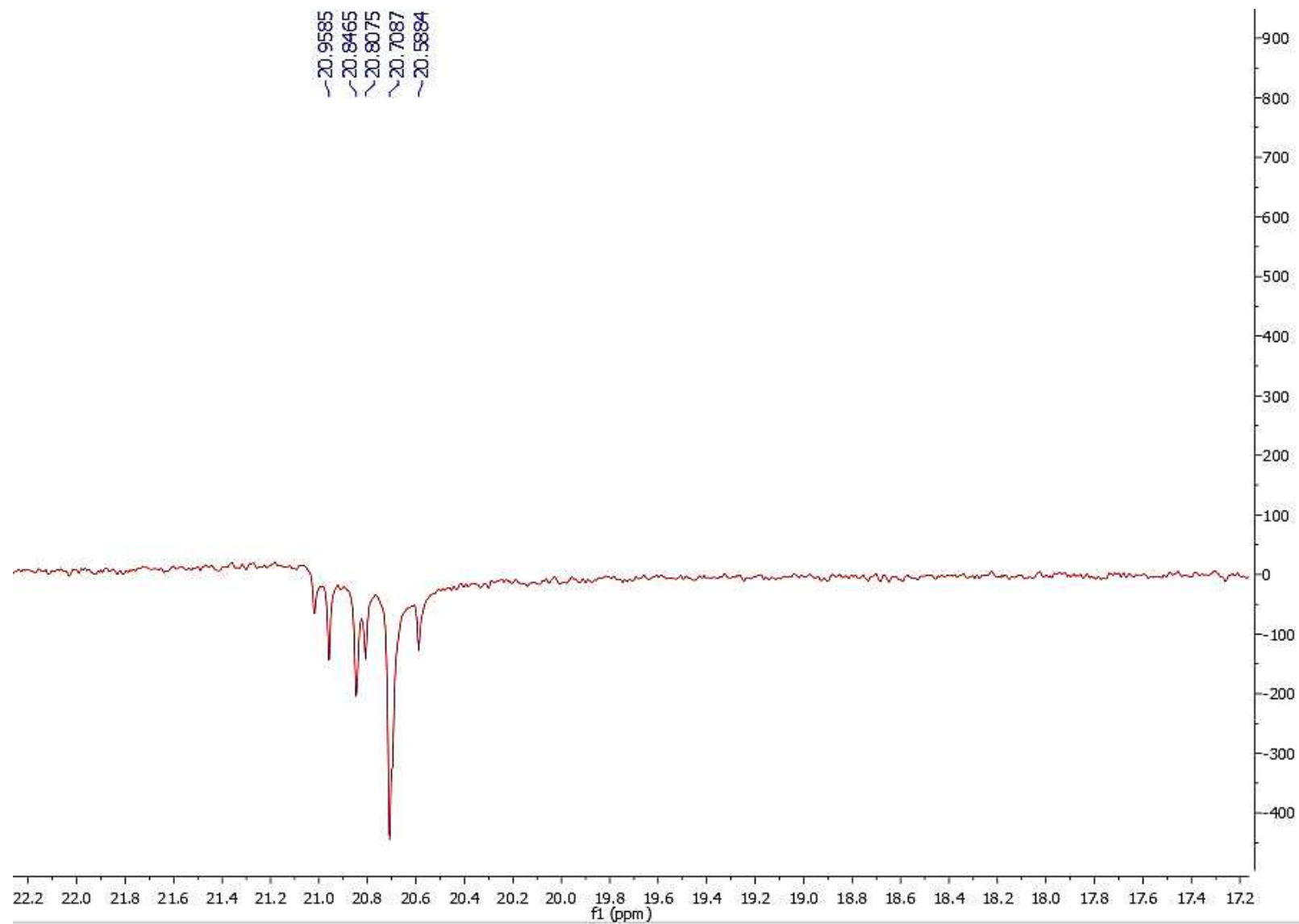
**Figura 33:** Primeira expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de SC-2 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



**Figura 34:** Segunda expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de SC-2 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



**Figura 35:** Terceira expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de *SC-2* ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



### 5.3 Caracterização estrutural de SC-3

A substância SC-3 apresentou-se como cristais amarelados (7mg). Foi caracterizada utilizando dados de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e Carbono treze ( $^{13}\text{C}$ ) unidimensional.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  revela que a substância SC-3 (Figura 37, página 113) exibiu um singlete característico de H de aldeído na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  9.88, apresentou também absorções para H aromáticos na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  8.06 a 7.45, entre os quais um dubleto em  $\delta_{\text{H}}$  7.81 (2H) atribuído ao H-2/H-6 acoplado em *orto*  $J= 8.7$  Hz e outro dubleto em  $\delta_{\text{H}}$  6.95 (2H) condizente com os H-3/H-5  $J=8.6$  Hz, sugerindo o sistema AA'BB'.

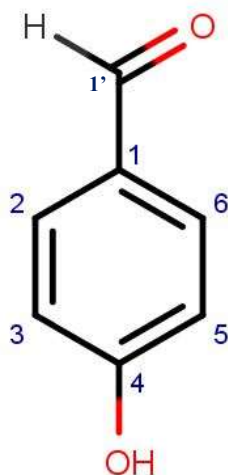
Ao analisar o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (figura 38, página 114) a substância SC-3 apresentou absorções para carbonos dos quais foram identificados 3 sinais, sendo um atribuído a carbonila de aldeído em  $\delta_{\text{C}}$  190,84, dois sinais para CH aromático  $\delta_{\text{C}}$  132.48 C-2/C-6 e  $\delta_{\text{C}}$  116.06 C-3/C-5.

Tais sinais revelam que a estrutura SC-3 se trata de um anel aromático *para* dissubstituído, formando o sistema AA'BB', onde o C-1 do anel está substituído com o aldeído e no C-4 está substituído com uma hidroxila, a qual não é possível observar nos espectros de RMN, mas que foi possível determinar essas substituições também através de comparações de dados na literatura (Tabela 7, página 112).

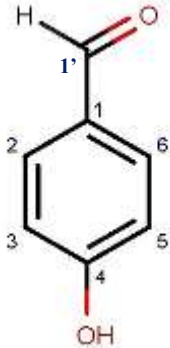
Os sinais dos carbonos C-1 e C-4 não apareceram no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , por serem carbonos desidrogenados o relaxamento ocorre com mais dificuldade, justificando a sua não aparição no espectro de APT, no entanto foi possível observá-los no espectro de HMBC (figura 39, página 115) através dos mapas de contorno que mostram as correlações entre os H3/5 ( $\delta_{\text{H}}$  6.95) a três ligações com os carbonos C-1 ( $\delta_{\text{C}}$  130.20) e a correlação direta com seus respectivos carbonos C-3/C5 ( $\delta_{\text{C}}$  116.06), H2/6 ( $\delta_{\text{H}}$  7.81) se correlaciona a três ligações com os carbonos C-1' ( $\delta_{\text{C}}$ 190.84), e a três ligações com C-4 ( $\delta_{\text{C}}$  161.02) e também faz correlação direta com C-2/C6 ( $\delta_{\text{C}}$ 132.56), o H-1' ( $\delta_{\text{H}}$  9.88) se correlaciona também a três ligações com C-2/C6 ( $\delta_{\text{C}}$  132.56), esses dados em comparação com dados da literatura<sup>156</sup>, permitiram confirmar as substituições e identificar a SC-3 como estrutura como o 4-hidroxibenzaldeído (Figura 40, página 112).



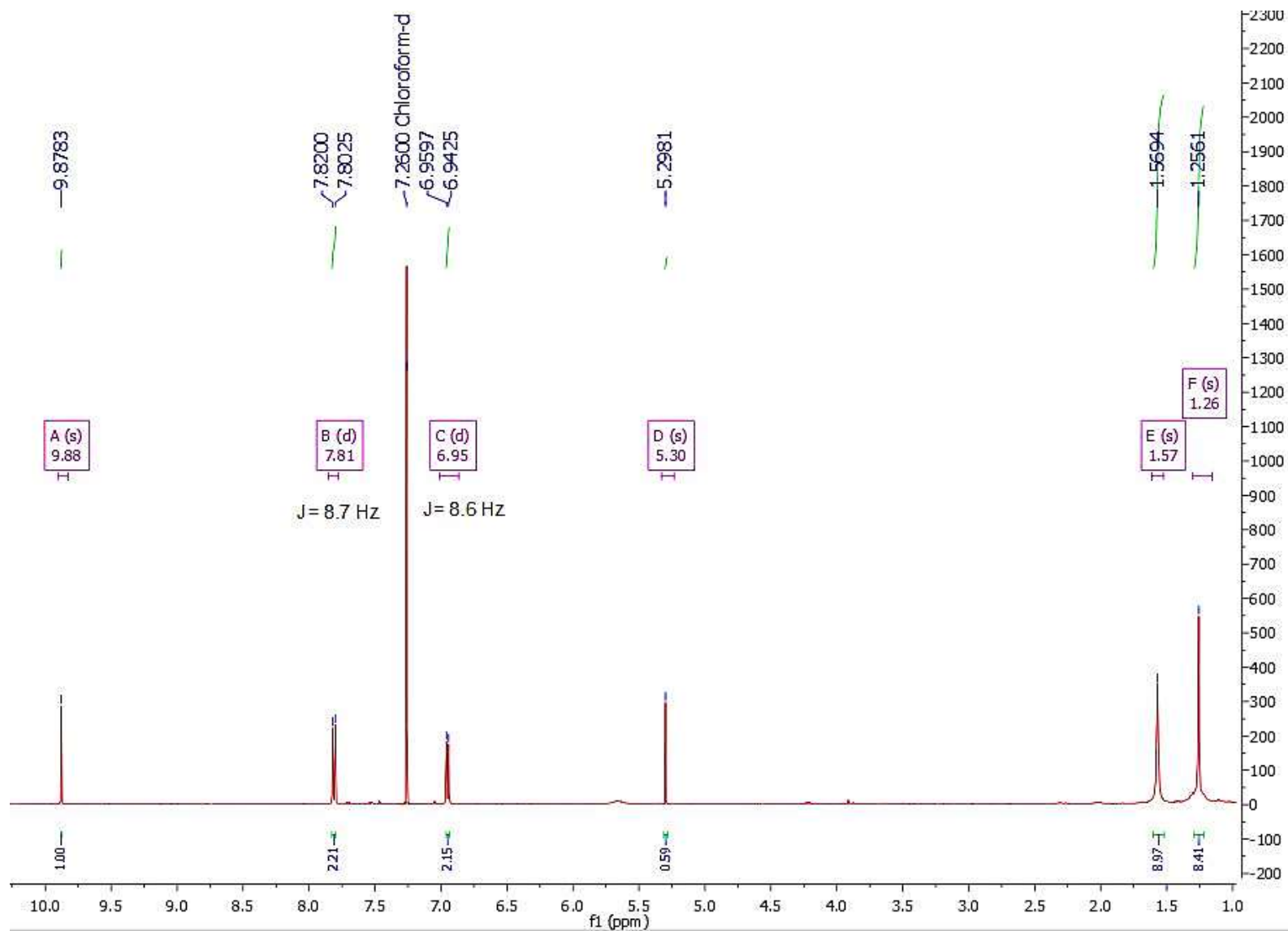
**Figura 40:** Estrutura química da substancia SC-3, 4-hidroxibenzaldeído.



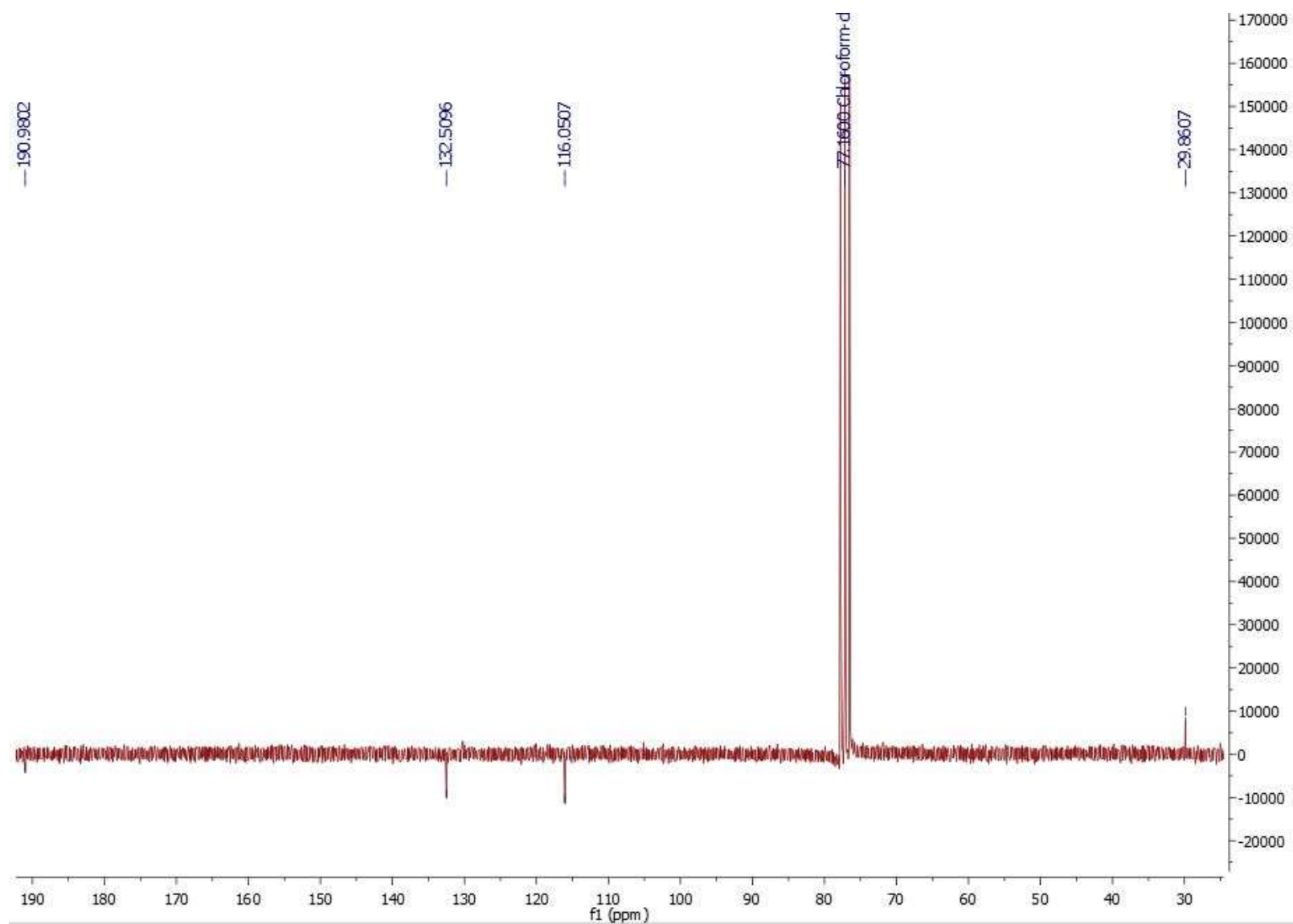
**Tabela 7:** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  de SC-3 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz) em comparação com 4-Hidroxibenzaldeído ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz)<sup>156</sup>.

SC-3			4- Hidroxibenzaldeído (literatura)		
					
	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	
CH					
2,6	132.	7.81 (d, 8.7 Hz)	132.56	7.80 (d, 8.4 Hz)	
3,5	116	6.95 (d, 8.6 Hz)	116.11	6.95 (d, 8.4 Hz)	
C=O					
1'	190	9.88 (s)	191.07	9.83 (s)	
C					
1	-	-	128.71	-	
4	-	-	161.1	-	

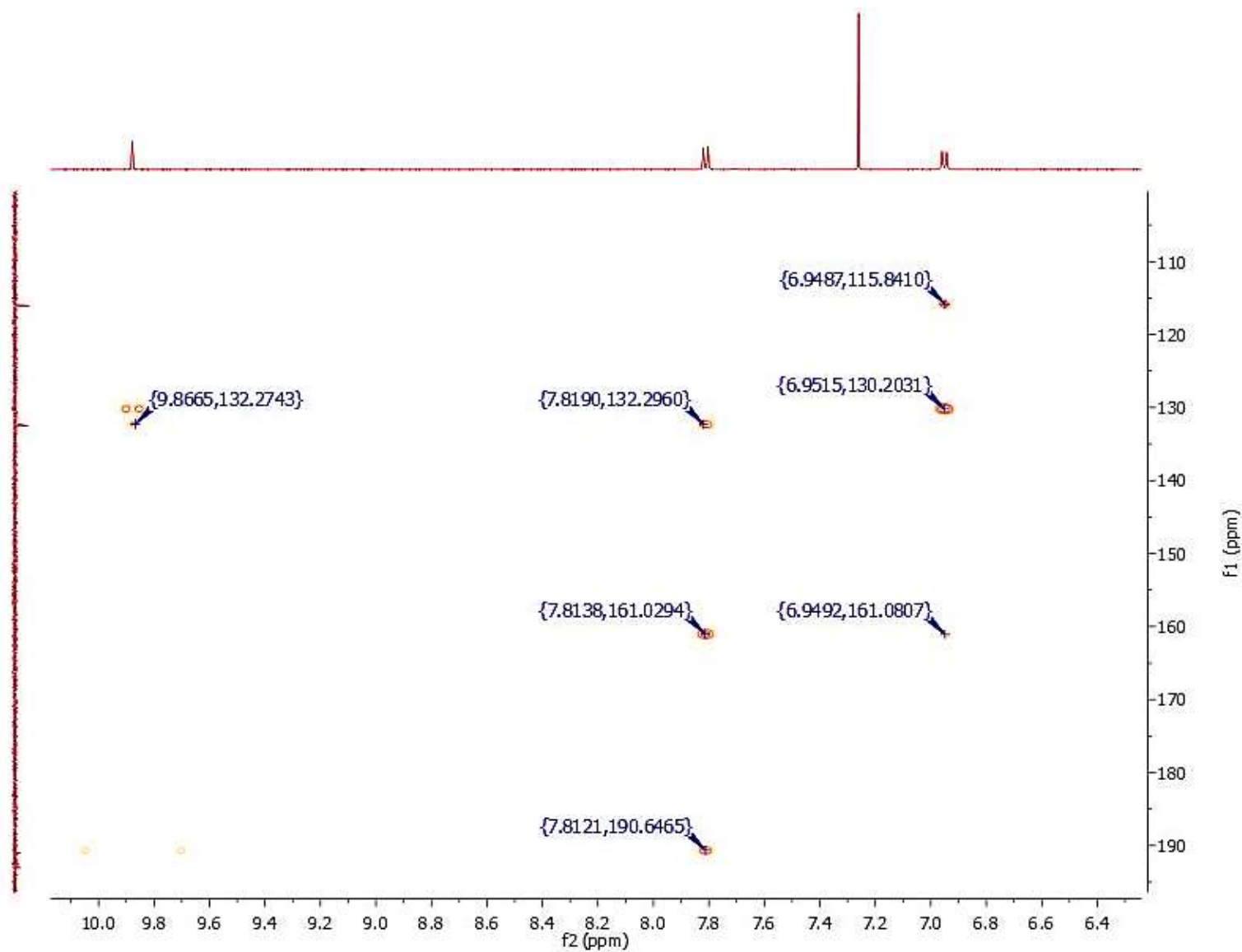
**Figura 37:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da substancia SC-3 ( $\delta_{\text{H}}$   $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



**Figura 38:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT de SC-3 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



**Figura 39:** Espectro bidimensional de HMBC de SC-1 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 e 125 MHz).



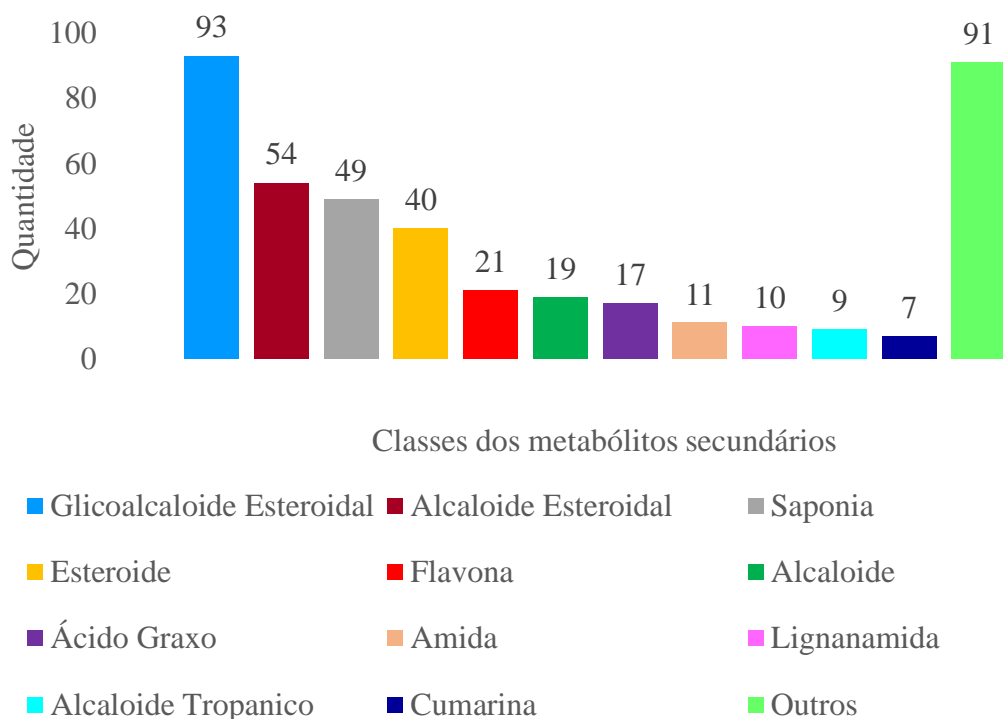
## Estudo *In silico*

### 5.4 Análise do banco de dados

Através de busca eletrônica na base de pesquisa Web of Science (<http://apps-wofknowledge.ez15.periodicos.capes.gov.br>), onde foram usadas as palavras “Solanum” e “Alkaloid” para delimitar a busca dos artigos sendo selecionados e analisados 532 artigos<sup>168-303</sup> entre os anos de 1991 e 2016 que foram utilizados para construção do banco de dados sobre metabolitos secundários isolados em plantas do gênero *Solanum*.

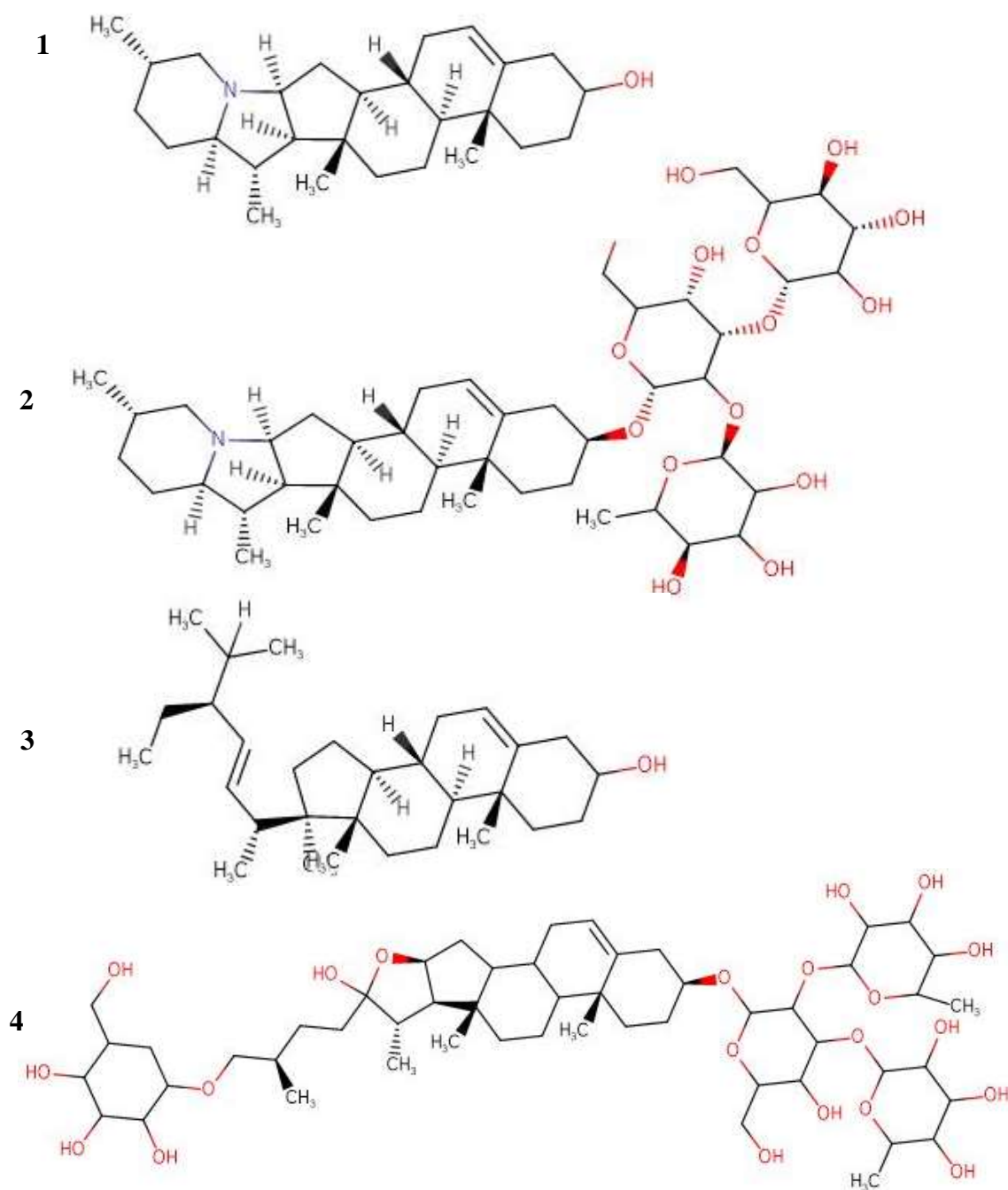
O banco de dados compreende 734 moléculas, sendo 421 diferentes estruturas químicas, dispostas em 110 espécies do gênero *Solanum*. Essas 421 estruturas estão classificadas em 54 classes de metabolitos secundários, ganhando destaque as seguintes classes: Glicoalcaloide esteroidal (93), Alcaloide esteroidal (54), saponina (49), esteroide (40), flavonas (21), entre outras estão representadas por cores e podem ser visualizadas na figura 41. O código de smile das 421 moléculas do banco encontra-se disponível no anexo 1.

**Figura 41:** Classes e subclasses dos metabolitos isolados em *Solanum*.



De acordo com esses dados é possível observar que as classes mais representativas neste levantamento químico do gênero *Solanum* são os glicoalcaloides esteroidais, alcaloides esteroidais, saponinas, esteroides e flavonas as quais são considerados marcadores quimiotaxonômicos desse gênero<sup>157</sup>. Algumas substâncias dessas classes são apresentadas na figura 42.

**Figura 42:** Estrutura química de alguns marcadores taxonômicos do gênero *Solanum*



Legenda: 1: Solanidine - Alcaloide Esteroidal; 2: Solanine – Glicoalcaloide Esteroidal; 3: Esteroide – Stigmasterol; 4: Protodioscin – Saponina

## 5.5 Análise dos Modelos de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*

As estruturas das moléculas em formato smiles foram utilizadas como dados de entrada no software Dragon 7.0 <sup>141</sup>. O software Dragon 7.0 gerou 1232 descritores para 1033 moléculas de atividade conhecida contra *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA). Estes descritores foram utilizados como dados e entrada no software Knime para geração do modelo preditivo.

O Dragon 7.0 calcula 5 270 descritores moleculares, cobrindo a maior parte das várias abordagens teóricas. Estes descritores estão organizados em 30 blocos lógicos que podem ser observados na tabela 8. A lista de descritores inclui os tipos de átomos mais simples, grupos funcionais e contagens de fragmentos, descritores topológicos e geométricos, descritores tridimensionais, mas também várias estimativas de propriedades como logP e Lipinski<sup>158</sup>.

Os descritores constitucionais são os mais simples e comumente utilizados, eles refletem a composição da molécula sem qualquer informação geométrica. Como exemplo destes descritores temos: número de átomos, anéis, tipos de átomos específicos, entre outros. Os topológicos se baseiam em uma representação gráfica da molécula, e podem ser sensíveis a uma ou mais características estruturais da molécula, como tamanho, forma, simetria, ramificação e ciclicidade e também podem codificar a informação química relativa a modelos de átomo e multiplicidade de títulos. Os topográficos, assim como os topológicos, são derivados da representação gráfica de moléculas, a diferença é que os topográficos utilizam as distâncias geométricas entre os átomos, em vez das distâncias topológicas. Há descritores derivados a partir do conhecimento tridimensional da molécula, descritores para contagem de grupos funcionais, descritores de fragmentos centrado no átomo, descritores de carga, descritores relativos as propriedades moleculares derivadas de modelos da literatura<sup>159</sup>.

**Tabela 8:** Lista dos 30 blocos de descritores moleculares do Dragon 7.0

<b>Bloco</b>	<b>Nome do Bloco</b>	<b>Quantidade de Descritores</b>
1	Constitucional	47
2	Descritores de anel	32
3	Índices topológicos	75
4	Caminhada e contagem de caminhos	46
5	Índices de conectividade	37
6	Índices de informação	50
7	Descritores baseados em matriz 2D	607
8	Autocorrelação 2D	213
9	Autovalores de carga	96
10	Descritores tipo P-VSA	55
11	Índices de ETA	23
12	Índices de adjacência de borda	324
13	Descritores geométricos	38
14	Descritores 3D baseados em matriz	99
15	Autocorrelações 3D	80
16	Descritores RDF	210
17	Descritores 3D-MoRSE	224
18	Descritores WHIM	114
19	Descritores GETAWAY	273
20	Perfis moleculares randômicos	41
21	Contagem de grupos funcionais	154
22	Fragmentos centrados no átomo	115
23	Índices de E-state do tipo Atom	172
24	GATOS 2D	150
25	2D Atom Pairs	1596
26	3D Atom Pairs	36
27	Descritores de carga	15
28	Propriedades moleculares	20
29	Índices de drogas	28
30	CATS 3D	300



Os descritores moleculares juntamente com os dados de atividade biológica qualitativos foram utilizados para a geração do modelo com o aprendizado de máquina “Random Forest” (RF), onde para o modelo de *S. aureus* as moléculas com  $pIC_{50} \geq 5$  foram consideradas como Ativas, com um total de 470 moléculas, e para as moléculas com  $pIC_{50} < 5$  foram tidas como Inativas, totalizando 562 moléculas. Logo para o modelo de *E. coli* as moléculas com  $pIC_{50} > 4.6$  foram consideradas ativas somando um total de 777 moléculas, e as moléculas com  $pIC_{50} < 4.6$  foram tidas como inativas, totalizando 548 moléculas.

Em análise do modelo de *S. aureus*, vemos que a validação cruzada e o teste demonstraram desempenho estatístico próximos, com taxas de acertos superiores a 74%. O treinamento obteve desempenho quase perfeito, possuindo taxa de acerto de 99%, como pode ser visualizado na tabela 9, que resume os índices estatísticos do modelo do RF.

Para o conjunto de treinamento e teste, o modelo do RF obteve taxas de acerto semelhantes para compostos ativos e inativos (99% e 81%, respectivamente), mas na validação cruzada houve uma maior taxa de acerto para os compostos inativos, 78%, enquanto que o acerto para os compostos ativos foi de 74%.

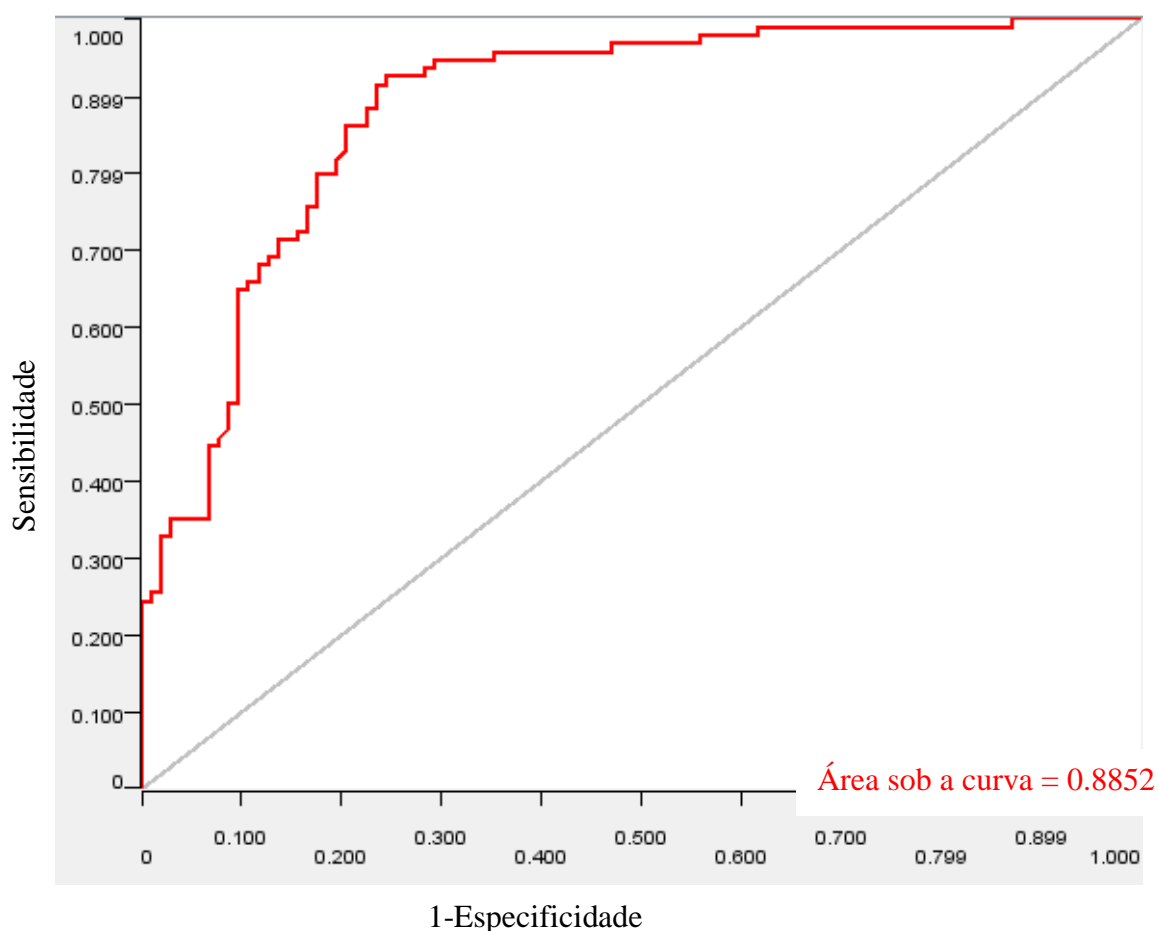
**Tabela 9:** Resumo do treinamento, validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para *Staphylococcus aureus* multirresistente utilizando o modelo do Random Forest

	Treino			Validação			Teste		
	Amostra	Predito	%Acerto	Amostra	Predito	%Acerto	Amostra	Predito	%Acerto
Ativo	376	374	99%	376	280	74%	94	77	81%
Inativo	410	409	99%	410	322	78%	102	82	80%
Geral	786	783	99%	786	602	76%	196	159	81%

Através destes dados foi possível calcular também o Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC – “Matthews correlation coefficient”) para avaliação geral do modelo de *S.aureus*, que correlaciona as classificações binárias observadas e preditivas, resultando um valor entre  $-1$  e  $+1$ , onde  $+1$  é uma predição perfeita e  $-1$  indica um total desacordo entre a predição e observação. O valor obtido no teste foi de 0,68 e na validação cruzada de 0,62, nos informando que o modelo possui uma boa predição.

O gráfico de característica de operação do receptor (ROC), para análise da performance do modelo, foi gerado para o conjunto de teste com uma área sob a curva no valor de 0,885 para o modelo criado, figura 43. Lembrando que um modelo perfeito possui área sob a curva igual a 1, é possível afirmar que o modelo é capaz de realizar uma alta taxa de classificação para este método do RF.

**Figura 43:** Gráfico ROC com área sob a curva para o conjunto de teste do modelo obtido com “Random Forest”.

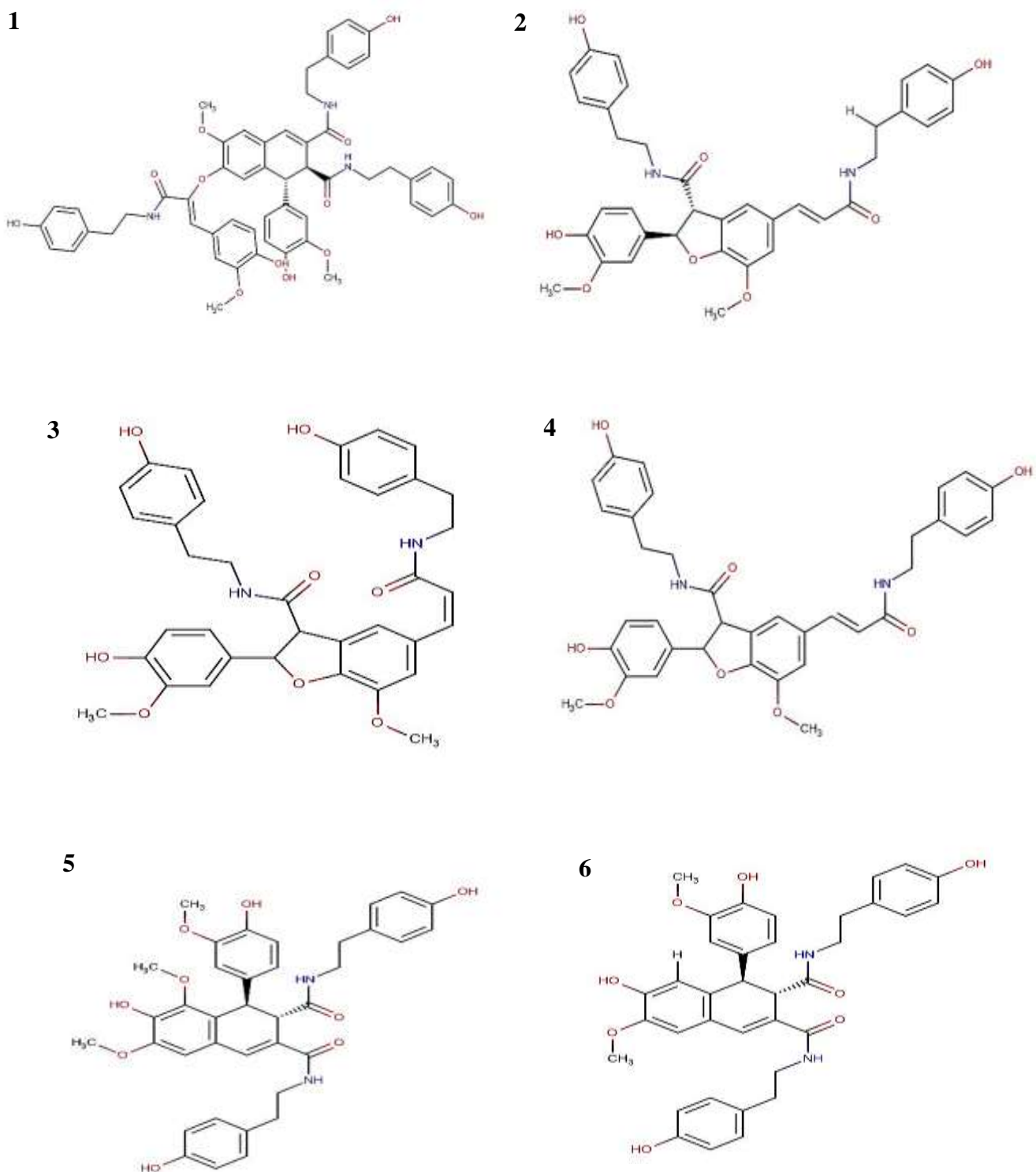


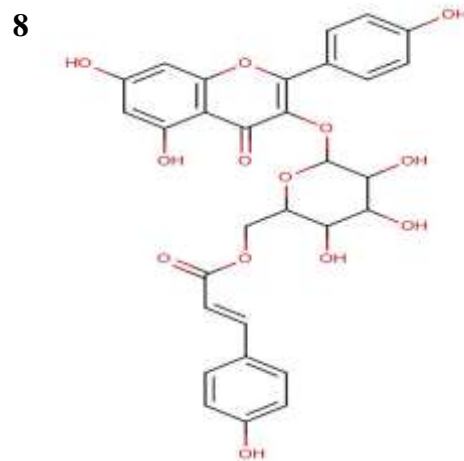
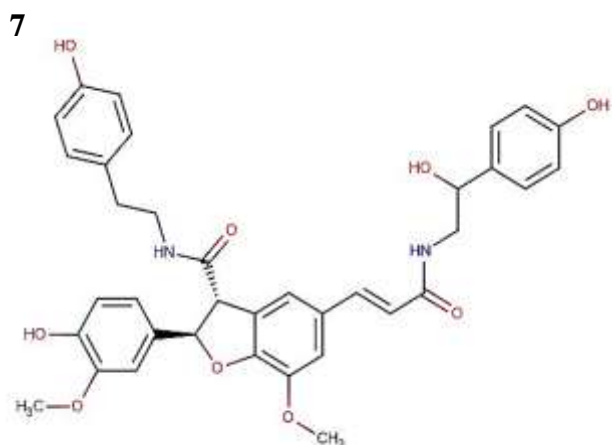
Este modelo foi utilizado para triar o banco de metabólitos secundários de *Solanum*, para investigação de possíveis moléculas bioativas contra MRSA. As moléculas que atingiram uma probabilidade de serem ativas maior que 50%,  $pIC_{50} \geq 5$ , foram consideradas ativas, totalizando 30 moléculas selecionadas pelo modelo.

Mas a fim de aumentar a restrição, selecionou-se apenas as moléculas com potencial atividade acima de 60% de probabilidade, um total de 8 moléculas. A figura 44

e tabela 10 mostram as estruturas dos compostos selecionados e as respectivas espécies a partir das quais essas moléculas foram isoladas e relatadas na literatura.

**Figura 44:** Estruturas químicas selecionadas a partir do modelo do RF com pontencial atividade antimicrobiana para *S. aureus* multiresistente.





Legenda: 1- Melongenamide D; 2- Grossamide; 3- N-cis-Grossamide; 4- N-trans-Grossamide; 5- Melongenamide B; 6- Tiliroside; 7- Melongenamide A; 8- Cannabisisin B

**Tabela 10:** Estruturas químicas selecionadas com maior potencial ativo e suas respectivas classes de metabólitos secundários e espécies das quais foram isoladas.

Estrutura Química	Classe	Espécies
Melongenamide D	Lignanamide	<i>Solanum melongena</i>
Grossamide	Lignanamide	<i>Solanum melongena</i>
N-cis-Grossamide	Lignanamide	<i>Solanum tuberosum</i>
N-trans-Grossamide	Lignanamide	<i>Solanum tuberosum</i>
Melongenamide B	Lignanamide	<i>Solanum melongena</i>
Tiliroside	Flavona	<i>Solanum crinitum</i>
Melongenamide A	Lignanamide	<i>Solanum melongena</i>
Cannamisin A	Lignanamide	<i>Solanum melongena</i>

Ao analisar os resultados do modelo de *E. coli*, observamos que o teste e a validação cruzada obtiveram desempenho estatísticos bem próximos, com taxa de acerto geral superior a 83%, e que o conjunto do treinamento demonstrou desempenho quase perfeito, obteve taxa de acerto superior a 99% (tabela 11).

Para os conjuntos de teste e validação, o modelo do RF gerou taxas de acerto semelhantes para compostos ativos, superior a 88%, mas as taxas de acerto dos inativos foram um pouco menores, 74% na validação e 80% no teste. No treinamento houve uma maior taxa de acerto para os compostos ativos e inativos, maior que 99%.

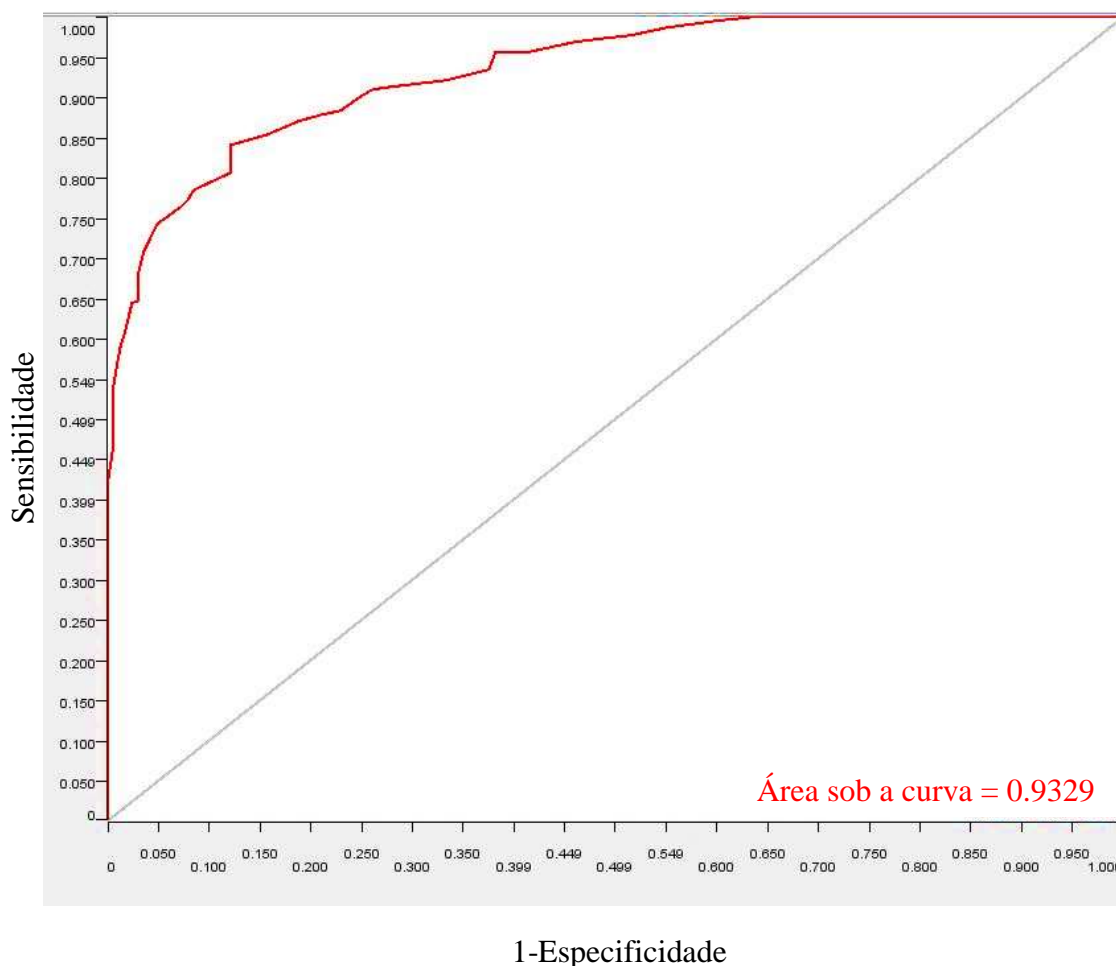
**Tabela 11:** Resumo do treinamento, validação cruzada e teste para os compostos químicos de atividade conhecida para *Escherichia coli* multirresistente utilizando o modelo do Random Forest

	Treino			Validação			Teste		
	Amostra	Predito	%Acerto	Amostra	Predito	%Acerto	Amostra	Predito	%Acerto
Ativo	544	343	99%	544	486	89%	233	206	88%
Inativo	383	383	100%	383	285	74%	165	127	80%
Geral	927	926	99%	927	771	83%	398	398	83%

Através destes dados foi possível calcular também o MCC para avaliação geral do modelo, o valor obtido no teste foi de 0,71 e na validação cruzada de 0,70, nos informando que o modelo possui uma boa predição.

O gráfico de característica de operação do receptor (ROC), para análise da performance do modelo, foi gerado para o conjunto de teste com uma área sob a curva no valor de 0,9329 para o modelo criado, figura 45.

**Figura 45:** Gráfico ROC com área sob a curva para o conjunto de teste do modelo de *E. coli* obtido com “Random Forest”.

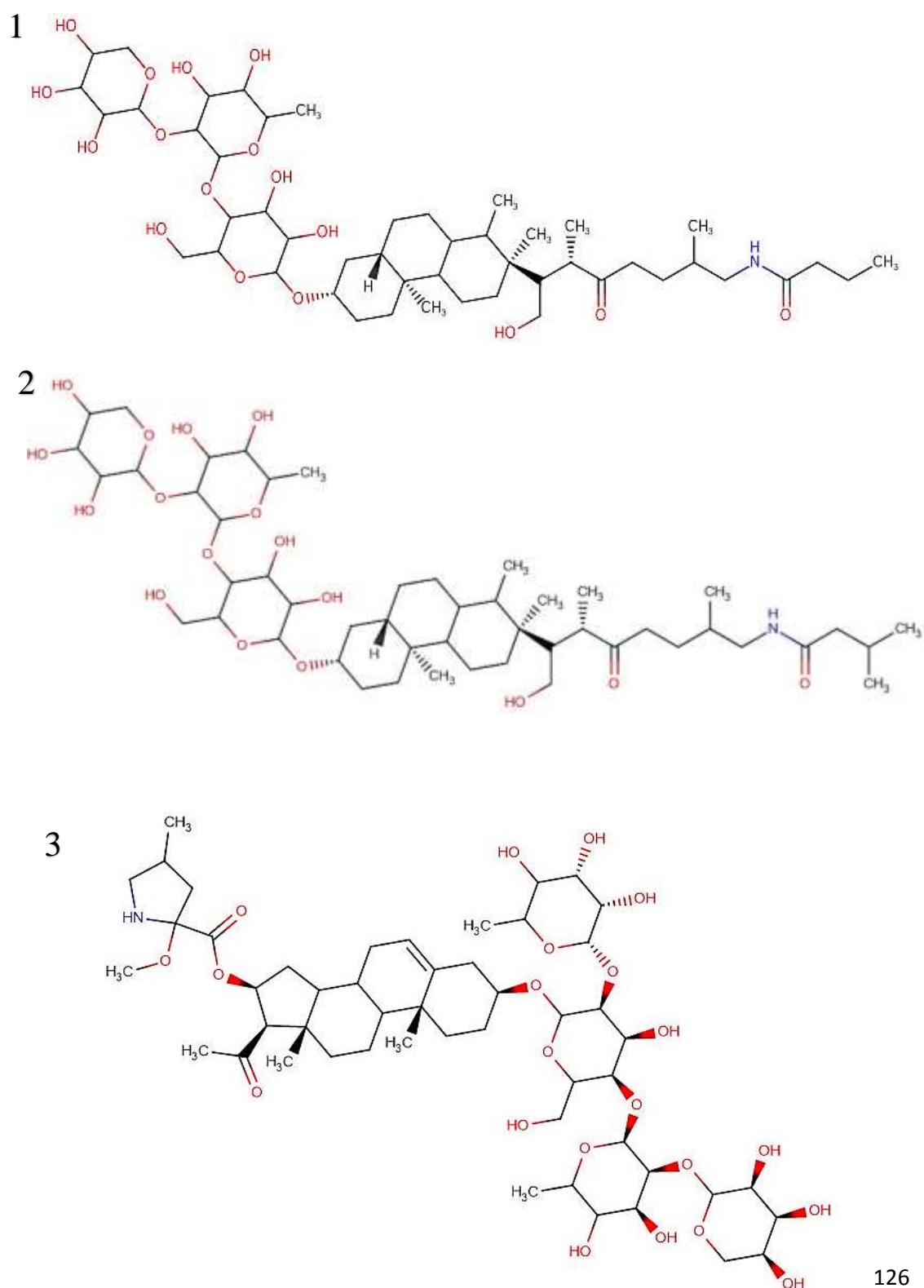


Este modelo foi utilizado para triar o banco de metabólitos secundários de *Solanum*, para investigação de possíveis moléculas bioativas contra MRSA. As moléculas que atingiram uma probabilidade de serem ativas maior que 50%,  $pIC_{50} > 4.5$ , foram consideradas ativas, totalizando 221 moléculas selecionadas pelo modelo.

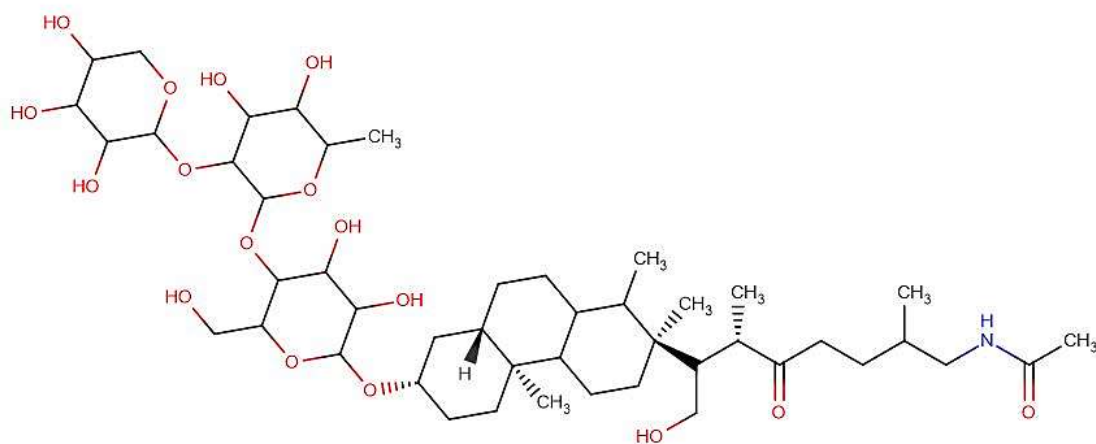
Das 221 moléculas ativas, 26 apresentam probabilidade de serem ativas entre 80-88%, 77 com potencial atividade entre 70-79% de probabilidade, 64 moléculas com probabilidade de atividade entre 60-69% e por fim, 54 moléculas entre 50-59% de potencial ativo. As moléculas com maior potencial de atividade, de 84-88% de probabilidade, estão disponíveis na tabela 12 e figura 45, assim como a classe de metabólitos secundários da qual pertencem e as espécies que essas moléculas foram isoladas e relatadas na literatura. Uma molécula que também apresentou potencial ativo com *Escherichia coli* foi rutina, com probabilidade de 56%, que também está

representada na figura 46 e tabela 12, devido a disponibilidade essa molécula foi escolhida para fazer testes microbiológicos in vitro.

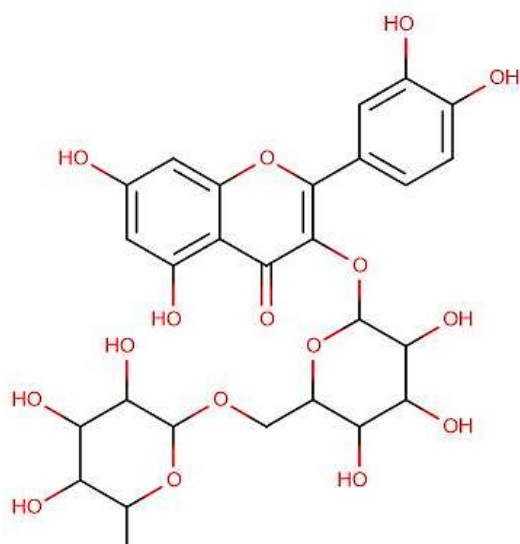
**Figura 46:** Estruturas químicas selecionadas a partir do modelo do Random Forest com pontencial atividade antimicrobiana para *Escherichia coli*.



4



5



Legenda: 1- Abutiloside J; 2- Abutiloside A; 3- Solasodoside E; 4- Abutiloside R; 5- Rutina

**Tabela 12:** Estruturas químicas selecionadas com maior potencial ativo e suas respectivas classes de metabolitos secundarios e espécies das quais foram isoladas.

Estrutura Química	Classe	Espécies
Abutiloside J	Glicoesteróide	<i>Solanum abutiloside</i>
Abutiloside A	Glicoesteróide	<i>Solanum abutiloside</i>
Solasodoside E	Glicoesteróide	<i>Solanum sodomaeum L.</i>
Abutiloside R	Glicoesteróide	<i>Solanum abutiloside</i>
Rutina	Flavona	<i>Solanum lycopersicum</i>



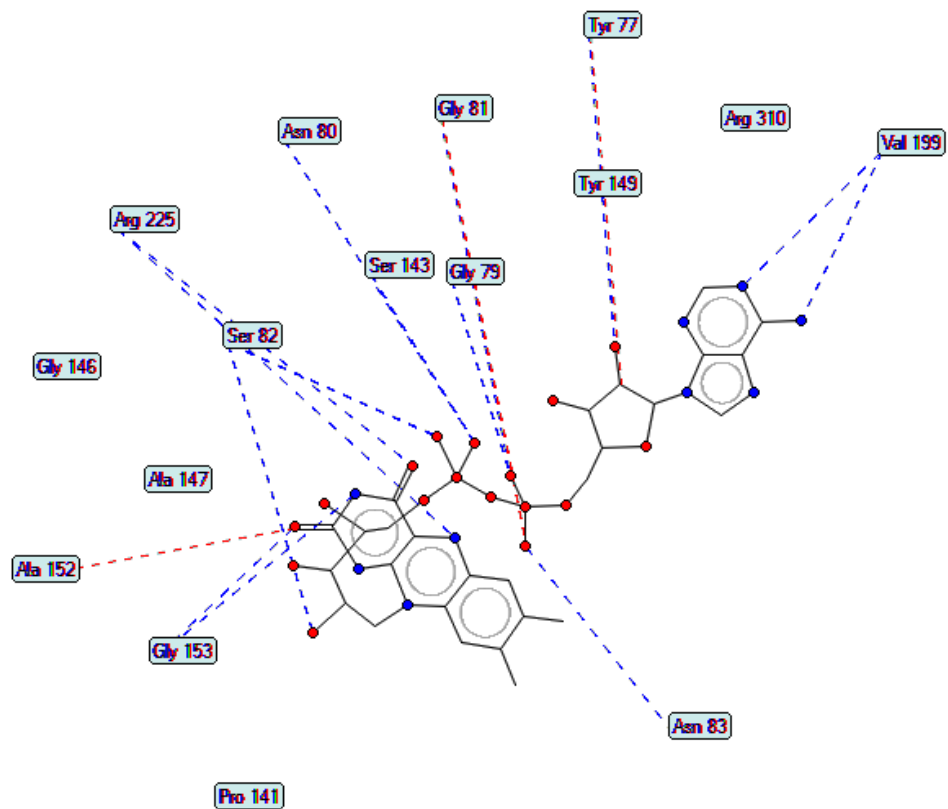
## 5.6 Resultados Docking

Foram selecionadas seis novas proteínas alvo contra *Staphylococcus aureus* multirresistente (MARSA), são elas: 3U7K, 1HSK, 4WVG, 4URM, 3HZS, 4DXD, obtidas a partir do PDB databank, com seus respectivos ligantes inibidores: (S)-N-(cyclopentylmethyl)-N-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl)-2-(3-(2-methoxyphenyl)ureido)-3,3-dimethylbutanamide, Flavin-Adenine Dinucleotide, Maltose, 1R,4aS,5S,6S,8aR)-5-[[[(5S)-1-(3-O-acetyl-4-O-carbamoyl-6-deoxy-2-O-methyl-alpha-L-talopyranosyl)-4-hydroxy-2-oxo-5-(propan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-6-methyl-4-methylidene-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalen-1-yl]-2,6-dideoxy-3-C-[(1S)-1-[[[(3,4-dichloro-5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino]ethyl]-beta-D-ribohexopyranoside, 3-[(6-chloro[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methoxy]-2,6-difluorobenzamide.

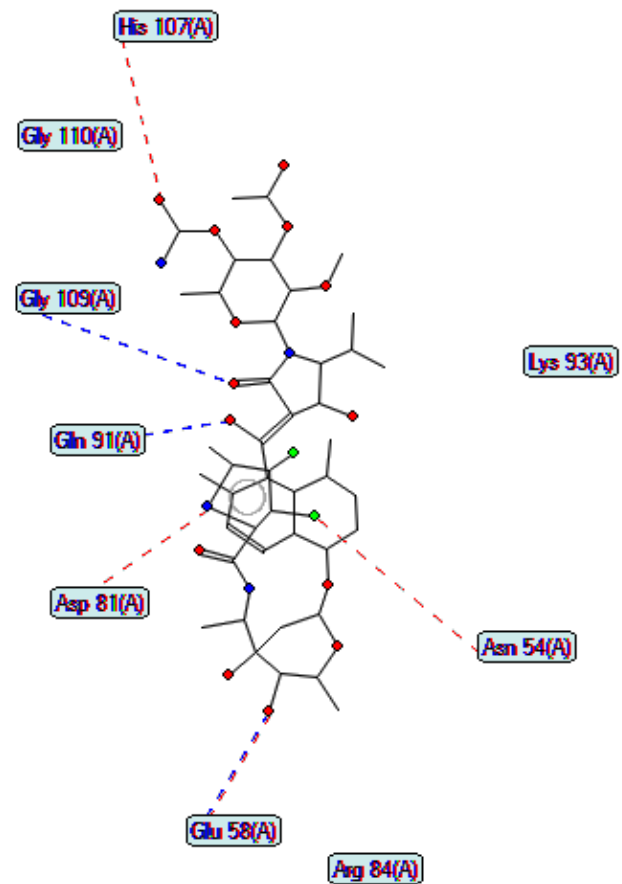
Cada um dos ligantes nos seus respectivos sítios de ligação estão representados na figura 47, bem como as interações que estes estão fazendo com os resíduos de aminoácidos das enzimas. As interações do tipo de hidrogênio (tracejado azul) são as mais frequentes devido à alta quantidade de hidroxilas e carbonilas nas estruturas dos ligantes, que atuam como acceptor ou doador de ligações de hidrogênios. Interações eletrostáticas estão representadas em verde, e são resultantes da interação entre dipolos e/ou íons de cargas opostas<sup>160</sup>. O efeito estérico também é mostrado (tracejado vermelho) o que nos revela a importância das conformações assumidas pelos ligantes no sítio ativo da proteína para a atividade.

Figura 47: Ligantes e suas respectivas interações no sitio ativo das suas enzimas.

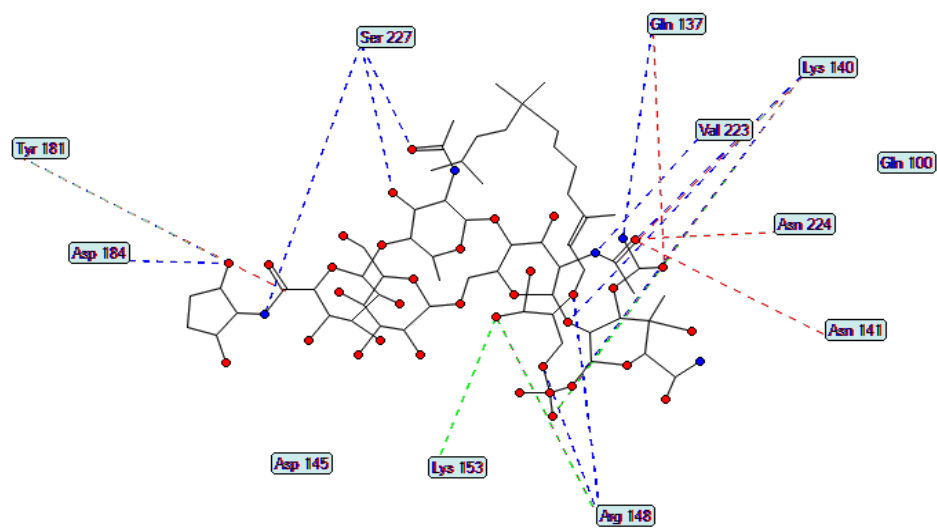
### 1HSK



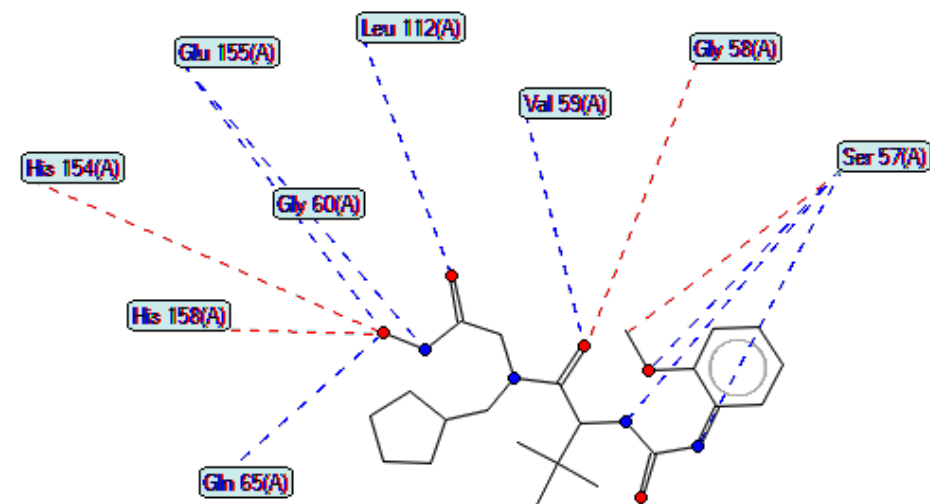
### 4URM



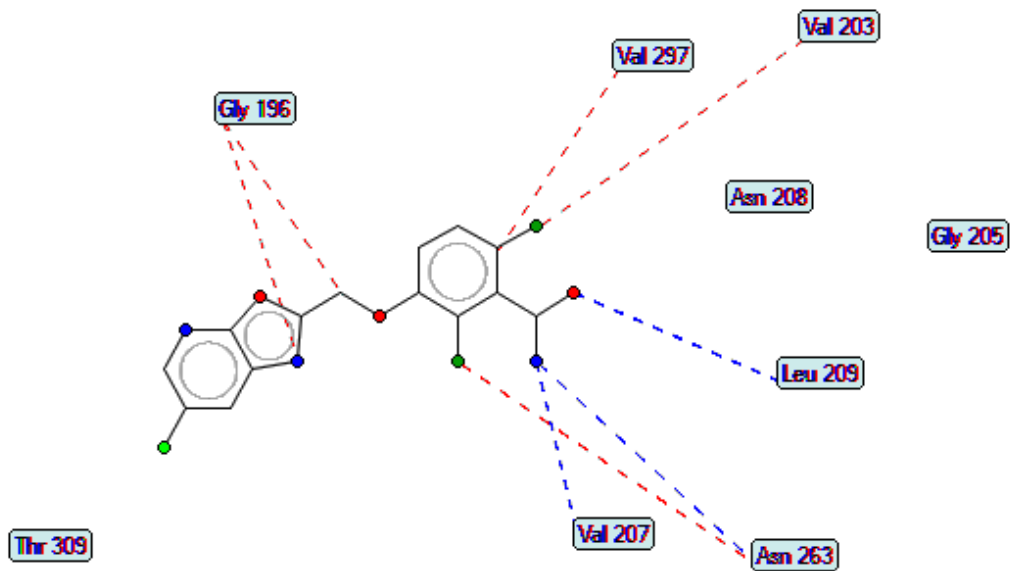
### 3HZS



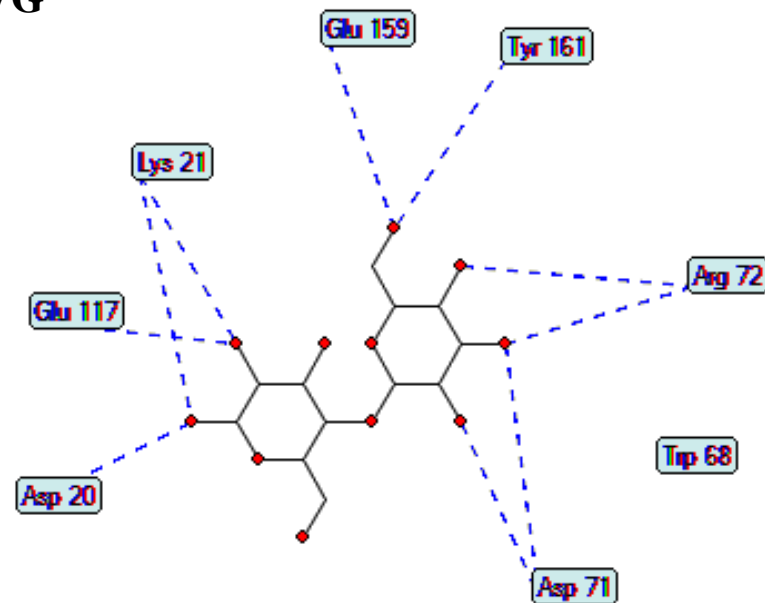
### 3U7K



### 4DXD



### 4WVG



Legenda: Azul – Interações de Hidrogênio; Vermelho – Interações estéricas; Verde – Interações eletrostática

O banco de moléculas criado sobre metabolitos secundários isolados em plantas do gênero *Solanum*, no total de 421 moléculas, foi testado com as seis proteínas alvos de *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA) a fim de obter triar os compostos com maior atividade potencial antiestafilocócica, portanto uma triagem virtual baseada na estrutura do receptor.

Foi gerado então energias de ligação e pontuadas através do Moldock para cada molécula do banco de dados. Em seguida, realizou-se cálculos para se ter as moléculas com melhores probabilidades de potencial ativo contra MRSA. Esses cálculos foram efetuados através da seguinte fórmula:

$$Prob = \frac{E_{MT}}{E_M}, se E_{MT} < E_L$$

Onde,  $E_{MT}$  é a energia da molécula teste,  $E_M$  é a menor energia obtida das moléculas testadas e  $E_L$  é a energia do ligante obtido da cristalografia da proteína teste, a fração está condicionada a energia da molécula teste ser menor que a energia do ligante, ou seja, apenas as moléculas que obtiveram energia de ligação menor que a energia de ligação do ligante da cristalografia serão consideradas potencialmente ativas.

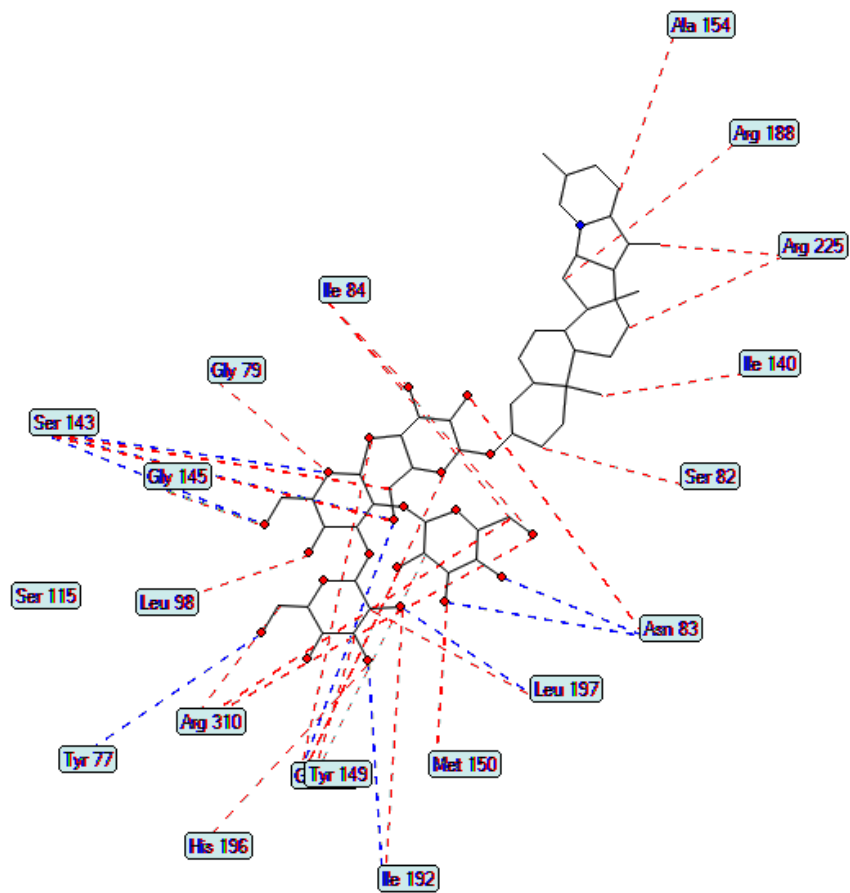
Na figura 48 e tabela 13 estão representadas as estruturas químicas que obtiveram menor energia em cada enzima, bem como suas interações com os resíduos de aminoácido no sítio ativo.

**Tabela 13:** Pontuação do Moldock para o ligante, redocking e das moléculas que obtiveram menores energias e maiores valores de probabilidade.

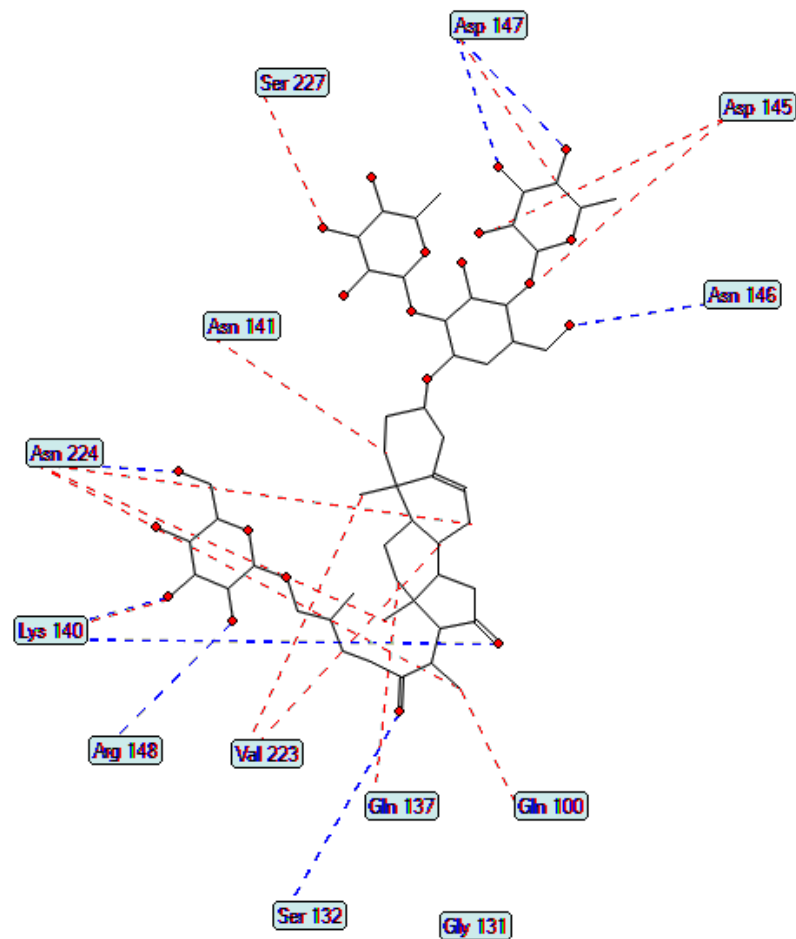
Proteínas	1HSK	3HZS	3U7K	4DXD	4URM	4WVG
<b>Energia Ligante</b>	-283.338	-204.670	-162.388	-164.923	-214.723	-163.969
<b>Energia Redocking</b>	-322.149	-78.44	-139.959	-165.963	-162.963	-120.983
<b>Moléculas com menores energias</b>	-361.476	-262.446	-307.544	-245.832	-280.446	-293.82
	Commersonine	Anguivioside XI	Lycoperoside F	N-trans- Grossamide	Acetoxy esculeoside B	Solasuaveoline
	(Glicoalcaloide Esteroidal)	(Saponina)	(Glicoalcaloide Esteroidal)	(Feruloyl amides)	(Glicoalcaloide Esteroidal)	(Glicoalcaloide Esteroidal)

Figura 48: Melhores moléculas e suas respectivas interações no sítio ativo das suas enzimas.

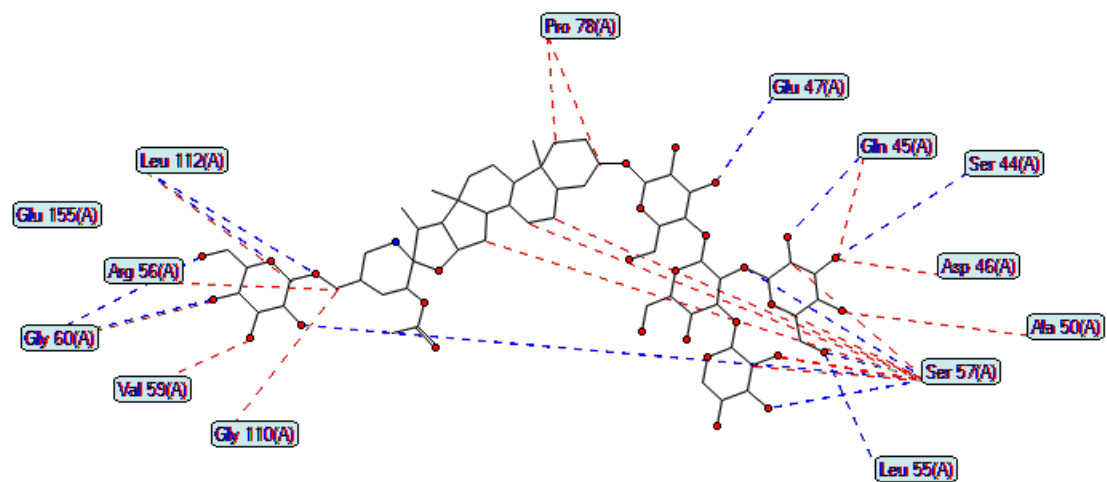
### 1HSK



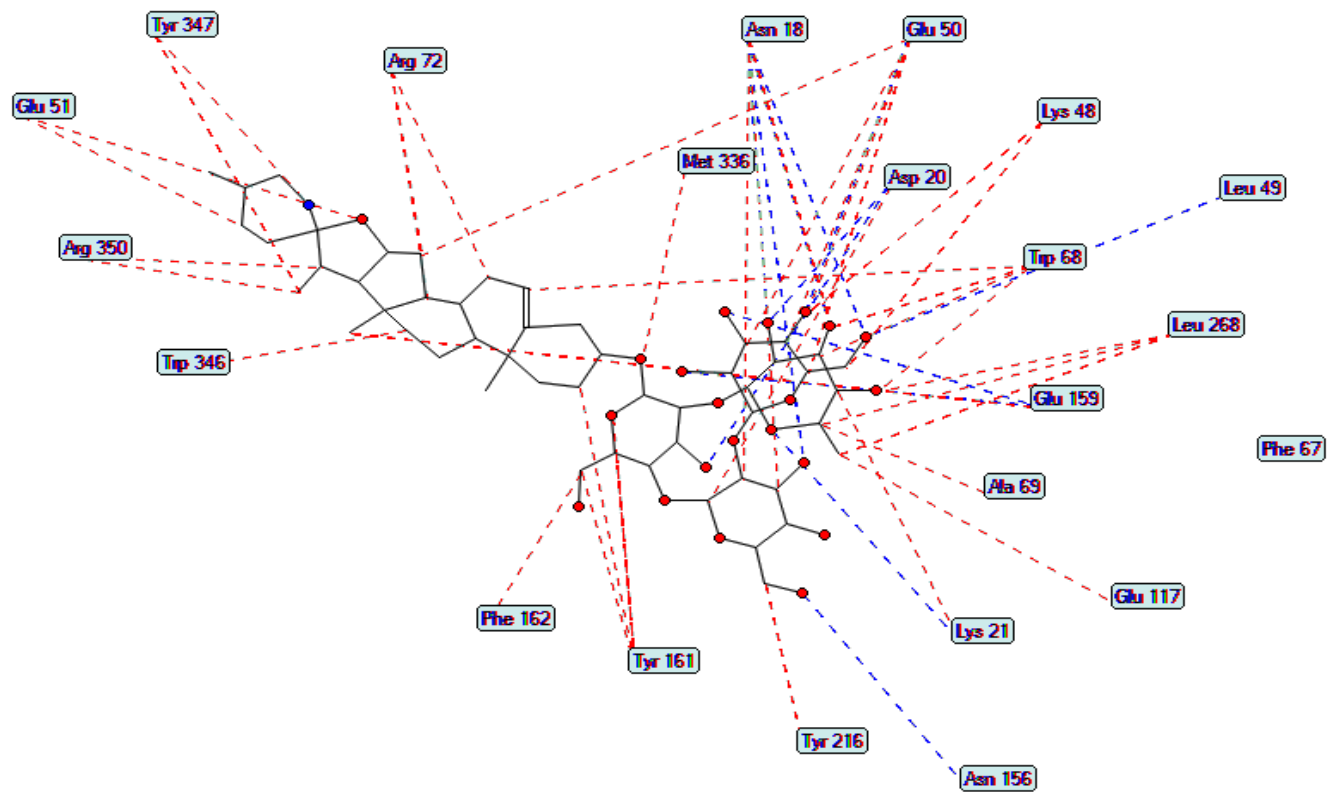
### 3HZS



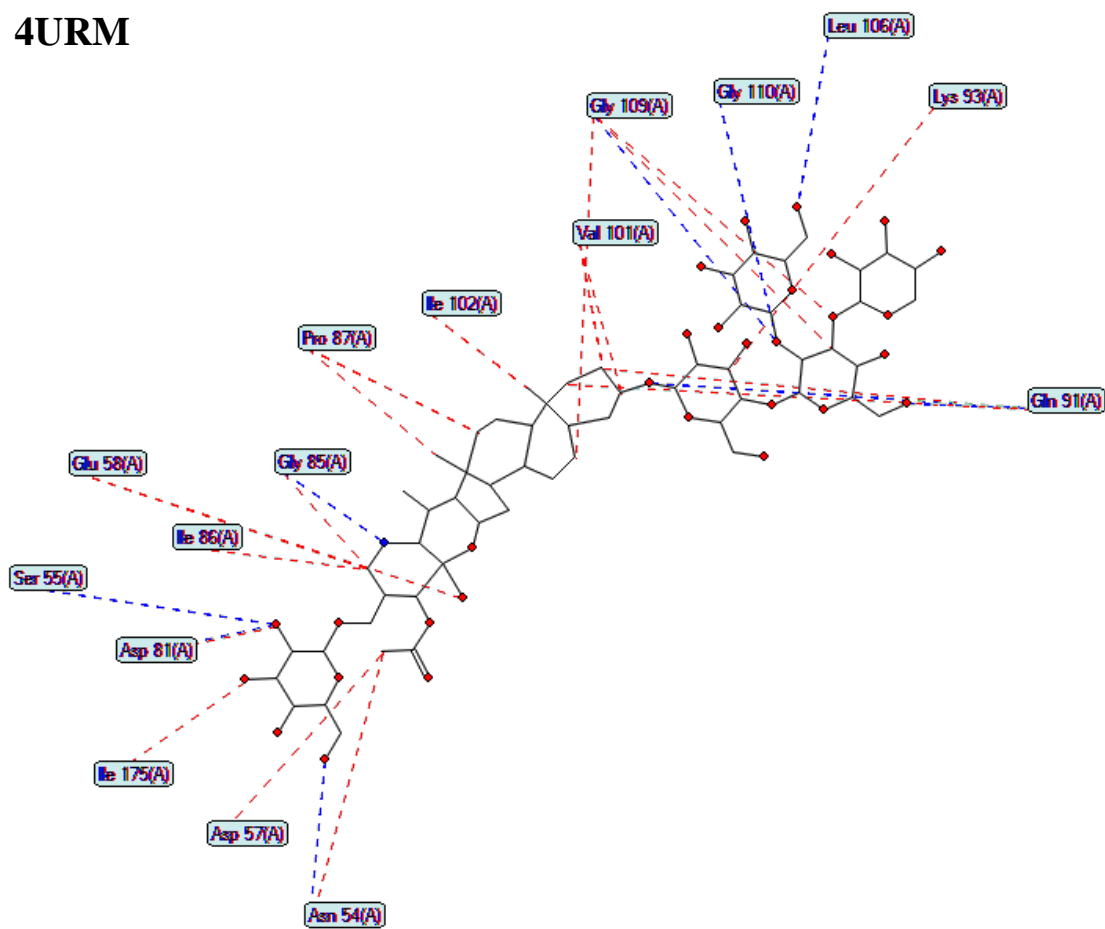
3U7K



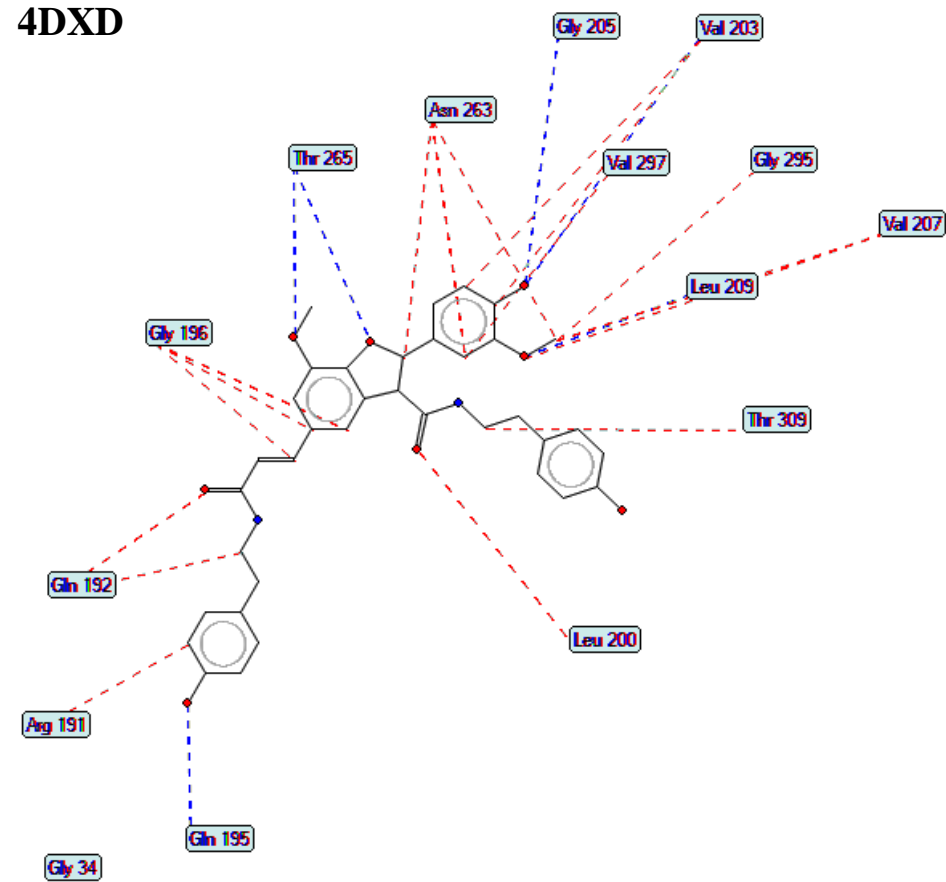
4WVG



## 4URM



## 4DXD



Legenda: Azul – Interações de Hidrogênio; Vermelho – Interações estéricas; Verde – Interações eletrostática

As energias de ligação geradas a partir do Moldock são valores negativos, assim utilizando essa fração na equação, tornamos os valores positivos e numa escala entre 0 e 1.

Dentre as 421 moléculas testadas, 48 moléculas se mostraram potencialmente ativas contra a enzima 1HSK, 63 para enzima 3HZS, 105 para a enzima 3U7K, 51 para 4DXD, 54 para 4URM e por fim 139 moléculas potencialmente ativas para 4WVG.

Como uma das maneiras de validar o docking, foi feito o redocking, ou seja, foi realizado o estudo do docking com os ligantes já conhecidos de cada enzima, e através de comparação dos resultados obtidos com o já conhecido na literatura é possível avaliar o desempenho do docking.

Nós comparamos se as conformações que o ligante assumiu no redocking é a mesma já descrita na literatura, sendo assim, quanto mais próximo desta conformação o ligante assumir no redocking, mais válido está o estudo do docking. A energia oferecida pelo Moldock não é determinante para influenciar a validação do docking, isso porque na literatura a metodologia utilizada foi outra, a cristalografia.

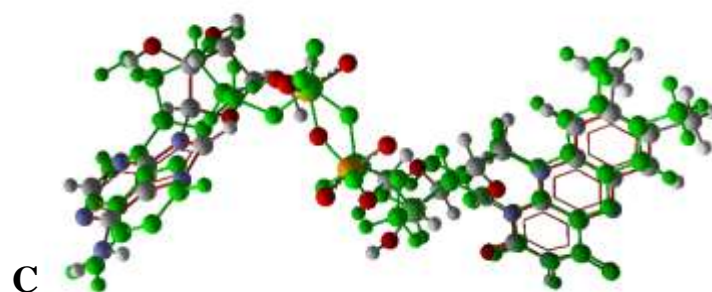
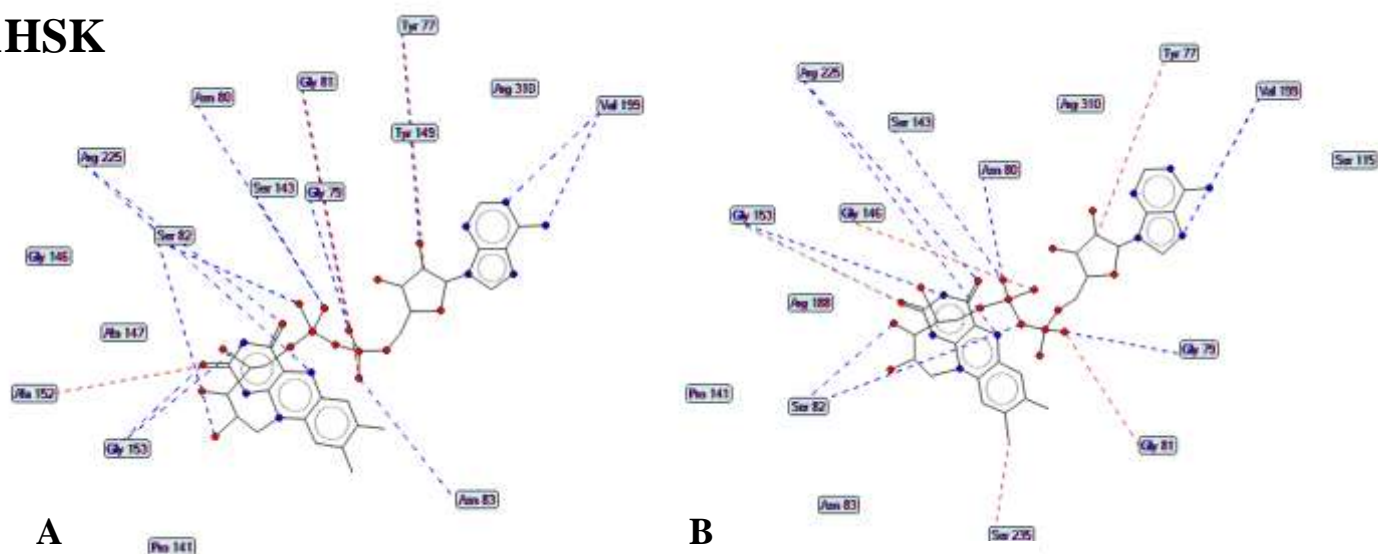
As comparações entre as conformações do ligante de cada enzima assumido no redocking e com o da literatura está disponível na figura 49, bem como as interações que estão acontecendo no sítio de ligação da enzima. Para as enzimas 1HSK, 3U7K, 4DXD, 4URM e 4WVG as conformações assumidas do ligante no redocking são bem próximas do descrito na literatura, o que valida muito bem o docking que foi realizado para estas enzimas.

Na enzima 3HZS, há uma porção do ligante que não é reconhecida no redocking, e que, portanto, não se encaixa na conformação do ligante da literatura mas vemos que esta porção não interfere nas ligações envolvidas com o sítio ativo, e a porção que é reconhecida se encaixa com a conformação do ligante descrita na literatura e desenvolve as mesmas ligações com o sítio ativo da proteína.

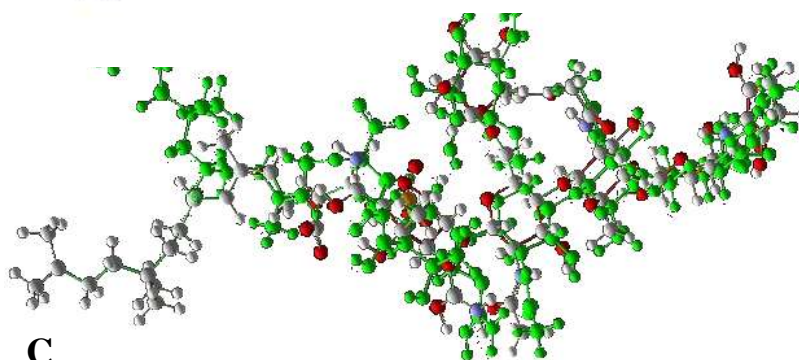
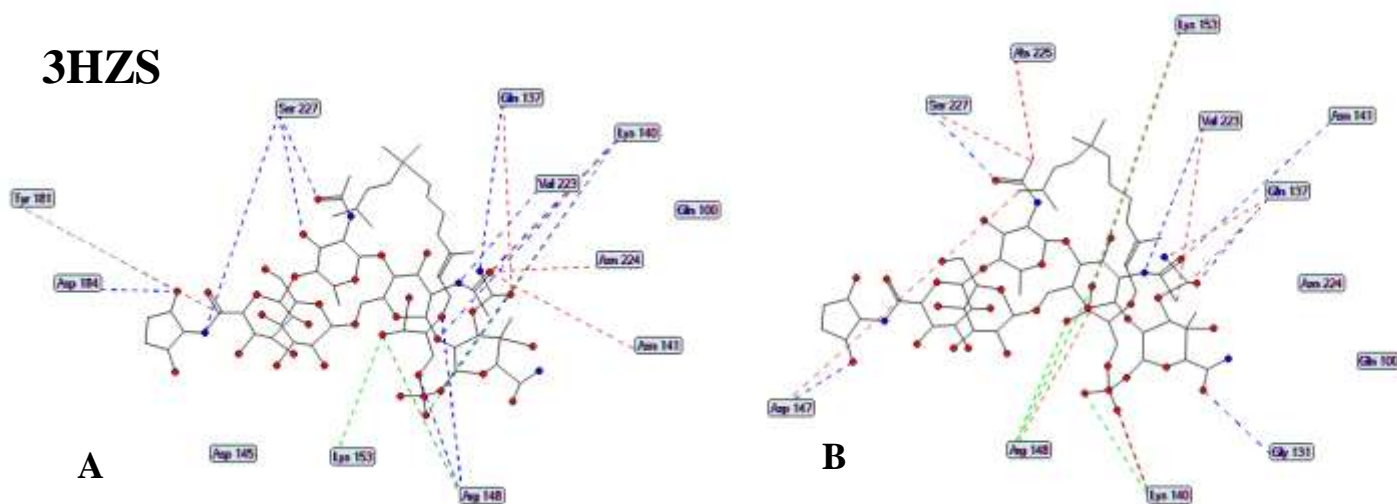


Figura 49: Comparação entre a conformação do ligante e o redocking

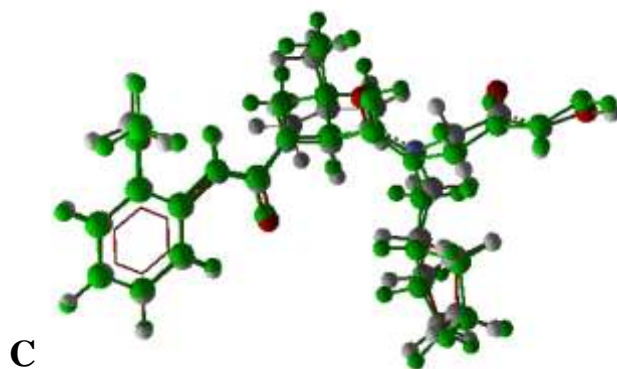
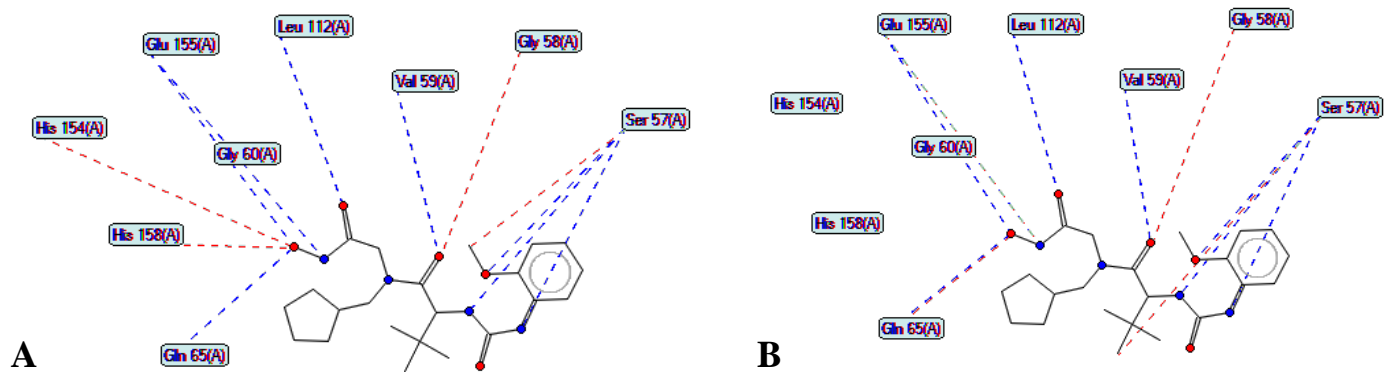
### 1HSK



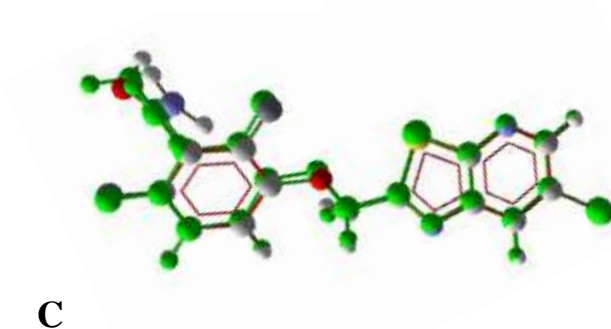
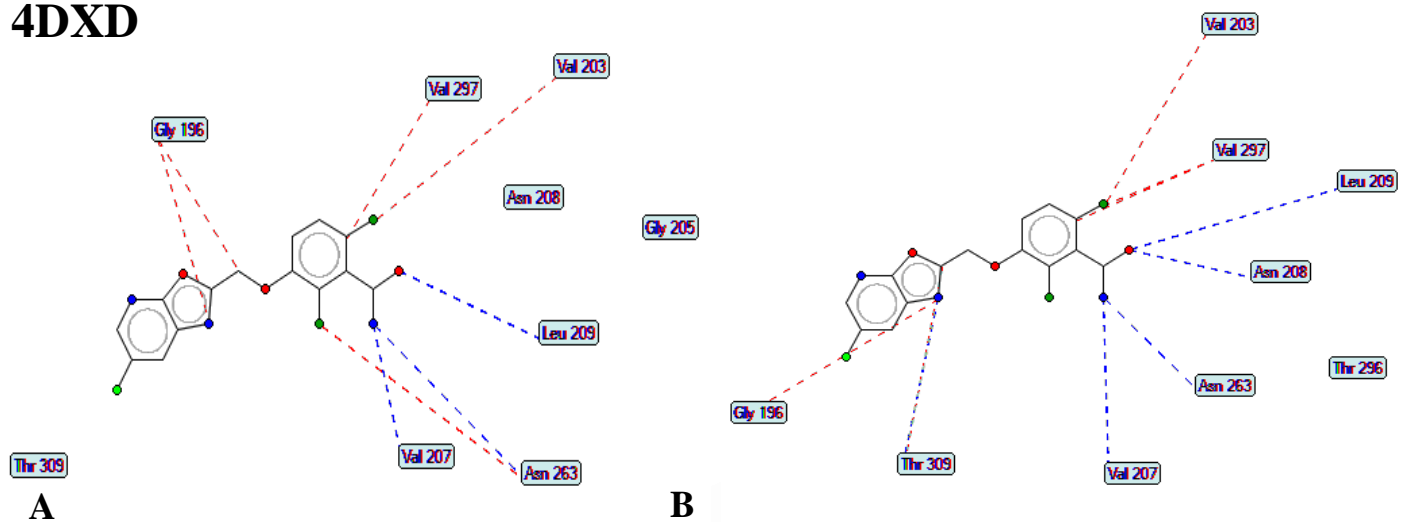
### 3HZS



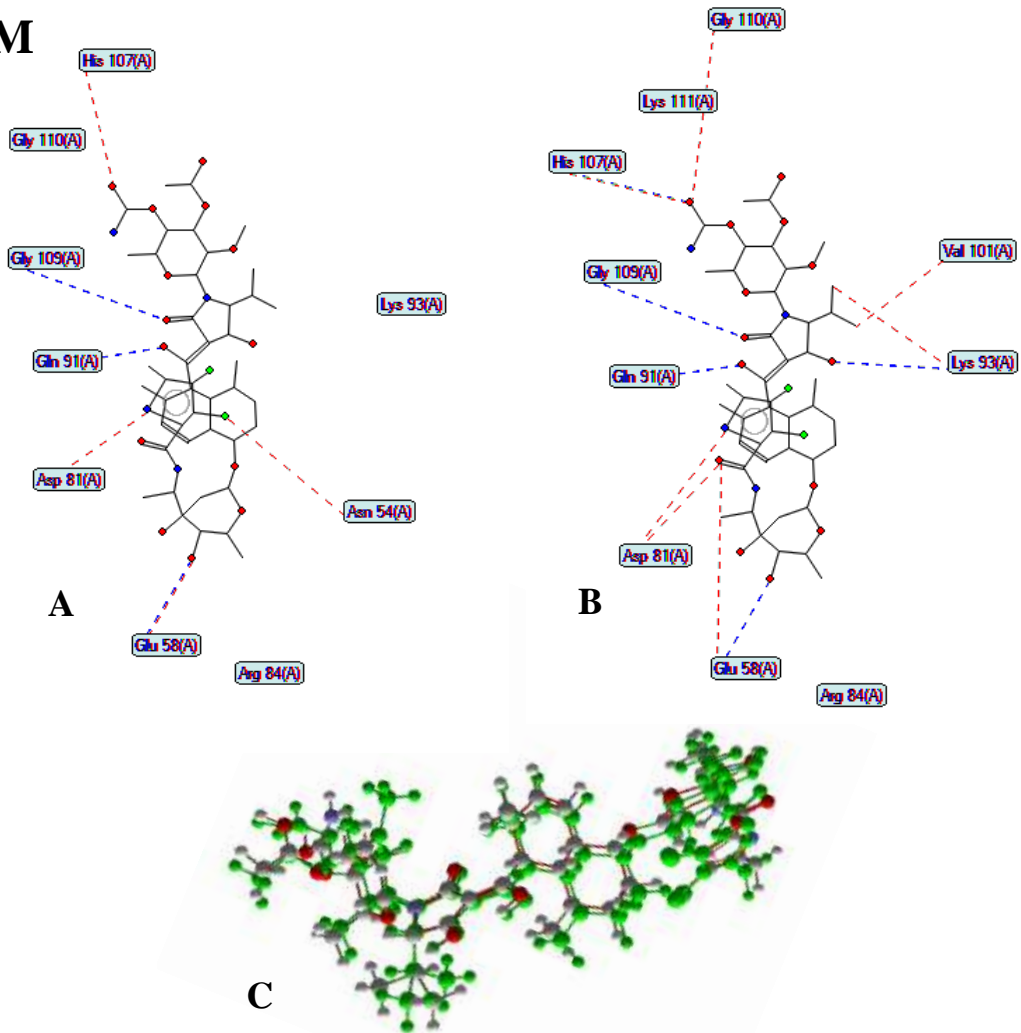
# 3U7K



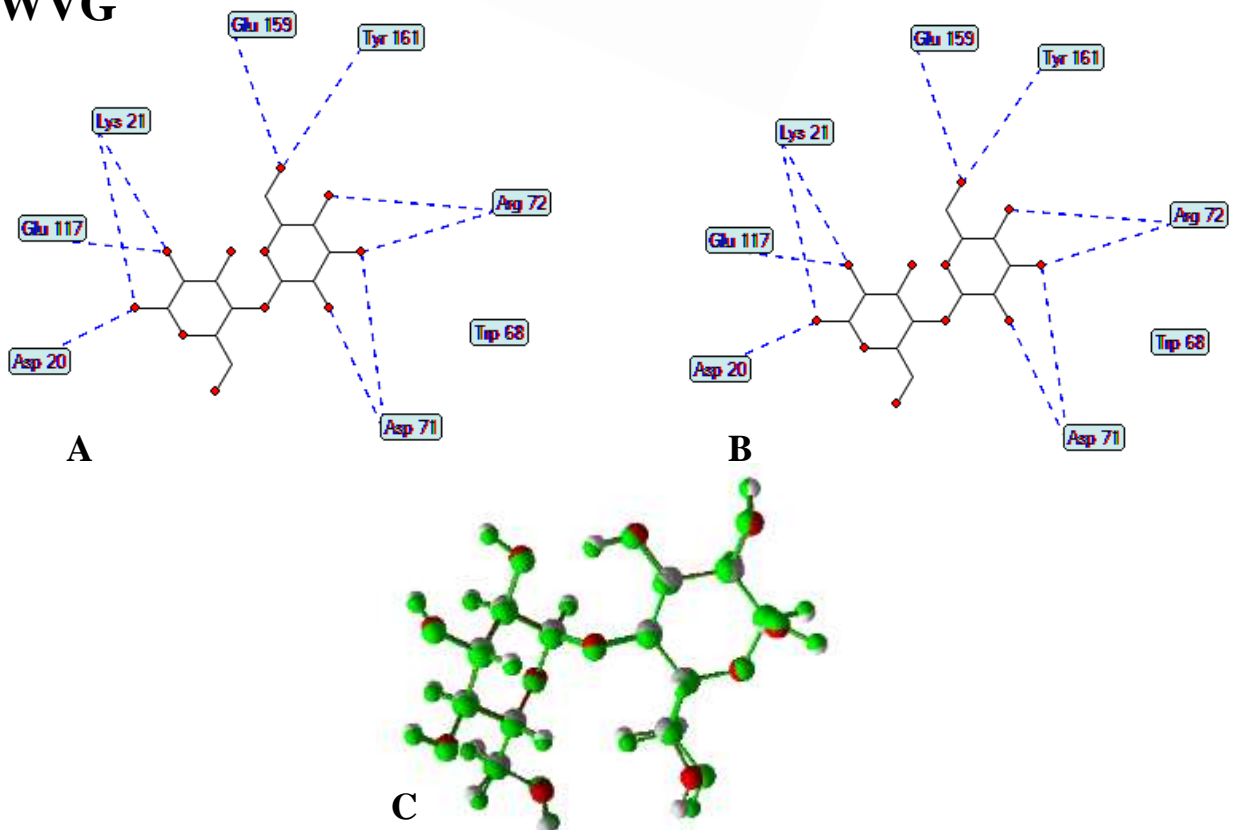
# 4DXD



## 4URM



## 4WVG



**Legenda:** **A:** estrutura do ligante e as interações que este desenvolve no sitio ativo da proteína. **B:** estrutura do ligante no redocking e as interações que está fazendo no sitio ativo da proteína; **C:** superposição da conformação do ligante (colorido) com a conformação do ligante assumida no redocking (verde)

Foi realizado também cálculos para selecionar moléculas multitarget através do docking, combinadas com o modelo de triagem virtual, ou seja, selecionar moléculas que sejam potencialmente ativas para várias enzimas que também foram preditas como ativas no modelo de triagem virtual criado.

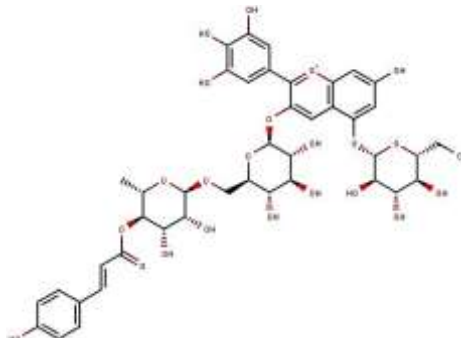
Para tais cálculos, foi utilizada da seguinte fórmula:

$$Prob_{Comb} = \frac{(Prob + (1 + Cross) \times A_p)}{2 + Cross}, SeProb_{Comb} > 0,5$$

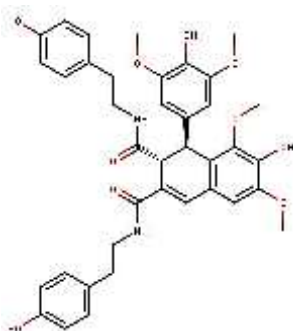
Onde, Prob é a probabilidade de potencial ativo, Cross é o valor da cross validation do modelo de triagem virtual e  $A_p$  é o valor predito no modelo da atividade de cada molécula. E essa probabilidade combinada está condicionada, ou seja, apenas as moléculas que possuírem valores acima de 0.5 serão consideradas potencialmente ativas. Os valores de probabilidade combinada foram calculados para as 421 moléculas em cada enzima estudada. E, ao final, analisados quais moléculas eram multitarget.

Das 421 moléculas estudadas nenhuma apresentou a probabilidade de potencial atividade para todas as enzimas. Apenas uma molécula, Delphinidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside, foi considerada potencialmente ativa para 5 enzimas das 6 enzimas estudadas, são elas: 1HSK, 3HZS, 3U7K, 4DXD e 4WVG, não sendo considerada ativa para a 4URM. Sete moléculas foram consideradas potencialmente ativas para três enzimas cada uma e 6 moléculas foram consideradas ativas para duas enzimas cada uma. A tabela 14 mostra quais foram essas moléculas e as respectivas enzimas que desempenham uma possível atividade.

**Tabela 14:** Moléculas potencialmente ativas e multitarget.

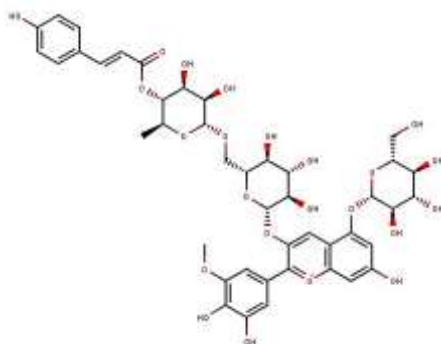
Molécula	Estrutura Química	Classe de metabolito	Enzimas
<b>Delphinidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside</b>		Antocianidina	1HSK, 3HSZ, 3U7K, 4DXD, 4WVG

**1,2-dihydro-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-N1,N2-bis-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,3-naphthalene dicarboxamide**



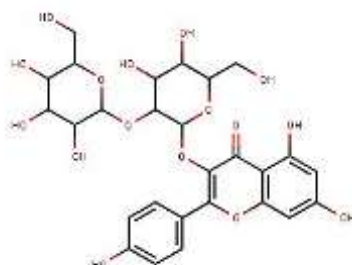
Lignanamida 3U7K, 4DXD, 4WVG

**Petunidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside**



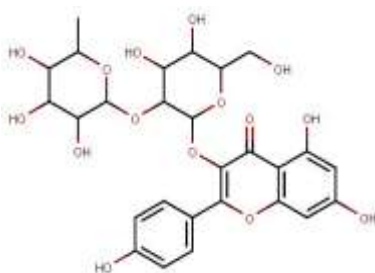
Antocianidina 3HZS, 3U7K, 4WVG

**Camelliaside C**



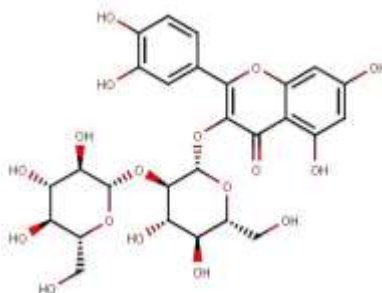
Flavonoide glicosilado 3U7K, 4DXD, 4WVG

**Kaempferol-3-rutinoside**

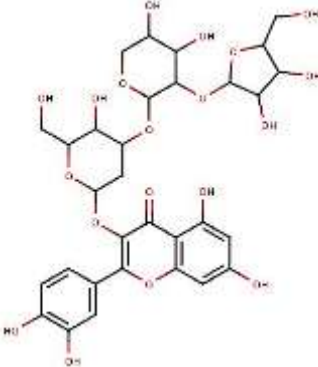
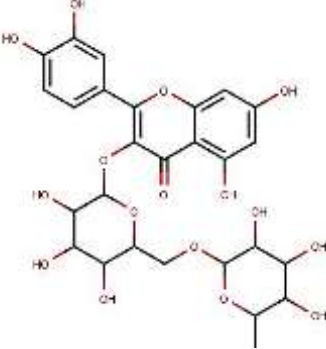
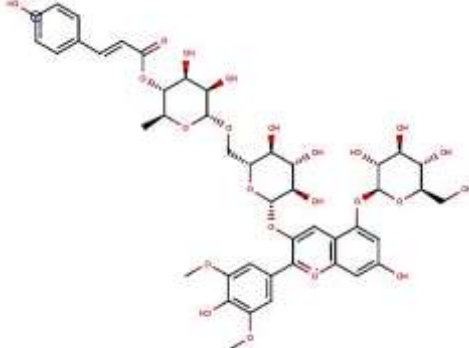
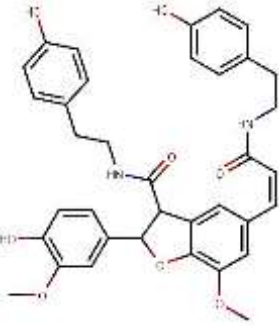
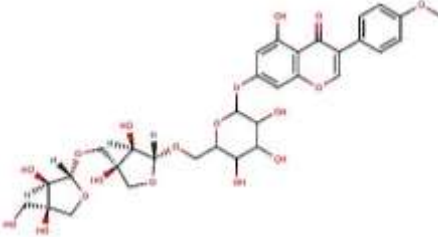


Flavonoide 3U7K, 4DXD, 4WVG

**Quercetin 3-O-β-D-Glucosyl-O-β-D-mannoside**

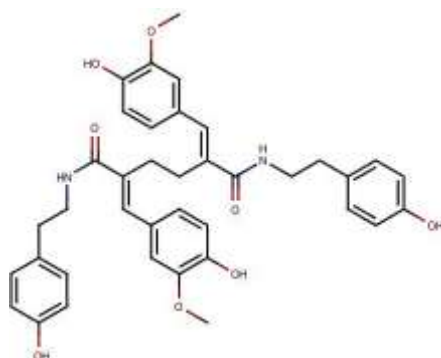


Flavonol 3U7K, 4DXD, 4WVG

<b>Quercetin-3-O-trisaccharide</b>	 <p>The structure shows a quercetin aglycone core with a trisaccharide chain attached to the 3-OH position. The sugar chain consists of a glucose unit linked to a galactose unit, which is further linked to another glucose unit.</p>	Flavonoide	3U7K, 4DXD, 4WVG
<b>Rutin</b>	 <p>The structure shows a quercetin aglycone core with a rutinose disaccharide chain attached to the 3-OH position. The sugar chain consists of a glucose unit linked to a rhamnose unit.</p>	Flavonoide	3U7K, 4DXD, 4WVG
<b>Malvidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside</b>	 <p>The structure shows a malvidin aglycone core with a p-coumaroyl group at the 3-position, a rutinose disaccharide at the 3-OH, and a glucose unit at the 5-OH position.</p>	Antocianidina	3U7K, 4WVG
<b>N-cis-Grossamide</b>	 <p>The structure shows a flavone core with a p-coumaroyl group at the 3-position and a feruloyl group at the 7-position.</p>	Feruloyl amides	4DXD, 4WVG
<b>Biochanin A-7- O-β-D-apiofuranosyl-(1→5)-β-D-apiofuranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside</b>	 <p>The structure shows a biochanin A aglycone core with a complex branched sugar chain at the 7-OH position, consisting of two apiofuranose units and one glucopyranose unit.</p>	Flavonoide	3U7K, 4WVG

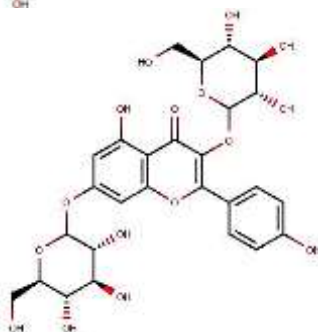


**Cannabisin G**



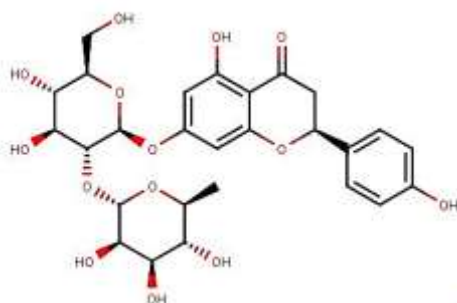
Lignanamida 3U7K, 4WVG

**Kaempferol-3,7-di-o-glucoside**



Flavonoide 3U7K, 4WVG

**Naringin**

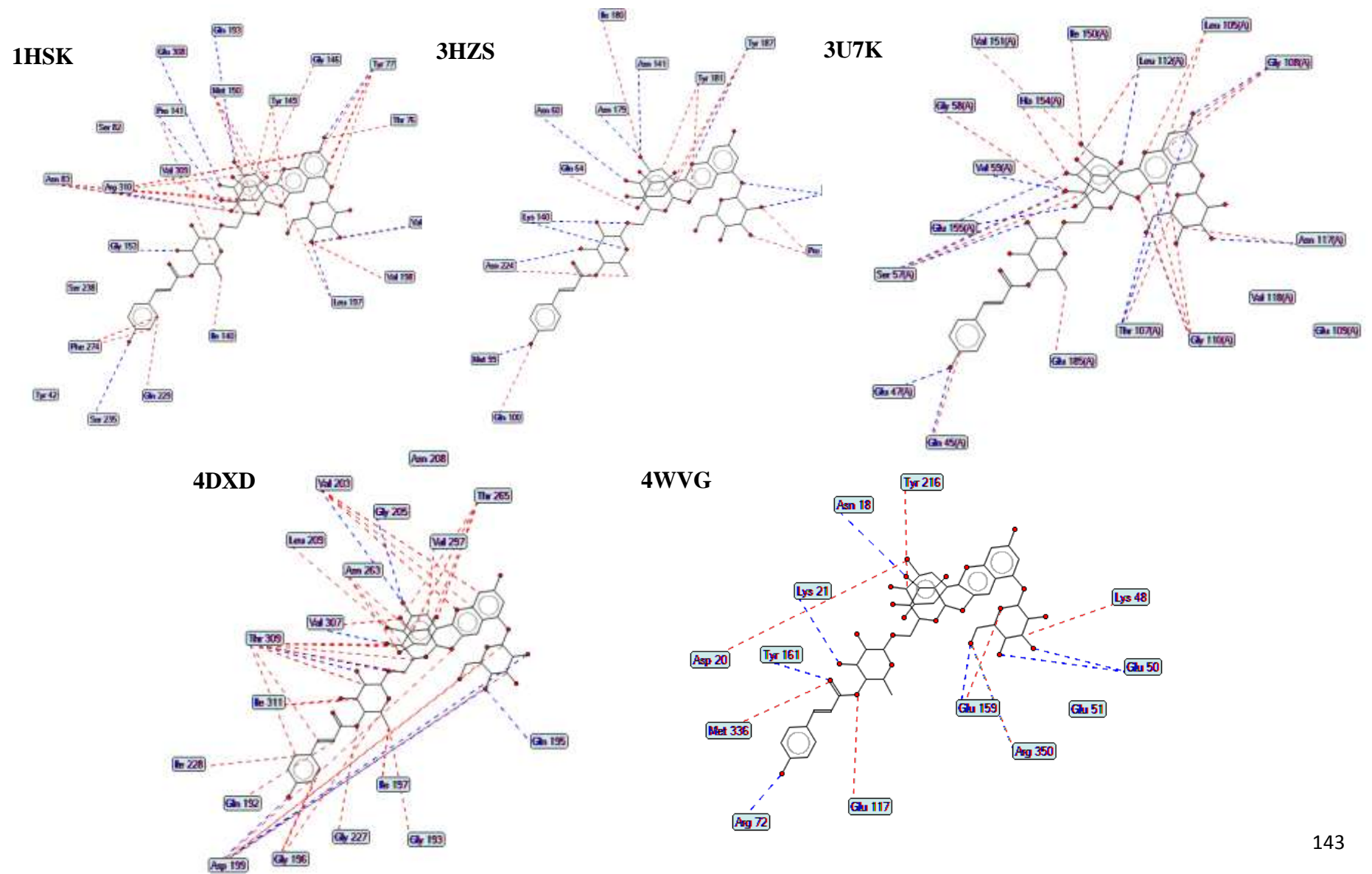


Flavonoide 3U7K, 4WVG

---

A figura 50 mostra a molécula Delphinidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside se ligando no sitio ativo das cinco proteínas as interações que ocorrem na ligação do complexo proteína-ligante. Esta molécula se trata de um flavonóide ligado a três moléculas de açúcar, o que o deixa com muitas hidroxilas em sua estrutura permitindo interações de hidrogênio, o que pode justificar sua capacidade de se ligar em todas essas proteínas.

**Figura 50:** Delphinidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside interagindo no sítio das proteínas 1HSK, 3HZS, 3U7K, 4DXD e 4WVG.



Legenda: Azul – Interações de Hidrogênio; Vermelho – Interações estéricas



## 5.7 Resultados Microbiológicos

Foi realizado um estudo através da técnica de disco-difusão para determinar o perfil de sensibilidade SAM-01 e comprovar que se trata de uma cepa de *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA), foi feito também com a cepa padrão de *S. aureus* ATCC 25923.

A tabela 15 expressa os resultados obtidos e podemos observar que a cepa padrão é sensível a todos os antibióticos testados, enquanto a SAM-01 se apresentou resistente a oxacilina, amoxicilina + ácido clavulônico e a penicilina, e com resistência intermediária para amicacina, se caracterizando como uma cepa multirresistente (MRSA).

**Tabela 15:** Antibiograma das cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *S. aureus* Multirresistente (MARSA) SAM-01

Antibiótico	HALOS		HALOS	
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Comportamento	<i>S. aureus</i> MRSA SAM-01	Comportamento
<b>Oxacilina</b> [1 µg]	18 mm (18-24 mm)*	Sensível	0 mm (≤21 -R; ≥22 S)**	Resistente
<b>Nitrofurantoína</b> [300 µg]	18 mm (18-22 mm)*	Sensível	18 mm (≤14 -R; 15-16 -I; ≥17 S)**	Sensível
<b>Norfloxacina</b> [10 µg]	20 mm (17-28 mm)*	Sensível	22 mm (≤12 -R; 13-16 -I; ≥17 S)**	Sensível
<b>Rifampicina</b> [5 µg]	34 mm (26-34 mm)*	Sensível	30 mm (≤16 -R; 17-19 -I; ≥20 S)**	Sensível
<b>Gentamicina</b> [10 µg]	24 mm (19-27 mm)*	Sensível	18 mm (≤12 -R; 13-14 -I; ≥15 S)**	Sensível
<b>Amoxicilina + Ac. Clavulônico</b> [30 µg]	36 mm (28-36 mm)*	Sensível	18 mm (≤19 -R; ≥20 S)**	Resistente
<b>Amicacina</b> [ 30 µg]	24 mm (20-26 mm)*	Sensível	16 mm (≤14 -R; 15-16 -I; ≥17 S)**	Intermediário

<b>Cloranfenicol</b> [30 µg]	24 mm (19-26 mm)*	Sensível	24 mm (≤12 -R; 13-17 -I; ≥18 S)**	Sensível
<b>Tetraciclina</b> [30 µg]	30 mm (24-30 mm)*	Sensível	28 mm (≤14 -R; 15-18 -I; ≥19 S)**	Sensível
<b>Eritromicina</b> [15 µg]	30 mm (22-30 mm)*	Sensível	26 mm (≤13 -R; 14-22 -I; ≥23 S)**	Sensível
<b>Sulfazotrim</b> [25 µg]	30 mm (24-32 mm)*	Sensível	18 mm (≤10 -R; 11-15 -I; ≥16 S)**	Sensível
<b>Penicilina</b> [10 µg]	37 mm (26-37 mm)*	Sensível	12 mm (≤28 -R; ≥29 S)**	Resistente

Legenda: \*Valores de referência para *S. aureus* ATCC 25923

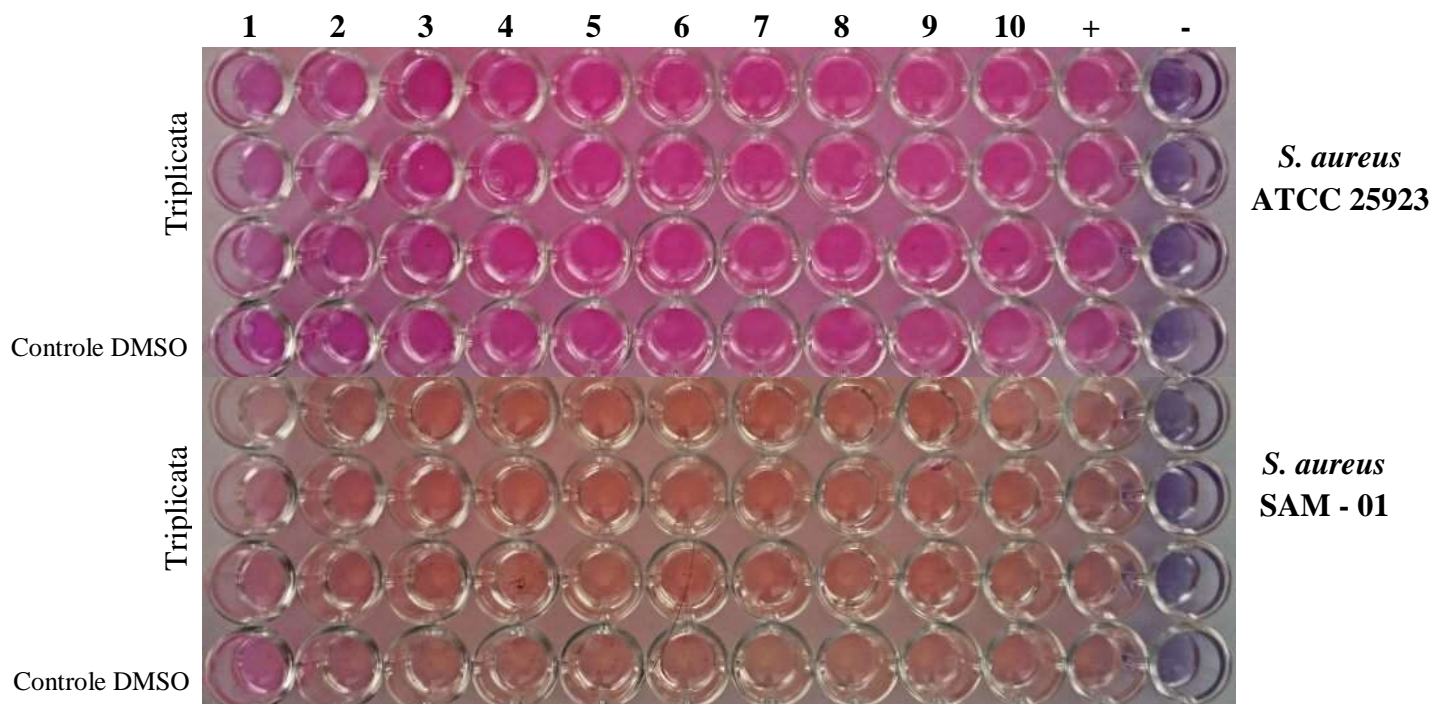
\*\*Valores de referência para *Staphylococcus* spp.

Fonte: Laborclin, 2013.

Para a análise da atividade antimicrobiana foi utilizada a técnica da microdiluição, uma técnica bastante sensível, de alto rendimento, permitindo a análise de pequenas quantidades de amostras, uma grande vantagem principalmente quando utilizados amostras vegetais, e permite ainda a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)<sup>161</sup>.

O carpesterol não apresentou atividade para nenhuma das cepas ao qual foi testado, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, SAM-01, não sendo possível determinar sua CIM, como pode ser visualizado na figura 51. Essa sua falta de atividade antimicrobiana pode ser atribuída ao fato de ser um esteroide, e essa classe de metabólitos secundários não é conhecida por ter esse tipo de atividade farmacológica, e sim de ter atividade imunossupressora, anti-inflamatória, atividades hemolítica, ictiotóxica e molusquicida, entre outras<sup>162</sup>.

**Figura 51:** Análise da atividade antimicrobiana da solução de Carpesterol (diluída em DMSO 2,5%) para a cepa de *S. aureus* ATCC 25923 e SAM-01.



**Legenda:** 1- [0,003644 mol/l], 2- [0,001822 mol/l], 3- [0,000911 mol/l], 4- [0,000455 mol/l], 5- [0,000227 mol/l], 6- [0,000113 mol/l], 7- [5,69 x 10<sup>-5</sup> mol/l], 8- [2,84 x 10<sup>-5</sup> mol/l], 9- [1,43 x 10<sup>-5</sup> mol/l], 10- [7,11 x 10<sup>-6</sup> mol/l], (+): Controle positivo de crescimento bacteriano; (-): Controle negativo de crescimento bacteriano, esterilidade do meio de cultura.

A Rutina diluída em água quanto em DMSO 2,5% não apresentou atividade contra as duas cepas de *S. aureus*, ATCC 25923 e SAM-01 e contra a cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 27853. Mas para a cepa de *E. coli*, ATCC 25922, a rutina apresentou atividade quando diluída em DMSO 2,5% e foi ativa até a concentração de 0,000455 mol/l (256 µg/ml), sendo esta a CIM da rutina para a cepa padrão de *E. coli*. Esses resultados podem ser visualizados na figura 52, página 148.

Souza (2009)<sup>163</sup> e Oliveira (2014)<sup>164</sup>, encontraram resultados semelhantes ao avaliar o efeito antimicrobiano de rutina (Sigma-Aldrich) contra *Salmonella entérica*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, e observaram que a rutina não obteve atividade contra nenhum microorganismo. Para obtenção destes resultados, Souza (2009)<sup>163</sup> e Oliveira (2014)<sup>164</sup> também utilizaram o método da microdiluição, sendo que no estudo de Souza a concentração inicial foi de 15,625 µg/ml e a final de 1000 µg/ml, e no estudo de Oliveira, utilizou-se 10 diferentes concentrações entre 250 µg/ml e 10000 µg/ml. Foram utilizadas três maneiras diferentes de solubilizar a rutina: 1. Metanol; 2. Água destilada estéril e um processo de sonicação; e 3. Uma

solução composta por 3% de DMSO, 2% de tween 20, 15% de etanol e 80% de água destilada estéril.

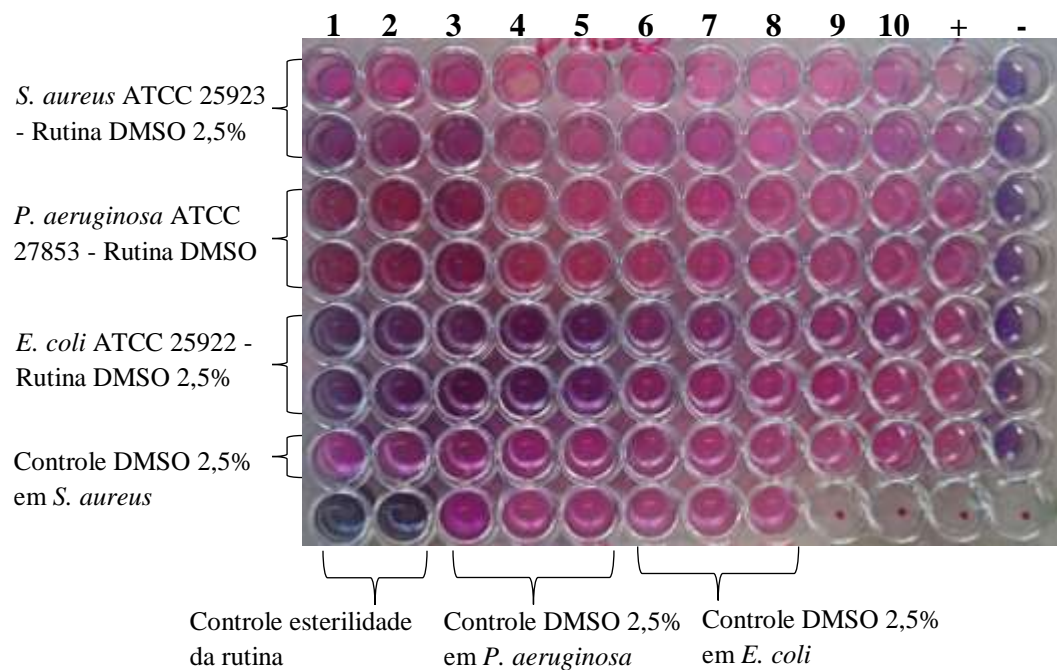
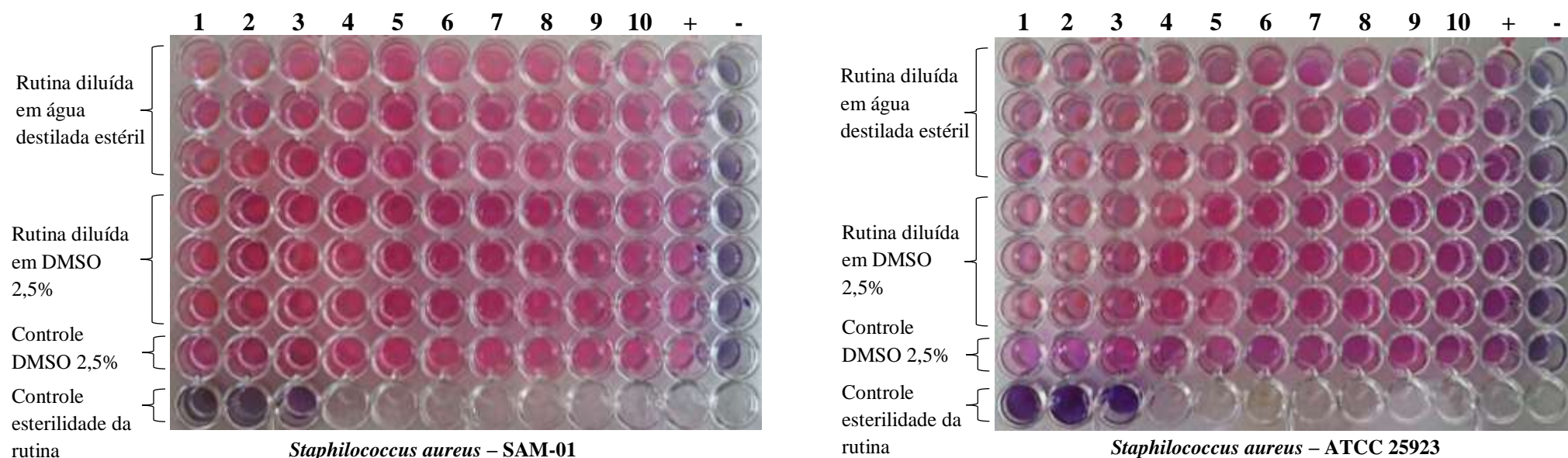
Tais resultados diferem ao dessa pesquisa quanto a atividade da rutina para *E. coli*. Essas diferenças de resultados podem ser atribuídas a maneira que esta foi diluída, como também a marca do produto (rutina).

A rutina é um flavonol glicosídico e possui grande importância terapêutica por melhorar a resistência e permeabilidade dos vasos capilares, atividades antioxidantes, anti-inflamatória, anticarcinogênica, entre outras<sup>165</sup>. Segundo Martini e colaboradores (2009)<sup>166</sup> a rutina possui atividade para algumas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

A rutina apresentou atividade contra *E. coli* corroborando com o resultado obtido no modelo preditivo de *E. coli* onde a rutina apresentou 56% de probabilidade de potencial ativo. Mas no modelo preditivo de *S. aureus* a rutina apresentou potencial ativo de 53% e no estudo do docking também apresentou potencial ativo de se ligar a três das seis enzimas estudadas de *S. aureus*, o que diverge com os resultados *in vitro*, uma vez que a rutina não apresentou atividade para nenhuma das cepas estudadas de *S. aureus*, ATCC 25923 e SAM-01.

Um fato a ser considerado é que para a geração dos modelos foi considerado a IC<sub>50</sub>, ou seja, a concentração necessária para matar 50% da população dos microorganismos, e nos testes *in vitro* foi considerado a CIM, a menor concentração que inibe toda a população de microorganismo.

**Figura 52:** Análise da atividade antimicrobiana da solução de rutina (diluída em DMSO 2,5% e outra solução diluída em água destilada estéril) para a cepa de *S. aureus* ATCC 25923 e SAM-01



**Legenda:** 1- [0,003337 mol/l], 2- [0,001678 mol/l], 3- [0,00083 mol/l], 4- [0,00041 mol/l], 5- [0,000201 mol/l], 6- [0,000105 mol/l], 7- [5,24 x 10<sup>-5</sup> mol/l], 8- [2,62 x 10<sup>-5</sup> mol/l], 9- [1,31 x 10<sup>-5</sup> mol/l], 10- [6,55 x 10<sup>-5</sup> mol/l], (+): Controle positivo de crescimento bacteriano; (-): Controle negativo de crescimento bacteriano, esterilidade do meio de cultura.

Foi realizado ainda o estudo de interação entre a rutina e o carpesterol com três dos antibióticos que a cepa de *S. aureus* multirresistente, SAM-01, foi resistente, sendo eles: Oxacilina (que equivale a metilicina), Amoxicilina + Ácido Clavulônico e Penicilina. Afim de observar se a rutina tem a capacidade de interagir com algum desses antimicrobianos e alterar a resposta final na bactéria.

Esse estudo foi realizado através da técnica de disco difusão, utilizando duas maneiras de solubilidade para a rutina, em água destilada estéril e em DMSO 2,5%, e o carpesterol diluído em DMSO 2,5%. Os resultados obtidos estão dispostos nas tabelas 16, 17 e 18.

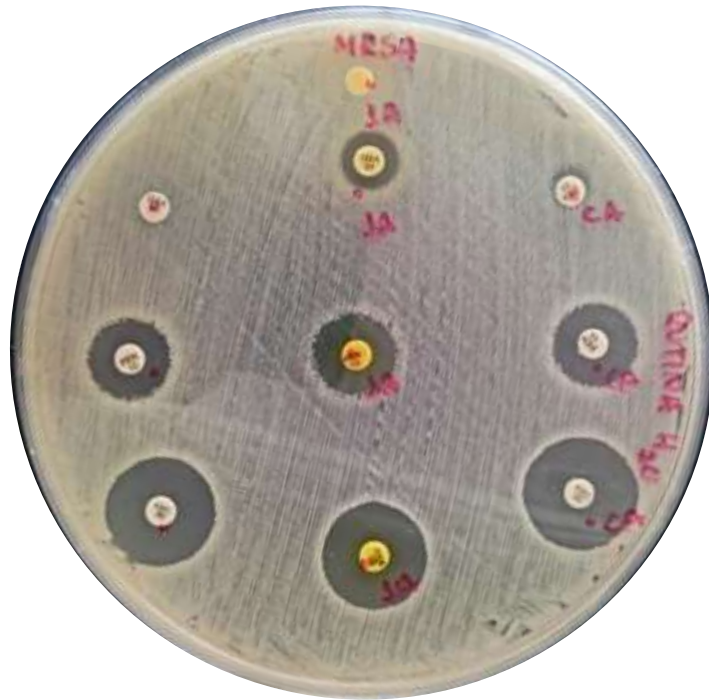
A rutina diluída em água destilada estéril apresentou efeito interativo bastante importante para a cepa multirresistente, SAM-01. Esta cepa que é resistente a oxacilina, não há formação de nenhum halo de inibição, quando avaliado o efeito da rutina sobre ele houve a formação de um halo de inibição de 14 milímetros (mm) (Figura 53). A presença desse halo, de acordo com os valores de sensibilidade na literatura, não é suficiente para tornar a cepa sensível a ação dessa interação, mas foi suficiente para diminuir a resistência dessa cepa a oxacilina (tabela 16, página 151).

A rutina diluída em DMSO 2,5% não apresentou nenhum efeito interativo com os antibióticos testados para as duas cepas de *S. aureus* (tabela 17, página 152).

Foi possível ainda observar que o carpesterol não apresentou nenhum efeito interativo com os antibióticos testados nas cepas de *S. aureus*, ATCC 25923 e SAM-01, tabela 18 página 153.



**Figura 53:** Efeito interativo da solução de rutina, diluída em água destilada estéril, com os antibióticos oxacilina, amoxicilina + ac. Clavulônico e penicilina, contra a cepa SAM-01 através da técnica de disco difusão.



**Legenda:** 1ª linha – Disco estéril embebido com solução de rutina; Da esquerda para direita temos: 2ª linha- Disco de oxacilina (OXI), disco de OXI embebido com solução de rutina, disco OXI embebido com água destilada estéril; 3ª linha- Disco de penicilina (PEN), disco de PEN embebido com solução de rutina, disco de PEN embebido com água destilada estéril; 4ª linha- Disco de amoxicilina + ac. Clavulônico (AMC), disco de AMC embebido com solução de rutina, disco de AMC embebido com água destilada estéril.

**Tabela 16:** Avaliação do efeito interativo da solução de rutina (diluída em água destilada estéril) com antimicrobianos frente a cepa padrão de *S. aureus* e a cepa multirresistente, ATCC 25923 e SAM-01, respectivamente.

Produto/Antibiótico	HALOS		HALOS	
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Comportamento	<i>S. aureus</i> MARSA SAM-01	Comportamento
<b>Rutina [2048 µg/ml]</b>	0 mm <sup>1</sup>	Sem atividade	0 mm <sup>1</sup>	Sem atividade
<b>Oxacilina [1 µg]</b>	19 mm (18-24 mm) <sup>2</sup>	Sensível	0 mm (≤21 -R; ≥22 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>Oxacilina [1 µg] + Rutina [2048 µg/ml]</b>	19 mm	Sensível	14 mm	Sensível
<b>Oxacilina [1 µg] + H<sub>2</sub>O</b>	19 mm	Sensível	0 mm	Resistente
<b>Penicilina [10 µg]</b>	37 mm (26-37 mm) <sup>2</sup>	Sensível	12 mm (≤28 -R; ≥29 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>Penicilina [10 µg] + Rutina [2048 µg/ml]</b>	37 mm	Sensível	13 mm	Resistente
<b>Penicilina [10 µg] + H<sub>2</sub>O</b>	37 mm	Sensível	12 mm	Resistente
<b>Amoxicilina + Ac. Clavulônico (AMC) [30 µg]</b>	36 mm (28-36 mm) <sup>2</sup>	Sensível	19 mm (≤19 -R; ≥20 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>AMC [30 µg] + Rutina [2048 µg/ml]</b>	36 mm	Sensível	20 mm	Resistente
<b>AMC [30 µg] + H<sub>2</sub>O</b>	36 mm	Sensível	20 mm	Resistente

Legenda: <sup>1</sup>Presença de atividade halo ≥8 mm

<sup>2</sup>Valores de referência para *S. aureus* ATCC 25923

<sup>3</sup>Valores de referência para *Staphylococcus* spp.



**Tabela 17:** Avaliação do efeito interativo da solução de rutina (diluída em DMSO 2,5%) com antimicrobianos frente a cepa padrão de *S. aureus* e a cepa multirresistente, ATCC 25923 e SAM-01, respectivamente.

Produto/Antibiótico	HALOS		HALOS	
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Comportamento	<i>S. aureus</i> MARSA SAM-01	Comportamento
<b>Rutina [2048 µg/ml]</b>	0 mm <sup>1</sup>	Sem atividade	0 mm <sup>1</sup>	Sem Atividade
<b>Oxacilina [1 µg]</b>	18 mm (18-24 mm) <sup>2</sup>	Sensível	0 mm (≤21 -R; ≥22 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>Oxacilina [1 µg] + Rutina [2048 µg/ml]</b>	18 mm	Sensível	0 mm	Resistente
<b>Oxacilina [1 µg] + DMSO [2,5%]</b>	18 mm	Sensível	0 mm	Resistente
<b>Penicilina [10 µg]</b>	37 mm (26-37 mm) <sup>2</sup>	Sensível	12 mm (≤28 -R; ≥29 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>Penicilina [10 µg] + Rutina [2048 µg/ml]</b>	37 mm	Sensível	12 mm	Resistente
<b>Penicilina [10 µg] + DMSO [2,5%]</b>	37 mm	Sensível	12 mm	Resistente
<b>Amoxicilina + Ac. Clavulônico (AMC) [30 µg]</b>	36 mm (28-36 mm) <sup>2</sup>	Sensível	18 mm (≤19 -R; ≥20 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>AMC [30 µg] + Rutina [2048 µg/ml]</b>	36 mm	Sensível	18 mm	Sensível
<b>AMC [30 µg] + DMSO [2,5%]</b>	36 mm	Sensível	18 mm	Sensível

Legenda: <sup>1</sup>Presença de atividade halo ≥8 mm

<sup>2</sup>Valores de referência para *S. aureus* ATCC 25923

<sup>3</sup>Valores de referência para *Staphylococcus* spp.

**Tabela 18:** Avaliação do efeito interativo da solução de carpesterol (diluída em DMSO 2,5%) com antimicrobianos frente a cepa padrão de *S. aureus* e a cepa multirresistente, ATCC 25923 e SAM-01, respectivamente.

Produto/Antibiótico	HALOS		HALOS	
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Comportamento	<i>S. aureus</i> MARSA SAM-01	Comportamento
<b>Carpesterol [2048 µg/ml]</b>	0 mm <sup>1</sup>	Sem atividade	0 mm <sup>1</sup>	Sem atividade
<b>Oxacilina [1 µg]</b>	19 mm (18-24 mm) <sup>2</sup>	Sensível	0 mm (≤21 -R; ≥22 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>Oxacilina [1 µg] + Carpesterol [2048 µg/ml]</b>	19 mm	Sensível	0 mm	Resistente
<b>Oxacilina [1 µg] + DMSO [2,5%]</b>	19 mm	Sensível	0 mm	Resistente
<b>Penicilina [10 µg]</b>	37 mm (26-37 mm) <sup>2</sup>	Sensível	13 mm (≤28 -R; ≥29 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>Penicilina [10 µg] + Carpesterol [2048 µg/ml]</b>	37 mm	Sensível	14 mm	Resistente
<b>Penicilina [10 µg] + DMSO [2,5%]</b>	37 mm	Sensível	14 mm	Resistente
<b>Amoxicilina + Ac. Clavulônico (AMC) [30 µg]</b>	36 mm (28-36 mm) <sup>2</sup>	Sensível	18 mm (≤19 -R; ≥20 S) <sup>3</sup>	Resistente
<b>AMC [30 µg] + Carpesterol [2048 µg/ml]</b>	36 mm	Sensível	19 mm	Resistente
<b>AMC [30 µg] + DMSO [2,5%]</b>	36 mm	Sensível	18 mm	Resistente

Legenda: <sup>1</sup>Presença de atividade halo ≥8 mm

<sup>2</sup>Valores de referência para *S. aureus* ATCC 25923

<sup>3</sup>Valores de referência para *Staphylococcus* spp.

The background of the page is filled with various chemical structures, including nucleotides, nucleosides, and other biomolecules, rendered in a light gray color. These structures are scattered across the page, creating a scientific and molecular theme.

# Conclusão

## 6. Conclusão

Através do estudo fitoquímico dos frutos de *Solanum capsicoides* All. foi possível isolar e caracterizar três substâncias químicas, o esteroide carpesterol, a glicose acetilada e o 4-hidroxibenzaldeído.

O levantamento bibliográfico sobre os metabolitos já isolados em espécies do gênero *Solanum* permitiu elaborar um banco de dados com 421 estruturas químicas diferentes, pertencente a 110 diferentes espécies classificadas em 54 classes de metabolitos secundários, onde observou-se a maior prevalência de glicoalcaloides esteroidais, seguido por alcaloides esteroidais, saponinas, esteroides e flavonas.

Por meio das ferramentas *in silico* utilizadas neste trabalho foi possível gerar modelos para rastrear virtualmente o banco de dados do gênero *Solanum*. O modelo de *S. aureus* multirresistente (MRSA) selecionou 30 moléculas com potencial atividade contra essa bactéria, onde 8 moléculas possuíam probabilidade maior que 60%. Com o modelo de *E. coli* foi possível identificar 221 moléculas potencialmente ativas para esta bactéria do banco de dados criado do gênero *Solanum*, dentre essas moléculas 26 moléculas apresentaram potencial ativo entre 80-88% de probabilidade.

O estudo de docking utilizando a abordagem baseado na estrutura do ligante no software Molegro Virtual Docking, realizado com seis enzimas específicas para *S. aureus* multirresistente (MRSA) determinou o potencial antiestafilocócica das 421 moléculas do banco criado do gênero *Solanum*, onde 48 moléculas se mostraram capazes de interagir com o sítio ativo da enzima 1HSK, 63 moléculas a enzima 3HZS, 105 à enzima 3U7K, 51 a 4DXD, 54 a 4URM e 139 moléculas a enzima 4WVG. Combinando ambas as abordagens (resultados do docking com o modelo RF) para *S. aureus* foi encontrado uma molécula capaz de interagir com cinco das seis enzimas estudadas, 7 moléculas a três enzimas, entre elas a rutina, molécula de escolha para estudos *in vitro*, e 6 a duas enzimas.

Os testes *in vitro* realizado revelou que o carpesterol não apresentou nenhuma atividade para as cepas de *S. aureus*, nem foi capaz de interagir com antibióticos convencionais, oxacilina, amoxicilina + ac. Clavulônico e penicilina nestas cepas. Estando de acordo com os resultados obtidos *in silico*. A rutina não apresentou atividade para as cepas de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, se mostrando ativa apenas para cepa de *E. coli*. A rutina foi capaz de interagir com o antibiótico oxacilina na cepa de SAM-01 (*S. aureus* multirresistente), sendo capaz de reduzir a resistência desta bactéria para este antibiótico.

The background of the page is filled with a repeating pattern of various chemical structures, including nucleotides, amino acids, and other biomolecules, rendered in a light gray color. These structures are scattered across the page, creating a scientific and academic atmosphere.

# Referencias Bibliográficas

## Referências Bibliográficas

1. Edler, F. C., (2006), *Boticas e Pharmácias: Uma história ilustrada da farmácia no Brasil*, Rio de Janeiro: Casa da Palavra.
2. Harvey, Alan L.; Edrada-Ebel, Ruangelie; Quinn, Ronald J., (2015), “The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era”. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 2, p.111-129. Nature Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4510>.
3. Newman, David J.; Cragg, Gordon M., (2016), Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **J. Nat. Prod.**, v. 79, n. 3, p. 629-661, American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>.
4. Mishra, B. B. & Tiwari, V. K., (2011), “Natural products: an evolving role in future drug discovery”. **Eur. J. Med. Chem.** V. 46, p. 4769–4807.
5. CHEN, Bo-wei et al (2015). Capsisteroids A-F, withanolides from the leaves of *Solanum capsicoides*. **Royal Society Of Chemistry**. p. 88841-88847.
6. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M., (2015), “*Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*”, 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 608 p.
7. Irwin, J. J.; Shoichet, B. K. J (2005). *Chem. Inf. Model.* V. 45, p. 177-181.
8. Tavares, L. C., (2004), “QSAR: a abordagem de hansch”, *Química Nova*, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 631-639.
9. SILVA, Ayrles Fernanda Brandão Da (2014). **Modulação Imunológica Preventiva Aplicada Ao Controle De Infecções Bacterianas Por Salmonella Typhimurium Pelo Uso De Lectinas**. 188 F. Tese (Doutorado) - Curso De Programa De Pós-Graduação Em Biotecnologia - Renorbio, Universidade Federal Do Ceará, Fortaleza.
10. Ohlsen, Knut; Lorenz, Udo (2007). Novel targets for antibiotics in *Staphylococcus aureus*. **Future Microbiology**, [s.l.], v. 2, n. 6, p.655-666, dez. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/17460913.2.6.655>.
11. Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R., (2004), *Farmacognosia - da Planta ao Medicamento*, 5ª ed., Editora da UFSC: Santa Catarina.
12. Fóglio, M. A.; Queiroga, C. L.; Sousa, M. O.; Rodrigues, R. A. F., (2006), “Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar” Curitiba: *Multiciência*, v. 7, n. 10, p. 17-26.

13. Jussieu, A.L (1789). *Genera Plantarum Secundum Ordines Naturales disposita*. Paris: **Herissan & Barrois**.
14. D'arcy (1991). The Solanaceae since 1976, with a review of its biogeography. Pp. 75–137 in *Solanaceae III: taxonomy, chemistry, evolution*, eds. J. G. Hawkes, R. N. Lester, M. Nee, and N. Estrada. Kew: **Royal Botanic Gardens**.
15. Agnol, R.D.; Poser, G.L (2000). The use of complex polysaccharides in the management of metabolic diseases: the case of *Solanum lycocarpum* fruits. **Journal of Ethnopharmacology**, v.71, n.1, p.337-341.
16. Motta, S.; Guerra, M.O.; Peters, V.M.; Reis, J.E.P (2002). Administração de polvilho de lobeira (*Solanum lycocarpum* St. Hil.) a ratas lactando: desenvolvimento físico das crias. **Revista Lecta, Bragança Paulista**, v.20, n.1, p.53-60.
17. Silva, T.M.S (2001). **Investigação Fitoquímica de *Solanum* L. (Solanaceae) do Nordeste do Brasil**. 52º Congresso Nacional de Botânica. João Pessoa, Paraíba: Resumos. 22 a 28 de julho.
18. Brown, J.H.T., Palmer (2003). Agonistas e antagonistas dos receptores muscarínicos. In: Hardman, J.G.L., L. E.; Gilman, A. G. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, p. 125-132.
19. Roddick, J.G. (1996). Steroidal Glycoalcaloids: Nature and Consequences of Bioactivity. In: George, R.W.; Yamasaki, K. *Saponins used in tradicional and modern medicine*. ed. **New York: Plenum Press**, p. 277-295.
20. Stehmann, J.R., Mentz, L.A., Agra, M.F., Vignoli-Silva, M., Giacomini, L. (2010) Solanaceae. In: **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro.
21. Discover Life, [http://www.discoverlife.org/mp/20m?act=make\\_map](http://www.discoverlife.org/mp/20m?act=make_map).
22. D'arcy, W. G. (1979). The classification of Solanaceae. In: *The Biology and Taxonomy of the Solanaceae*. Eds. Hawkes, J.G., Lester, R.N. & Skelding, A.D. 579 – 580. London: **Academic Press**.
23. Cronquist. A. An integrated system of classification of flowering plants. New York: **University Press**, 1981.
24. Symon, D.E. (1991). Gondwanan elements of the Solanaceae. In: *Solanaceae III: taxonomy , chemistry evolution*. Eds. Hawkes, J.G., Lester, R.N., Nee, M. & Estrada, N. 139-150. **London: Kew Royal Botanic Gardens and Linnean Society of London**.
25. Dunal. (1852). Solanaceae. In: *Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis*. Ed. Candolle, A.P. 1-690. Paris: **Victoris Masson**.

26. Olmstead, R.G. & Bohs, L. (2007). A summary of molecular systematic research in Solanaceae: 1982 – 2006. In: Solanaceae VI: Genomics Meets Biodiversity. Proceedings of the Sixth International Solanaceae Conference. Eds. Spooner, D.M. et al. **Acta Horticulturae**, v. 745, p. 255-268.
27. Hunziker, A. T. (2001). Genera Solanacearum – The genera of Solanaceae illustres, arranged according to a new system. A. R. G. Gantner Verlag, Ruggell, Liechtenstein
28. Bohs, L. (2005). Major clades in *Solanum* based on *ndhF* sequences. In: R.C. Keating; V.C. Hollowell & T.B. Croat (eds.). **A festschrift for William G. D’Arcy: the legacy of a taxonomist**. Monographs in Systematic Botany from the Missouri Botanical Garden, v. 104. St. Louis, Missouri Botanical Garden Press, Pp. 27-49.
29. Nee, M. (1999). Synopsis of *Solanum* in the New World. In Solanaceae IV: advances in biology and utilization, eds. M. Nee, D. E. Symon, R. N. Lester, and J. P. Jessop. Kew: **Royal Botanic Gardens**, p. 285-333.
30. Whalen, M. D. (1984) Conspectus of species groups in *Solanum* subgenus *Leptostemonum*. **Gentes Herbarum 12**: 179 – 292.
31. Roe, K. E. (1972). A Revision of *Solanum* section *Brevantherum* (Solanaceae). **Brittonia**, v. 29, p. 239-278.
32. Carvalho, L.d’ A. F. (1996). Espécies de *Solanum* das seções *Cernuum* Carv. & Sheph. e *Lepidotum* (Dun.) Seithe v Holf. (Solanaceae). **Pesquisas Botânica** v. 46, p. 5-83.
33. Agra, M. F. (2004) Sinopse Taxonômica de *Solanum* sect. *Erythrotrichum* (Solanaceae). Pp. 192-211. In: J.O. Rangel-Ch.; J.C. Aguirre; M.G.C. Andrade & D.G. Cañas (orgs.). **VIII Congresso Latinoamericano e II Colombiano de Botânica**. Bogotá 2004. ARFO Editores e Impressos Ltda.
34. Agra, M. F. (2007). Diversity and Distribution of *Solanum* subgenus *Leptostemonum* in Brazil. Pp. 31-43. In: D.M. Spooner; L. Bohs; J. Giovannoni; R.G. Olmstead & D. Shibata (orgs.). **Acta Horticulturae - VI International Solanaceae Conference: Genomics Meets Biodiversity**. Madison, Wisconsin, International Society for Horticultural Science, v. 745.
35. Lester, R. N.; Francisco-Ortega, J. & Al-Ani, M. Convergent evolution of heterandry (unequal stamens) in *Solanum*, proved by spermoderm SEM. In: M. Nee; D.E. Symon; R.N. Lester & J.P. Jessop (eds.). **Solanaceae IV: Advances in Biology and Utilization**. Kew, Royal Botanic Gardens, p. 51-69, 1999.



36. Linnaeus, C. (1753). **Genera Plantarum**. v.1. Stockholm.
37. Agra, Maria de Fátima; Nurit-Silva, Kiriaki; Berger, Lúcia Raquel. (2009) Flora da Paraíba, Brasil: *Solanum* L. (Solanaceae). **Acta Botanica Brasilica**. , v. 23, n. 3, p. 826-842. 11 dez.
38. Olmstead, R.G.R.; Sprangler, E.; Bohs, L. & Palmer, J.D. (1999). Phylogeny and provisional classification of the Solanaceae based on chloroplast DNA. Pp. 111-138. In: M. Nee & D.E. Symon (eds.). **Solanaceae IV: advances in biology and utilization**. Kew, Royal Botanic Gardens.
39. Levin, R.A.; Myers, N.R. & Bohs, L. (2006). Phylogenetic relationships among the “spiny Solanums” (*Solanum* subgenus *Leptostemonum*, Solanaceae). **American Journal Botany**, v. 93, p. 157-169.
40. Spooner, D. M.; Castillo, R. & Lopez, L.E. 1993. Synonymy within wild potatoes (*Solanum* sect. *Petota*: Solanaceae): the case of *Solanum andreanum*. **Systematic Botany** **18**: 209-217.
41. Bohs, L. Transfer of *Cyphomandra* (Solanaceae) and its species to *Solanum*. **Taxon** v. 44, p. 583-587, 1995.
42. Sendtner, O. (1846). Solanaceae, Cestrinae. Pp. 1-227. In: C.F.P. von Martius (ed.). **Flora brasiliensis**. Wolf, Munich, Germany. v.10.
43. Mentz, L. A. & Oliveira, P.L. (2004). *Solanum* (Solanaceae) na região sul do Brasil. **Pesquisas Botânica** v. 54, p. 9-327, 2004.
44. Carvalho, L.d’A.F. & Bovini, M.G. Solanaceae na Reserva Rio das Pedras, Mangaratiba, Rio de Janeiro, Brasil. **Rodriguésia** v. 57, p. 75-98, 2006.
45. Knapp, S. (2002). *Solanum* section *Geminata* (Solanaceae). **Flora Neotropica** v. 84, p. 1-404.
46. Agra, M.F.; Bhattacharyya, J. (1999). Ethnomedicinal and phytochemical investigation of the *Solanum* species in the Northeast of Brazil. In: Nee, M.S., D.E.; Lesrer, R.N.; Jessop, J.P. Solanaceae IV. **Royal Botanic Gardens, Kew**, p. 341-343.
47. Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Freire, K. R. L.; Silva, T. G.; Agra, M. F.; Bhattacharyya, J. (2008). Steroidal Glycoalkaloids and Molluscicidal Activity of *Solanum asperum* Rich. Fruits. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, p. 1048.
48. Nurit, K.; Agra, M.F. & Basílio, I.J.L.D. (2007). Estudo farmacobotânico comparativo entre *Solanum paniculatum* L. e *Solanum rhytidoandrum* Sendtn (Solanaceae). **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, p. 243-245.

49. Sousa, E.C.; Agra, M.F. & Nurit, K. (2004). Flora Paraibana: Solanaceae I – *Schwenckia* L. **Revista Nordestina de Biologia** **18**: 18-28.
50. Barbosa, M.R.V.; Agra, M.F.; Sampaio, E.V.S.B., Cunha, J.P. & Andrade, L.A. 2004. Diversidade Florística da Mata de Pau Ferro, Areia, Paraíba. Pp. 111-122. In: K.C. Pôrto; J.J.P. Cabral & M. Tabarelli (orgs.). **Brejos de Altitude em Pernambuco e Paraíba/ História Natural, Ecologia e Conservação**. Brasília, Ministério do Meio Ambiente.
51. Pereira, Isabela S. P.; Rodrigues, Virginia F.; Vega, Maria Raquel G. (2016). Flavonoides do Gênero *Solanum*. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p.000-000.
52. Gottlieb, O. R.; Kaplan, M. A. C.; Borin, M. R. M. B. (1996). Biodiversidade: um enfoque químicobiológico, 1a. ed. **Editora da Universidade Federal do Rio de Janeiro**: Rio de Janeiro.
53. Silva, T. M. S.; (2002). Tese de Doutorado, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
54. Chou, C. H.; Hsu, Y. M.; Huang, T. J.; Liu, F. C.; Weng, J. R. (2012). Steroidal sapogenins from *Solanum torvum*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 45, p. 108.
55. Ripperger, H. (1998). *Solanum* Steroid Alkaloids; Pelletier, S. W.; **Pergamon: Georgia**, cap. 2.
56. Silva, T. M. S.; Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R. (2009). Estudo espectroscópico em elucidação estrutural de flavonoides de *Solanum jabrense* Agra & Nee e *S. paludosum* Moric. **Química Nova**, v. 32, p. 1119.
57. Atta-Ur-Rahman; Choudhary, I. (1998). Chemistry and Biology of Steroidal Alkaloids. 50. vol. San Diego. **Academic Press**, p. 61-107.
58. Silva, T.M.S.; Batista, M.M.; Camara, C.A.; Agra, M.F. (2005). Molluscicidal activity of some Brazilian *Solanum* spp. (Solanaceae) against *Biomphalaria glabrata*. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v.99, n.4, p.419-425.
59. Silva, T. M. S.; Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R.; Agra, M. F. (2003). Ocorrência de flavonas, flavonóis e seus glicosídeos em espécies do gênero *Solanum* (Solanaceae). **Química Nova**, v. 26, p. 517.
60. Feliciano, Eveline Aparecida. (2008). **Solanaceae a. Juss. Da Serra Negra, Rio Preto, Minas Gerais: tratamento taxonômico e similaridade florística**. 154 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ecologia, Programa de Pós-graduação em Ecologia

Aplicada Ao Manejo e Conservação de Recursos Naturais, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora.

61. D'arcy. (1992). Solanaceae of Madagascar: form and geography. **Annals of the Missouri Botanical Garden** v. 79, p. 29–45.
62. Simões, C. M. O. et al. (2010). Farmacognosia: da planta ao medicamento. Florianópolis, Ed. da UFSC, 6 ed.
63. Yankah, V. V. (2006). Lipids phytosterols and human health. In: AKOH, Casimir C. **Handbook of functional lipids**. New York: CRC. Cap. 18, p. 403 – 418.
64. Robbers, E. James. (1997). **Farmacognosia e farmacobiocologia**. São Paulo: Premier.
65. Brufau, Gemma; Canela, Angel Miguel; Rafecas, Magda. (2008). Phytosterols physiologic and metabolic aspects related to cholesterol-lowering properties. **Nutrition Research**, New York, v.28, n.4, p. 217-225, Feb.
66. Clifton, Peter. (2002). Plant sterol and stanols – comparison and contrasts. Sterols versus stanols in cholesterol-lowering: is there a difference?. **Atherosclerosis Supplements**, Amsterdam, v.3, n.3, p. 5-9, Oct.
67. Song, C. M., Lim, S. J. & Tong, J. C. (2009). Recent advances in computer-aided drug design. *Brief. Bioinform.* **10**, 579–591.
68. Rester U., (2008), “From virtually to reality – Virtual screening in lead discovery and lead optimization: a medicinal chemistry perspective.” **Current Opinion in Drug Discovery & Development**, v. 11, p. 559-568.
69. Varnek, A., (2011), “Fragment descriptors in structure-property modeling and virtual screening”. In: BAJORATH, J. (Ed.). *Chemoinformatics and Computational Chemical Biology*. [S.l.]: pringer Science+Business Media, LLC. cap. 9, p. 213–243.
70. Schneider, G., (2010). “Virtual screening: an endless staircase?”, *Nat Rev Drug Discov*, v. 9, p. 273–276.
71. Svensson, F.; Karlén, A.; Sköld, C., (2012), “Virtual Screening Data Fusion Using Both Structure- and Ligand-Based Methods”. *Journal of Chemical Information and Modeling* v. 52, p. 225–232.
72. Salzberg, Steven L. (1994). Book Review: C4.5: Programs for Machine Learning Morgan Kaufmann Publishers by J. Ross Quinlan. Inc., 1993. **Machine Learning**, © 1994 Kluwer Academic Publishers, Boston. Manufactured In The Netherlands, v. 16, p.235-240.

73. Livingstone D. (1995). *Data Analysis for Chemists*. New York: Oxford Science Publications.
74. Quinlan, J. R. (1996). Improved Use of Continuous Attributes in C4.5. **Journal of Artificial Intelligence Research**. Sydney, Australia, p. 77-90. mar.
75. Breiman, L. (2001). Random Forests. **Machine Learning**, v. 45, p. 5-32.
76. Dietterich, T. (1998). An experimental comparison of three methods for constructing ensembles of decision trees: Bagging, boosting and randomization, **Machine Learning**, 1–22.
77. Freund, Y., & Schapire, R. E. (1996). A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting. Unpublished manuscript, available from the authors' home pages (<http://www.research.att.com/orgs/ssr/people/fyoav,schapireg>).
78. Quinlan. Morgan Kaufmann Publishers, Inc., 1993. **Machine Learning**. © 1994 Kluwer Academic Publishers, Boston, 1994. p. 235-240.
79. Hunt, E. B., Marin, J., & Stone, P. J. (1966). *Experiments in Induction*. New York: Academic Press.
80. SILVA, Felipe Castro. (2006). Análise ROC.
81. Hand, D. J. and Till, R. J. (2001). A simple generalization of the area under the roc curve to multiple class classification problem. *Machine Learning*, 45(2):171\_186.
82. Provost, F and Fawcett, T. (2001). “Robust classifiers for imprecise environments”, **Machine Learning**, vol. 42, no. 3, pp. 203–231.
83. Matthews, B.w. (1975). Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Protein Structure**, [s.l.], v. 405, n. 2, p.442-451, out. 1975. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0005-2795,\(75\)90109-9](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2795,(75)90109-9).
84. Lengauer T, Rarey M. (1996). "Computational methods for biomolecular “docking”. *Curr. Opin. Struct. Biol.* V. 6, n. 3, p. 402– 406.
85. Bielska, E.; Lucas, X.; Czerwoniec, A.; Kasprzak, J. M.; Kaminska, K. H.; Bujnicki, J. M. (2011), “Virtual screening strategies in drug design – methods and applications”, *Journal of Biotechnology, Computational Biology and Bionanotechnology*, v. 92, n. 3, p. 249-264.
86. Miller, W. H., (2012), “Perspective: Quantum or classical coherence?”, *The Journal of Chemical Physics*, v. 136, p. 1-6.
87. Cramer, C. J. (2004), *Essentials of computational chemistry: theories and models*, 2<sup>a</sup> ed., Inglaterra, John Wiley & Sons Ltda.

88. Andrei, C. C.; Ferreira, D. T.; Faccione, M.; Faria, T. J., (2012), “Da Química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Molecular: Um Curso Prático”, São Paulo: *Manole*.
89. Scapin G. Structural biology and drug discovery. **Curr. Pharm. Des.** V.12, n. 17, p. 2087-2097, 2006. [Doi:10.2174/138161206777585201](https://doi.org/10.2174/138161206777585201)
90. Souza, Raphael Lopes de., (2015). *Aplicação da técnica de ancoragem molecular na otimização do fármaco hipoglicemiante metformina*. 41 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Centro Universitário Luterano de Palmas (ceulp/ulbra), Palmas - Tocantins.
91. Rodrigues, R. P.; Mantoani, S. P.; De Almeida, J. R.; Pinsetta, F. R.; Semighini, E. P.; Da Silva, V. B.;\* Da Silva, C. H. P., (2012), “Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos”, *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 6, p.739- 736.
92. Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J., (2004) “Docking” and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews*, v. 3, p. 935-949.
93. Florence, A. T.; Attwood, D., (2011), *Princípios Físico-Químicos em Farmácia*, 2ª ed., São Paulo: Pharmabooks.
94. Smith, J. M.; Van Ness, H. C.; Abbott, M. M., (2007). *Introdução à Termodinâmica da Engenharia Química*, Editora LTC.
95. Lipkowitz, K. B.; Cundari, T. R.; Boy, D. B., (2008), *Reviews in Computational Chemistry*, Nova Jersey: John Wiley & Sons Inc., v. 26.
96. Fang, Yan ; Polk D. Brent. (2004) Commensal bacteria in the gut: learning who our friends are *Current opinion in gastroenterology*. v. 20, n. 6, pp. 565-571 ISSN 0267-1379
97. Alves, Amanda Pinto et al. (2010). Análise Asséptica Em Ambientes De Uso Comum No Campus Da Universidade Castelo Branco, Realengo. **Revista Eletrônica Novo Enfoque**, [s. L.], v. 11, n. 11, p.21-26.
98. Cassettari, V. C.; Strabelli, T.; Medeiros, E. A. S. (2005). *Staphylococcus aureus* bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality ? *Braz J Infect Dis*, v. 9, n. 1, p. 70-6.
99. Trabulsi, L. R.; Altherthum, F. (2005). *Microbiologia. Staphylococcus aureus*. São Paulo: Atheneu.
100. Koneman, E. et al. (2001). *Diagnóstico microbiológico*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. cap. 11, parte 1.

101. Carvalho, C. et al. (2005). Monitoramento microbiológico seqüencial da secreção traqueal em pacientes intubados internados em unidade de terapia intensiva pediátrica. *J Pediatr*, v. 81, n. 1, p. 29-33.
102. Cavalcanti, S. et al. (2005). Prevalence of *Staphylococcus aureus* introduced into intensive care units of a university hospital. *Braz J Infect Dis*, v. 9, n. 1, p. 56- 63.
103. Robert, S.; Chambers, S. (2005). Diagnosis and management of *Staphylococcus aureus* infections of the skin and soft tissue. *Intern Med J*, v. 35, p. 97S-105S.
104. Andriolo, A. (2005). *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar*. São Paulo: Editora Manole.
105. Iwatsuki, K. et al. (2006). Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression. *J Dermatol Sci*, v. 42,p. 203-14.
106. Santos, a. l., et al. (2007). *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importancia hospitalar J Bras Patol Med Lab ,v. 43 n.6, p. 413-423.
107. Velázquez-Meza, M. E. (2005). *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant: emergence and dissemination. *Salud Pública de México*, v. 47, p. 381-7.
108. Oliveira, G. A. et al. (2001). Avaliação da tolerância à vancomicina em 365 cepas hospitalares de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina. *J Bras Patol*, v. 37, n. 4, p. 239-46.
109. Lutz, L. et al. (2003). Clinical failure of vancomycin treatment of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis*,v. 7, n. 3, p. 224-8.
110. Novick, R. P. (2000). Pathogenicity factors and their regulation. In: Fischetti, V. A. et al. (eds.). Washington DC: ASM Press, 2000. p. 392-407.
111. Braunwald, E. et al. (2002). *Harrison Medicina Interna*. 15. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill Interamericana do Brasil.
112. Mamisuka, E. *Projeto de resistência microbiana em serviços de saúde, Staphylococcus*. ANVISA, 2005. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>.
113. Machado, A. et al. (2005). Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in mechanical ventilation-associated nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Braz J Infect Dis**, v. 9, n. 3, p. 191-200.
114. Bernard, L. et al. (2004). Comparative analysis and validation of different assays for glycopeptide susceptibility among methicillin-resistant *S. aureus* strains. *J Microbiol Meth*, v. 57, p. 231-9, 2004.

115. Lima, D. C. et al. (2005). Snake venom: any clue for antibiotics and cam? **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2, n. 1, p. 39-47.
116. Tiwari, H. K.; Sen, M. R. (2006). Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. **BMC Infect Dis**, v. 6, n. 156.
117. Bratu, S. et al. (2006). A population-based study examining the emergence of community-associated methicillin-resistant *S. aureus* USA300 in New York City. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, v. 5, n. 29.
118. Lopes, H. V. (2005). CA-MRSA: um novo problema para o infectologista. **Rev Panam Infectol**, v. 7, n. 3, p. 34-6.
119. Ribeiro, J. et al. (2005). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among patients visiting the emergency room at a tertiary hospital in Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 9, n. 1, p. 52-5.
120. Song, J. H, Ko, K. S, Lee, J. Y et al. (2005). Identification of essential genes in *Streptococcus pneumoniae* by allelic replacement mutagenesis. **Mol. Cells** 19, 365–374 (2005).
121. Glass, J. I, Assad-Garcia, N. Alperovich, N. et al. (2006). Essential genes of a minimal bacterium. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103, 425–430.
122. Ji, Y., Zhang, B., Van, S. F et al. (2001). Identification of critical Staphylococcal genes using conditional phenotypes generated by antisense RNA. *Science*, 293, 2266–2269.
123. Forsyth, R. A, Haselbeck, R. J, Ohlsen, K. L et al.(2002). A genome-wide strategy for the identification of essential genes in *Staphylococcus aureus*. *Mol. Microbiol.* 43, 1387–1400.
124. Benson, Timothy E. et al. (2001). A Structural Variation for MurB: X-ray Crystal Structure of *Staphylococcus aureus* UDP- N -Acetylenolpyruvylglucosamine Reductase (MurB) ‡. **Biochemistry**, [s.l.], v. 40, n. 8, p.2340-2350, fev. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/bi002162d>.
125. Heaslet, Holly et al. (2009). Characterization of the active site of *S. aureus* monofunctional glycosyltransferase (Mtg) by site-directed mutation and structural analysis of the protein complexed with moenomycin. **Journal Of Structural Biology**. Usa, p. 129-135. abr.
126. Lee, Sang Jae et al. (2012). Structures of *Staphylococcus aureus* peptide deformylase in complex with two classes of new inhibitors. **Acta Crystallogr D Biol**

**Cryst**, [s.l.], v. 68, n. 7, p.784-793, 15 jun. International Union of Crystallography (IUCr). <http://dx.doi.org/10.1107/s0907444912011912>.

127. Tan, Christopher M. et al. (2012). Restoring Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Susceptibility to b-Lactam Antibiotics. **Science Translational Medicine**, New York, v. 4, p.126-135, mar.

128. Ting, Yi Tian et al. (2016). Peptide binding to a bacterial signal peptidase visualized by peptide tethering and carrier-driven crystallization. **Int Union Crystallogr J**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.10-19, 1 jan. International Union of Crystallography (IUCr). <http://dx.doi.org/10.1107/s2052252515019971>.

129. Iván, Gábor et al. (2009) Four spatial points that define enzyme families. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [s.l.], v. 383, n. 4, p.417-420, jun. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.04.022>.

130. Dar, A. et al. (2009). A Unique 45-Amino-Acid Region in the Toprim Domain of *Plasmodium falciparum* Gyrase B Is Essential for Its Activity. **Eukaryotic Cell**, [s.l.], v. 8, n. 11, p.1759-1769, 21 ago. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/ec.00149-09>.

131. Silva N., Junqueira V. C. A, Silveira N. F. A, Taniwaki M. H, Santos R. F. S, Gomes R. A. R. (2010). Manual de métodos de análise microbiológica de alimentos e água. São Paulo: Varela.

132. Murray, Patrick R (2004). *Microbiologia Médica* 4ª ed. Elsevier [S.l.]

133. Lan R, Reeves P. (2002). "Escherichia coli in disguise: molecular origins of Shigella". **Microbes Infect.** 4 (11): 1125–32. doi:10.1016/S1286-4579(02)01637-4.

134. Martinez M. B, Trabulsi L. R. (2008). Enterobacteriaceae. In: Trabulsi LR, Alterthum F, editores. **Microbiologia**. São Paulo: Atheneu. p. 271-9.

135. Nguyen T. V, Le V. P, Le H. C, Gia K. N, Weintraub A. (2005). Detection and characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* from young children in Hanoi, Vietnam. **J Clin Microbiol.** Feb;43(2):755-60.

136. Angeles G. R. (2002). Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. **Salud Publica Mex.** sep;44(5):464-75.

137. Moulin-Schouler M, Reperant M, Laurent S, Bree A, Mignon-Grasteau S, Germon P, Rasschaert D, Schouler C. (2007). Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains of avian and Human origin: link between phylogenetic relationship and common virulence patterns. **J Clin Microbiol.** 45(10):3366-3376.



138. Russo T. A, Johnson J. R. (2000). A proposal for an inclusive designation for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: ExPEC. **J Infect Dis.** P. 181:1753-4.
139. Biendenbach D. J, Moet G. J, Jones, R. N. (2004). Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection from SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2002). **Diag Microbiol Infect Dis.** V.50, p. 59-69.
140. Ewers C, Li G, et al., (2007). Avian pathogenic, uropathogenic, and newborn meningitis-causing *Escherichia coli*: how closely related are they? **Inter J Med Microbiol.** 297(3):163-76.
141. Talete srl, (2016). *Dragon* (Software for Molecular Descriptor Calculation). Version 7-Beta, Milano.
142. Hall, M.; Frank, E.; Holmes, G.; Pfahringer, B.; Reutemann, P. (2009). Witten, I.H. The WEKA data mining software: an update. *SIGKDD Exploration*, v. 11(1), pages.
143. Lu, Jun et al. (2014). Structures of Kibdelomycin Bound to *Staphylococcus aureus* GyrB and ParE Showed a Novel U-Shaped Binding Mode. **Acs Chemical Biology.** Washington, Dc, Usa, p. 2023-2031. 26 jun.
144. Thomsen, R.; Christensen, M.H. (2006). Moldock: a new technique for high-accuracy molecular docking. **J. Med. Chem.**, 49(11), 3315–3321.
145. CLSI, Clinical And Laboratory Standards Institute. (2010). **Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement**, Clsi Document M100-S20, Wayne, Pa, Usa.
146. Bauer, A. W.; Kirby, W. M.; Sherris, J. C.; Turck, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **American journal of clinical pathology**, v. 45, n. 4, p. 493-496, 1966.
147. Laborclin. *Manual de Antibiograma*. Laborclin Produtos para Laboratorios Ltda. Rev.: 07, p. 1-32, 2013.
148. Oliveira, R. A. et al., (2006). Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 1, p. 77-82.
149. Chakravarty, Ajit Kumar et al. (1996). A Neolignan And Sterols In Fruits Of *Solanum Sisymbriifolium*. **Phytochemistry**, [s. L.], v. 41, n. 3, p.935-939, 1996.
150. Chaves, O.S. et al. (2013). Secondary Metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the Vasorelaxant Activity of Cryptolepinone. **Molecules**, 18(3), 2769-2777.

151. Petreanu, Marcel et al. (2016). Antiproliferative and toxicological properties of methanolic extract obtained from *Solanum capsicoides* All. seeds and carpesterol. **Naunyn-schmiedeberg's Archives Of Pharmacology**, [s.l.], v. 389, n. 10, p.1123-1131, 20 jul. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-016-1275-x>.
152. Saiyed, I. Z. and Kanga, D. D. (1936) **Proc. Indian Acad. Sci.** 4A, 255.
153. Tsay, Y. H., Silverton, J. V., Beisler, J. A. and Sato, Y. (1970) **J. Am. Chem. Soc.** 92, 7005.
154. Goulart, Marília O. F. et al. (1993). Fitoconstituintes Químicos Isolados de *Jatropha elliptica*. Atribuição dos Deslocamentos Químicos dos Átomos de Carbono e Hidrogênio dos Diterpenos Jatrolonas A e B. **Química Nova**, [s. L.], v. 16, n. 2, p.95-100.
155. Vanderlei MF, Silva MS, Gottlieb HE, Braz-Filho R (1991). Iridoids and triterpenes from *Himatanthus phagadaenica*, The complete assignment of the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of two Iridoids glycosides. *J Braz Chem Soc* 2: 51-55.
156. Rout, L.; Nath, P.; Punniyamurthy, T. (2007). Vanadium Catalyzed Selective Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones with tert-Butyl Hydroperoxide. **Supporting Information**, © Copyright Wiley-vch Verlag Gmbh & Co. Kгаа, 69451 Weinheim, v. 1, p.1-3.
157. Pereira, Isabela S. P.; Rodrigues, Virginia F.; Vega, Maria Raquel G. (2016). Flavonoides do Gênero *Solanum*. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p.000-000, 3 jan.
158. Kode srl, Kode Chemoinformatics. **DRAGON 7.0**. (2016). Disponível em: <<https://chm.kode-solutions.net/index.php>>. Acesso em: 09 de dezembro de 2016.
159. Consonni, A. M., Pavan, M., Todeschini, R. (2006). Dragon Software: Uma Abordagem Fácil. Cálculos De Descritores Molecular. **JOGO Commun. Matemática. Comput. Chem.** 56, p. 237-248.
160. Montanari, M. L. C. (1998). Drug Delivery Systems. **Química Nova**, v.21, p.470 - 476, 1998.
161. Palombo, E.A. (2011). Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: potencial application in the prevention and treatment of oral diseases. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1-15.

162. Castejon, Fernanda Vieira. (2011). **Taninos E Saponinas**. 30 f. Monografia (Especialização) - Curso de Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Goiás, Goiania.
163. Souza, A. J. F. (2009) **Avaliação dos efeitos antimicrobianos de rutina e quercetina *in vitro***. 62f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
164. Oliveira, Leilanne Márcia Nogueira. (2014). **Quantificação De Rutina, Atividades Antioxidante E Antimicrobiana De Extratos De Polpas E Subprodutos De Frutas Tropicais**. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Departamento de Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Ceara, Fortaleza.
165. Becho, J.R.M.; Machado, H., Guerra, M.O. (2009) Rutina – estrutura, metabolismo e potencial farmacológico. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 1, n. 1, p. 21-25.
166. Martini, S. et al. (2009). Antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leaves (*Rubus ulmifolius*) and isolated compounds. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 34, n. 1, p. 50-59.
167. Wagner, H. **Pharazeutische Biologie**. 5. Auflage, New York: Gustav Fisher Verlag, 522 p., 1993.
- BANCO DE DADOS**
168. D'ortoli, Thibault Angles; WIDMALM, Göran. (2016). Synthesis of the tetrasaccharide glycoside moiety of Solaradixine and rapid NMR-based structure verification using the program CASPER. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 72, n. 7, p.912-927, fev. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2015.12.042>.
169. García, Manuela E. et al. (2015). Solanocapsine derivatives as potential inhibitors of acetylcholinesterase: Synthesis, molecular docking and biological studies. **Steroids**, [s.l.], v. 104, p.95-110, dez. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2015.09.001>.
170. Etalo, Desalegn et al. (2015). Spatially-resolved plant metabolomics: some potentials and limitations of Laser-Ablation Electrospray Ionization (LAESI) Mass Spectrometry metabolite imaging. **Plant Physiology**, [s.l.], v. 16, p.1424-1435, 21 set. American Society of Plant Biologists (ASPB). <http://dx.doi.org/10.1104/pp.15.01176>.
171. Hossain, Mohammad B.; Rai, Dilip K.; Brunton, Nigel P. (2015). Optimisation and validation of ultra-high performance liquid chromatographic-tandem mass

spectrometry method for qualitative and quantitative analysis of potato steroidal alkaloids. **Journal Of Chromatography B**, [s.l.], v. 997, p.110-115, ago. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.05.033>.

172. Sani, Iman Karimi; Marashi, Seyed Hassan; Kalalinia, Fatemeh. (2015) Solamargine inhibits migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through down-regulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 expression and activity. **Toxicology In Vitro**, [s.l.], v. 29, n. 5, p.893-900, ago. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2015.03.012>.

173. Xie, Xiaodong et al. (2015). Solamargine triggers hepatoma cell death through apoptosis. **Oncology Letters**, [s.l.], v. 10, p.168-174, 11 maio Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2015.3194>.

174. Cárdenas, P.d. et al. (2015) The bitter side of the nightshades: Genomics drives discovery in Solanaceae steroidal alkaloid metabolism. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 113, p.24-32, maio. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.12.010>.

175. Friedman, Mendel. (2015). Chemistry and Anticarcinogenic Mechanisms of Glycoalkaloids Produced by Eggplants, Potatoes, and Tomatoes. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 63, n. 13, p.3323-3337, 8 abr. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00818>.

176. Medina, Jorge Mansur et al. (2015). Mechanisms of growth inhibition of *Phytomonas serpens* by the alkaloids tomatine and tomatidine. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 110, n. 1, p.48-55, fev. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760140097>.

177. Sun, Jing et al. (2014). Anti-inflammatory lignanamides from the roots of *Solanum melongena* L. **Fitoterapia**, [s.l.], v. 98, p.110-116, out. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2014.07.012>.

178. Guo, Shan-Bin; Tian, Yue; Jian, Ling-Yan. (2014). Optimization of Ethanol Extraction Process of *Solanum nigrum* Linn. and Structural Confirmation of its Compounds. **Asian Journal Of Chemistry**, [s.l.], v. 26, n. 15, p.4615-4618. Asian Journal of Chemistry. <http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2014.16139a>.

179. Ohyama, Kiyoshi; Okawa, Akiko; Fujimoto, Yoshinori. (2014). Biosynthesis of steroidal alkaloids in Solanaceae plants: Incorporation of 3 $\beta$ -hydroxycholest-5-en-26-al into tomatine with tomato seedlings. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 24, n. 15, p.3556-3558, ago. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.048>.

180. Huang, Shao-lan et al. (2014). Protective effect of tomatine against hydrogen peroxide-induced neurotoxicity in neuroblastoma (SH-SY5Y) cells. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [s.l.], v. 66, p.844-854, 7 jan. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jphp.12205>.
181. Nawaz, Haq et al. (2014). New Steroidal Alkaloid Constituent from Solanum surrattense. **Asian Journal of Chemistry**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.1119-1121. Asian Journal of Chemistry. <http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2014.15999>.
182. Nawaz, Haq et al. (2014). Two New Steroidal Glycosides From Solanum surattense. **Chemistry of Natural Compounds**, New York, v. 49, n. 6, p.1091-1094, jan. 2014.
183. Ponsoni, Karina et al. (2013). Effects of liver S9 enzymes on somalargine and solasodine cytotoxicity and mass spectrometric fragmentation. **European Food Research And Technology**, [s.l.], v. 237, n. 2, p.179-184, 16 abr. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00217-013-1977-y>.
184. Petersson, Erik V. et al. Glycoalkaloid and Calystegine Levels in Table Potato Cultivars Subjected to Wounding, Light, and Heat Treatments. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 61, n. 24, p.5893-5902, 19 jun. 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf400318p>.
185. Jocković, Nebojša et al. (2013). Inhibition of Human Intestinal  $\alpha$ -Glucosidases by Calystegines. **Journal of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 61, n. 23, p.5550-5557, 12 jun. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf4010737>.
186. Vieira, Pabline M. et al. (2011). Protective effects of steroidal alkaloids isolated from Solanum paniculatum L. against mitomycin cytotoxic and genotoxic actions. **Annals of The Brazilian Academy of Sciences**, [s. L.], v. 85, n. 2, p.553-560, out.
187. Chen, Yu-chang et al. (2013). Anti-Inflammatory Components from the Root of Solanum erianthum. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 14, n. 6, p.12581-12592, 14 jun. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms140612581>.
188. Zhang, Zhe et al. (2013). Synthesis of Demissidine by a Ring Fragmentation 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach. **Organic Letters**, [s.l.], v. 15, n. 9, p.2100-2103, 3 maio. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ol4004993>.
189. Mejía, Luis F.; Gómez, Rigoberto. (2013). Evaluación Comparativa Del Rendimiento En La Obtención De Alcaloides Totales Para Los Frutos Verdes Y Rojos

De *Solanum pseudocapsicum* L. **Revista U.d.c.a Actualidad & Divulgación Científica**, [s. L.], v. 16, n. 1, p.215-222.

190. Zhang, Zhi-qiang et al. (2013). Five New Steroidal Alkaloid Glycosides from *Solanum tuberosum*. **Helvetica Chimica Acta**, [s. L.], v. 96, p.931-940.

191. Ohyama, Kiyoshi et al. (2013). Biosynthesis of steroidal alkaloids in Solanaceae plants: Involvement of an aldehyde intermediate during C-26 amination. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 89, p.26-31. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.01.010>.

192. Pinto, Francisco das Chagas L. et al. (2013). Constituintes Químicos De *Solanum buddleifolium* Sendtn. **Quimica Nova**, [s. L.], v. 36, n. 8, p.1111-1115.

193. Yin, Hai-long et al. (2013). Four new coumarinolignoids from seeds of *Solanum indicum*. **Fitoterapia**, [s.l.], v. 84, p.360-365, jan.. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2012.09.002>.

194. Al-Rehaily, Adnan J. et al. (2013). Solanopubamine, a rare steroidal alkaloid from *Solanum schimperianum*: Synthesis of some new alkyl and acyl derivatives, their anticancer and antimicrobial evaluation. **Journal Of Saudi Chemical Society**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.67-76. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2011.10.003>.

195. Munari, Carla Carolina et al. (2012). Evaluation of cytotoxic, genotoxic and antigenotoxic potential of *Solanum lycocarpum* fruits glicoalkaloid extract in V79 cells. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 50, n. 10, p.3696-3701, out. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.028>.

196. Miranda, Mariza Abreu et al. (2012). Evaluation of the schistosomicidal activity of the steroidal alkaloids from *Solanum lycocarpum* fruits. **Parasitology Research**, [s.l.], v. 111, n. 1, p.257-262, 27 jan. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-012-2827-8>.

197. Kuo, Chung-Io; Chao, Chi-hsein; Lu, Mei-kuang. (2011). Effects of Auxins on the Production of Steroidal Alkaloids in Rapidly Proliferating Tissue and Cell Cultures of *Solanum lyratum*. **Phytochemical Analysis**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.400-404, 19 out. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/pca.1371>.

198. Choi, Suk Hyun et al. (2012). Structure–Activity Relationships of  $\alpha$ -,  $\beta$ 1-,  $\gamma$ -, and  $\delta$ -Tomatine and Tomatidine against Human Breast (MDA-MB-231), Gastric (KATO-III), and Prostate (PC3) Cancer Cells. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 60, n. 15, p.3891-3899, 18 abr. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf3003027>.

199. Mweetwa, Alice M. et al. (2012). Steroidal glycoalkaloids in *Solanum chacoense*. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 75, p.32-40, mar. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.12.003>.
200. Jia, Yu-rong et al. (2012). Simultaneous determination of four alkaloids in *Solanum lyratum* Thunb by UPLC-MS/MS method. **Pharmazie**, [s.l.], v. 67, n. 2, p.111-115, fev. 2012. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH. <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2012.1087>.
201. Chou, Sc et al. (2012). Antihepatitis B virus constituents from *Solanum erianthum*. **Planta Medica**, [s.l.], v. 78, n. 11, p.0-5, jul. Thieme Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1320891>.
202. Torres, Maria Conceição M. et al. (2012). Structure elucidation and NMR assignments of new spirosolane alkaloids from *Solanum campaniforme*. **Magnetic Resonance In Chemistry**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.74-78, jan. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/mrc.3793>.
203. Lopes, Luciane C. et al. (2011). Cernumidine and isocernumidine, new type of cyclic guanidine alkaloids from *Solanum cernuum*. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 52, n. 48, p.6392-6395, nov. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.09.060>.
204. Ohno, Mizuho; Ono, Masateru; Nohara, Toshihiro. (2011). New Solanocapsine-Type Tomato Glycoside from Ripe Fruit of *Solanum lycopersicum*. **Chem. Pharm.**, [s. L.], v. 59, n. 11, p.1403-1405, nov.
205. Solouki, Mahmood et al. (2011). Comparison and evaluation of steroid alkaloid solasodine on in vivo and in vitro cultures of *Solanum surrattense* Burm L. **African Journal Of Microbiology**. [s. L.], p. 3981-3985. out.
206. Ahmed, Ejaz et al. (2011). Bioassay Directed Isolation Studies on *Solanum surrattense*. **J.chem.soc.pak.** [s. L.], p. 682-687.
207. Torres, Maria Conceição M. et al. (2011). Antiophidic Solanidane Steroidal Alkaloids from *Solanum campaniforme*. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 74, n. 10, p.2168-2173, 28 out. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np200479a>.
208. Thongchai, W. et al. (2011). High Performance Liquid Chromatographic Determination of Solasodine in *Solanum* Species. **Asian Journal Of Chemistry**. [s. L.], p. 2407-2410. fev.
209. Loc, Nguyen Hoang; Thanh, Le Thi Ha. (2011). Solasodine production from cell culture of *Solanum hainanense* Hance. **Biotechnology And Bioprocess**

- Engineering**, [s.l.], v. 16, n. 3, p.581-586, jun. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12257-010-0118-8>.
210. Lu, Yuanyuan; Luo, Jianguang; Kong, Lingyi. (2011). Steroidal alkaloid saponins and steroidal saponins from *Solanum surattense*. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 72, n. 7, p.668-673, maio. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.01.028>.
211. Hanssen, I. M. et al. (2011). Differential Tomato Transcriptomic Responses Induced by Pepino Mosaic Virus Isolates with Differential Aggressiveness. **Plant Physiology**, [s.l.], v. 156, n. 1, p.301-318, 22 mar. American Society of Plant Biologists (ASPB). <http://dx.doi.org/10.1104/pp.111.173906>.
212. Abdel-Aziz, Heba et al. (2011). Toxicological studies on a standardized extract of *Solanum indicum* ssp. *distichum*. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 49, n. 4, p.903-909, abr. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.048>.
213. Sagredo, B. et al. (2010). Linkage analysis of a rare alkaloid present in a tetraploid potato with *Solanum chacoense* background. **Theoretical And Applied Genetics**, [s.l.], v. 122, n. 3, p.471-478, 6 out. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00122-010-1461-z>.
214. Chauhan, Kinjal et al. (2010). Anticonvulsant activity of solasodine isolated from *Solanum sisymbriifolium* fruits in rodents. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 49, n. 2, p.194-199, 9 nov. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/13880209.2010.508499>.
215. Cornelius, Marli T. F. et al. (2010). Other Chemical Constituents Isolated from *Solanum crinitum* Lam. (Solanaceae). **J. Braz. Chem. Soc.** [s. L.], p. 2211-2219. Jan.
216. Bagalwa, Jean-jacques M. et al. (2010). Evaluation of the biological activity of the molluscicidal fraction of *Solanum sisymbriifolium* against non target organisms. **Fitoterapia**, [s.l.], v. 81, n. 7, p.767-771, out. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2010.04.003>.
217. Nohara, Toshihiro et al. (2010). The Tomato Saponin, Esculeoside A. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 73, n. 10, p.1734-1741, 22 out. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np100311t>.
218. Singh, Okram Mukherjee; Singh, Thokchom Prasanta. (2010). Phytochemistry of *Solanum xanthocarpum*: an amazing traditional healer. **Journal Of Scientific & Industrial Research**. [s. L.], p. 732-740. out.
219. Thongchai, Wisanu; Liawruangrath, Boonsom; Liawruangrath, Saisunee. (2010). Sequential injection analysis with lab-at-valve (SI-LAV) for the determination of



- solasodine in Solanum species. **Talanta**, [s.l.], v. 81, n. 1-2, p.565-571, 15 abr. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2009.12.044>.
220. Moreira, C. B. et al. (2010). Solasodine accumulation in regenerated plants of Solanum torvum S. **Rev. Bras. Pl. Med**, Botucatu, v. 12, n. 1, p.73-79, jan.
221. Mohy-Ud-Din, Ayesha et al. (2010). Chemotaxonomic Value Of Alkaloids In Solanum Nigrum Complex. **Pak. J. Bot.**, [s. L.], v. 42, n. 1, p.653-660, fev.
222. Maurya, Anupam et al. (2009). PH-Zone-refining centrifugal partition chromatography for preparative isolation and purification of steroidal glycoalkaloids from Solanum xanthocarpum. **Journal Of Separation Science**, [s.l.], v. 32, n. 18, p.3126-3132, set. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/jssc.200900323>.
223. El-Sayed, Magdi A. et al. (2012). Cytotoxicity of 3-O-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl) Etioline, a Steroidal Alkaloid from Solanum diphyllum L. **Z. Naturforsch**, [s. L.], v. 64, p.644-649, jun.
224. Ono, Masateru et al. (2009). Five New Steroidal Glycosides from the Stems of Solanum sodomaeum. **Chem. Pharm. Bull**, [s. L.], v. 57, n. 7, p.759-763, jul.
225. Ono, Masateru et al. (2009). Steroidal Glycosides from the Fruits of Solanum viarum. **Chem. Pharm. Bull.**, [s. L.], v. 57, n. 6, p.632-635, abr.
226. Niño, J.; Correa, Y. M.; Mosquera, O. M.. (2009). Biological activities of steroidal alkaloids isolated from Solanum leucocarpum. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 47, n. 3, p.255-259, mar. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13880200802434484>.
227. Distl, Melanie; Wink, Michael. (2009). Identification and Quantification of Steroidal Alkaloids from Wild Tuber-Bearing Solanum Species by HPLC and LC-ESI-MS. **Potato Research**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.79-104, fev. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11540-008-9123-0>.
228. Smith, Silas W. et al. (2008). Solanaceous steroidal glycoalkaloids and poisoning by Solanum torvum, the normally edible susumber berry. **Toxicon**, [s.l.], v. 52, n. 6, p.667-676, nov. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.07.016>.
229. Paul, Atish T.; Vir, Sanjay; Bhutani, K.k.. (2008). Liquid chromatography–mass spectrometry-based quantification of steroidal glycoalkaloids from Solanum xanthocarpum and effect of different extraction methods on their content. **Journal Of Chromatography A**, [s.l.], v. 1208, n. 1-2, p.141-146, out. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2008.08.089>.
230. Griffiths, D. Wynne; Shepherd, Tom; Stewart, Derek. (2008). Comparison of the Calystegine Composition and Content of Potato Sprouts and Tubers from Solanum

- tuberosum Group Phureja and Solanum tuberosum Group Tuberosum. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 56, n. 13, p.5197-5204, jul. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf8003306>.
231. Freydank, Anna-Carolin; Brandt, Wolfgang; Dräger, Birgit. (2008). Protein structure modeling indicates hexahistidine-tag interference with enzyme activity. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, [s.l.], v. 72, n. 1, p.173-183, 23 jan. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/prot.21905>.
232. Grando, Rogério et al. (2008). Antineoplastic 31-Norcycloartanones from Solanum cernuum Vell. **Z. Naturforsch**, [s. L.], v. 63, p.507-514, mar.
233. Ali, Muhammad Shaiq; Tabbasum, Sobia; Ahmed, Shakeel. (2008). Spirotrivoid: A new Steroidal-glycoside from Solanum torvum (Solanaceae). **J. Chem. Soc. Pak.**, [s. L.], v. 30, n. 3, p.494-498, jan. 2008.
234. Ji, Y.b. et al. (2008). Induction of apoptosis in HepG2 cells by solanine and Bcl-2 protein. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 115, n. 2, p.194-202, jan. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2007.09.023>.
235. Potocka, Anna; Zimowski, Jan.(2008). Metabolism of conjugated sterols in eggplant. Part 1. UDP-glucose: sterol glucosyltransferase. **Acta Biochimica Polonica**, [s. L.], v. 55, n. 1, p.127-134, jan.
236. Bhat, Mukhtar Ahmad et al. (2008). Salinity Stress Enhances Production of Solasodine in Solanum nigrum L. **Chem. Pharm. Bull.**, [s. L.], v. 58, n. 1, p.17-21, jan.
237. Cheng, Fan; Li, Xiang; Wang, Jun Zhi. (2008). A new alkaloid from Solanum cathayanum. **Chinese Chemical Letters**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.68-70, jan. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccllet.2007.10.041>.
238. Silva, Tania M. S. et al. (2008). Steroidal Glycoalkaloids and Molluscicidal Activity of Solanum asperum Rich. Fruits. **J. Braz. Chem. Soc.**, [s. L.], v. 19, n. 5, p.1048-1052.
239. Aliero, A.a. et al. (2007). Volatile Components from the Roots of Solanum pseudocapsicum. **Journal Of Medicinal Food**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.557-558, set. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2006.230>.
240. Li, Sheng-yu; et al. (2007). Modification of Sugar Chains in Glycoalkaloids and Variation of Anticancer Activity. **Chem. res. chinese U.**, [s. L.], v. 23, n. 3, p.393-309.
241. Lee, Meng-hsin et al. (2007). Precursor-feeding strategy for the production of solanine, solanidine and solasodine by a cell culture of Solanum lyratum. **Process**

**Biochemistry**, [s.l.], v. 42, n. 5, p.899-903, maio. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.procbio.2007.01.010>.

242. Trivedi, P.; Pundarikakshudu, K. (2006). Novel TLC Densitometric Method for Quantification Of Solasodine in Various Solanum Species, Market Samples and Formulations. **Chromatographia**, [s.l.], v. 65, n. 3-4, p.239-243, 21 dez. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1365/s10337-006-0136-z>.

243. Yoshikawa, Masayuki et al. (2007). Structures of Steroidal Alkaloid Oligoglycosides, Robeneosides A and B, and Antidiabetogenic Constituents from the Brazilian Medicinal Plant *Solanum lycocarpum*. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 70, n. 2, p.210-214, fev. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np0680580>.

244. Mccue, Kent F. et al. (2007). Potato glycoesterol rhamnosyltransferase, the terminal step in triose side-chain biosynthesis. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 68, n. 3, p.327-334, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.10.025>.

245. Zha, Xiaoming et al. (2007). Efficient Synthesis of Solasodine, O-Acetylsolasodine, and Soladulcidine as Anticancer Steroidal Alkaloids. **Chemistry & Biodiversity**, [s. L.], v. 4, p.25-31,.

246. Koduru, Srinivas et al. (2007). Anticancer Activity of Steroid Alkaloids Isolated from *Solanum aculeastrum*. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 45, n. 8, p.613-618, jan. 2007. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13880200701538690>.

247. Friedman, Mendel. (2006). Potato Glycoalkaloids and Metabolites: Roles in the Plant and in the Diet. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 54, n. 23, p.8655-8681, nov. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf061471t>.

248. Hall, Christopher A.; Hobby, Traci; Cipollini, Martin. (2006). Efficacy and Mechanisms of  $\alpha$ -Solasodine and  $\alpha$ -Solamargine-Induced Cytolysis on Two Strains of *Trypanosoma cruzi*. **Journal Of Chemical Ecology**, [s.l.], v. 32, n. 11, p.2405-2416, 26 set. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10886-006-9153-5>.

249. Oliveira, Rita de Cassia Meneses et al. (2006). Spasmolytic Action of the Methanol Extract and Isojuripidine from *Solanum asterophorum* Mart. (Solanaceae) Leaves in Guinea-Pig Ileum. **Z. Naturforsch**, [s. L.], v. 61, p.799-805, maio.

250. Moco, S. et al. (2006). A Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-Based Metabolome Database for Tomato. **Plant Physiology**, [s.l.], v. 141, n. 4, p.1205-1218, 1

ago. American Society of Plant Biologists (ASPB).  
<http://dx.doi.org/10.1104/pp.106.078428>.

251. Parsons, Juliana; Giulietti, Ana M.; Talou, Julián Rodríguez. (2006). Efecto de la Elicitación en la Síntesis de Solasodina en Cultivos de Raíces Transformadas de *Solanum eleagnifolium* Cav. **Acta Farm. Bonaerense**, [s. L.], v. 25, n. 3, p.414-420, abr.
252. Ono, Masateru et al. (2006). Steroidal Glycosides from the Underground Parts of *Solanum sodomaeum*. **Chem. Pharm. Bull**, [s. L.], v. 54, n. 2, p.230-233, out.
253. Aliero, A. A.; Grierson, D. S.; Afolayan, A. J. (2005). Chemical and nutrient characterization of *Solanum pseudocapsicum* berries. **African Journal Of Biotechnology**, [s. L.], v. 4, n. 11, p.1300-1303, nov.
254. Silva, Tania M. S. et al. (2005). Complete <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Assignments of Isojuripidine from *Solanum asterophorum* Mart. **J. Braz. Chem. Soc**, [s. L.], v. 16, n. 6, p.1467-1471.
255. King, Russell R.; Calhoun, Larry A. (2005). Characterization of cross-linked hydroxycinnamic acid amides isolated from potato common scab lesions. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 66, n. 20, p.2468-2473, out. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.07.014>.
256. Parr, Adrian J. et al. (2005). Dihydrocaffeoyl Polyamines (Kukoamine and Allies) in Potato (*Solanum tuberosum*) Tubers Detected during Metabolite Profiling. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 53, n. 13, p.5461-5466, jun. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf050298i>.
257. Coy-B., Carlos Andrés; Cuca-S., Luis Enrique; Orozco-P., Clara Inés. (2005). Un Nuevo Alcaloide Esteroidal, Dos Esteroles Y Un Triterpeno Pentacíclico De *Solanum Cornifolium*, Sección Geminata. **Actual Biol**, [s. L.], v. 27, n. 1, p.131-134.
258. Friedman, Mendel. (2004). Analysis of biologically active compounds in potatoes (*Solanum tuberosum*), tomatoes (*Lycopersicon esculentum*), and jimson weed (*Datura stramonium*) seeds. **Journal Of Chromatography A**, [s.l.], v. 1054, n. 1-2, p.143-155, out. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2004.04.049>.
259. Yoshimitsu, Hitoshi; Nishida, Makiko; Nohara, Toshihiro. (2003). Steroidal glycosides from the fruits of *Solanum abutiloides*. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 64, n. 8, p.1361-1366, dez. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2003.08.008>.
260. Maruo, V.m. et al. (2003). Embryotoxic effects of *Solanum lycocarpum* St. Hill fruits consumption during preimplantation and organogenesis in rats. **Neurotoxicology**

- And Teratology**, [s.l.], v. 25, n. 5, p.627-631, set. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362\(03\)00038-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0892-0362(03)00038-2).
261. Tagawa, Chie et al. (2003). Homo-cholestane glycosides from *Solanum aethiopicum*. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 44, n. 26, p.4839-4841, jun. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039\(03\)01147-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0040-4039(03)01147-x).
262. Wanyonyi, Alphonse W.; Tarus, Paul K.; Chhabra, Sumesh C. (2003). A Novel Glycosidic Steroidal Alkaloid From *Solanum aculeastrum*. **Bull. Chem. Soc. Ethiop.**, [s. L.], v. 17, n. 1, p.61-66.
263. Chami, Lina Al et al. (2003). Toxicological effects of  $\alpha$ -solamargine in experimental animals. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.254-258, mar. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.1122>.
264. Honbu, Takehiko et al. (2002). New Steroidal Glycosides from the Fruits of *Solanum anguivi*. **Journal Of Natural Products**, [s.l.], v. 65, n. 12, p.1918-1920, dez. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np020254t>.
265. Esteves-Souza, Andressa et al. (2002). Cytotoxic Activities Against Ehrlich Carcinoma and Human K562 Leukaemia of Alkaloids and Flavonoid from Two *Solanum* Species. **J. Braz. Chem. Soc.**, [s. L.], v. 13, n. 6, p.838-842.
266. Yoshimitsu, Hitoshi et al. (2002). Four New 26-Aminocholestane-Type Glycosides from *Solanum abutiloides*. **Chem. Pharm. Bull**, [s. L.], v. 50, n. 2, p.284-286.
267. Wanyonyi, Alphonse W. et al. (2002). Bioactive steroidal alkaloid glycosides from *Solanum aculeastrum*. **Phytochemistry**, [s. L.], v. 59, p.79-84.
268. Bekkouche, Khalid et al. (2001). Calystegine distribution in some solanaceous species. **Phytochemistry**, [s. L.], v. 58, p.455-462.
269. Weissenberg, Martin. (2001). Isolation of solasodine and other steroidal alkaloids and sapogenins by direct hydrolysis-extraction of *Solanum* plants or glycosides therefrom. **Phytochemistry**, [s. L.], v. 58, p.501-508.
270. Turnock, Julia et al. (2001). N-trans-feruloyltyramine from two species of the Solanaceae. **Biochemical Systematics And Ecology**, [s. L.], v. 29, p.209-211.
271. Argôlo, Adriana Carla Cavalcante; Charlwood, Barry Victor; Pletsch, Marcia. (2000). The Regulation of Solasodine Production by *Agrobacterium rhizogenes*-Transformed Roots of *Solanum aviculare*. **Planta Med.**, [s. L.], v. 66, p.448-451.

272. Kreft, Samo et al. (2000). Non-aqueous Capillary Electrophoresis for the Simultaneous Analysis of Solasodine and Solasonine. **Phytochemical Analysis**, [s. L.], v. 11, p.37-40.
273. Laurila, Jaana et al. (1999). Determination of Solanidine- and Tomatidine-Type Glycoalkaloid Aglycons by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 47, n. 7, p.2738-2742, jul. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf981009b>.
274. Kui'kova, V. V.; Shakirov, Il; D'yakonov, A. L. (1999). Steroid Alkaloids Of The Plant And Animal Kingdoms. **Chemistry Of Natural Compounds**, [s. L.], v. 35, n. 2, p.107-149.
275. Coelho, Rosemary Matias; Souza, Maria Conceição de; Sarragiotto, Maria Helena. (1998). Steroidal alkaloid Glycosides from Solanum orbignianum. **Phytochemistry**, [s. L.], v. 49, n. 3, p.893-897.
276. Sayed, Khalid A. El et al. (1998). New Pyrrole Alkaloids from Solanum sodomaeum. **J. Nat. Prod.**, [s. L.], v. 61, p.848-850.
277. Blankemeyer, J. T. et al. (1998). Developmental Toxicology of Solamargine and Solasonine Glycoalkaloids in Frog Embryos. **Food And Chemical Toxicology**, [s. L.], v. 36, p.383-389,.
278. Weissenber, Martin et al. (1998). The Effect Of Some Solanum Steroidal Alkaloids And Glycoalkaloids On Larvae Of The Red Flour Beetle, Tribolium Castaneum, And The Tobacco Hornworm, Manduca Sexta. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 47, N. 2, P.203-209.
279. Rojo, Hebe P. Et Al. (1997). The Effects of A Selection Of Alkaloids On The Invertase Activity Of Some Higher Plants. **Biochemistry And Molecular Biology International**, [S. L.], V. 43, N. 6, P.1331-1338.
280. Ripperger, Helmut; Porzel, Andrea. (1997). Steroidal Alkaloid Glycosides From Solanum S Ua Veolens. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 46, N. 7, P.1279-1282.
281. Mola, José L.; Araujo, Elis Regina De; Magalhães, Gouvan C. De. (1997). Solasodina Em Espécies De Solanum Do Cerrado Do Distrito Federal. **Química Nova**, [S. L.], V. 20, N. 5, P.450-452.
282. Atta-Ur-Rahman; Choudhary, M. Iqbal. (1997). Diterpenoid And Steroidal Alkaloids. **Natural Product Reports**, [S. L.], V. 12, P.191-203.
283. Usubillaga, Alfredo Et Al. (1997). Steroidal Alkaloid Fro Solanum Sycophanta. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 44, N. 3, P.537-543.

284. Ripperger, Helmut. (1997). Steroidal Alkaloid Glycosides From Solanum Uporo. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 44, N. 4, P.731-734.
285. Yahara, Shoji Et Al. (1996). Steroidal Glycosides, Indiosides A-E, From Solanum Indicum. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 43, N. 6, P.1319-1323.
286. Ripperger, Helmut. (1996). Steroidal Alkaloids From Roots Of Solanum Spirale. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 43, N. 3, P.705-707.
287. Ripperger, Helmut. (1996). 22,26-Epiminocholestane Alkaloids With Unusual (20r)-Configurations From Solanum Species. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 41, N. 6, P.1629-1631.
288. Lorey, Susan; Porzel, Andrea; Ripperger, Helmut. (1996). Steroid Alkaloid Glycosides From Solanum Coccineum. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 41, N. 6, P.1633-1635.
289. Kim, Youn C. Et Al. (1996). Bioactive Steroidal Alkaloids From Solanum Umbelliferum. **J. Nat. Prod.**, [S. L.], V. 59, P.283-285.
290. Maxwell, Anderson; Seepersaud, Mohindra; Pingal, Ramish. (1996). Two 3r-Aminospinosolane Steroidal Alkaloids From Solanum Triste. **J. Nat. Prod.**, [S. L.], V. 50, P.200-201.
291. Ehmke, A.; Ohmstede, D.; Eilert, U. (1995). Steroidal Glycoalkaloids In Cell And Shoot Teratoma Cultures Of Solanum Dulcamara. **Plant Cell, Issue And Organ Culture**, [S. L.], V. 43, P.191-197.
292. Ripperger, Helmut. (1995). Steroid Alkaloid Glycosides From Solanum Robustum. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 39, N. 6, P.1475-1477.
293. Drewes, F. E.; Van Staden, J. (1995). Aspects Of The Extraction And Purification Of Solasodine From Solanum Aculeastrum Tissues. **Phytochemical Analysis**, [S. L.], V. 6, P.203-206.
294. Maxwell, Anderson; Seepersaud, Mohindra; Pingal, Ramash. (1995). 3 P-Aminospinosolane Steroidal Alkaloids From Solanum Trlste. **Journal Of Natural Products**, [S. L.], V. 58, N. 4, P.625-628.
295. Ripperger, Helmut; Himmelreich, Uwe. (1994). Anguivine And Isoanguivine, Steroid Alkaloid Glycosides From Solanum Angulvi. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 37, N. 6, P.1725-1727.
296. Deahl, K. L.; Sinden, S. L.; Young, R. J. (1993). Evaluation of Wild Tuber-Bearing Solanum Accessions For Foliar Glycoalkaloid Level And Composition. **American Potato Journal**, [s. L.], v. 70, p.61-69.

297. Gan, Kim-Hong; Lin, Chun-Nan. (1993). Cytotoxic Principles And Their Derivatives Of Formosan Solanum Plants. **Journal Of Natural Products**, [s. L.], v. 56, n. 1, p.15-21.
298. Ripperger, Helmut; Porzel, Andrea. (1992). N-Hydroxysolasodine From Solanum Robustum. **Phytochemistry**, [s. L.], v. 31, n. 5, p.1837-1839.
299. Deahl, K. L. et al. (1991). The Effect Of Light Intensity On Colorado Potato Beetle Resistance And Foliar Glycoalkaloid Concentration Of Four Solanum Chacoense Clones. **American Potato Journal**, [s. L.], v. 68, p.659-666.
300. Barbosa-Filho, J. M. et al. (1991). Chemical and Pharmacological Investigation os Solanum Species of Brazil - A search for Solasodine and other Potentially Useful Therapeutic Agents. **Mem. Inst. Oswald Cruz**, Rio de Janeiro, v. 86, n. , p.189-191.
301. Van Gelder, W. M. J.; Scheffer, J. J. C. (1991). Transmission Of Steroidal Glycoalkaloids From Solanum Vernei To The Cultivated Potato. **Phytochemistry**, [s. L.], v. 30, n. 1, p.165-168.
302. Fukuhara, Katsuya; Kubo, Isao. (1991). Isolation of Steroidal Glycoalkaloids From Solanum Incanum By Two Countercurrent Chromatographic Methods. **Phytochemistry**, [S. L.], V. 30, N. 2, P.685-687.
303. Ripperger, Helmut; Porzel, Andrea. (1991). (23s)-23-Hydroxysolasodine From Two Solanum Species. **Phytochemistry**, [s. L.], v. 30, n. 4, p.1299-1301



The background of the page is filled with a repeating pattern of various chemical structures, including nucleotides, amino acids, and other organic molecules, rendered in a light gray color. These structures are scattered across the page, creating a scientific and technical atmosphere.

**ANEXO**

## ANEXO 1

**Tabela X:** Código smiles das moléculas do banco de dados criado de metabólitos secundários isolados do gênero *Solanum*

ID	SMILES	NOMENCLATURA
1	<chem>COC1=CC2=C([C@H]([C@H](COC3OC(CO)C(O)C(O)C3O)[C@@H](CO)C2)C2=CC(OC)=C(O)C(OC)=C2)C(OC)=C1O</chem>	(-)-(8S,7'R,8'R)-9'-O-(β-D-glicopiranosil)lioniresinol
2	<chem>CC1CC(=O)C=C(C)[C@]11CC[C@H](C1)C(C)=C</chem>	(-)-Solavetivone
3	<chem>COC[C@H]1[C@H](CO)CC2=C([C@@H]1C1=CC(O)C)=C(O)C(OC)=C1)C(OC)=C(O)C(OC)=C2</chem>	(+)-(8R,7'S,8'S)-9'-O-(β-D-glicopiranosil)lioniresinol
4	<chem>CC(=C)[C@@H]1CCC2(C1)C(C)=CC(=O)C=C2C</chem>	(+)-Anhydro-β-rotunol
5	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])C[C@H](OC5OC(C)[C@@H](O)[C@H](OC6OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]6O)[C@@H]5O)[C@@]5([H])C[C@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])C(C)[C@]1(O2)OC[C@@]([H])(C)C[C@]1([H])O</chem>	(22R, 23R, 25S)-3β, 6α, 23-trihydroxy-5α-spirostane 6-O-β-Dxylopyranosyl-(1→3)-O-β-D-quinovopyranoside
6	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])C[C@H](OC5OC(C)[C@@H](O)[C@H](OC6OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]6O)[C@@H]5O)[C@@]5([H])C[C@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])C(C)[C@]1(O2)OC[C@@]([H])(C)C[C@]1([H])O</chem>	(22R, 23S, 25R)-3β, 6α, 23-trihydroxy-5α-spirostane 6-O-β-Dxylopyranosyl-(1→3)-O-β-D-quinovopyranoside
7	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])C[C@H](OC5OC(C)[C@@H](O)[C@H](OC6OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]6O)[C@@H]5O)[C@@]5([H])C[C@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])C(C)[C@]1(O2)OC[C@@]([H])(C)C[C@]1([H])O</chem>	(22R, 23S, 25S)-3β, 6α, 23-trihydroxy-5α-spirostane 6-O-β-Dxylopyranosyl-(1→3)-O-β-D-quinovopyranoside
8	<chem>[H][C@@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CC[C@@H](C)CN1)O2)OC1OC(CO)[C@@H](CC2OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@@H](O)[C@@H]1O[C@@H]1OC(C)[C@H](O)[C@H](O)C1O</chem>	(22R, 25R)-16β-H-22α-N-spirosol-3β-ol-5-ene 3-O-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-[α-L-rhamnopyranosyl-(1→4)]-β-D-glucopyranoside
9	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])C4CC=C5C[C@@]([H])(N)CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C1[C@H](C)C1(CCC(C)CN1)O2</chem>	(22R, 25R)-3β-aminospirosol-5-ene
10	<chem>[H]N1CCCC(O)[C@@H]1[C@@]([H])(C)C1C(O)CC2C3CC[C@@]4([H])CC(O)CCC4(C)C3CCC12C</chem>	(22R,23S,25R)-22,26-Epimino-5α-cholestane-3β-16β,23-triol
11	<chem>[H][C@](C)(C1C(CC2C3CC[C@@]4([H])CC(CCC4(C)C3CCC12C)OC(C)=O)OC(C)=O)[C@H]1C(CCCN1C(C)=O)OC(C)=O</chem>	(22R,23S,25R)-3β, 16β,23-triacetoxy-22,26-acetylepimino-5α-cholestane
12	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])C4CCC5C[C@@H](N)CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C1[C@H](C)[C@@]1(CCC(C)CN1)O2</chem>	(22R,24R)-3β-amino-5α-spirosolane

13	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])C4CC=C5C[C@]([H])(N)CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C1[C@H](C)C1(CCC(C)CN1)O2</chem>	(22R,25R)-3 $\alpha$ -aminospirosol-5-ene
14	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])C4CC=C5CC(N)CCC5(C)C4CCC3(C)C1[C@H](C)C1(CCC(C)CN1)O2</chem>	(22R,25R)-3 $\beta$ -Amino-5-Spirosolene
15	<chem>[H][C@]12CCC3C4CC(O)C([C@H](C)C5CCC(C)CN5)[C@@]4(C)CCC3[C@@]1(C)CC[C@H](O)C2</chem>	(22S, 25R)-22,26-Epimino-5 $\alpha$ -cholestane-3 $\beta$ -16 $\beta$ -diol
16	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)[C@@H](O)[C@H](OC3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@@H]2O[C@@H]2OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]2O)O[C@@]11NC[C@H](C)CC1O</chem>	(23S)-23-hydroxyanguivine
17	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)[C@H](O)[C@H](OC3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@@H]2OC2OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)O[C@@]11NC[C@H](C)CC1O</chem>	(23S)-23-hydroxyisoanguivine
18	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(O)CCC5(C)C4CCC23C)O[C@@]11NCC(C)CC1O</chem>	(23s)-23-hydroxysolasodine
19	<chem>CCC1OC(OC2CCC3(C)C4CCC5(C)C(CC6OC7(CCC(C)CN7)C(C)C56)C4CC=C3C2)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1OC(C)C(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C(O)C1O</chem>	(25R)-3 $\beta$ -{O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-[O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]- $\beta$ -D-glucopyranosyl}-22 $\alpha$ -N-spirosol-5-ene
20	<chem>CC1C2C(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)OC11CCC(C)CN1</chem>	(25R)-3 $\beta$ -{O- $\beta$ -D-Glucopyranosyloxy}-22 $\alpha$ -spirosol-5-ene
21	<chem>[H][C@@]12C[C@]3(C)O[C@@]4(CCC(C)CN4)[C@@H](C)[C@]3([H])[C@@]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2(C)CCC2=CC(=O)C=C[C@]12C</chem>	(25S)-22 $\beta$ n-spirosol-1,4-dien-3-one
22	<chem>[H]C1C[C@]2([H])[C@@]3(C)CCC(=O)C=C3CC[C@@]2(C)[C@]2([H])C[C@]3(C)O[C@@]4(CCC(C)CN4)[C@@H](C)[C@]3([H])[C@@]12C</chem>	(25S)-22 $\beta$ n-spirosol-4-en-3-one
23	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)O[C@@]11C(C)CN1</chem>	(25S)-3-{O- $\beta$ -D-Galactopyranosyloxy}-22Nspirosol-5-ene
24	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1(C)C[C@@]3([H])[C@]4([H])C(=O)C=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(O)C(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	(3b)-7-Oxosolanid-5-en-3-yl,6-Deoxy-a-l-mannopyranosyl-(1!2)-[b-d-glucopyranosyl-(1-3)]-b-d-galactopyranoside
25	<chem>C\C(CO)=C/CC[C@](C)(O[C@@H]1OC(CO)C(O)[C@@H](O)[C@@H]1O)C=C</chem>	(3S,6E)-8-hydroxylinalool 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside
26	<chem>[H][C@](CO)(C(=O)OC1CC2CC[C@H](C1)N2C)C1=CC=CC=C1</chem>	(S)-hyoscyamine
27	<chem>CCCCCCCCCCCCO</chem>	1-dodecanol
28	<chem>CC1=CC=CC(C)=C1C</chem>	1,2,3-trimethylbenzene

		1,2-dihydro-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-N1,N2-bis-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,3-naphthalene dicarboxamide
29	<chem>COC1=CC(=CC(OC)=C1O)[C@@H]1[C@@H](C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)C(=CC2=C1C(OC)=C(O)C(O)C=C2)C(=O)NCCC1=CC=C(O)C=C1</chem>	
30	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4C[C@H](O)[C@]23C)OC2OC(CO)C(O)C(OC3OC(CO)C(O)C(O)C3O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)OC11CC[C@@H](C)CN1</chem>	12-hydrocysolasonine
31	<chem>C[C@@H]1CC(=O)C=C(C)[C@]11CCC(C1)C(=C)CO</chem>	13-hidroxisolavetivona
32	<chem>CCCCC=CCCCCCCCCCCCC=O</chem>	13-octadecenal
33	<chem>CC(C)CCCCCCCCCCCCC(O)=O</chem>	15-Methylhexadecanoic acid
34	<chem>[H][C@@]12CCC3C4CC(=O)C([C@H](C)C(=O)CCC(C)CO[C@@H]5OC(CO[C@@H]6OC[C@H](O)[C@H](O)C6O)C(O)[C@@H](O)[C@@H]5O)[C@@]4(C)CC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC</chem>	16,22-diketone-type
35	<chem>C[C@H]1C2C(CC3[C@]2(C)CCC2[C@@]3(C)CC=C3C[C@@H](O)C[C@@H](O)[C@]23C)O[C@]11CC[C@H](C)CN1</chem>	1β,3β-Dihydroxy, 22 an-spirosol-5-ene
36	<chem>CCCCC=CC=CC=O</chem>	2,4-nonadienal
37	<chem>[H][C@@](C)(C1[C@H](O)CC2C3CC=C4CC(O)CC[C@]4(C)C3CC[C@]12C)C1=NC[C@H](C)CC1</chem>	20,25-bisisoetioline
38	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H](C)[C@@]1(CC[C@@H](C)CN1)O2)O[C@]1([H])O[C@H](CO)[C@@H](O[C@]2([H])O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	20-epi-solamargine
39	<chem>[H][C@@](C)(C1[C@H](O)CC2C3CC[C@]4([H])CC(O)CC[C@]4(C)C3CC[C@]12C)C1=NC[C@H](C)CC1</chem>	20-Isosolafloridine
40	<chem>C[C@@H]1CC[C@@]2(NC1)OC1CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C1[C@@H]2CO)OC1OC(CO)[C@H](O[C@@H]2OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]2OC2OC[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1O[C@@H]1OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	21-hydroxysycophantine
41	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC2OC(CO)[C@H](O[C@@H]3OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]3OC3OC[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@H](O)[C@@H]2O[C@@H]2OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]2O)O[C@@]11CCC(C)CN1</chem>	22-epi-Sycophantine
42	<chem>CC(C)CCC(O)[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C</chem>	22-oxysterol
43	<chem>[H][C@@]12C[C@H](C)CN3[C@@]4([H])C[C@]5([H])[C@](C)(CC=C6[C@@]5(C)CCC5=CC(=O)C=C[C@]65C)[C@@]4([H])[C@H](C)[C@@]13O2</chem>	22α,23α-Epoxysolanida-1,4,9-trien-3-one

44	<chem>[H][C@@]12C[C@H](C)CN3[C@@]4([H])C[C@]5([H])[C@](C)(CCC6[C@@]5(C)CCC5=CC(=O)C=C[C@]65C)[C@@]4([H])[C@H](C)[C@@]13O2</chem>	22 $\alpha$ -23 $\alpha$ -Epoxysolanida-1,4-dien-3-one
45	<chem>CC1CC2C(O1)C1C(C)C3C(CC4C5CC=C6CC(O)CCC6(C)C5CCC34C)N1CC2C</chem>	23,24-(2-metiltetrahidrofurano)-solanidina
46	<chem>[H]C1O[C@@]2(OC3CC4C5CC=C6C[C@H](CC[C@]6(C)C5CC[C@]4(C)C3[C@@H]2C)OC(C)C)[C@H](O)C[C@H]1C</chem>	23-hydroxydiosgenin glycosine
47	<chem>[H][C@@]12CC[C@]3([H])[C@@]4(C[C@]14CCC(=O)[C@H]2C)CC[C@]1(C)C(CC[C@@]31C)C(C)CCC(=O)C(C)C</chem>	24-Oxo-31-norcycloartanone
48	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)O[C@@H]2OC(CO)[C@H](O[C@@H]3OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]3O)[C@H](O[C@@H]3OC[C@H](O)[C@H](O)C3O)C2O[C@@H]2OC(C)[C@H](O)C(O)C2O)O[C@]11CC[C@@](C)(CN1)OC(C)=O</chem>	25-acetoxYROBUSTINE
49	<chem>C[C@H](CCCC(C)C)O[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C</chem>	25-hydroxycholesterol
50	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])C(C)[C@@]1(CC[C@](C)(CO[C@@H]3OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)C3O)O1)O2)O[C@@H]1OC(CO)C(O)[C@@H]2OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]2O)[C@H](O)C1O</chem>	26-O-( $\beta$ -D-glucopyranosyl) nuatigenin 3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glucopyranoside
51	<chem>COC1=C(CC(C)C)N=CC=N1</chem>	2-Methoxy-3-isobutylpyrazine
52	<chem>COC1=C(N=CC=N1)C(C)C</chem>	2-Methoxy-3-isopropylpyrazine
53	<chem>CCCCCCCCCCCC(C)=O</chem>	2-tridecanone
54	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(OC)C=C(OC)C=C2O1</chem>	3,5,7,4'-tetra-O-methyl-kaempferol
55	<chem>[H]C1=C(OC)C=CC(=C1)C1OC2=C(C(O)=C(OC)C(O)=C2[H])C(=O)C1O</chem>	3,5,7-trihydroxy-6,4'-dimethoxyflavone
56	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(O)C=C(OC)C=C2O1</chem>	3,7,4'-tri-O-methyl-kaempferol
57	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C1=C(OC)C(=O)C2=C(OC(C)=O)C=C(OC)C=C2O1</chem>	3,7,4'-tri-O-methyl-5-O-acetyl-kaempferol
58	<chem>[H][C@@]12C[C@H](C)CN3[C@@]4([H])C[C@@]5([H])[C@H](CCC6=C(C)C=CC(O)=C6)[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])[C@H](C)[C@@]13O2</chem>	3,9 $\beta$ -Hydroxy-22 $\alpha$ ,23 $\alpha$ -epoxy-9(10)-seco-solanida-1,3,5(10)-triene
59	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])C[C@@H](O)[C@@]5(O)CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	3b,5a,6b)-5,6-Dihydroxysolanidan-3-yl,6-Deoxy-a-l-mannopyranosyl-(1-2)-[6-deoxy-a-l-mannopyranosyl-(1-4)]-b-d-glucopyranoside

60	<chem>[H][C@]12CC3C4C[C@H](O)C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CCC([H])(C)CO1)O2)C(=O)C=C\C1=CC=CC=C1</chem>	3-N,6-O-diacetyl-isojuripidine
61	<chem>[H][C@]12CC3C4C[C@H](OC(C)=O)C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CCC([H])(C)CO1)O2)C(C)=O</chem>	3-N-cinnamoyl-isojuripidine
62	<chem>C[C@@H](C1[C@H](O)CC2C3CC=C4C[C@H](CC[C@]4(C)C3CC[C@]12C)OC1OC(CO)C(O)C(O)C1O)C1=NCC(C)CC1</chem>	3-O-(β-D-glucopyranosyl)etioline
63	<chem>C[C@H]1C[C@H](OC1OC1OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]1O)C1(O)O[C@H]2CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@H]2C1C)OC1OC(CO)[C@@H](O[C@@H]2OC(C)[C@H](O)[C@H](O)C2O)[C@H](O)[C@@H]1O[C@@H]1OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	3-O-β-chacotriosyl- 26-O-β-D-glucopyranosyl-(22S,23S,25R,26S)-3β,22α,26-trihydroxyfurost-5-en-23,26-epoxide.
64	<chem>[H][C@@]12CCC3C4CC(=O)[C@H]([C@H](C)C(=O)CC[C@@H](C)CO[C@@H]5OC(O[C@@H]6OCC(O)[C@@H](O)[C@@H]6O)C(O)[C@@H](O)[C@@H]5O)[C@@]4(C)CCC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC1OC(CO)[C@H](O[C@@H]2OC(CO)C(O)[C@@H](OC3CC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@@H]2O[C@@H]2OC(CO)C(O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	3-O-β-lycotetraosyl3β,26-dihydroxycholestan-16,22-dione 26-O-α-L-arabinopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside
65	<chem>[H][C@@]12CCC3C4CC=C(C(C)=O)[C@@]4(C)CCC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC1OC(CO)[C@H](OC2OC(CO)[C@@H](O)[C@H](OC3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@@H]2OC2OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	3β-hydroxy-5α-pregn-16-en-20-one 3-O-β-lycotetraoside
66	<chem>COC1=CC2=C(OC(=O)C=C2C2=CC(=O)OC3=C2C=C(OC)C(O)=C3OC)C(OC)=C1O</chem>	4,4'-biisofraxidin
67	<chem>CCC1=CC=C(CO)C=C1</chem>	4-Ethylbenzyl alcohol
68	<chem>OC(=O)C1=CC=C(O)C=C1</chem>	4-Hydroxybenzoic acid
69	<chem>OCC1OC(O[C@H]2[C@@H](O)[C@H](O)C(CO)OC2OC2=CC=C(O)C=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	4-hydroxyphenyl β-D-glucopyranosyl-(1→2)-β-D-lucopyranoside
70	<chem>OC1C[C@@](O)(C[C@H](O)[C@H]1OC(=O)C=CC1=CC=C(O)C(O)=C1)C(O)=O</chem>	4-O-Caffeoylquinic acid
71	<chem>[H]C1C(OC2=C(C1=O)C(O)=C([H])C(OC1OC(CO)C(O)C(O)C1O)=C2[H])C1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>	5,3',4'-Trihydroxyflavone 7-O-β-D-glucopyranoside
72	<chem>COC1=CC2=C([C@H](OC(C)=O)[C@@H](OC(C)=O)C(C)(C)O2)C2=C1C(=O)C=C(O2)C1=CC=CC=C1</chem>	5-methoxy-(3",4"-dihydro-3",4"-diacetoxy)-2",2"-dimethylpyrano-(7,8:5",6")-flavone
73	<chem>[H]OC[C@H]1[C@H](CO)CC2=C(C([H])=C(O)C(OC)=C2)[C@@H]1C1=CC(OC)=C(O)C(OC)=C1</chem>	5-metoxisolariciresinol
74	<chem>O[C@@H]1C[C@@](O)(C[C@@H](OC(=O)\C=C\C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H]1O)C(O)=O</chem>	5-O-Caffeoylquinic acid
75	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2C3=CC[C@H]4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C</chem>	5α-Cholest-7-en-3β-ol

76	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC[C@H]4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C</chem>	5 $\alpha$ -Cholestan-3 $\beta$ -ol
77	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC[C@H]4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C</chem>	5 $\beta$ -Cholestan-3 $\beta$ -ol
78	<chem>[H]C12C[C@@H](N)CCC1(C)C1CCC3(C)C(C[C@H]4OC5(C[C@@H](C)CNC5[C@@H](C)C34)OC)C1[C@@H](O)C2</chem>	7 $\beta$ -HYDROXY-O-METHYLSOLANOCAPSIN
79	<chem>COC1=CN2C(=O)C=CC(O)=C2C=N1</chem>	8-hydroxy-3-methoxy-5H-pyrido[2,1-c]pyrazin-5-one
80	<chem>COC1(CC(C)CN1)C(=O)O[C@H]1CC2C3CC=C4C[C@H](CC[C@]4(C)C3CC[C@]2(C)[C@H]1C(C)=O)OC1OC(CO)[C@H](O[C@@H]2OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1OC1OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	Abutiloide O
81	<chem>[H][C@@]12CCC3C(C)[C@](C)(CCC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2OC2OCC(O)C(O)C2O)C(O)C1O)C(CO)[C@H](C)C(=O)CCC(C)CNC(=O)CC(C)C</chem>	Abutiloside A
82	<chem>[H][C@@]12C[C@@H](O)[C@]([H])([C@H](C)C(=O)CC[C@@H](C)COC3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@@]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2([H])CC[C@@]2([H])C[C@H](CC[C@]12C)O[C@]1([H])O[C@H](CO)[C@@H](O[C@]2([H])O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Abutiloside F
83	<chem>CC(CCC(=O)[C@@H](C)C(CO)[C@@]1(C)CCC2C(C=C3C[C@H](CC[C@]23C)OC2OC(CO)C(OC3OC(C)C(O)C(O)C3OC3OCC(O)C(O)C3O)C(O)C2O)C1C)CNC(C)C=O</chem>	Abutiloside H
84	<chem>[H][C@@]12CCC3C(C)[C@](C)(CCC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2OC(O)C1O)C(CO)[C@H](C)C(=O)CCC(C)CNC(=O)CC(C)C</chem>	Abutiloside I
85	<chem>[H][C@@]12CCC3C(C)[C@](C)(CCC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2OC2OCC(O)C(O)C2O)C(O)C1O)C(CO)[C@H](C)C(=O)CCC(C)CNC(=O)CCC</chem>	Abutiloside J
86	<chem>[H][C@@]12CCC3C(C)[C@](C)(CCC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2OC(O)C1O)C(CO)[C@H](C)C(=O)CCC(C)CNC(=O)CC</chem>	Abutiloside K
87	<chem>C[C@@H]1O[C@]2(C[C@@]1(C)COC1OC(CO)C(O)C(O)C1O)O[C@H]1CC3C4[C@@H](O)C=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C1[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	Abutiloside L
88	<chem>CO[C@H]1C=C2C[C@H](CC[C@]2(C)C2CC[C@@]3(C)C(C[C@@H]4O[C@]5(C[C@@](C)(COC6OC(CO)C(O)C(O)C6O)[C@H](C)O5)[C@@H](C)C34)C12)OC</chem>	Abutiloside M

	<chem>1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>		
<b>89</b>	<chem>C[C@@H]1O[C@]2(C[C@@]1(C)CO[C@H]1O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O)O[C@H]1C[C@@H]3[C@H]4[C@@H](O)C=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@H]4CC[C@]3(C)[C@H]1[C@@H]2C)O[C@H]1O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O[C@H]2O)[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H]1O[C@@H]1O[C@H](C)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	Abutiloside N	
<b>90</b>	<chem>COC1(CC(C)CO1)C(=O)O[C@H]1CC2C3CC=C4C[C@H](CC[C@]4(C)C3CC[C@]2(C)[C@H]1C(C)=O)OC1OC(CO)[C@@H](OC2OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1OC1OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	Abutiloside O	
<b>91</b>	<chem>[H][C@@]12CCC3C(C)[C@](C)(CCC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C2OCC(O)C(O)C2O)C(O)C1O)C(CO)[C@H](C)C(=O)CCC(C)CNC(C)=O</chem>	Abutiloside R	
<b>92</b>	<chem>CC(=C)[C@@H]1CC[C@@]2(CC[C@]3(C)C(CCC4[C@@]5(C)CC[C@H](O)C(C)(C)C5CC[C@@]34C)C12)C(O)=O</chem>	Ac. Betulínico	
<b>93</b>	<chem>COC1=C(O)C=CC(=C1)C(C)=O</chem>	Acetovanillone	
<b>94</b>	<chem>C[C@@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2O[C@H](CO)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H]3OC3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H]2O)O C11NC[C@@H](C)CC1OC(C)=O</chem>	Acetoxy dehydrotomatine	
<b>95</b>	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(OC([H])([H])[C@@]2([H])C(OC(C)=O)[C@@]3(O[H])O[C@@]4([H])C([H])([H])[C@@]5([H])[C@]6([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@@]7([H])C([H])([H])[C@]([H])(O[C@]8([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@]([H])(OC9([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[C@]10([H])OC([H])([H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]9([H])OC9([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]9([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]8([H])O[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]7(C([H])([H])[H])[C@@]6([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]5(C([H])([H])[H])[C@@]4([H])[C@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]3([H])N([H])C2([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[H]</chem>	Acetoxy esculeoside B	
<b>96</b>	<chem>C[C@@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2O[C@H](CO)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H]3OC3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H]2O)O C11NC[C@@H](CO)CC1OC(C)=O</chem>	Acetoxy dehydrotomatine	hydroxy



97	<chem>C[C@@H]1C2C(CC3C4CCC5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2O[C@H](CO)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)C(O[C@@H]4OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)[C@H]3OC3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H]2O)OC1</chem>	Acetoxy hydroxytomatine
98	<chem>C[C@@H]1C2C(CC3C4CCC5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2O[C@H](CO)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)C(O[C@@H]4OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)[C@H]3OC3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H]2O)OC1</chem>	Acetoxy tomatine
99	<chem>[H][C@@]12[C@@H](C)C3C(CC4C5CC=C6CC(O)CC6(C)C5CCC34C)C1N[C@@H](C)CC2OC(C)=O</chem>	Acetyl-leptinidine
100	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC(C)=O)OC11CCC(C)CN1</chem>	Acetyl-solasodine
101	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])C(C)[C@@]1(CC[C@](C)(CO[C@@H]3OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)C3O)O1)O2)O[C@@H]1OC(CO)C(O[C@@H]2OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]2O)[C@H](O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	Aculeatiside A
102	<chem>C[C@H](CO)CCC1=C(C)C2=C(C[C@H]3[C@H]4CC=C5C[C@@H](O)CCC5(C)[C@H]4CCC23C)C(C)=C1C</chem>	Aethioside A
103	<chem>COC1=CC(C[C@H]2CO[C@@H](C[C@H]2COC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C2=CC(OC)=C(O)C(OC)=C2)=CC(O)C=C1O</chem>	Alangilignosideo C
104	<chem>C1CCC(NC1)C1=CC=CN=C1</chem>	Anabasine
105	<chem>C[C@]12CC[C@H]3[C@@H](CC=C4C[C@@H](O)C[C@]34C)[C@@H]1CCC2=O</chem>	Androst-5-en-3β-ol-17-on ou Androstenolon
106	<chem>[H]C1C[C@@H](C)CN[C@@]11OC2CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC3(C)C2[C@@H]1C)OC1OC(CO)[C@@H](O)[C@H](OC2OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@@H]1O[C@@H]1OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	Anguivine
107	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CCC5C[C@H](CC[C@]5(C)C4C[C@]23C)OC2OC(CO)C(O)C(OC3OCC(O)C(O)C3O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)O[C@@]11O[C@H](O)[C@H](C)C[C@H]1O</chem>	Anguivioside III
108	<chem>[H][C@@]1(OC2OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)O[C@@]1([H])(CC1C)[C@@]1(O)OC2CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C2[C@@H]1C)OC1OC(CO)C(O)C(OC2OCC(O)C(O)C2O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	Anguivioside XI
109	<chem>C[C@H](CCC(=O)[C@@H](C)[C@H]1C(=O)CC2C3CC=C4CC(CC[C@]4(C)C3CC[C@]12C)OC1CC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O)COC1OC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	Anguivioside XV
110	<chem>[H][C@]1(C[C@@H](C)C([H])(OC2OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)O1)C(=O)[C@@H](C)C1C(=</chem>	Anguivioside XVI

	<chem>O)CC2C3CC=C4C[C@H](CC[C@]4(C)C3CC[C@]12C)OC1CC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>			
111	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](N)CCC5(C)C4CC23C)O[C@]11CCC(C)CO1</chem>	Antilidine		
112	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@@H](N)CCC5(C)C4CCC23C)O[C@]11CCC(C)CO1</chem>	Antillaridine		
113	<chem>OC1=CC=C(C=C1)C1=CC(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1</chem>	Apigenin		
114	<chem>CN1CCC2=CC=CC3=C2[C@H]1CC1=CC=C(O)C(O)=C31</chem>	Apomorphine		
115	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O</chem>	Arachidic acid		
116	<chem>C[C@H](N)[C@H](O)C1=CC=CC(O)=C1</chem>	Aramine		
117	<chem>COC1=CC2=C(OC(=O)C(OC3=C(OC)C=C4C=CC(=O)OC4=C3OC)=C2)C=C1O</chem>	Arteminin A		
118	<chem>OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	Astragalin		
119	<chem>OCC1OC(OC2=C(OC3=C(C(O)=CC(O)=C3)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)C(O)C1O</chem>	Astragalin		
120	<chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1C[C@@H](C2)OC(=O)C(CO)C1=CC=CC=C1</chem>	Atropine		
121	<chem>OCC1C[C@@H](OCC2OC(OCC3=CC=CC=C3)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)C(O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	Benzyl alcohol gentiobioside		$\beta$ -
122	<chem>COC1=CC=C2C=C3C4=CC5=C(OCO5)C=C4CC[N+]3=CC2=C1OC</chem>	Berberine		
123	<chem>CC(=C)[C@@H]1CC[C@]2(CO)OC[C@]3(C)C(CCC4[C@@]5(C)CC[C@H](O)C(C)(C)C5CC[C@@]34C)C12</chem>	Betulin		
124	<chem>[H][C@@]1(OCC2OC(OC3=CC4=C(C(O)=C3)C(=O)C(=CO4)C3=CC=C(OC)C=C3)C(O)C(O)C2O)OC[C@](O)(CO[C@]2([H])OC[C@](O)(CO)[C@@]2([H])O)[C@@]1([H])O</chem>	Biochanin A-7- apiofuranosyl-(1→5)- $\beta$ -D- apiofuranosyl-(1→6)- $\beta$ -D- glucopyranoside		
125	<chem>OC(=O)C=C\C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>	Caffeic acid		
126	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C(=O)N2C</chem>	Caffeine		
127	<chem>O[C@@H]1CC2CCC(O)(N2)[C@@H]1O</chem>	Calystegine A3		
128	<chem>OC1CC2(O)CCC(N2)C1O</chem>	Calystegine A5		
129	<chem>OC1CC2(O)NC1CC(O)[C@H]2O</chem>	Calystegine B1		
130	<chem>OC1C2CCC(O)(N2)[C@H](O)C1O</chem>	Calystegine B2		
131	<chem>O[C@H]1C2CC[C@](O)(N2)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	Calystegine B3		
132	<chem>O[C@@H]1C2CC[C@](O)(N2)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	Calystegine B4		
133	<chem>NC12CCC(N1)C(O)C(O)[C@H]2O</chem>	Calystegine N1		
134	<chem>OCC1OC(OC2C(O)C(O)C(CO)OC2OC2=C(OC3=C(C(O)=CC(O)=C3)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)C(O)C1O</chem>	Camelliaside C		
135	<chem>[H][C@@]12CC[C@H]([C@H](C)CC[C@@H](C)C(C)C)[C@@]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2([H])CC=C2C[C@@H](O)CC[C@]12C</chem>	Campesterol		

136	<chem>CC1(C)C2CCC1(C)C(=O)C2</chem>	Camphor
137	<chem>[H]C1=C(O)C(OC)=CC2=C1[C@H]([C@H](C(=O)NC CC1=CC=C(O)C=C1)C(=C2)C(=O)NCCC1=CC=C(O) C=C1)C1=CC(OC)=C(O)C=C1</chem>	Cannabisin D
138	<chem>COC1=C(O)C=CC(\C=C(/OC2=C(OC)C=C(\C=C\C(=O) )NCCC3=CC=C(O)C=C3)C=C2)C(=O)NCCC2=CC=C( O)C=C2)=C1</chem>	Cannabisin F
139	<chem>COC1=C(O)C=CC(\C=C(/CC\C=C/C2=CC(OC)=C(O) C=C2)C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)C(=O)NCCC2=C C=C(O)C=C2)=C1</chem>	Cannabisin G
140	<chem>CC(C1[C@H](O)C[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@H]( CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C)O[C@@H]1O[C@H (CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)[C@H]1CC[C @@H](C)CN1</chem>	Capsimine-3-O-beta-D- glucoside
141	<chem>[H][C@@]12CC[C@](O)([C@H](C)[C@@]3([H])C[C @@](C)(OC(C)=O)[C@](C)(O)[C@@H](O)O3)[C@@ ]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2([H])CC=C2CC=CC(=O )C@]12C</chem>	Capsisteroids A
142	<chem>[H][C@@]12CC[C@](O)([C@H](C)[C@@]3([H])C[C @@](C)(O)[C@](C)(O)[C@@H](O)O3)[C@@]1(C)CC [C@@]1([H])[C@@]2([H])CC=C2C=CCC(=O)[C@]12 C</chem>	Capsisteroids B
143	<chem>[H][C@@]12CC[C@](O)([C@H](C)[C@@]3([H])C[C @@](C)(O)[C@](C)(O)[C@@H](O)O3)[C@@]1(C)CC [C@@]1([H])[C@@]2([H])CC=C2C=CCC(=O) )C@]12C</chem>	Capsisteroids C
144	<chem>[H][C@@]12CC[C@](O)([C@H](C)[C@@]3([H])C[C @@](C)(O)[C@](C)(O)[C@@H](O)O3)[C@@]1(C)CC [C@@]1([H])[C@@]2([H])C[C@@H](O)[C@@]2(O) CC=CC(=O)[C@]12C</chem>	Capsisteroids D
145	<chem>[H][C@@]12CC[C@](O)([C@H](C)[C@@]3([H])C[C @@](C)(O)[C@](C)(O)[C@@H](O)O3)[C@@]1(C)CC [C@@]1([H])[C@@]2([H])C[C@@H](O)C2=CC=CC( =O)[C@]12C</chem>	Capsisteroids E
146	<chem>[H][C@@]12CC[C@](O)([C@H](C)[C@@]3([H])C[C @@](C)(O)[C@](C)(O)[C@@H](O)O3)[C@@]1(C)CC [C@@]1([H])[C@@]2([H])C[C@H]2O[C@]22[C@@ H](O)C=CC(=O)[C@]12C</chem>	Capsisteroids F
147	<chem>[H]O[C@](H)(C(H)(H)[C@@](H)(C(H)(H))C( H)(H)H)C(H)C(H)(H)H)C(H)(H)H)C @@](H)(C(H)(H)H)[C@@]1(H)C(H)(H)C( H)(H)[C@@]2(H)C3=C(H)C(=O)[C@@]4(H)[C @@](H)(C(H)(H)H)[C@@](H)(OC(=O)C5=C(H )C(H)=C(H)C(H)=C5[H])C(H)(H)C(H)(H)[ C@@]4(C(H)(H)H)[C@@]3(H)C(H)(H)C(H)( H)[C@]12C(H)(H)H</chem>	Carpesterol
148	<chem>COC1=CC=C(\C=C\C(=O)NC2CCCN2C(N)=N)C=C1O</chem>	Cernumidine
149	<chem>[H]OC(H)(H)[C@@]1(H)O[C@@](H)(O)[C@]2([ H])C(H)(H)C3=C(H)C(H)(H)[C@@]4(H)[C@ ]5(H)C(H)(H)[C@]6(H)N7C(H)(H)[C@@](H</chem>	Chaconine

	<chem>](C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]7([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]6([H])[C@@]5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]4([H])[C@@]3(C([H])([H])[H])C([H])([H])C2([H])[H])[C@]([H])(O[C@]2([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[C@]1([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]1([H])O[H])</chem>	
150	<chem>O[C@@H]1C[C@](O)(C[C@@H](OC(=O)\C=C\C2=C=C(O)C(O)=C2)[C@@H]1O)C(O)=O</chem>	Chlorogenic acid
151	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(CO)[C@H]3CC[C@]12C</chem>	Cholest-5-en-3β,19-diol
152	<chem>CC(C)CCC[C@](C)(O)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3C=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C</chem>	Cholest-5-en-3β,20α-diol
153	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@H]3[C@@H](CC[C@]12C)[C@@]1(C)CC[C@H](O)CC1=CC3=O</chem>	Cholest-5-en-3β-ol-7-on
154	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C</chem>	Cholesterol
155	<chem>[H][C@@]12CC[C@](O)([C@H](C)[C@@]3([H])C[C@@](C)(O)[C@](C)(O)[C@@H](O)O3)[C@@]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2([H])CC=C2CC=CC(=O)[C@]12C</chem>	Cilistol G
156	<chem>OC(=O)\C=C\C1=CC=CC=C1</chem>	Cinnamic acid
157	<chem>OC(=O)\C=C/C1=CC=C(O)C=C1</chem>	Cis-cumaric acid
158	<chem>COC1=C(O)C=CC(=C1)[C@H]1OC2=C(OC)C=C3C=C(C(=O)OC3=C2O)[C@@H]1CO</chem>	Cleosandrin
159	<chem>COC(=O)[C@@H]1[C@H]2CC[C@@H](C[C@@H]1)OC(=O)C1=CC=CC=C1)N2C</chem>	Cocaine
160	<chem>COC1=CC=C2C[C@@H]3[C@@H]4C=C[C@H](O)[C@@H]5OC1=C2[C@]45CCN3C</chem>	Codeine
161	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(O[C@@]2([H])[C@]([H])(O[C@@]3([H])[C@]([H])(O[C@@]([H])(O[C@@]4([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@@]5(C([H])([H])[H])[C@@]([H])(C([H])([H])C([H])([H])[C@@]6([H])[C@]7([H])C([H])([H])[C@]8([H])N9C([H])([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]9([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]8([H])[C@@]7(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]56[H])C4([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]3([H])O[H])C([H])([H])O[H]O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]2([H])O[C@]2([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[H])</chem>	Commersonine
162	<chem>O=C1OC2=C(C=CC=C2)C=C1</chem>	Coumarin

	<chem>[H][C@@]12CCC3C(C)(C)C(O)CC[C@@]3(C)[C@@]1(C)CC[C@]1(C)[C@H](CC[C@@]21C)[C@H](C)CC=C(C)C</chem>	Cycloartenol
163		
164	<chem>C1CCCCCCCCCCC1</chem>	Cyclododecane
	<chem>[H][C@@]12CC[C@]3([H])[C@@]4(C[C@]14CCC(=O)[C@H]2C)CC[C@]1(C)C(CC[C@@]31C)C(C)CCC(=C)C(C)C</chem>	Cycloeucalenone
165		
166	<chem>CCCCCCCCC=O</chem>	Decanal
	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(OC([H])([H])[C@]2([H])C([H])([H])N([H])[C@@]3(O[C@@]4([H])C([H])([H])[C@@]5([H])[C@]6([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]7([H])C([H])([H])[C@@]([H])(O[C@]8([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@]([H])(O[C@]9([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[C@]10([H])OC([H])([H])[C@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]10([H])O[H])[C@@]9([H])O[C@]9([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]9([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]8([H])O[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]7(C([H])([H])[H])[C@@]6([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]5(C([H])([H])[H])[C@@]4([H])[C@]3([H])C([H])([H])[H])[C@@]([H])(OC(=O)C([H])([H])[H])C2([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[H]</chem>	Dehydro lycoperoside H/G or Esculeoside A
167		
	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(O[C@@]2([H])[C@]([H])(O[C@@]3([H])[C@]([H])(O[C@@]([H])(O[C@]4([H])C([H])([H])C5=C([H])C([H])([H])[C@@]6([H])[C@]7([H])C([H])([H])[C@]8([H])N9C([H])([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]9([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]8([H])[C@@]7(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]6([H])[C@@]5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C4([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]3([H])O[H])C([H])([H])O[H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]2([H])O[C@]2([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[H]</chem>	Dehydrocommersonine
168		
	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=[C]5([H])CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)O[C@@H]1O[C@H](CO)C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)C(O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@@H]2OC2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Dehydrodemissine
169		
	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=[C]5([H])CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@]1(CC[C@H](C)CN1)O2)O[C@@H]1O[C@H](CO)C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)C(O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@</chem>	Dehydrotomatine
170		

	<chem>H]2OC2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	
171	<chem>C[C@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C4=C(C=C(O)C=C4O[C@@H]4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)[O+]=C3C3=CC(O)=C(O)C(O)=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1OC(=O)\C=C\C1=CC=C(O)C=C1</chem>	Delphinidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside
172	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CCC5CC(O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C</chem>	Demissidine
173	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)O[C@@H]1O[C@H](CO)C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)C(O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H]2OC2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Demissine
174	<chem>C[C@@]12CCCC(C)(C)C1=CC(=O)O2</chem>	Dihydroactinidiolide
175	<chem>CC(C)[C@@H](C)CC[C@H](C)C1CCC2C3CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)C3CC[C@]12C</chem>	Dihydrobrassicasterol
176	<chem>CC(C1CCC2C3CCC4CC(O)CCC4(C)C3CCC12C)C1C</chem>	Dihydrosolacongestidine
177	<chem>[H][C@]12CCC3C4CC5OC6(CC[C@@H](C)CN6)[C@@H](C)C5C4(C)CCC3C1(C)CCC(C2)OC1OC(CO)[C@H](OC2OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2OC2OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1O[C@@H]1OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	Dihydrosolasuaveoline
178	<chem>C[C@@H]1C2C(CC3C4CCC5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2O[C@H](CO)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H]4O)[C@H]3OC3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H]2O)OC1NC[C@@H](CO)CC1O</chem>	Dihydroxytomatine
179	<chem>[H]C1O[C@]2(CC[C@H]1C)OC1CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C1[C@@H]2C)OC1OC(CO)[C@@H](OC2OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1OC1OC(C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	Dioscin
180	<chem>CC[C@H]1[C@H](C[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@H](CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C)O[C@@H]1OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O[C@@H]2OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)C2O)C1O[C@@H]1OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]1O)OC(=C)[C@H](C[C@@H](C)CO[C@@H]1OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)C1O)OC</chem>	Dioscoreside E
181	<chem>[H][C@@]12CC3OC4(CCC(C)CO4)[C@@H](C)[C@@H]3[C@@]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2([H])CC=C2C[C@@H](O)CC[C@]12C</chem>	Diosgenin
182	<chem>[H]C1C[C@@H](C)C([H])O[C@@]11OC2CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C2[C@@H]1</chem>	Diosgenin 3-O- $\{\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $[\beta$ -

	<chem>C)O[C@]1([H])O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O[C@]2([H])OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H]1O[C@]1(C)O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	O-xylopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucopyranoside }
<b>183</b>	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC2OC(CO)[C@H](O)[C@H](O[C@@H]3OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)C3O)[C@@H]2OC2OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)O[C@]11CCC(C)CO1</chem>	Diosgenin 3-O-b -solatrioside
<b>184</b>	<chem>NCCC1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>	Dopamine
<b>185</b>	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem>	Dotriacontane
<b>186</b>	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(OC([H])([H])[C@]2([H])C([H])([H])N([H])[C@@]3([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@@]4([H])[C@@]([H])(O[C@]3(O[H])C2([H])[H])C([H])([H])[C@@]2([H])[C@]3([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@@]5([H])C([H])([H])[C@@]([H])(O[C@]6([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[C@]7([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[C@]8([H])OC([H])([H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]8([H])O[H])[C@@]7([H])O[C@]7([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]7([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]6([H])O[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]5(C([H])([H])[H])[C@@]3([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]42C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[H]</chem>	Esculeoside B
<b>187</b>	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(OC([H])([H])[C@]2([H])C([H])([H])N=C3[C@@]([OC([H])([H])[H])(O[C@@]4([H])C([H])([H])[C@@]5([H])[C@]6([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@@]7([H])C([H])([H])[C@@]([H])(O[C@]8([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[C@]9([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[C@]10([H])OC([H])([H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]10([H])O[H])[C@@]9([H])O[C@]9([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]9([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]8([H])O[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]7(C([H])([H])[H])[C@@]6([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]5(C([H])([H])[H])[C@@]4([H])[C@]3(O[H])C([H])([H])[H])C2([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[H]</chem>	Esculeoside C
<b>188</b>	<chem>[H][C@@]12C[C@H](OC(=O)C3(C[C@H](COC4O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)CN3)OC[C@H](C(C)=O)[C@@]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2([H])CC[C@@]2([H])C[C@H](CC[C@]12C)O[C@]1([H])O[C@H](CO)[C@H](O[C@]2([H])O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O[C@]3([H])OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H]2O[C@]2([H])O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Esculeoside D
<b>189</b>	<chem>OC1=C(O)C=C2C=CC(=O)OC2=C1</chem>	Esculetin

190	<chem>OCC1OC(OC2=C(O)C=C3OC(=O)C=CC3=C2)C(O)C(O)C1O</chem>	Esculin
191	<chem>[H][C@@]1(CC[C@@]2([H])[C@]3([H])CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@@]3([H])CC[C@]12C)[C@H](C)C=C[C@@H](CC)C(C)C</chem>	Estigmasterol
192	<chem>CCOC(=O)\C=C/C1=CC=C(O)C=C1</chem>	Ethyl Cis-cumarate
193	<chem>CCCCC\C=C/C\C=C/CCCCCCCC(=O)OCC</chem>	Ethyl linoleate
194	<chem>CCOC(=O)\C=C\C1=CC=C(O)C=C1</chem>	Ethyl Trans-cumarate
195	<chem>[H]C(C)(C1C(O)CC2C3CC=C4CC(O)CC[C@]4(C)C3C[C@]12C)C1=NCC(C)CC1</chem>	Etioline
196	<chem>COC1=CC(\C=C\C(O)=O)=CC=C1O</chem>	Ferulic acid
197	<chem>CC(C)=CCC\C(C)=C\CCC(C)=O</chem>	Geranyl acetone
198	<chem>CC(C)=C1CC\C(C)=C\CC\C(C)=C\C1</chem>	Germacrene B
199	<chem>CC(C)C1CC\C(C)=C\CCC(=C)\C=C\1</chem>	Germacrene D
200	<chem>[H]C(CNC(=O)C=C\C1=CC(OC)=C2O[C@H]([C@H](C(=O)NCCC3=CC=C(O)C=C3)C2=C1)C1=CC(OC)=C(O)C=C1)C1=CC=C(O)C=C1</chem>	Grossamide
201	<chem>COC1=C2O[C@H]([C@H](CO)C2=CC(\C=C\C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)=C1)C1=CC(OC)=C(O)C=C1</chem>	Grossamide K
202	<chem>C[C@H]1[C@H]2[C@H](C[C@H]3[C@@H]4CC[C@H]5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@H]4CC(=O)[C@]23C)O[C@]11CC[C@@H](C)CO1</chem>	Hecogenin
203	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem>	Heptadecane
204	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O</chem>	Hexadecanoic acid
205	<chem>CN1CCCCC1=O</chem>	Hexahydro-1-methyl - 2H-Azepin-2-one
206	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem>	Hexatriacontane
207	<chem>C[C@@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2O[C@H](CO)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)C(O[C@@H]4OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)[C@H]3OC3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H]2O)OC11NC[C@@H](C)CC1O</chem>	Hydroxy dehydrotomatine
208	<chem>C[C@@H]1C2C(CC3C4CCC5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2O[C@H](CO)C(O[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)C(O[C@@H]4OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]4O)[C@H]3OC3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H]2O)OC11NC[C@@H](C)CC1O</chem>	Hydroxytomatine
209	<chem>[H]OC([H])([H])C1([H])OC([H])(OC2([H])C([H])([H])C3=C([H])C([H])([H])C4([H])C5([H])C([H])([H])C6([H])OC7(N([H])C([H])([H])C([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])C7([H])[H])C([H])(C([H])([H])[H])C6([H])C5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C4([H])C3(C([H])([H])[H])C([H])([H])C2([H])[H])C([H])(O[H])C([H])(OC2([H])OC([H])([H])C([H])(O[H])C([H])(O[H])C2([H])O[H])C1([H])OC1([H])OC([H])(C([H])([H])[H])C([H])(O</chem>	Incanumine



	<chem>C2([H])OC([H])([H])C([H])(O[H])C([H])(O[H])C2([H])O[H])C([H])(O[H])C1([H])O[H]</chem>	
210	<chem>[H][C@]1(OC2=C3OC(=O)C=CC3=CC(OC)=C2O[C@]1([H])C1=CC(OC)=C(O)C=C1)C(=O)NCCC1=CC=C(O)C=C1</chem>	Indicumine A
211	<chem>[H][C@]1(OC2=C3OC(=O)C=CC3=CC(OC)=C2O[C@]1([H])C1=CC(OC)=C(O)C=C1)C(=O)NCC(=O)C1=CC2=C1C=CC=C2</chem>	Indicumine B
212	<chem>[H][C@]1(OC2=C3OC(=O)C=CC3=CC(OC)=C2O[C@]1([H])C1=CC(OC)=C(O)C=C1)C(O)=O</chem>	Indicumine C
213	<chem>[H][C@]1(OC2=C3OC(=O)C=CC3=CC(OC)=C2O[C@]1([H])C1=CC(OC)=C(O)C=C1)C(=O)OCC</chem>	Indicumine D
214	<chem>[H][C@@]1(O[C@H]2[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@@]1([H])(O[C@H]3CC[C@]4(C)C5CC[C@@]6(C)C(CC7O[C@@]8(O[C@H](O)[C@H](C)C[C@H]8O)[C@@H](C)C67)C5CC=C4C3)[C@@H]2O[C@]2([H])O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Indioside A
215	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]1([H])(OC([H])([H])[C@]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@@]2(OC([H])([H])[H])O[C@@]3([H])C([H])([H])[C@@]4([H])[C@]5([H])C([H])([H])C([H])=C6C([H])([H])[C@@]([H])(O[C@]7([H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[C@]8([H])OC([H])([H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]8([H])O[H])[C@@]7([H])O[C@]7([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]7([H])O[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]6(C([H])([H])[H])[C@@]5([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]4(C([H])([H])[H])[C@@]3([H])[C@]2([H])C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]1([H])O[H]</chem>	Indioside B
216	<chem>C[C@H](CCC1(O)O[C@H]2CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@H]2[C@@H]1C)OC1OC(CO)C(O)C(OC2OCC(O)C(O)C2O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O)COC1CC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	Indioside C
217	<chem>C[C@H](CCC1(O)OC2CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C2[C@@H]1C)O[C@@H]1OC(CO)[C@@H](O)[C@H](OC2OC(CO)[C@@H](O)[C@H]1(O)[C@@H]2O)C1O[C@@H]1OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]1O)COC1OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@]H]1O</chem>	Indioside D
218	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]1([H])(O[C@]2([H])C([H])([H])C3=C([H])C([H])([H])[C@@]4([H])[C@]5([H])C([H])([H])[C@]6([H])O[C@@]7(OC([H])([H])[C@]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])C7([H])[H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]6([H])[C@@]5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]4([H])[C@@]3(C([H])([H])[H])C([H])([H])C2([H])[H])[C@]([H])(O[C@]2([H])O[C@@]([H])C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@@]1([H])(O[C</chem>	Indioside E

	<chem>@]2([H])OC([H])([H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@@]1([H])O[H]</chem>	
<b>219</b>	<chem>[H]C1C[C@@H](C)CN[C@@]11OC2CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC3(C)C2[C@@H]1C)OC1OC(CO)[C@@H](O)[C@H](OC2OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)[C@@H]1OC1OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	Isoanguivine
<b>220</b>	<chem>COC1=CC=C(\C=C/C(=O)NC2CCCN2C(N)=N)C=C1O</chem>	Isocernumidine
<b>221</b>	<chem>[H][C@](C)(C1[C@H](O)CC2C3CC=C4CC(O)CCC4(C)C3CCC12C)C1=NCC(C)CC1</chem>	Isoetioline
<b>222</b>	<chem>[H][C@]12CC3C4C[C@H](O)C5C[C@@H](N)CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CCC([H])(C)CO1)O2</chem>	Isojuripidine
<b>223</b>	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CC[C@](C)(O)CO1)O2</chem>	Isonuatigenin
<b>224</b>	<chem>OC[C@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC=C(O)C(O)=C2)C(O)C(O)[C@@H]1O</chem>	Isoquercitrin
<b>225</b>	<chem>[H]C1C[C@@]2([H])[C@@]([H])(CC=C3C[C@@H](O)CC[C@]23C)[C@]2([H])C[C@]3([H])N4C[C@H](C)CCC4[C@@H](C)[C@]3([H])[C@@]12CO</chem>	Isorubijervine
<b>226</b>	<chem>[H]C12CCC3C4CC(O)C([C@H](C)[C@H]5NCC(C)CC5O)C4(C)CCC3C1(C)CCC(N)C2</chem>	Isosolacapine
<b>227</b>	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)[C@H](O)[C@H](OC3OC(COC4OC(CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]4O)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@@H]2OC2OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]2O)OC11CC[C@@H](C)CN1</chem>	Isosolasuaveoline
<b>228</b>	<chem>C[C@@H](CC[C@@]1(O)OC2CC3C4CCC5C[C@@H](N)CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C2[C@@H]1C)COC1OC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	Jurubine
<b>229</b>	<chem>OC1=CC=C(C=C1)C1=C(O)C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O1</chem>	Kaempferol
<b>230</b>	<chem>OC[C@H]1OC(OC2=CC3=C(C(O)=C2)C(=O)C(OC2O[C@@H](CO)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)=C(O3)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	Kaempferol-3,7-di-o-glucoside
<b>231</b>	<chem>CC1OC(OC2C(O)C(O)C(CO)OC2OC2=C(OC3=C(C(O)=CC(O)=C3)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)C(O)C1O</chem>	Kaempferol-3-rutinoside
<b>232</b>	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CC[C@@H](C)CN1)O2)OC1OC(CO)C(O)C2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1O</chem>	Khasianine
<b>233</b>	<chem>[H]N(CCCCN([H])CCCNOC1=CC=C(O)C(O)=C1)CCCNOC1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>	Kukoamine A
<b>234</b>	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(O[C@]2([H])C([H])([H])C3=C([H])C([H])([H])[C@@]4([H])[C@]5([H])C([H])([H])[C@]6([H])N7C([H])([H])[C@@]([H])(C([H])([H])H)C([H])([H])[C@]([H])(OC(=O)C([H])([H])[H])[C@]7([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]</chem>	Leptine I

	<chem>6([H])[C@@]5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]4([H])[C@@]3(C([H])([H])[H])C([H])([H])C2([H])[H][C@]([H])(O[C@]2([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[C@]1([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]1([H])O[H]</chem>		
235	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1([H])C(O)C[C@H](C)CN21)OC1CC(CO)C(O)C(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	Leptine II	
236	<chem>[H][C@@]12[C@@H](C)C3C(CC4C5CC=C6CC(O)CC6(C)C5CCC34C)C1N[C@@H](C)CC2O</chem>	Leptinidine	
237	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)N2C[C@@H](C)C[C@H](O)C12</chem>	Leptinidine 3-O-b-glucopyranoside	
238	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(O[C@]2([H])C([H])([H])C3=C([H])C([H])([H])[C@@]4([H])[C@]5([H])C([H])([H])[C@]6([H])N7C([H])([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])[C@]([H])(O[H])[C@]7([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]6([H])[C@@]5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]4([H])[C@@]3(C([H])([H])[H])C([H])([H])C2([H])[H])[C@]([H])(O[C@]2([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[C@]1([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]1([H])O[H]</chem>	Leptinine I	
239	<chem>CCCCC\C=C/C\C=C/CCCCCCCC(O)=O</chem>	Linoleic acid	
240	<chem>C[C@@]12C[C@@H](O)CC(C)(C)C1=CC(=O)O2</chem>	Loliolide	
241	<chem>CC(=C)[C@H]1CC[C@]2(C)CC[C@]3(C)C(CC[C@]@]4(C)C5CC[C@H](O)C(C)(C)C5CC[C@@]34C)C12</chem>	Lupeol	
242	<chem>CC1=C(CC2CC(=O)OC2(C)C)C(C)=C(O)C=C1</chem>	Lycifuranone	
243	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(NC[C@@H](C)C[C@H]1OC(O)=O)O2)OC1O[C@H](CO)[C@H](O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H]2O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Lycoperoside A	
244	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@]1(NC[C@H](C)C[C@@H]1OC(C)=O)O2)OC1O[C@H](CO)[C@H](O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H]2O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Lycoperoside B	

245	<chem>CC1C2C(CC3C4CCC5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)C(OC3OC(CO)C(O)C(OC4OCC(O)C(O)C4O)C3OC3OC(CO)C(O)C(O)C3O)C(O)C2O)OC11NCC(C)CC1OC(C)=O</chem>	Lycoperoside C
246	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(NC[C@@H](CO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)C[C@H]1OC(C)=O)O2)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@H](O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H]2O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Lycoperoside F
247	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@]1([H])NC[C@@H](C)C[C@@]1(O)O2)O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@H](O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H]2O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Lycoperoside H
248	<chem>COC1=CC(=CC(OC)=C1O)C1=[O+]C2=C(C=C1O[C@H]1O[C@H](CO[C@@H]3O[C@@H](C)[C@H](OC(=O)C=C\C4=CC=C(O)C=C4)[C@@H](O)[C@H]3O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C(O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)=CC(O)=C2</chem>	Malvidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside
249	<chem>OC(=O)C=C\C1=CC(O)=CC=C1</chem>	M-Coumaric acid
250	<chem>COC1=CC2=C([C@H]([C@H](C(=O)NCCC3=CC=C(O)C=C3)C(=C2)C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)C2=CC(OC)=C(O)C=C2)C(OC)=C1O</chem>	Melongenamide A
251	<chem>COC1=C2O[C@H]([C@H](C(=O)NCCC3=CC=C(O)C=C3)C2=CC(C=C\C(=O)NCC(O)C2=CC=C(O)C=C2)=C1)C1=CC(OC)=C(O)C=C1</chem>	Melongenamide B
252	<chem>[H]C1=C(O)C=CC(\C=C(/OC2=C([H])C=C(\C=C\C(=O)NCCC3=CC=C(O)C=C3)C=C2)C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)=C1</chem>	Melongenamide C
253	<chem>COC1=C(O)C=CC(\C=C(/OC2=C(OC)C=C3C=C([C@H]([C@H](C4=CC(OC)=C(O)C=C4)C3=C2)C(=O)NCC2=CC=C(O)C=C2)C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)=C1</chem>	Melongenamide D
254	<chem>COC(=O)\C=C\C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>	Methyl caffeate
255	<chem>COC(=O)CCC(C)COC1OC(CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	Methyl $\gamma$ -methyl- $\delta$ -hydroxy pentanoate glucoside
256	<chem>CN1CC[C@@]23[C@H]4OC5=C2C(C[C@@H]1[C@H]3C=C[C@@H]4O)=CC=C5O</chem>	Morphine
257	<chem>C[C@@H]1O[C@@H](OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C(O)=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Myricetin
258	<chem>CCCCCCCCCCCCC=O</chem>	Myristaldehyde

259	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC(C)=O)O[C@]11CCC(C)CN1C(C)=O</chem>	N,o-diacetylsolasodine
260	<chem>[H]N(CCCCN(CCCNOCCC1=CC=C(O)C(O)=C1)OCC1=CC=C(O)C(O)=C1)CCCNOC1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>	N1,N4,N12-tris(dihydrocaffeoyl)spermine
261	<chem>OC1=CC=C(CCONCCCCN(CCCNOCC2=CC(O)=C(O)C=C2)OCCC2=CC=C(O)C(O)=C2)C=C1O</chem>	N1,N4,N8-tris(dihydrocaffeoyl)spermidine
262	<chem>[H]N(CCCCNOC1=CC=C(O)C(O)=C1)CCCNOC1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>	N1,N8-bis(dihydrocaffeoyl)spermidine
263	<chem>CCOC1=C(C[C@@H](C)NC(C)=O)C=CC=C1</chem>	N-Acetyl-2-ethoxyamphetamine
264	<chem>CC[Si](CC)(CC)OO[C@H]1CC[C@]2(C)C3CC[C@@]4(C)C(CC5O[C@]6(CCC(C)CN6C(C)=O)[C@@H](C)C45)C3CC=C2C1</chem>	N-acetyl-O-(triethylsilyl)solasodine
265	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@]11CCC(C)CN1C(C)=O</chem>	N-acetylsolasodine
266	<chem>OC1=CC=C(C=C1)[C@@H]1CC(=O)C2=C(O1)C=C(O)C=C2O</chem>	Naringenin
267	<chem>OC1=CC=C(\C=C\C(=O)C2=C(O)C=C(O)C=C2O)C=C1</chem>	Naringenin chalcone
268	<chem>OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC3=C(C(=O)C[C@H](O3)C3=CC=C(O)C=C3)C(O)=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	Naringenin-7-O-β-D-glucoside
269	<chem>C[C@@H]1O[C@@H](O[C@@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@H]2OC2=CC(O)=C3C(=O)C[C@@H](OC3=C2)C2=CC=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	Naringin
270	<chem>COC1=CC(\C=C/C(=O)NCC(O)C2=CC=C(O)C=C2)=CC=C1O</chem>	N-cis-feruloyloctopamine
271	<chem>COC1=C2OC(C(C(=O)NCCC3=CC=C(O)C=C3)C2=C(C\C=C/C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)=C1)C1=CC(O)C=C(O)C=C1</chem>	N-cis-Grossamide
272	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)C(OC3OC(C)C(O)C(O)C3O)C(CC3OCC(O)C(O)C3O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)OC11CCC(C)CN1O</chem>	N-hydroxyrobustine
273	<chem>C[C@H]1[C@H]2[C@H](C[C@H]3[C@@H]4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@H]4CC[C@]23C)O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O[C@@H]3O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3O)[C@H](O)[C@H]2O[C@@H]2O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)O[C@]11CC[C@@H](C)CN1O</chem>	N-hydroxysolamargine
274	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC11CCC(C)CN1O</chem>	N-hydroxysolasodine
275	<chem>CN1CCCC1C1=CC=CN=C1</chem>	Nicotine
276	<chem>C1CN[C@@H](C1)C1=CC=CN=C1</chem>	Nornicotine
277	<chem>[H]C1=CC(CCNC(=O)\C=C\C2=CC(O)=C(O)C=C2)=CC=C1O</chem>	N-trans-caffeoiltramina

278	<chem>COC1=CC(CCNC(=O)\C=C\C2=CC(OC)=C(O)C=C2)=CC=C1O</chem>	N-trans-ferruloil-3'-O-metoxidopamina
279	<chem>COC1=C(O)C=CC(\C=C\C(=O)NCCC2=CC=C(O)C(O)=C2)=C1</chem>	N-trans-feruloildopamina
280	<chem>COC1=CC(\C=C\C(=O)NCC(O)C2=CC=C(O)C=C2)=CC=C1O</chem>	N-trans-Feruloyloctopamine
281	<chem>COC1=C(O)C=CC(\C=C\C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)=C1</chem>	N-trans-feruloyltyramine
282	<chem>[H]C1=CC(CCNC(=O)\C=C\C2=CC(OC)=C(O)C=C2)=CC=C1O</chem>	N-trans-feruloyltyramine
283	<chem>[H]C(CNC(=O)\C=C\C1=CC=C(O)C(OC)=C1)C1=CC=C(O)C=C1</chem>	N-trans-feruloyltyramine
284	<chem>COC1=C2OC(C(C(=O)NCCC3=CC=C(O)C=C3)C2=C(C)\C=C\C(=O)NCCC2=CC=C(O)C=C2)=C1)C1=CC(O)C=C(O)C=C1</chem>	N-trans-Grossamide
285	<chem>[H]C1=CC(CCNC(=O)\C=C\C2=CC([H])=C(O)C=C2)=CC=C1O</chem>	N-trans-p-cumaroiltiramina
286	<chem>C[C@H]1[C@H]2[C@H](C[C@H]3[C@@H]4CC=C5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@H]4CC[C@]23C)O[C@]11CC[C@@](C)(CO)O1</chem>	Nuatigenin
287	<chem>[H]N1CC(C)CC[C@]11OC2CC3C4CC=C5C[C@H](C[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C2[C@@H]1C)OO[Si](CC)(CC)CC</chem>	O-(Triethylsilyl)solasodine
288	<chem>[H][C@]12CC3[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CC[C@H](C)CN1)O2)OC</chem>	O-acetylsolasodine
289	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCCCCO</chem>	Octadecanol
290	<chem>CCCCCCCC\C=C/CCCCCCCC(O)=O</chem>	Oleic acid
291	<chem>CO[C@]12C[C@@H](C)CNC1[C@@H](C)C1C(CC3C4CCC5C[C@@H](N)CC[C@]5(C)C4CC[C@]13C)O2</chem>	O-metil solanocapsina
292	<chem>COC1=CC=C(CC2=C3C=C(OC)C(OC)=CC3=CC=N2)C=C1OC</chem>	Papaverine
293	<chem>OC(=O)C=CC1=CC=C(O)C=C1</chem>	P-Coumaric acid
294	<chem>OC[C@H]1O[C@@H](OC2=CC=C(\C=C\C(O)=O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	P-Coumaric acid glucoside
295	<chem>O[C@@H]1C[C@](O)(C[C@@H](OC(=O)\C=C\C2=C(C)=C(O)C=C2)[C@@H]1O)C(O)=O</chem>	P-Coumaroylquinic acid
296	<chem>CC1OC(O[C@@H]2C(CO)OC(O[C@H]3CC[C@]4(C)C5CC[C@@]6(C)C(CC=C6C(C)=O)C5CC=C4C3)[C@@H](OC3OC(C)[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@H]2O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	Pd
297	<chem>CCCCCCCCCCCCCCC=O</chem>	Pentadecanal
298	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H](C)[C@@]1(CC[C@@H](C)CN1C(C)=O)O2)O[C@]1([H])O[C@H](CC(C)=O)[C@@H](O[C@]2([H])O[C@@H](C)[C@@H](C)[C@H](C)[C@H]2C(C)=O)C(C)=O)C(C)=O)[C@@H](C)[C@H]1OC1O[C@@H](C)[C@</chem>	Peracetyl-epi-solamargine

	<chem>@H]([C@H]([C@H]1C(C)=O)C(C)=O)C(C)=O)C(C)=O</chem>	
299	<chem>N1C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC2OC(CC(C)=O)C(C(OC3OC(CC(C)=O)C(C(C3C(C)=O)C(C)=O)C(C)=O)C2OC2OC(C)C(C(C2C(C)=O)C(C)=O)C(C)=O)C(C)=O)O[C@]11CCC(C)C</chem>	Peracetyl-solasonine
300	<chem>COC1=C(O)C(O)=CC(=C1)C1=[O+]C2=C(C=C1O[C@@H]1O[C@H](CO[C@@H]3O[C@@H](C)[C@H](OC(=O)C=C\C4=CC=C(O)C=C4)[C@@H](O)[C@H]3O)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)C(O[C@@H]1O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)=CC(O)=C2</chem>	Petunidin-3-(p-coumaroyl)-rutinoside-5-glucoside
301	<chem>NC(CC1=CC=CC=C1)C(O)=O</chem>	Phenylalanine
302	<chem>OC(=O)C1=CC=CC=C1C(O)=O</chem>	Phthalic acid
303	<chem>CC1OC(OC2C(CO)OC(O[C@H]3CC[C@]4(C)C5CC[C@@]6(C)C(CCC6C(C)=O)C5CC=C4C3)C(OC3OC(C)C(O)C(O)C3O)C2O)C(O)C(O)C1O</chem>	Pregna-5,16-dien-3β-ol-20-one 3-O-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-O-[α-L-rhamnopyranosyl-(1→4)]-β-D-glucopyranoside
304	<chem>CC(=O)C1CCC2C3CC=C4CC(O)CCC4(C)C3CCC12C</chem>	Pregnenolon
305	<chem>CCC(N)=O</chem>	Propionamide
306	<chem>OC(=O)C1=CC=C(O)C(O)=C1</chem>	Protocatechuic acid
307	<chem>C[C@H](CCC1(O)O[C@H]2CC3C4CC=C5C[C@H](C[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@H]2[C@@H]1C)OC1OC(CO)C(O)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O)COC1CC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	Protodioscin
308	<chem>OC1=CC2=C(C(O)=C1)C(=O)C(O)=C(O2)C1=CC(O)=C(O)C=C1</chem>	Quercetin
309	<chem>OC[C@H]1O[C@@H](O[C@@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O[C@H]2OC2=C(OC3=CC(O)=CC(O)=C3C2=O)C2=CC(O)=C(O)C=C2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	Quercetin 3-O-β-D-Glucosyl-O-β-D-mannoside
310	<chem>OCC1OC(OC2C(O)C(O)COC2OC2CC(OC3=C(OC4=C(C(O)=CC(O)=C4)C3=O)C3=CC(O)=C(O)C=C3)OC(CO)C2O)C(O)C1O</chem>	Quercetin-3-O-trisaccharide
311	<chem>COC1=CC=C2N=CC=C([C@H](O)[C@H]3C[C@@H]4CCN3C[C@@H]4C=C)C2=C1</chem>	Quinidine
312	<chem>COC1=CC=C2N=CC=C([C@@H](O)[C@@H]3C[C@@H]4CC[N@]3C[C@@H]4C=C)C2=C1</chem>	Quinine
313	<chem>[H]O[C@@]1([H])[C@]([H])(O[C@]2([H])C([H])([H])O[C@@]([H])(O[C@]3([H])C([H])([H])C4=C([H])C([H])([H])[C@@]5([H])[C@]6([H])C([H])([H])[C@]7([H])O[C@@]8(N([H])C([H])([H])[C@]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])C8([H])[H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]7([H])[C@@]6(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]5([H])[C@@]4(C([H])([H])[H])C([H])([H])C3([H])[H])[C@]([H])(O[C@]3([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]3([H])O[H])[C@@]2([H])O[H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]1([H])O[H]</chem>	Ravifoline

<b>314</b>	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])C[C@H](O)[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CC[C@@H](C)CN1)O2)O[C@]1([H])O[C@H](CO)[C@@H](O[C@]2([H])O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1OC1O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]</chem>	Robeneoside A
<b>315</b>	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4C[C@@H](O)[C@]23C)OC2OC(CO)C(O)C(OC3OC(CO)C(O)C(O)C3O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)OC11C[C@@H](C)CN1</chem>	Robeneoside B
<b>316</b>	<chem>COC1=C2C=COC2=NC2=C1C=CC=C2O</chem>	Robustine
<b>317</b>	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC(O)[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)C1CC[C@@H](C)CN21</chem>	Rubijervine
<b>318</b>	<chem>CC1OC(OCC2OC(OC3=C(OC4=CC(O)=CC(O)=C4C3=O)C3=CC=C(O)C(O)=C3)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1</chem>	Rutin
<b>319</b>	<chem>OC(=O)C1=CC=CC=C1O</chem>	Salicylic acid
<b>320</b>	<chem>C[C@H]1[C@H]2[C@H](C[C@H]3[C@@H]4CC[C@@H]5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@H]4CC[C@]23C)O[C@]11CC[C@H](C)CO1</chem>	Sarsasapogenin
<b>321</b>	<chem>COC1=C(O)C=C2OC(=O)C=CC2=C1</chem>	Scopoletin
<b>322</b>	<chem>COC1=CC(\C=C\C(O)=O)=CC(OC)=C1O</chem>	Sinapic acid
<b>323</b>	<chem>CC[C@H](CC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C)C(C)C</chem>	Sitosterol
<b>324</b>	<chem>CC[C@H](CC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@@H](CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C)OC)C(C)C</chem>	Sitosterol glucose
<b>325</b>	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC2OC(CO)C(OC3OC(C)C(O)C(O)C3OC3OCC(O)C(O)C3O)C(O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)O[C@@]11CCC(C)CN1</chem>	Solaculine
<b>326</b>	<chem>[H][C@]12CC3[C@]4([H])CC[C@]5([H])CC(O)CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CC[C@H](C)CN1)O2</chem>	Soladucidine
<b>327</b>	<chem>[H][C@]12CC3[C@]4([H])CC[C@]5([H])CC(CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CC[C@H](C)CN1)O2)OC1OC(CO)C(OC2OC(CO)C(O)C(OC3OCC(O)C(O)C3O)C2OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C(O)C1O</chem>	Soladucidine tetraoside
<b>328</b>	<chem>[H][C@](C)(C1[C@H](O)CC2C3CC[C@]4([H])CC(O)CC[C@]4(C)C3CC[C@]12C)C1=NC[C@H](C)CC1</chem>	Solafloridine
<b>329</b>	<chem>[H]C1=C(C)C(CC2CC(=O)OC2(C)C)=C(C)C=C1</chem>	Solafuranone
<b>330</b>	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@@]1(CC[C@@H](C)CN1)O2)O[C@]1([H])O[C@H](CO)[C@@H](O[C@]2([H])O[C@@H](C)</chem>	Solamargine



	<chem>[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O C1O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	
331	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@@]4([H])CC=C5C[C@ H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H] )[C@H](C)[C@@]1(CCC(CO)CN1)O2)O[C@@H]1O C(CO)C(O[C@@H]2OC(C)[C@H](O)[C@H](O)C2O)[ C@@H](O)[C@@H]1O[C@@H]1O[C@H](C)C(O)C( O)C1O</chem>	Solandaine
332	<chem>C[C@@H]1CC(=O)C=C(C)[C@]11CCC(=C1)C(C)=O</chem>	Solanerianone A
333	<chem>C[C@@H]1CC(=O)C=C(C)[C@]11CC[C@H](C1)C(C) =O</chem>	Solanerianone B
334	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([ H])[C@]4([H])CC=C5CC(O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H] )CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C</chem>	Solanidine
335	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([ H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([ H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)O[C@@H]1 OC(CO)[C@H](O)[C@H](O[C@@H]2OC(CO)[C@@ H](O)[C@H](O)C2O)C1O[C@@H]1OC(C)[C@H](O)C (O)C1O</chem>	Solanine
336	<chem>C[C@H]1CNC2[C@@H](C)C3C(CC4C5CCC6C[C@@ H](N)CC[C@]6(C)C5CC[C@]34C)O[C@@]2(O)C1</chem>	Solanocapsine
337	<chem>CC1CNC2[C@@H](C)C3C(CC4C5CCC6CC(O)CCC6( C)C5CCC34C)OC2(O)C1</chem>	Solanocardinol
338	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC5C[C@@H](N)CC[C@]5(C) )C4CC[C@]23C)N2C[C@@H](C)C[C@H](O)C12</chem>	Solanopubamine
339	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])C4CC=C5C[C@H](CC[C@] 5(C)C4C[C@H](O)[C@]3(C)C1[C@H](C)[C@@]1([H] )CC[C@H](C)CN21)O[C@H]1OC(CO)[C@H](OC2O[ C@H](C)[C@@H](O)C(O)[C@@H]2O)[C@H](O)C1O</chem>	Solanoside A
340	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])C4CC=C5C[C@H](CC[C@] 5(C)C4C[C@H](O)[C@]3(C)C1[C@H](C)[C@@]1([H] )CC[C@H](C)CN21)OC1OC(CO)C(CC1OC1OC(C)C( O)C(O)C1O)OC1OCC(O)C(O)C1O</chem>	Solanoside B
341	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@@]4([H])CC=C5C[C@ @H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@] 1([H])[C@H](C)[C@@]1(CCC(CO)CN1)O2</chem>	Solaparnaine
342	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@@H](O)CC[C@]5( C)C4CC[C@]23C)OC11CCC(C)CN1</chem>	Solasodine
343	<chem>COC1CCC2(C)C3CCC4(C)C(CC5OC6(CCC(C)CN6)[C @@H](C)C45)C3CC=C2C1</chem>	Solasodine-3-O-β- Glucopyranoside
344	<chem>COC1O[C@]2(CC[C@@H]1C)O[C@H]1CC3C4CC=C 5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@H]1[C@@ H]2C)OC1OC(CO)[C@H](O[C@@H]2OC(C)C(O)[C@ H](O)[C@@H]2OC2OC[C@H](O)[C@H](O)[C@@H] 2O)[C@H](O)[C@@H]1O[C@@H]1OC(C)C(O)[C@H ](O)[C@@H]1O</chem>	Solasodoside A
345	<chem>CC1OC(OC2C(O)C(OC3OC(C)C(O)C(O)C3OC3OCC( O)C(O)C3O)C(CO)OC2O)[C@H]2CC[C@]3(O)C4CC[C</chem>	Solasodoside B

	<chem>@ @ ]5(C)C(C[C @ @H]6OC(=O)[C @ @](C)(O)[C @ H]56)C4CC=C3C2)C(O)C(O)C1O</chem>	
346	<chem>CC1OC(OC2C(O[C @ H]3CC[C @ ]4(C)C5CC[C @ @]6(C)C(CC=C6C(C)=O)C5CC=C4C3)OC(CO)C(O)C2OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O</chem>	Solasodoside C
347	<chem>CC1O[C @ @H](O[C @ @H]2C(CO)OC(O[C @ H]3CC[C @ ]4(C)C5CC[C @ @]6(C)C(C[C @ H](O)[C @ @H]6C(C)=O)C5CC=C4C3)[C @ @H](O[C @ @H]3OC(C)C(O)[C @ H](O)[C @ @H]3O)[C @ H]2O)C(O)[C @ @H](O)[C @ H]1O</chem>	Solasodoside D
348	<chem>COC1(CC(C)CN1)C(=O)O[C @ H]1CC2C3CC=C4C[C @ H](CC[C @ ]4(C)C3CC[C @ ]2(C)[C @ H]1C(C)=O)OC1OC(CO)[C @ H](O[C @ @H]2OC(C)C(O)[C @ H](O)[C @ @H]2OC2OC[C @ H](O)[C @ H](O)[C @ @H]2O)[C @ H](O)[C @ @H]1O[C @ @H]1OC(C)C(O)[C @ H](O)[C @ H]1O</chem>	Solasodoside E
349	<chem>C[C @ H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C @ H](CC[C @ ]5(C)C4CC[C @ ]23C)OC2OC(CO)C(O)C(OC3OC(CO)C(O)C(O)C3O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)OC11CC[C @ @H](C)CN1</chem>	Solasonine
350	<chem>[H]C(C)(C1C(O)CC2C3CC=C4CC(O)CC[C @ ]4(C)C3CC[C @ ]12C)C(=O)C1=NCC(C)C1</chem>	Solaspinalidine
351	<chem>C[C @ H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)[C @ H](OC3OC(CO)[C @ @H](O)[C @ H](O)[C @ @H]3OC3OC(CO)[C @ @H](O)[C @ H](O)[C @ @H]3O)[C @ H](O)[C @ @H]2O[C @ @H]2OC(C)C(O)[C @ H](O)[C @ @H]2O)OC11CC[C @ @H](C)CN1</chem>	Solasuaveoline
352	<chem>[H][C @ ]12C[C @ @]3([H])[C @ ]4([H])CCC5CC(CC[C @ ]5(C)[C @ @]4([H])CC[C @ ]3(C)[C @ @]1([H])[C @ H](C)[C @ @]1(CC[C @ @H](C)CN1)O2)O[C @ @H]1O[C @ @H](C)[C @ H](O)[C @ @H](O[C @ @H]2O[C @ H](C)O)[C @ @H](O)[C @ H](O)[C @ H]2O)[C @ H]1O</chem>	Solaurine
353	<chem>[H][C @ ]12CCCC3(C)C(C[C @ @]4(O)O[C @ ]5(NC[C @ H](C)CN5)[C @ @H](C)C34)C1CC=C1C[C @ @H](O)CC[C @ ]21C</chem>	Solaverbascine
354	<chem>C[C @ H]1C2[C @ @](O)(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)C(OC3OC(C)C(O)C(O)C3O)C(O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)O[C @ ]11CCC(C)CN1</chem>	Solaverbascine chacotriside
355	<chem>C[C @ H]1C2[C @ @](O)(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)C(O)C(OC3OC(CO)C(O)C(O)C3O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)O[C @ ]11CCC(C)CN1</chem>	Solaverbascine solatrioside
356	<chem>[H]OC([H])([H])[C @ @]1([H])O[C @ @]([H])(O[C @ ]2([H])C([H])([H])C3=C([H])C([H])([H])[C @ @]4([H])[C @ ]5([H])C([H])([H])[C @ ]6([H])O[C @ @]7(N([H])C([H])([H])[C @ ]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])[C @ ]7([H])O[H])[C @ @]([H])C([H])([H])[H])[C @ ]6([H])[C @ @]5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C @ ]4([H])[C @ @]3(C([H])([H])[H])C([H])([H])C2([H])[H])[C @ ]([H])O[C @ ]2([H])O[C @ @]([H])(C([H])([H])[H])[C @ ]([H])O[H])[C @ @]([H])(O[H])[C @ @]2([H])O[H])[C @ @]([</chem>	Solaverine I

	<chem>H)(O[H])[C@]1([H])O[C@]1([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]1([H])O[H]</chem>	
	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(O[C@@]2([H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[C@@]([H])(O[C@@]3([H])C([H])([H])C4=C([H])C([H])([H])[C@@]5([H])[C@]6([H])C([H])([H])[C@]7([H])O[C@@]8(N([H])C([H])([H])[C@]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])[C@]8([H])O[H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]7([H])[C@@]6(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]5([H])[C@@]4(C([H])([H])[H])C([H])([H])C3([H])[H])[C@]2([H])O[C@]2([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])C([H])([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[H]</chem>	Solaverine II
357	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(O[C@]2([H])C([H])([H])C3=C([H])C([H])([H])[C@@]4([H])[C@]5([H])C([H])([H])[C@]6([H])O[C@@]7(N([H])C([H])([H])[C@]([H])(C([H])([H])O[H])C([H])([H])[C@]7([H])O[H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]6([H])[C@@]5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]4([H])[C@@]3(C([H])([H])[H])C([H])([H])C2([H])[H])[C@]([H])(O[C@]2([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[C@]1([H])O[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@@]1([H])O[H]</chem>	Solaverine III
358	<chem>CC(CC[C@@H](O)[C@@H](C)[C@H]1CCC2C3CC=C4CC(CC[C@]4(C)C3CC[O@]12C)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O)COC1OC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	Solaviaside A
359	<chem>CO[C@]12CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@H]1[C@H](C)[C@H](CCC(C)COC1OC(CO)C(O)C(O)C1O)O2)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1CC(C)C(O)[O](O)C1O</chem>	Solaviaside B
360	<chem>C[C@H]1[C@H]2[C@H](OC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C4CC[C@]23C)OC2OC(CO)C(O)C(OC3OCC(O)C(O)C3O)C2OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)O[C@]11CC[C@@](C)(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)O1</chem>	Solaviaside C
361	<chem>[H]C(=O)N(CCC1=CN=CN1)C1=CNC=C1</chem>	Solsodomine A
362	<chem>[H]C(=O)N(CCNC)C1=CNC=C1</chem>	Solsodomine B
363	<chem>[H][C@]12C[C@H](CC[C@]1(C)C1CC[C@@]3(C)C(CC4OC5(OCC(C)CC5O)[C@@H](C)C34)C1C[C@@H]2O)OC1OC(C)C(O)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C1O</chem>	Spirotorvoside
364	<chem>CCCCCCCCCCCCCCCC(O)=O</chem>	Stearic acid
365	<chem>[H][C@@]1(CC[C@@]2([H])[C@]3([H])CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@@]3([H])CC[C@]12C)[C@H](C)CC\C(=C\C)C(C)C</chem>	Stigmasta-5,24(28)-dien-3β-ol
366		

367	<chem>CC[C@H](CC[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CCC4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C)C(C)C</chem>	Stigmastan-3β-ol
368	<chem>[H]C(C)(C)[C@H](CC)\C=C[C@@H](C)[C@@]1(C)C[C@@]2([H])[C@]3([H])CC=C4CC(O)CC[C@]4(C)[C@@]3([H])CC[C@]12C</chem>	Stigmasterol
369	<chem>CC[C@H](\C=C[C@@H](C)[C@H]1CC[C@H]2[C@@H]3CC=C4C[C@@H](O)CC[C@]4(C)[C@H]3CC[C@]12C)C(C)C</chem>	Stigmasterol
370	<chem>[H][C@@]1(CC[C@@]2([H])[C@]3([H])CC=C4C[C@H](CC[C@]4(C)[C@@]3([H])CC[C@]12C)O[C@@H]1C[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]1O)[C@H](C)\C=C[C@@H](CC)C(C)C</chem>	Stigmasterol glucoside
371	<chem>O=C1CC2OCC=C3CN4CCC56C4CC3C2C5N1C1=CC=CC=C61</chem>	Strychnine
372	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC2OC(CO)[C@H](O[C@@H]3OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]3OC3OC[C@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@H](O)[C@@H]2O[C@@H]2OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]2O)OC11CC[C@@H](C)CN1</chem>	Sycophantine
373	<chem>CCCCCCCCCCCCCCC(O)=O</chem>	Tetradecanoic acid
374	<chem>[H][C@@]1(CC[C@@]2([H])[C@]3([H])CC=C4C[C@@H](S)CC[C@]4(C)[C@@]3([H])CC[C@]12C)[C@H](C)CCCC(C)C</chem>	Thiocholesterol
375	<chem>C[C@H]1[C@H]2[C@H](C[C@H]3[C@@H]4CC[C@H]5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@H]4CC[C@]23C)O[C@]11CC[C@@H](C)CO1</chem>	Tigogenin
376	<chem>OC1C(COC(=O)C=C\C2=CC=C(O)C=C2)OC(OC2=C(OC3=C(C(O)=CC(O)=C3)C2=O)C2=CC=C(O)C=C2)C(O)C1O</chem>	Tiliroside
377	<chem>C[C@@H]1C2C(CC3C4CC=C5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)OC11CC[C@@H](C)CN1</chem>	Tomatidenol
378	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@]1(CC[C@H](C)CN1)O2</chem>	Tomatidine
379	<chem>[H]OC([H])([H])[C@@]1([H])O[C@@]([H])(O[C@@]2([H])[C@]([H])(O[C@@]3([H])[C@]([H])(O[C@@]([H])(O[C@@]4([H])C([H])([H])C([H])([H])[C@@]5(C([H])([H])[H][C@@]([H])(C([H])([H])C([H])([H])[C@@]6([H])[C@]7([H])C([H])([H])[C@]8([H])O[C@]9(N([H])C([H])([H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])C([H])([H])C9([H])[H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]8([H])[C@@]7(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]56[H])C4([H])[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]3([H])O[H])C([H])([H])O[H])O[C@]([H])(C([H])([H])O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]2([H])O[C@]2([H])OC([H])([H])[C@@]([H])(O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]2([H])O[H])[C@]([H])(O[H])[C@@]([H])(O[H])[C@]1([H])O[H]</chem>	Tomatine
380	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])C[C@H](OC5OC(C)[C@@H](O)[C@H](O[C@@H]6OC(C)C(O)[C@H]</chem>	Torvoside J

	<chem>(O)[C@@H]6O[C@@H]5O[C@@]5([H])C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])C(C)[C@]1(O2)OC[C@@]([H])(C)C[C@]1([H])O</chem>	
<b>381</b>	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])C[C@H](OC5OC(C)[C@@H](O)[C@H](O[C@@H]6OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]6O)[C@@H]5O)[C@@]5([H])C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])C(C)[C@]1(O2)OC[C@@]([H])(C)C[C@]1([H])O</chem>	Torvoside K
<b>382</b>	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])C[C@H](OC5OC(C)[C@@H](O)[C@H](O[C@@H]6OC(C)C(O)[C@H](O)[C@@H]6O)[C@@H]5O)[C@@]5([H])C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])C(C)[C@]1(O2)OC[C@@]([H])(C)C[C@]1([H])O</chem>	Torvoside L
<b>383</b>	<chem>OC(=O)C=C\C1=CC=C(O)C=C1</chem>	Trans-cumaric acid
<b>384</b>	<chem>CC(CO)CC[C@@H]1O[C@@]2(O)CC3C4CC=C5C[C@@H](CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)[C@H]2[C@@H]1C)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1CC(C)C(O)[O](O)C1O</chem>	Tribol
<b>385</b>	<chem>C[Si](C)(C)OC(=O)CO</chem>	Trimethylsilyl glycolic acid
<b>386</b>	<chem>CN1C2CC[C@@H]1CC(O)C2</chem>	Tropine
<b>387</b>	<chem>CCCCCCCCCCC=O</chem>	Undecanal
<b>388</b>	<chem>CO[C@]1(CC[C@@H](C)COC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)OC2CC3C4CC=C5CC(CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C2[C@@H]1C)OC1OC(CO)C(OC2OC(CO)C(O)C(CC3OCC(O)C(O)C3O)C2OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C(O)C1O</chem>	Utroside A
<b>389</b>	<chem>C[C@H](CC[C@]1(O)OC2CC3C4CC=C5CC(CC[C@]5(C)C4CC[C@]3(C)C2[C@@H]1C)OC1OC(CO)C(OC2OC(CO)C(O)C(CC3OCC(O)C(O)C3O)C2OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C(O)C1O)COC1OC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	Utroside B
<b>390</b>	<chem>COC1=CC(=CC=C1O)C(O)=O</chem>	Vanillic acid
<b>391</b>	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2OC(CO)[C@@H](O[C@@H]3OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]3O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)C3O)[C@H](O)C2O[C@@H]2OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]2O)O[C@@]11CC[C@H](C)CN1</chem>	Xylosylsolamargine
<b>392</b>	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CC[C@]5(C)C4CC[C@]23C)O[C@@H]2OC(CO)[C@@H](O[C@@H]3OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]3O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)C3O)[C@H](O)C2O[C@@H]2OC(C)[C@H](O)C(O)[C@@H]2O)O[C@@]11CC[C@@H](C)CN1</chem>	Xylosyl-β-solamarine
<b>393</b>	<chem>C[C@H]1[C@H]2[C@H](C[C@H]3[C@@H]4CC=C5C[C@@H](O)CC[C@]5(C)[C@H]4CC[C@]23C)O[C@@]11CC[C@H](C)CO1</chem>	Yamogenin
<b>394</b>	<chem>OCC1OC(O[C@H]2[C@@H](O)[C@H](O)C(CO)OC2OC2=CC=CC=C2)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O</chem>	Zizibeoside I

395	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(OC2OC(C)C(O)C(O)C2O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	A-Chaconine
396	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)C1(CCC(C)CN1)O2)O[C@]1([H])O[C@H](CO)[C@@H](O[C@]2([H])C[C@@H](C)[C@@](C)(O)[C@@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O[C@]1([H])O[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	A-solamargine
397	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)C1(CCC(C)CN1)O2)OC1OC(CO)C(O)C(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	A-solamarine
398	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4(C)CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(O)C(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	A-SOLANINE
399	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)CCC[C@@H](C)CCC[C@]1(C)CCC2=C(C)C(O)=C(C)C(C)=C2O1</chem>	A-Tocopherol
400	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@]1(CC[C@H](C)CN1)O2)O[C@@H]1O[C@H](CO)C(O[C@@H]2O[C@H](CO)[C@@H](O)C(O[C@@H]3OC[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)[C@H]2OC2O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	A-tomatine
401	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	B1-chaconine
402	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4(C)CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(O)C(O)C1OC1OC(C)C(O)C(O)C1O</chem>	B1-solanine
403	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@]1(CC[C@H](C)CN1)O2)OC1OC(CO)C(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C(O)C1O</chem>	B1-tomatine
404	<chem>C[C@H]1C2C(CC3C4CC=C5CC(CCC5(C)C4CCC23C)OC2OC(CO)C(OC3OC(C)C(O)C(O)C3O)C(O)C2O)OC11CCC(C)CN1</chem>	B-2 Solamargine
405	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(OC2CC(O)C(O)C(C)O2)C(O)C1O</chem>	B2-chaconine

406	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4(C)CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1CC(CO)C(O)C(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)C1O</chem>	B2-solanine	
407	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@]1(CC[C@H](C)CN1)O2)OC1OC(CO)C(OC2CC(CO)C(O)C(OC3OCC(O)C(O)C3O)C2O)C(O)C1O</chem>	B2-tomatine	
408	<chem>[H][C@@]12C[C@]3(C)O[C@@]4(CCC(C)CN4)[C@@H](C)[C@]3([H])[C@@]1(C)[C@@H](C[C@]1([H])[C@@]3(C)CCC(=O)C=C3CC[C@@]21C)OC(C)=O</chem>	B-acetoxyl-(25S)-22βn-spirosol-4-en-3-one	
409	<chem>C\C(C=C\C=C(/C)\C=C\C1=C(C)CCCC1(C)C)=C/C=C/C=C(\C)/C=C/C=C(\C)/C=C/C1=C(C)CCCC1(C)C</chem>	B-Carotene	
410	<chem>[H][C@@]12C[C@]3(C)O[C@@]4(CCC(C)CN4)[C@@H](C)[C@]3([H])[C@@]1(C)[C@H](O)C[C@]1([H])[C@@]3(C)CCC(=O)C=C3CC[C@@]21C</chem>	B-hydroxyl-(25S)-22βn-spirosol-4-en-3-one	
411	<chem>[H]C12CC[C@H](C(C)CC[C@@H](CC)C(C)C)[C@@]1(C)CCC1([H])[C@@]2([H])CC=C2C[C@@H](O)CC[C@]12C</chem>	B-sitosterol	
412	<chem>[H][C@@]12CC[C@H]([C@H](C)CC[C@@H](CC)C(C)C)[C@@]1(C)CC[C@@]1([H])[C@@]2([H])CC=C2C[C@H](CC[C@]12C)OC1OC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	B-sitosterol 3-O-β-D-glucopyranoside	
413	<chem>[H]OC([H])([H])C1([H])OC([H])(O[C@]2([H])C([H])([H])C3=C([H])C([H])([H])[C@@]4([H])[C@]5([H])C([H])([H])[C@]6([H])O[C@]7(N([H])C([H])([H])[C@@]([H])C([H])([H])C([H])([H])C7([H])[H])[C@@]([H])(C([H])([H])[H])[C@]6([H])[C@@]5(C([H])([H])[H])C([H])([H])C([H])([H])[C@]4([H])[C@@]3(C([H])([H])[H])C([H])([H])C2([H])[H])C([H])(OC2([H])OC([H])(C([H])([H])[H])C([H])(O[H])C([H])(O[H])C2([H])O[H])C([H])(O[H])C1([H])OC1([H])OC([H])(C([H])([H])[H])C([H])(O[H])C([H])(O[H])C1([H])O[H])</chem>	B-solamarine	
414	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)CCC[C@@H](C)CCC[C@]1(C)CCC2=C(C)C(O)=CC(C)=C2O1</chem>	B-tocopherol	
415	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	γ-chaconine	
416	<chem>[H][C@@]12CCC3C4C[C@@H]5OC(=O)[C@@H](C)[C@@H]5[C@@]4(C)CCC3[C@@]1(C)CC[C@@H](C2)OC1OC(CO)[C@H](O[C@@H]2OC(CO)C(O)[C@@H](OC3CC[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H]3O)[C@@H]2O[C@@H]2OC(CO)C(O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H]1O</chem>	γ-Lactone-Type	
417	<chem>CC(CCC(O)=O)COC1OC(CO)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	γ-methyl-δ-hydroxy pentanoic acid glucoside	
418	<chem>[H][C@]12CC[C@H](C)CN1[C@@]1([H])C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC=C5C[C@H](CC[C@]5(C)[C@@]4(C)CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	γ-solanine	

	<chem>C)CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@@H]2C)OC1OC(CO)C(O)C(O)C1O</chem>	
<b>419</b>	<chem>CC(C)CCC[C@@H](C)CCC[C@@H](C)CCC[C@]1(C)CCC2=CC(O)=C(C)C(C)=C2O1</chem>	$\gamma$ -tocopherol
<b>420</b>	<chem>[H][C@]12C[C@@]3([H])[C@]4([H])CC[C@@]5([H])CC(CC[C@]5(C)[C@@]4([H])CC[C@]3(C)[C@@]1([H])[C@H](C)[C@]1(CC[C@H](C)CN1)O2)O[C@]1([H])O[C@H](CO)[C@H](O[C@]2([H])O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](O)[C@H]2O)[C@H](O)[C@H]1O</chem>	$\gamma$ -tomatine
<b>421</b>	<chem>CC(C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC1(C)CCC2=CC(O)=CC(C)=C2O1</chem>	$\delta$ -tocopherol