



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudos metabolômicos de espécies brasileiras de Orchidaceae

Camila Capel Godinho

Ribeirão Preto
2022

CAMILA CAPEL GODINHO

Estudos Metabolômicos de Espécies Brasileiras de Orchidaceae

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Gobbo Neto

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 29/04/2022. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2022

GODINHO,
C.C.

Estudos Metabolômicos de Espécies Brasileiras de Orchidaceae

DOUTORADO
FCFRPUSP
2022

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Godinho, Camila Capel

Estudos metabolômicos de espécies brasileiras de Orchidaceae. Ribeirão Preto, 2022.

147 p.; il.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientador: Gobbo Neto, Leonardo

1. Metabolômica. 2. Orchidaceae. 3. Espectrometria de Massas. 4. Rede Molecular. 5. Bioatividade. 6. Desreplicação. 7. Antioxidante

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: Camila Capel Godinho

Título do trabalho: Estudos metabolômicos de espécies brasileiras de Orchidaceae

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para
obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais
e Sintéticos.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

***Aos meus ancestrais pesquisadores, curandeiros e
benzedeiros, que sempre acreditaram no potencial da
natureza para a cura integral do ser humano.***

Agradecimentos

Estes seis anos de doutorado foram muito especiais, sendo dois deles durante a pandemia por COVID-19, devido ao grande crescimento profissional e pessoal. E neste processo, muitas pessoas foram de grande importância na minha vida. A elas, minha gratidão eterna e profunda.

Ao Prof. Dr. Leonardo Gobbo Neto, pela oportunidade de trabalhar sob sua supervisão e pelo crescimento que esse trabalho me proporcionou. Agradeço por compartilhar toda a experiência e conhecimento, e pelo incentivo a cada momento.

Agradeço aos companheiros do Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS). Aos professores, pelos momentos de troca de conhecimento e saberes em nossas reuniões, cafés e bares, pois são nesses momentos de descontração que a criatividade e a experiência fluem. E em especial ao Prof. Dr. Norberto Peporine Lopes, por todo apoio, por disponibilizar seus recursos, tempo, conhecimento e conselhos quando mais precisei. Aos técnicos, Tomaz, Jacqueline e Izabel Cristina, por todo carinho, conhecimento e disposição em me ajudar quando eu mais precisava. A todos os pós-graduandos e ICs do grupo, mesmo que separados pelos blocos o carinho, companheirismo e o respeito sempre estiveram presentes.

Aos meus amigos e companheiros de laboratório, pelos grandes momentos de alegria, festas, gargalhadas, e também pelo apoio nos momentos de desespero e tristeza, por toda ajuda e companheirismo, disposição e crescimento pessoal impagáveis: Gabriela, Eduarda, Paula, Alan, Anelize, Ricardo, Arthur, Daniele, Matheus, Ariane, Pâmela, Maíra, Guilherme, Taynara, Marília. Vocês moram no meu coração.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRPUSP), pela oportunidade e apoio durante todo o processo. Pelo apoio aos estudantes durante toda a pandemia, seja financeiro, estrutural ou psicológico. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, e por ele agradeço.

Aos meus companheiros de coração, Eduarda, Gabriela, Arthur, Paula e Alan, pelos quais tenho gratidão infinita pelo carinho, companheirismo em todas as horas imagináveis e apoio incondicional.

Agradeço à minha família do coração e do Chão de Estrelas, que me acompanharam nos momentos de glória e nos de dificuldade na minha caminhada. A força de vocês e o amor me fizeram mais forte para ver a profissional, pesquisadora e doutora que hoje eu sou.

Agradeço, por fim, aos meus pais, Fátima e José, meus irmãos Carolina, Lucas e Pedro, e à toda minha família, parentes e ancestrais, base do meu ser e força pela qual posso estar aqui neste momento. Pelo carinho, apoio, amor incondicional, pela criação e educação que me deram e apoio em todas as escolhas da minha vida. Não há palavras que possa expressar a minha gratidão.

RESUMO

GODINHO, C.C. **Estudos metabolômicos de espécies brasileiras de Orchidaceae.** 2022. 147f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

A metabolômica propõe um estudo integrativo, utilizando ferramentas clássicas e inovadoras para a mineração de dados e rápida anotação de compostos. A família Orchidaceae é uma das mais fascinantes devido à sua diversidade ecológica, mas também possui vasto uso medicinal no sudeste asiático, Índia, China, Japão, Europa, África e Américas. No entanto, há poucos estudos sobre as orquídeas brasileiras, sendo interessante trazer um novo olhar para essas em um contexto biológico, ecológico e farmacológico. Portanto, este trabalho teve como objetivo aplicar ferramentas metabolômicas inovadoras à 130 extratos de espécies de Orchidaceae com o intuito de investigar sua diversidade de metabólitos secundários e avaliar o potencial bioativo de seus extratos quanto a ação moduladora da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) por neutrófilos humanos, atividade antioxidante e citotoxicidade, correlacionando-os com os dados químicos obtidos e propondo possíveis classes e substâncias relacionadas às atividades. Os extratos de média-baixa e média-alta polares foram analisados por GC-MS e LC-MS/MS, respectivamente. A partir desses dados, foi realizado um estudo de otimização do processamento de dados e da construção da rede molecular, resultando em redes robustas, anotações de alta qualidade e mais de 1700 compostos anotados. Além disso, a rede molecular demonstrou uma tendência de distribuição de metabólitos em grupos taxonômicos, filogenéticos e filogenômicos, a qual foi também observada por HCA e PCA à nível de subfamília e entre as tribos Cymbidieae e Epidendreae, e nas análises de enriquecimento de classe, demonstrando as classes mais abundantes em cada grupo. Os estudos sobre o potencial ativo dos extratos analisados resultaram em 27 espécies com atividade antioxidante e 75 com ação modulatória na produção de ERRO, sendo que 14 espécies demonstraram ser duplamente ativas. As análises multivariadas indicaram as classes dos flavonóides-7-O-glicosilados, ácidos cumáricos e derivados, cumarinas glicosiladas, cromonas, ácidos hidroxicinâmicos, xantonas, sesquiterpenóides, triterpeno, acilglicosídeos graxos de mono e dissacarídeos e ácidos fenilpirúvicos e derivados como antioxidantes, e as classes dos 2'-Hidroxichalconas, flavanonas 8-preniladas, peptídeos cíclicos, flavonoides -7-O-glicosilados, lignanas glicosiladas, acilglicosídeos graxos de mono e dissacarídeos, quinolinas carboxamidas, diterpenos, sesquiterpenos, dentre outros, como moduladores da produção de ERO por neutrófilos humanos. Este é o primeiro estudo que avalia mais de 100 espécies brasileiras de Orchidaceae, contribuindo para o conhecimento dessa família tão diversa, demonstrando que as orquídeas brasileiras podem ser muito mais que ornamentais, e sim detentoras de possíveis novos fármacos.

Palavras-chave: Metabolômica, Orchidaceae, Rede Molecular, Antioxidante.

ABSTRACT

GODINHO, C.C. **Metabolomics studies of Brazilian species of Orchidaceae.** 2022. 147f. Thesis (Doctoral). School of Pharmaceutical Science of Ribeirão Preto – University de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Metabolomics proposes an integrative study, using classic and innovative tools for data mining and rapid annotation of compounds. The Orchidaceae family is one of the most fascinating due to its ecological diversity, but it also has vast medicinal uses in Southeast Asia, India, China, Japan, Europe, Africa and the Americas. However, there are few studies on Brazilian orchids, making it necessary to observe at these in a biological, ecological and pharmacological context. Therefore, this work aimed to apply innovative metabolomic tools to 130 extracts of Orchidaceae species in order to investigate their diversity of secondary metabolites and evaluate the bioactive potential of their extracts in terms of modulating the production of reactive oxygen species (ROS) by human neutrophils, antioxidant activity and cytotoxicity, correlating them with the chemical data obtained and proposing the substances related to the activities. Medium-low and medium-high polar extracts were analyzed by GC-MS and LC-MS/MS, respectively. From these data, an optimization study of the data processing and the construction of the molecular network was carried out, resulting in robust networks, high quality annotations and more than 1700 annotated compounds. Furthermore, the molecular network showed a tendency of metabolite distribution in taxonomic, phylogenetic and phylogenomic groups, which was also observed by HCA and PCA, at the subfamily level and between the Cymbidieae and Epidendreae tribes, and in the enrichment analyses, demonstrating the most abundant classes in each group. Studies on the active potential of the extracts resulted in 27 species with antioxidant activity and 75 with modulatory action in the production of ROS, and 14 species proved to be doubly active. Multivariate statistical analyzes indicated the classes of flavonoids-7-O-glycosylated, coumaric acids and derivatives, glycosylated coumarins, chromones, hydroxycinnamic acids, xanthones, sesquiterpenoids, triterpene, mono and disaccharide fatty acylglycosides and phenylpyruvic acids and derivatives as antioxidants, and the classes of 2'-Hydroxychalcones, 8-prenylated flavanones, cyclic peptides, 7-O-glycosylated flavonoids, glycosylated lignans, mono and disaccharide fatty acylglycosides, quinoline carboxamides, diterpenes, sesquiterpenes, among others, as modulators of ROS production by human neutrophils. This is the first study that evaluates more than 100 Brazilian species of Orchidaceae, contributing to the knowledge of this very diverse family, demonstrating that Brazilian orchids can be much more than ornamental, but holders of new drugs.

Keywords: Metabolomics, Orchidaceae, Molecular Network, Antioxidant.

INTRODUÇÃO GERAL

Análises Metabolômicas e suas Abordagens

O metaboloma é o conjunto de todos os metabólitos sintetizados por um organismo em um dado momento, consistindo de substâncias extremamente diversas e complexas (Sumner, 2003; Villas-Boas *et al.*, 2005), e uma vez que reflete o fenótipo do organismo em determinadas condições, fornece grande quantidade de informações no que diz respeito à compreensão dos sistemas biológicos. Devido à complexidade da matriz metabólica, torna-se necessária uma combinação de equipamentos sofisticados e estratégias elaboradas para analisar o maior número possível de metabólitos (Brunetti *et al.*, 2018). Uma análise que possibilita rapidez, eficácia e sensibilidade para o estudo do metaboloma é a análise metabolômica.

A metabolômica é a ciência que investiga a expressão fenotípica de maneira qualitativa e quantitativa do metabolismo primário e secundário de organismos, em um determinado momento sobre determinadas condições. Essa investigação ocorre através de análises comparativas de perfis metabólicos entre grupos determinados pelo estudo, sendo que esses foram sujeitos à diferentes condições (Pilon *et.al.*, 2020). Devido à grande complexidade dos metabólitos e suas características, essa abordagem global é impraticável e dificilmente aplicável (Villas-Boas *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2016).

Com isso, as análises metabolômicas são divididas em estudos alvo (do inglês, *targeted*), nos quais são estudados metabólitos específicos, e estudos não-alvo (do inglês, *untargeted*), os quais avaliam o conjunto metabólico sem especificações. Os estudos não-alvo são separados em duas abordagens: as impressões digitais metabólicas (do inglês, *Metabolic Fingerprint*) e a Metabolômica de Plantas (do inglês, *Plant Metabolomics*). Os estudos alvo são separados em Perfil Metabólico (do inglês, *Metabolic Profile*) e Análises Alvo (do inglês, *Target Analysis*) (Pilon *et.al.*, 2020).

A abordagem metabolômica através da impressão digital metabólica consiste na detecção detalhada do maior número de substâncias presentes no organismo sob determinada condição, produzindo um dado analítico que é característico daquela planta, como uma impressão digital (Hubert *et.al.*, 2017). Esta abordagem permite a comparação entre amostras através de ferramentas matemáticas e estatísticas para determinar padrões ou tendências dentro de um grupo de amostras e/ou correlacionar

esses com propriedades relacionadas, que possam agregar informações para o estudo, (Allwood & Goodacre., 2010; Bamba & Fukusaki, 2006; Chagas-Paula *et al.*, 2015; Moritz & Johansson, 2008; Nordström *et al.*, 2008).

A metabolômica de plantas é uma tentativa não enviesada de identificar e quantificar o maior número de compostos possível presentes no objeto de estudo (tecido, órgão, etc.). A obtenção do perfil metabólico visa à identificação e quantificação de um grupo de metabólitos de interesse responsáveis pelas diferenças observadas entre grupos estudados. Os metabólitos apontados como discriminantes da propriedade estudada podem servir de base para a discussão da hipótese defendida. A abordagem pela Análise Alvo visa a detecção ou descrição de grupos específicos que possuem propriedades químicas semelhantes ou rotas metabólicas em comum (Pilon *et.al*, 2020).

Através dessas abordagens, é possível determinar similaridades e/ou dissimilaridades entre amostras, correlacionar informações de interesse, propor os metabólitos que discriminam tais propriedades, e direcionar para os próximos passos, sejam eles isolamentos direcionados, estudos de rotas biossintéticas ou estudos de atividade biológica mais aprofundados. Essas ferramentas são utilizadas frequentemente na resolução de problemas em classificações taxonômicas e distribuições biogeográficas (Martucci *et al.*, 2018; Chagas-Paula *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2010; Padilla-González, 2017), permite também a identificação de diferenças nas composições químicas de amostras, como extratos de plantas e amostras biológicas, como urina, plasma e sangue, sendo possível a identificação de biomarcadores de doenças (Zhang *et al.*, 2014), e na identificação de substâncias com potencial farmacológico, podendo anotá-las sem a necessidade do isolamento completo por fitoquímica clássica, o que demanda tempo e recursos financeiros (Villas-Boas *et al.*, 2005; Wolfender *et al.*, 2010; Weckwerth & Morgenthal, 2005).

Estudo Integrativo: Técnicas e Estratégias Metabolômicas

Atualmente não existe nenhuma técnica analítica que seja capaz de detectar toda a complexidade da amostra em um único experimento. Analisar matrizes complexas, com compostos em diferentes concentrações, e detectar as mínimas diferenças entre as amostras necessitam de técnicas analíticas hifenadas ou acopladas que possuam grande sensibilidade, eficiência e rapidez, tais como

Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectrometria de Massas (MS), e cromatografia de alta e ultra alta eficiência, preferencialmente acoplada à detectores de UV e analisadores de massa que aumentam a performance da análise (Chagas-Paula *et al.*, 2015; Yuliana *et al.*, 2011a; Weckwerth e Morgenthal, 2005).

Uma técnica de escolha é a cromatografia líquida de alta ou ultra eficiência (HPLC ou UHPLC) acoplada a detector de ultravioleta com arranjo de diodos (UV-DAD) e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) – LC-UV-MS/MS, devido à abrangência de técnica e sua alta sensibilidade (Moritz e Johansson, 2008; Villas-Boas *et al.*, 2005, Van Der Kooy *et al.*, 2009; Wolfender *et al.*, 2010). Essa é uma das técnicas empregadas nas análises de extratos padronizados, de diferentes partes de uma planta, obtidos através de formas variadas, havendo a possibilidade de identificação de inúmeros constituintes químicos em concentrações ínfimas e sem a necessidade de seu isolamento. Além da rapidez, eficiência e sensibilidade, outra vantagem é poder utilizar os dados gerados na análise em estudos de correlação entre amostras através da mineração de dados (Katajamaa e Orešič, 2007; Nordström, 2008).

Os dados gerados nas análises são massivos, pois são conjuntos de vetores que possuem um grande número de informações, como os valores de tempo de retenção, *m/z*, intensidade e área do pico, além de espectros de UV e de massas para cada metabólito detectado. Além disso, devido à complexidade do metaboloma das plantas, os dados gerados por LC-MS e GC-MS podem apresentar coeluições que levam à sobreposição de perfis de fragmentação, além de possíveis fragmentações na fonte durante o processo em analisadores de massas (Bamba e Fukusaki, 2006; Tikunov *et al.*, 2005). Assim, é necessário o uso de softwares específicos e robustos que extraiam as informações úteis para as análises posteriores. Um processamento inadequado trará um viés aos dados químicos e biológicos inviabilizando a conclusão das análises.

O processamento dos dados, independente da abordagem, pode ser realizado utilizando os softwares *XC-MSTM* (METLIN, EUA), *MzMineTM* (BMC Bioinformatics, Reino Unido) dentre outros, com o intuito de filtrar os dados para diminuir o ruído, para realizar o alinhamento e detecção do picos, o qual envolve a deconvolução, retirada de isótopos, e a normalização dos dados. Dessa maneira, obtém-se dados de

qualidade, organizados em matrizes de dados e arquivos de dados espectrais, que são utilizados nas análises de correlação e bioinformáticas.

A infinidade de informações geradas pelas abordagens metabolômicas podem ser utilizadas para diversas aplicabilidades, sendo esta etapa crucial para obter-se as respostas necessárias para deliberar a hipótese estudada. Os dados processados podem ser analisados por ferramentas estatísticas, matemáticas, bioinformáticas e de correlação por visualização de dados.

As análises quimiométricas, utilizando as análises estatísticas multivariadas, facilitam a visualização, a análise dos dados e a obtenção de discriminantes, e existem diferentes métodos para a modelagem dos dados. Os métodos usualmente empregados são os não-supervisionados, como HCA (*Hierarchical Cluster Analysis* – Análise de Agrupamento Hierárquico) e PCA (*Principal Component Analysis* - Análise de Componentes Principais), e os supervisionados, como PLS (*Partial Least Squares* - Análise por Mínimos Quadrados Parciais), OPLS (*Orthogonal Partial Least Squares* - Análise por Mínimos Quadrados Parciais Ortogonais), e SIMCA (*Soft Independent Modeling by Class Analogy*). Os métodos não-supervisionados oferecem uma visão global das correlações entre amostras para observar o comportamento químicos entre elas, buscando tendências ou padrões de similaridade ou dissimilaridade. Os supervisionados estão direcionados a propriedades ou classes atribuídas às amostras, observando os padrões de similaridade e buscando os discriminantes relacionados à cada propriedade, como moléculas bioativas de propriedades biológicas. (Pilon *et.al.*, 2020; Yuliana, 2011a; Weckwerth e Morgenthal, 2005; Lang, 2008; Katajamaa e Oresic, 2007; Trygg, 2007; Shyur, 2008).

Existem vários softwares estatísticos que podem ser empregados para a realização desses procedimentos de mineração de dados (em inglês, *Data Mining*), tais como The Unscrambler X (CAMO Software, Noruega), SIMCA (Umetrics) ou R (*R Project for Statistical Computing*).

A identificação dos metabólitos indicados na mineração de dados, chamados de biomarcadores ou *hits*, é preferencialmente feita dentro da abordagem metabolômica através de estratégias de anotação molecular. Pilon *et.al.* (2020) cita 5 níveis considerados pela *Metabolites Standard Initiaves* (MSI). O Nível 0 ou identificação Não-ambígua ocorre quando há a elucidação completa a partir do isolamento, geralmente realizada para moléculas inéditas ou quando os dados são

insuficientes para a elucidação em si. O Nível 1 ocorre pela comparação de dados espectroscópios e espectrométricos com um padrão autêntico.

Os níveis 2 e 3 ocorrem sem a comparação com padrão, sendo que para muitos estudos metabólomícos a determinação nestes níveis já é suficiente para prosseguir. A anotação em nível 2 possibilita a determinação da estrutura comparando com bases de dados e descrições na literatura. Já à nível 3 é possível determinar a classe da substância discriminada ou a estrutura mais provável, mas nada à nível de isômeros. À nível 4 fornece somente informações quanto à presença e ausência. As anotações podem ser realizadas em bases de dados online, bibliotecas *in house* e através de biblioteca espectral de acesso livre, como o GNPS.

O *Global Natural Products Social Molecular Networking* (GNPS, Rede Mundial de Material Molecular de Produtos Naturais, disponível em <http://gnps.ucsd.edu>) é uma biblioteca espectral de acesso livre que permite a anotação de metabólitos em espectros em redes moleculares, a qual fornece ferramentas para tratamento e compartilhamento de dados de espectrometria de massas com base em dados de eliminações neutras obtidas por ativação colisional em equipamentos de ESI-MS/MS (Bouslimani *et.al.*, 2014; Demarque, *et.al.*, 2016; Wang *et.al.*, 2016). Através de suas ferramentas computacionais, é possível construir o *Molecular Network*.

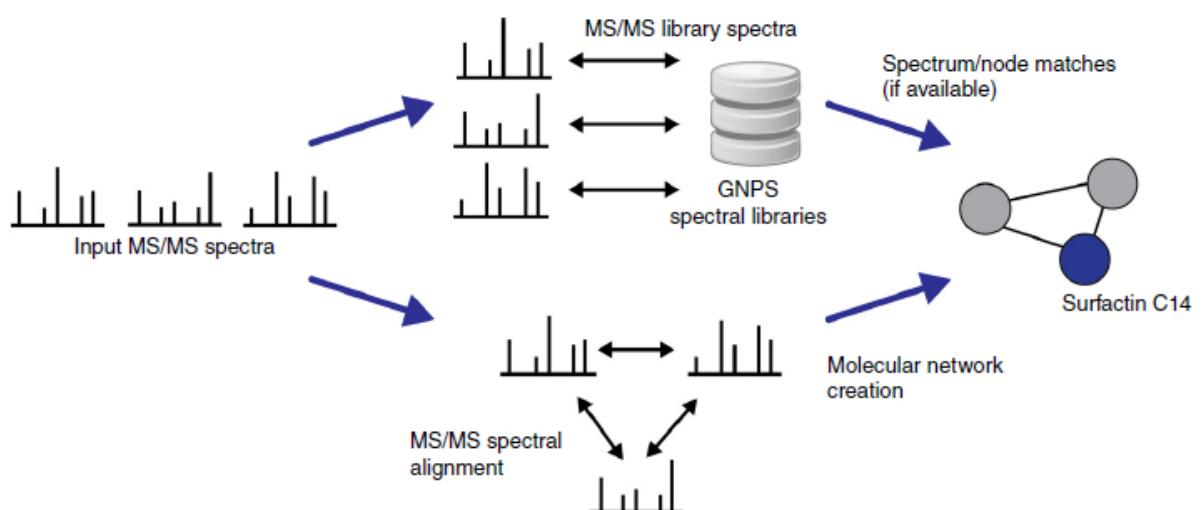


Figura 1. Esquema descrevendo com é criada e visualizada uma Rede Molecular. (Wang *et.al.*, 2016).

A elaboração de redes moleculares (do inglês, *Molecular Networking*) é uma abordagem computacional empregada no tratamento de dados de MS/MS utilizados na análise metabólomica para anotação de substâncias e estudos de correlação.

Nestas redes, os espectros de cada substância são representados como nodos (*clusters*) e uma série de nodos conectados (família molecular) indica moléculas que apresentam semelhanças espectrais. Assim, substâncias de uma mesma classe são agrupadas dentro de uma mesma rede (Yang *et.al.*, 2013; Duncan *et.al.*, 2015).

Esta abordagem permite que sejam realizadas comparações de alto rendimento e consiste em um método rápido para anotar novos metabólitos. Sendo assim, representa um importante avanço no campo de pesquisa de produtos naturais, sendo possível dar um passo significativo em direção à elucidação das estruturas desconhecidas ou, ao menos, guiar seu isolamento monitorado por espectrometria de massas, para posterior análise por meio de técnicas integradas (RMN, IR, UV) (Bouslimani *et.al.*, 2014; Krug & Muller, 2014; Yang *et.al.*, 2013).

A família Orchidaceae, sua Diversidade Metabólica e Potencial Ativo

A Orchidaceae é segunda maior família dentre as angiospermas, detentoras de flores e frutos, ficando atrás da Asteraceae e a maior dentre as monocotiledôneas em número de espécies. É considerada uma das mais fascinantes devido a sua diversidade ecológica e diversidade e especialização da estrutura floral, características tais que a faz uma família de grande interesse ornamental. (Chase *et al.*, 2015; Dressler *et al.*, 2005; Freudenstein *et al.*, 2004; Wong & Sun, 1999).

De acordo com Chase *et al.* (2015), são conhecidas atualmente em torno de 25.000 espécies e 736 gêneros de Orchidaceae, e desde a última classificação foram descritos por volta de 150 novos gêneros. As orquídeas estão contidas em cinco grandes subfamílias, de acordo principalmente com o número e a posição das anteras, sendo essas: Apostasioideae, Cypripedioideae, Epidendroideae, Orchidoideae e Vanilloideae. A subfamília Epidendroideae é de longe a mais vasta, contendo cerca de 580 gêneros e 15.000 espécies, possuindo número de gêneros e espécies superior ao que soma todas as outras subfamílias em conjunto (Bastos e Van Der Berg, 2012; Cameron *et al.* 1999; Chase *et al.*, 2015; Pridgeon *et al.* 2009 Stern e Judd, 2001; Silva, 1998; Endress, 2016).

Em território brasileiro, a família ocorre em todos os tipos de formações vegetais, estando entre os países que detém uma das maiores diversidades de orquídeas do continente americano e do mundo, junto com a Colômbia e Chile,

ocorrendo 2420 espécies distribuídas em 235 gêneros e 4 subfamílias (Barros *et al.*, 2010).

Devido à sua beleza exótica e diversidade de formas, tamanhos e cores muito atrativas, as orquídeas são cultivadas como ornamentais e possuem grande valor comercial devido a sua longa vida de prateleira. Devido ao interesse econômico, há um vasto conhecimento e investimento no cultivo e manutenção dessas plantas, além de estudos de técnicas que os otimizam, proporcionando vantagens na comercialização. Como exemplo há a multiplicação em larga escala de orquídeas utilizando técnicas de cultura de tecidos, especialmente de híbridos e espécies ameaçadas, que tem ajudado a família a ocupar uma posição entre as dez melhores flores de cultivo ornamental. (Baker *et al.*, 2014).

Além da ampla utilização ornamental, as orquídeas são utilizadas na Medicina Tradicional Chinesa, Medicina Ayurveda (indiana) e na medicina popular de diversos outros lugares do mundo, como no sudoeste asiático, Índia, China, Japão, Europa, África e Américas. Em sua revisão, Hossain (2011) descreve alguns empregos na medicina popular para diversos tipos de doenças e situações, como tuberculose, afecções do estômago, dores no peito, artrite, sífilis, icterícia, eczema, tumores, furúnculos, inflamações, dores musculares, hepatite, dispepsia, enjoos, fraturas ósseas, reumatismo, asma, malária, dores de ouvido, feridas e úlceras. Além disso, também são usadas como antiemético e no tratamento de ferimentos por escorpião e cobra.

Estudos sobre as atividades biológicas e o potencial medicinal dos metabólitos de orquídeas vêm cada vez mais sendo realizados. Os metabólitos das preparações e extratos foram principalmente estudados nas espécies exóticas, indicando principalmente a presença de flavonóides e alcalóides, além de antocianinas, terpenos, quinonas, fenantrenos, cumarinas, sesquiterpenóides, dentre outros (Cota *et.al.*, 2008; Gutiérrez *et.al.*, 2010; Ramos *et.al.*, 2013). No entanto, estudos sobre as espécies nativas do Brasil e América do Sul permanecem escassos (Gutiérrez, 2010; Ramos *et.al.*, 2012; Silva *et.al.*, 2016).

O *Cyrtopodium macrobulbon* tem sido muito utilizado na medicina tradicional mexicana para o tratamento de doenças urinárias dolorosas ("mal de Orin"). O estudo realizado por Morales-Sánchez *et al.* (2014) demonstrou que os compostos gigantol, batatasin III e eucalyptol presentes nos extratos possuem atividade antinociceptiva,

apoando o uso popular desta orquídea. O estudo utilizando orquídeas brasileiras de Porte *et.al.* (2014) promoveu um estudo bioguiado contra o fungo *Cladosporium herbarum* buscando substâncias ativas advindas da orquídea brasileira *Miltonia flavescens* Lindl.

Estudos *in vitro* de ação antimicrobiana e antifúngica realizados em espécies exóticas demonstraram grande potencial bioativo, tanto de extratos quanto de substâncias isoladas. Nos estudos de Lyudmyla *et.al.* (2017) e Singh *et.al.* (2017) foram realizados o fracionamento dos extratos brutos de *Coelogyne speciosa* e *Eria alba*, respectivamente, e ambos demonstraram grande atividade antimicrobiana. Já em Yoshikawa *et.al.* (2014), dois fenantrenos e um fenilpropanóide (ephemeranthoquinona C, marylaurencinols C e D) foram isolados das raízes de *Cymbidium sp.* e testados contra *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Trichophyton rubrum*, sendo o primeiro relato de derivados fenantrenos de uma fonte natural mostrando atividade antimicrobiana contra *T. rubrum*.

Em Jie Ren *et.al.* (2016), dois novos glicosídeos fenantrenos (nudolglicosídeos A e B) e trinta compostos conhecidos foram isolados de *Liparis regnierii* Finet. Seis derivados fenantreno conhecidos exibiram atividade antibacteriana significativa contra *S. agalactiae* e *B. subtilis*. Em Yanbei Tu et al. (2018), substâncias presentes no extrato etanólico (Etanol/Água 95:5) dos tubérculos de *Cremastra appendiculata* demonstraram atividade anticolinesterásica pela inibição de butirilcolinesterase (BChE), atividade antioxidante e inibição da agregação de peptídios β-amiloides, sugerindo que esses poderiam ser utilizados como agente multifuncionais para o desenvolvimento de medicamento contra a doença de Alzheimer.

A grande diversidade de classes e compostos, observadas nos estudos químicos de espécies exóticas de Orchidaceae, e o potencial bioativo observado em estudos etnofarmacológicos e de atividade biológica mostram a grande riqueza química e bioativa desta fascinante família. Esses proporcionam um pilar sólido científico para pesquisarmos o potencial das espécies de um dos territórios de maior e diversidades de orquídeas do planeta, estudos os quais começaram a crescer nos últimos 10 anos (Cota *et al.* 2008; Gutiérrez, 2010; Ramos *et al.*, 2012; Silva, 2003; Xochitl, 2011).

OBJETIVOS GERAIS

Os objetivos gerais deste estudo foram investigar a diversidade de metabólitos secundários presentes em espécies brasileiras de Orchidaceae e avaliar o potencial bioativo de seus extratos quanto a atividade moduladora da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) por neutrófilos humanos, atividade antioxidante, e citotoxicidade. Após isso, correlacionar os dados obtidos e propor as substâncias relacionadas às atividades através de ferramentas metabolômicas.

Esta tese está apresentada em 3 capítulos, com o intuito de discutir os resultados de maneira clara e estruturada. A seguir, os objetivos de cada capítulo.

Capítulo 1. Obtenção das impressões digitais metabólicas e construção de redes moleculares (*Molecular Networking*) para a análise dos perfis químicos das espécies de Orchidaceae estudadas.

Capítulo 2. Estudo Integrativo dos metabólitos secundários de Orchidaceae brasileiras usando análises metabolômicas e bioinformáticas para desreplicação e análises de correlação.

Capítulo 3. Orquídeas brasileiras como fontes de metabólitos moduladores da produção de espécies reagentes de oxigênio (ERO) por neutrófilos humanos e sua ação antioxidante.

CONCLUSÕES GERAIS e PERSPECTIVAS

Este é o primeiro estudo que avalia mais de 100 espécies brasileiras das 4 subfamílias de Orchidaceae, contribuindo com o conhecimento farmacológico dessas que foram por tanto tempo negligenciadas na ciência brasileira. E isso só foi possível devido à estudos químicos, *in vitro* e análises metabolômicas, que consomem menor quantidade de amostra, tempo e trabalho para trazer um alicerce para futuros estudos.

A análise metabolômica tornou possível o acesso ao conhecimento sobre os metabólitos secundários de mais de 100 espécies de Orchidaceae brasileiras, sendo que a grande maioria das classes observadas neste estudo são inéditas para espécies de orquídeas brasileiras, e algumas classes são inéditas para a família Orchidaceae.

Dentre as anotações obtidas, algumas classes possuem um histórico muito interessante sobre seu potencial ativo e utilização farmacológica. Algumas delas

foram propostas como detentoras das atividades antioxidantes e moduladoras da produção de ERO por neutrófilos humanos. Neste estudo foi demonstrado o grande potencial biológico que as orquídeas brasileiras possuem, antioxidante e modulador.

Através deste trabalho, o trazemos como guia para próximos estudos químicos e farmacológicos, através da seleções de espécies mais potentes e classes de metabólitos de interesse para a hipótese a ser estudada.

REFERÊNCIAS GERAIS

- Aksenov AA, Laponogov I, Zhang Z, Doran SL, Belluomo I, Veselkov D, Bittremieux W, Nothias LF, Nothias-Esposito M, Maloney KN, Misra BB. Auto-deconvolution and molecular networking of gas chromatography–mass spectrometry data. *Nature Biotechnology*. 2021 Feb;39(2):169-73.
- Beale, D.J., Pinu, F.R., Kouremenos, K.A. et al. Review of recent developments in GC–MS approaches to metabolomics-based research. *Metabolomics* 14, 152 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11306-018-1449-2>
- Beale, D.J., Pinu, F.R., Kouremenos, K.A. et al. Review of recent developments in GC–MS approaches to metabolomics-based research. **Metabolomics**, v. 14, p.152, 2018.
- Beale, D.J., Pinu, F.R., Kouremenos, K.A. et al. Review of recent developments in GC–MS approaches to metabolomics-based research. *Metabolomics* 14, 152 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11306-018-1449-2>
- Brunetti AE , Carnevale Neto F , Vera MC , Taboada C , Pavarini DP , Bauermeister A , Lopes NP . An integrative omics perspective for the analysis of chemical signals in ecological interactions. *Chem Soc Rev*. 2018 Mar 5;47(5):1574-1591. doi: 10.1039/c7cs00368d. PMID: 29114668.
- Carnevale Neto F, Pilon AC, Selegato DM, Freire RT, Gu H, Raftery D, Lopes NP and Castro-Gamboa I (2016) Dereplication of Natural Products Using GC-TOF Mass Spectrometry: Improved Metabolite Identification by Spectral Deconvolution Ratio Analysis. *Front. Mol. Biosci.* 3:59. doi: 10.3389/fmolb.2016.00059
- Chambers, M., Maclean, B., Burke, R. et al. A cross-platform toolkit for mass spectrometry and proteomics. *Nat Biotechnol* **30**, 918–920 (2012). <https://doi.org/10.1038/nbt.2377>
- Creydt, M; Arndt, M.; Hudzik, D.; Fischer, M. Plant Metabolomics: Evaluation of Different Extraction Parameters for Nontargeted UPLC-ESI-QTOF-Mass Spectrometry at the Example of White Asparagus officinalis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2018** *66* (48), 12876-12887. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b06037
- Da Silva, R. R.; Wang, M.; Nothias, L-F.; Van Der Hooft, J. J. J.; Caraballo Rodríguez, A. M.; Fox, E.; Balunas, M. J.; Klassen, J. L.; Lopes, N. P.; Dorrestein, P. C. *Plos Comput. Biol.* V. 14, E100608, 2018

Da Silva, R. R.; Wang, M.; Nothias, L-F.; Van Der Hooft, J. J. J.; Caraballo Rodríguez, A. M.; Fox, E.; Balunas, M. J.; Klassen, J. L.; Lopes, N. P.; Dorrestein, P. C. PLOS Comput. Biol. V. 14, e100608, 2018

De Vos, R. C. *et al.* Untargeted large-scale plant metabolomics using liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Natural Protocols*, v. 2, p. 778–791, 2007.

Ernst M, Silva DB, Silva RR, Vêncio RZ, Lopes NP. Mass spectrometry in plant metabolomics strategies: from analytical platforms to data acquisition and processing. *Nat Prod Rep.* 2014;31(6):784-806. doi:10.1039/c3np70086k

Ernst M, Silva DB, Silva RR, Vêncio RZ, Lopes NP. Mass spectrometry in plant metabolomics strategies: from analytical platforms to data acquisition and processing. *Nat Prod Rep.* 2014;31(6):784-806. doi:10.1039/c3np70086k

Fiehn O. Metabolomics by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Combined Targeted and Untargeted Profiling. *Curr Protoc Mol Biol.* 2016;114:30.4.1-30.4.32. Published 2016 Apr 1. doi:10.1002/0471142727.mb3004s114

Fiehn O. Metabolomics by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Combined Targeted and Untargeted Profiling. *Curr Protoc Mol Biol.* 2016;114:30.4.1-30.4.32. Published 2016 Apr 1. doi:10.1002/0471142727.mb3004s114

VarQuest: Gurevich, A. *et al.* Increased diversity of peptidic natural products revealed by modification-tolerant database search of mass spectra. *Nature Microbiology* 3, 319-327 (2018), <https://dx.doi.org/10.1038/s41564-017-0094-2>.

For the DEREPLICATOR: Mohimani, H. *et al.* Dereplication of microbial metabolites through database search of mass spectra, *Nature Communications* 9, 4035 (2018), <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06082-8>.

Frank, A. M. *et al.* Clustering millions of tandem mass spectra. *J. Proteome Res.* 7, 113–122 (2008).

Jia Liu, Yang Liu, Yu Wang, Ann Abozeid, Yuan-Gang Zu, Zhong-Hua Tang. The integration of GC-MS and LC-MS to assay the metabolomics profiling in *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius* reveals a tissueand species-specific connectivity of primary metabolites and ginsenosides accumulatin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. v. 135, p. 176–185, 2017.

Kanani H, Chrysanthopoulos PK, Klapa MI (2008) Standardizing GC-MS metabolomics. *J Chromatogr B* 871(2):191–201. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.04.049>

Kanani H, Chrysanthopoulos PK, Klapa MI (2008) Standardizing GC-MS metabolomics. *J Chromatogr B* 871(2):191–201. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.04.049>

Kanani, H., Chrysanthopoulos, P.K., Klapa, M.I. Standardizing GC-MS metabolomics. *Journal of Chromatography B*, v. 871(2), p.191–201, 2008.

Katajamaa M. *et al*, MZmine: toolbox for processing and visualization of mass spectrometry based molecular profile data. *Bioinformatics* 22, 634-636 (2006), <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-395>.

Kind T, Wohlgemuth G, Lee DY, et al. FiehnLib: mass spectral and retention index libraries for metabolomics based on quadrupole and time-of-flight gas chromatography/mass spectrometry. **Analytical Chemistry**. V.81(24), p.10038-10048, 2009.

Kind T, Wohlgemuth G, Lee DY, et al. FiehnLib: mass spectral and retention index libraries for metabolomics based on quadrupole and time-of-flight gas chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem*. 2009;81(24):10038-10048. doi:10.1021/ac9019522

Kind T, Wohlgemuth G, Lee DY, et al. FiehnLib: mass spectral and retention index libraries for metabolomics based on quadrupole and time-of-flight gas chromatography/mass spectrometry. *Anal Chem*. 2009;81(24):10038-10048. doi:10.1021/ac9019522

Marília Elias Gallon, Olakunle Adeboye Jaiyesimi, Leonardo Gobbo-Neto.LC-UV-HRMS dereplication of secondary metabolites from Brazilian Vernonieae (Asteraceae) species supported through in-house database, Biochemical Systematics and Ecology, Volume 78, 2018, Pages 5-16, ISSN 0305-1978, <https://doi.org/10.1016/j.bse.2018.03.002>.

Martucci, M.E.P., Loeuille, B., Pirani, J.R., Gobbo-Neto, L. Comprehensive untargeted metabolomics of Lychnophorinae subtribe (Asteraceae: Vernonieae) in a phylogenetic context. PLOS ONE, v. 13, nº1, 2018.

Mushtaq, M.Y., Choi, Y.H., Verpoorte, R. and Wilson, E.G. (2014), Extraction for Metabolomics: Access to The Metabolome. *Phytochem. Anal.*, 25: 291-306. <https://doi.org/10.1002/pca.2505>

Myers, O.D. et al, One Step Forward for Reducing False Positive and False Negative Compound Identifications from Mass Spectrometry Metabolomics Data: New Algorithms for Constructing Extracted Ion Chromatograms and Detecting Chromatographic Peaks [<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.analchem.7b00947>]. *Anal. Chem.* 89, 17, 866-8703 (2017)

Nothias LF et al. Feature-based Molecular Networking in the GNPS Analysis Environment. *bioRxiv* 812404 (2019). <https://doi.org/10.1101/812404>.

Nothias, LF., Petras, D., Schmid, R. et al. Feature-based molecular networking in the GNPS analysis environment. *Nat Methods* 17, 905–908 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0933-6>

Papadimitropoulos ME.P., Vasilopoulou C.G., Maga-Nteve C., Klapa M.I. (2018) Untargeted GC-MS Metabolomics. In: Theodoridis G., Gika H., Wilson I. (eds) Metabolic Profiling. Methods in Molecular Biology, vol 1738. Humana Press, New York, NY.

Papadimitropoulos ME.P., Vasilopoulou C.G., Maga-Nteve C., Klapa M.I. (2018) Untargeted GC-MS Metabolomics. In: Theodoridis G., Gika H., Wilson I. (eds) **Metabolic Profiling. Methods in Molecular Biology**, vol 1738. Humana Press, New York, NY

Papadimitropoulos ME.P., Vasilopoulou C.G., Maga-Nteve C., Klapa M.I. (2018) Untargeted GC-MS Metabolomics. In: Theodoridis G., Gika H., Wilson I. (eds)

Metabolic Profiling. Methods in Molecular Biology, vol 1738. Humana Press, New York, NY

Pilon, Alan C., Selegato, Denise M., Fernandes, Richard P., Bueno, Paula C. P., Pinho, Danielle R., Carnevale Neto, Fausto, Freire, Rafael T., Castro-Gamboa, Ian, Bolzani, Vanderlan S., & Lopes, Norberto P.. (2020). METABOLÔMICA DE PLANTAS: MÉTODOS E DESAFIOS. *Química Nova*, 43(3), 329-354. Epub June 01, 2020.<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170499>

Pluskal T et al. MZmine 2: modular framework for processing, visualizing, and analyzing mass spectrometry-based molecular profile data. *BMC Bioinformatics* 11, 395 (2010), <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btk039>.

Pluskal T, Castillo S, Villar-Briones A, Oresic M. MZmine 2: modular framework for processing, visualizing, and analyzing mass spectrometry-based molecular profile data. *BMC Bioinformatics*. 2010 Jul 23;11:395. doi: 10.1186/1471-2105-11-395. PMID: 20650010; PMCID: PMC2918584.

Salem, M. A., Perez de Souza, L., Serag, A., Fernie, A. R., Farag, M. A., Ezzat, S. M., & Alseekh, S. (2020). Metabolomics in the Context of Plant Natural Products Research: From Sample Preparation to Metabolite Analysis. *Metabolites*, 10(1), 37. <https://doi.org/10.3390/metabo10010037>

Schripsema J. Application of NMR in plant metabolomics: techniques, problems and prospects. *Phytochem Anal*. 2010 Jan-Feb;21(1):14-21. doi: 10.1002/pca.1185. PMID: 19904731.

Sedio, B.E., Boya, C.A., Echeverri, J.C.R. A protocol for high-throughput, untargeted forest community metabolomics using mass spectrometry molecular networks. **Applications in Plant Sciences**. v.6(3), ed.1033, 2018.

SUMNER, L. W.; MENDES, P.; DIXON, R. A. Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era. **Phytochemistry**, v. 62, p. 817–836, 2003.

Valli, M.; Russo, H. M.; Pilon, A. C.; Pinto, M. E. F.; Dias, N. B.; Freire, R. T.; Castro-Gamboa, I.; Bolzani V. S.; *Phys. Sci. Rev.* (2019), doi:10.1515/psr-2018-0167

Valli, M.; Russo, H. M.; Pilon, A. C.; Pinto, M. E. F.; Dias, N. B.; Freire, R. T.; Castro-Gamboa, I.; Bolzani V. S.; *Phys. Sci. Rev.* (2019), doi:10.1515/psr-2018-0167

Villas-Boas, S., Mas, S., Åkesson, J.S., Nielsen, J. Mass spectrometry in metabolome analysis. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 24, p. 613-646, 2005.

Wang M et al. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nature Biotechnology* 34.8 (2016): 828-837. <https://doi.org/10.1038/nbt.3597>.

Wang, M., Carver, J., Phelan, V. et al. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nat Biotechnol* 34, 828–837 (2016). <https://doi.org/10.1038/nbt.3597>

Wang, M.X., Carver, J.J., Phelan, V.V., Sanchez, L.M., Garg, N., Peng, Y. et.al.. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. **Nature Biotechnology**, v.34, p. 828-837, 2016.

Wang, Xiaochuan Sun, Liwang Liu. Metabolomic analysis with GC-MS to reveal potential metabolites and biological pathways involved in Pb & Cd stress response of radish roots. **Scientific Reports**. v.5, p. 18296, 2015.

Watrous J.; Roach. P.; Alexandrov, T.; Heath B. S.; Yang, J. Y.; Kersten, R. D.; Van Der Voort, M.; Pogliano, K.; Gross, H.; Raaijmakers, J. M.; Moore, B.S.; Laskin, J.; Bandeira, N.; Dorrestein, P.C. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. v. 109, p. E1743-52, 2012.

Watrous J.; Roach. P.; Alexandrov, T.; Heath B. S.; Yang, J. Y.; Kersten, R. D.; Van Der Voort, M.; Pogliano, K.; Gross, H.; Raaijmakers, J. M.; Moore, B.S.; Laskin, J.; Bandeira, N.; Dorrestein, P.C. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. v. 109, p. E1743-52, 2012.

AL., Alan C. Pilon et. METABOLÔMICA DE PLANTAS: MÉTODOS E DESAFIOS. **Quim.Nova**, [S. I.], v. 43, n. 3, p. 329–354, 2020.

AUBERON, Florence; OLATUNJI, Opeyemi Joshua; RAMINOSON, Diamondra; MULLER, Christian D.; SOENGAS, Beatriz; BONTÉ, Frédéric; LOBSTEIN, Annelise. Isolation of novel stilbenoids from the roots of Cyrtopodium paniculatum (Orchidaceae). **Fitoterapia**, [S. I.], v. 116, p. 99–105, 2017. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.11.015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2016.11.015>.

BOLYEN, Evan et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. **Nature Biotechnology**, [S. I.], v. 37, n. 8, p. 852–857, 2019. DOI: 10.1038/s41587-019-0209-9.

CHAGAS-PAULA, Daniela A.; ZHANG, Tong; DA COSTA, Fernando B.; EDRADA-EBEL, Ru Angelie. A metabolomic approach to target compounds from the asteraceae family for dual COX and LOX inhibition. **Metabolites**, [S. I.], v. 5, n. 3, p. 404–430, 2015. DOI: 10.3390/metabo5030404.

CHAN, Weng Keong; TAN, Loh Teng Hern; CHAN, Kok Gan; LEE, Learn Han; GOH, Bey Hing. **Nerolidol: A sesquiterpene alcohol with multi-faceted pharmacological and biological activities**. [s.l.: s.n.]. v. 21 DOI: 10.3390/molecules21050529.

CHANDRA DE, Lakshman; PATHAK, Promila; RAO, A. N.; RAJEEVAN, P. K. 12 Medicinal and Aromatic Orchids. **Commercial Orchids**, [S. I.], 2014. DOI: 10.2478/9783110426403.12.

DA SILVA, Ricardo R. et al. Propagating annotations of molecular networks using in silico fragmentation. **PLoS Computational Biology**, [S. I.], v. 14, n. 4, p. 1–26, 2018. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006089.

DAHMÉN, Jan; LEANDER, Kurt. A new triterpene glucoside from Cymbidium giganteum. **Phytochemistry**, [S. I.], v. 17, n. 11, p. 1975–1978, 1978. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)88745-2.

DEMARQUE, Daniel P.; CROTTI, Antonio E. M.; VESSECCHI, Ricardo; LOPES, João L. C.; LOPES, Norberto P. Fragmentation reactions using electrospray ionization mass spectrometry: An important tool for the structural elucidation and characterization of synthetic and natural products. **Natural Product Reports**, [S. I.], v. 33, n. 3, p. 432–455, 2016. DOI: 10.1039/c5np00073d.

DUECKER, Fenja L.; REUSS, Franziska; HERETSCH, Philipp. Rearranged ergostane-type natural products: Chemistry, biology, and medicinal aspects. **Organic and Biomolecular Chemistry**, [S. I.], v. 17, n. 7, p. 1624–1633, 2019. DOI:

10.1039/c8ob02325e.

ERNST, Madeleine et al. Molnetenhancer: Enhanced molecular networks by integrating metabolome mining and annotation tools. **Metabolites**, [S. I.], v. 9, n. 7, 2019. DOI: 10.3390/metabo9070144.

FEUNANG, Yannick Djoumbou et al. ClassyFire: automated chemical classification with a comprehensive, computable taxonomy. **Journal of Cheminformatics**, [S. I.], v. 8, n. 1, p. 1–20, 2016. DOI: 10.1186/s13321-016-0174-y.

GONZÁLEZ-COLOMA, Azucena; LÓPEZ-BALBOA, Carmen; SANTANA, Omar; REINA, Matías; FRAGA, Braulio M. Triterpene-based plant defenses. **Phytochemistry Reviews**, [S. I.], v. 10, n. 2, p. 245–260, 2011. DOI: 10.1007/s11101-010-9187-8.

HABER, Ariela I.; SIMS, James W.; MESCHER, Mark C.; DE MORAES, Consuelo M.; CARR, David E. A key floral scent component (β -trans-bergamotene) drives pollinator preferences independently of pollen rewards in seep monkeyflower. **Functional Ecology**, [S. I.], v. 33, n. 2, p. 218–228, 2019. DOI: 10.1111/1365-2435.13246.

HUANG, Hsin; KUO, Yi Wei; CHUANG, Yu Chen; YANG, Ya Ping; HUANG, Li Min; JENG, Mei Fen; CHEN, Wen Huei; CHEN, Hong Hwa. Terpene Synthase-b and Terpene Synthase-e/f Genes Produce Monoterpenes for Phalaenopsis bellina Floral Scent. **Frontiers in Plant Science**, [S. I.], v. 12, n. July, 2021. DOI: 10.3389/fpls.2021.700958.

HUGHES, Nicole M.; CONNORS, Michaela K.; GRACE, Mary H.; LILA, Mary Ann; WILLANS, Brooke N.; WOMMACK, Andrew J. The same anthocyanins served four different ways: Insights into anthocyanin structure-function relationships from the wintergreen orchid, *Tipularia discolor*. **Plant Science**, [S. I.], v. 303, n. November 2020, p. 110793, 2021. DOI: 10.1016/j.plantsci.2020.110793. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2020.110793>.

ISHMURATOV, G. Yu; VYDRINA, V. A.; GALKINA, Yu A.; YAKOVLEVA, M. P.; ISHMURATOVA, N. M.; TOLSTIKOV, A. G. Natural Seven-Membered Terpene Lactones: Synthesis and Biological Activity. **Chemistry of Natural Compounds**, [S. I.], v. 51, n. 6, p. 1011–1034, 2015. DOI: 10.1007/s10600-015-1483-5.

JIA, Min; CHEN, Ling; XIN, Hai Liang; ZHENG, Cheng Jian; RAHMAN, Khalid; HAN, Ting; QIN, Lu Ping. A friendly relationship between endophytic fungi and medicinal plants: A systematic review. **Frontiers in Microbiology**, [S. I.], v. 7, n. JUN, p. 1–14, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00906.

KRÓL, Sylwia Katarzyna; KIEŁBUS, Michał; RIVERO-MÜLLER, Adolfo; STEPULAK, Andrzej. Comprehensive review on betulin as a potent anticancer agent. **BioMed Research International**, [S. I.], v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/584189.

LAM, Yau; NG, Tzi Bun; YAO, Ren Ming; SHI, Jun; XU, Kai; SZE, Stephen Cho Wing; ZHANG, Kalin Yanbo. Evaluation of chemical constituents and important mechanism of pharmacological biology in *Dendrobium* plants. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [S. I.], v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/841752.

LIU, Li; CHENG, Xuexiang; ZHAO, Weiwei; WANG, Yunhao; DONG, Xiang; CHEN, Lili; ZHANG, Dangquan; PENG, Wanxi. Systematic characterization of volatile organic components and pyrolyzates from *Camellia oleifera* seed cake for developing high

value-added products. **Arabian Journal of Chemistry**, [S. I.], v. 11, n. 6, p. 802–814, 2018. DOI: 10.1016/j.arabjc.2017.12.031. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.12.031>.

LIU, Weixin; FENG, Yi; YU, Suhang; FAN, Zhengqi; LI, Xinlei; LI, Jiyuan; YIN, Hengfu. The flavonoid biosynthesis network in plants. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. I.], v. 22, n. 23, p. 1–18, 2021. DOI: 10.3390/ijms222312824.

LIU, Xiao Jing; CHUANG, Yao Nung; CHIOU, Chung Yi; CHIN, Dan Chu; SHEN, Fu Quan; YEH, Kai Wun. Methylation effect on chalcone synthase gene expression determines anthocyanin pigmentation in floral tissues of two Oncidium orchid cultivars. **Planta**, [S. I.], v. 236, n. 2, p. 401–409, 2012. DOI: 10.1007/s00425-012-1616-z.

MAJUMDER, P. L.; BANDYOPADHYAY, Saswati. Stilbenoids and sesquiterpene derivatives of the orchids Gastrochilum calcoelaria and Dendrobium amoenum: Application of 2D NMR spectroscopy in structural elucidation of complex natural products. **Journal of the Indian Chemical Society**, [S. I.], v. 87, n. 2, p. 221–234, 2010. DOI: 10.1002/chin.201051205.

MÜLLER, Marianne; BUCHBAUER, Gerhard. Essential oil components as pheromones. A review. **Flavour and Fragrance Journal**, [S. I.], v. 26, n. 6, p. 357–377, 2011. DOI: 10.1002/ffj.2055.

MUSHAROF HOSSAIN, Mohammad. Therapeutic orchids: Traditional uses and recent advances - An overview. **Fitoterapia**, [S. I.], v. 82, n. 2, p. 102–140, 2011. DOI: 10.1016/j.fitote.2010.09.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2010.09.007>.

NETO, Fausto Carnevale; PILON, Alan C.; SELEGATO, Denise M.; FREIRE, Rafael T.; GU, Haiwei; RAFTERY, Daniel; LOPES, Norberto P.; CASTRO-GAMBOA, Ian. Dereplication of natural products using GC-TOF mass spectrometry: Improved metabolite identification by spectral deconvolution ratio analysis. **Frontiers in Molecular Biosciences**, [S. I.], v. 3, n. SEP, p. 1–13, 2016. DOI: 10.3389/fmbo.2016.00059.

NOTHIAS, Louis Felix et al. Feature-based molecular networking in the GNPS analysis environment. **bioRxiv**, [S. I.], n. October, 2019. DOI: 10.1101/812404.

NUNES, Carlos E. P.; GERLACH, Günter; BANDEIRA, Karen D. O.; GOBBO-NETO, Leonardo; PANSARIN, Emerson R.; SAZIMA, Marlies. Two orchids, one scent? Floral volatiles of Catasetum cernuum and Gongora bufonia suggest convergent evolution to a unique pollination niche. **Flora: Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants**, [S. I.], v. 232, p. 207–216, 2017. DOI: 10.1016/j.flora.2016.11.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.flora.2016.11.016>.

POLIMATI, Haritha; PRAGADA, Rajeswara Rao; THUAN, Nguyen Huy; TATIPAMULA, Vinay Bharadwaj. Hepatoprotective potential of bioflavonoids. **Studies in Natural Products Chemistry**, [S. I.], v. 72, p. 259–285, 2022. DOI: 10.1016/B978-0-12-823944-5.00014-4.

RAMYA, Mummadireddy; AN, Hye Ryun; BAEK, Yun Su; REDDY, Kondreddy Eswar; PARK, Pue Hee. Orchid floral volatiles: Biosynthesis genes and transcriptional regulations. **Scientia Horticulturae**, [S. I.], v. 235, n. March, p. 62–69, 2018. DOI: 10.1016/j.scienta.2017.12.049. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.scienta.2017.12.049>.

RIVIÈRE, Céline; PAWLUS, Alison D.; MÉRILLON, Jean Michel. Natural stilbenoids: Distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae. **Natural Product Reports**, [S. I.], v. 29, n. 11, p. 1317–1333, 2012. DOI: 10.1039/c2np20049j.

ROY, Ram V.; SUMAN, Suman; DAS, Trinath P.; LUEVANO, Joe E.; DAMODARAN, Chendil. Withaferin a, a steroidol lactone from withania somnifera, induces mitotic catastrophe and growth arrest in prostate cancer cells. **Journal of Natural Products**, [S. I.], v. 76, n. 10, p. 1909–1915, 2013. DOI: 10.1021/np400441f.

SEMWAL, Ruchi Badoni; SEMWAL, Deepak Kumar; COMBRINCK, Sandra; VILJOEN, Alvaro. Emodin - A natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities. **Phytochemistry**, [S. I.], v. 190, n. July, p. 112854, 2021. DOI: 10.1016/j.phytochem.2021.112854. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112854>.

SHANNON, Paul; MARKIEL, Andrew; OWEN OZIER, NITIN S. BALIGA, JONATHAN T. WANG, Daniel Ramage; AMIN, Nada; BENNO SCHWIKOWSKI, And Trey Ideker. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome Research**, [S. I.], v. 13, n. 11, p. 504, 2003. DOI: 10.1101/gr.1239303.metabolite. Disponível em: <http://ci.nii.ac.jp/naid/110001910481/>.

SHEN, Tao; WANG, Xiao Ning; LOU, Hong Xiang. Natural stilbenes: An overview. **Natural Product Reports**, [S. I.], v. 26, n. 7, p. 916–935, 2009. DOI: 10.1039/b905960a.

SHIAO, Young Ji; CHEN, Wan Ping; LIN, Yun Lian. New polyphenols and triterpene from the pseudobulbs of pleione formosana. **Journal of the Chinese Chemical Society**, [S. I.], v. 56, n. 4, p. 828–833, 2009. DOI: 10.1002/jccs.200900122.

ŚLIWIŃSKI, Tomasz; KOWALCZYK, Tomasz; SITAREK, Przemysław; KOLANOWSKA, Marta. Orchidaceae-Derived Anticancer Agents: A Review. **Cancers**, [S. I.], v. 14, n. 3, p. 1–31, 2022. DOI: 10.3390/cancers14030754.

SUT, Stefania; MAGGI, Filippo; DALL'ACQUA, Stefano. Bioactive Secondary Metabolites from Orchids (Orchidaceae). **Chemistry and Biodiversity**, [S. I.], v. 14, n. 11, 2017. DOI: 10.1002/cbdv.201700172.

TEKA, Tekleab; LELE, Zhang; XIAOYAN, Ge; LI, Yanjie; LIFENG, Han; XIAOHUI, Yan. Stilbenes: Source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical Application-A comprehensive review. **Phytochemistry**, [S. I.], v. 197, n. August 2021, p. 113128, 2022. DOI: 10.1016/j.phytochem.2022.113128. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113128>.

TOLLER-KAWAHISA, Juliana Escher; CANICOBA, Nathália Cristina; VENANCIO, Vinicius Paula; KAWAHISA, Rogério; ANTUNES, Lusânia Maria Greggi; CUNHA, Thiago Mattar; MARZOCCHI-MACHADO, Cleni Mara. Systemic lupus erythematosus onset in lupus-prone B6.MRL/lpr mice is influenced by weight gain and is preceded by an increase in neutrophil oxidative burst activity. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. I.], v. 86, p. 362–373, 2015. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.005>.

VAN DER HOOFT, Justin Johan Jozias; WANDY, Joe; BARRETT, Michael P.;

BURGESS, Karl E. V.; ROGERS, Simon. Topic modeling for untargeted substructure exploration in metabolomics. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. I.], v. 113, n. 48, p. 13738–13743, 2016. DOI: 10.1073/pnas.1608041113.

WANG, Mingxun et al. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. **Nature Biotechnology**, [S. I.], v. 34, n. 8, p. 828–837, 2016. DOI: 10.1038/nbt.3597.

WANG, Yue Hu. Traditional uses, chemical constituents, pharmacological activities, and toxicological effects of Dendrobium leaves: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. I.], v. 270, n. January, p. 113851, 2021. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113851. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113851>.

XIAO, Kai; ZHANG, Hong Jun; XUAN, Li Jiang; ZHANG, Juan; XU, Ya Ming; BAI, Dong Lu. Stilbenoids: Chemistry and bioactivities. **Studies in Natural Products Chemistry**, [S. I.], v. 34, n. C, p. 453–646, 2008. DOI: 10.1016/S1572-5995(08)80032-4. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1572-5995\(08\)80032-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1572-5995(08)80032-4).

YE, Qinghua; QIN, Guowei; ZHAO, Weimin. Immunomodulatory sesquiterpene glycosides from Dendrobium nobile. **Phytochemistry**, [S. I.], v. 61, n. 8, p. 885–890, 2002. DOI: 10.1016/S0031-9422(02)00484-3.

YULIANA, Nancy Dewi; KHATIB, Alfi; CHOI, Young Hae; VERPOORTE, Robert. Metabolomics for bioactivity assessment of natural products. **Phytotherapy Research**, [S. I.], v. 25, n. 2, p. 157–169, 2011. DOI: 10.1002/ptr.3258.

ZHANG, Cong et al. Sesquiterpene amino ether and cytotoxic phenols from Dendrobium wardianum Warner. **Fitoterapia**, [S. I.], v. 122, n. August, p. 76–79, 2017. DOI: 10.1016/j.fitote.2017.08.015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2017.08.015>.

ZHAO, Weimin; YE, Qinghua; DAI, Jingqiu; ZHU, Jieping. Sesquiterpenes from Dendrobium moniliforme. [S. I.], 2003.

ZHUANG, Chunlin; ZHANG, Wen; SHENG, Chunquan; ZHANG, Wannian; XING, Chengguo; MIAO, Zhenyuan. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, [S. I.], v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00020.

Anexos

Tabela 1. Espécies brasileiras e exóticas de Orchidaceae utilizadas no estudo da metabolômica de espécies brasileiras de Orchidaceae.

Código	Espécies	País	Voucher	Subfamílai	Tribo	Subtribo
Aap19	<i>Acianthera aphthosa</i> (Lindl.) Pridgeon & M.W. Chase	Brasil	LBMBP 258	Epidendroideae	Epidendreae	Pleurothallidinae
Aeb22	<i>Angraecum eburneum</i> Bory	Madagascar	LBMBP 627	Epidendroideae	Vandeae	Angraecinae
Agj97	<i>Arpophyllum giganteum</i> Hartw. ex Lindl.	México	LBMBP 246	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Ale20	<i>Acianthera leptotifolia</i> (Barb. Rodr.) Pridgeon & M.W. Chase	Brasil	LBMBP 244	Epidendroideae	Epidendreae	Pleurothallidinae
Ava23	<i>Aspasia variegata</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 654	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Bch30	<i>Brassia chloroleuca</i> Barb. Rodr	Brasil	LBMBP 655	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Bgr26	<i>Brasiliorchis gracilis</i> (Lodd.) R.B. Singer, S. Koehler & Carnevali	Brasil	LBMBP 674	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Blo34	<i>Bulbophyllum lobbii</i> Lindl.	Indonesia	LBMBP 42	Epidendroideae	-	Dendrobiinae
Bma28	<i>Brasiliorchis marginata</i> (Lindl.) R.B. Singer, S. Koehler & Carnevali	Brasil	LBMBP 310	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Bpi27	<i>Brasiliorchis picta</i> (Hook.) R.B. Singer, S. Koehler & Carnevali	Brasil	LBMBP 309	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Bsa24	<i>Baptistonia sarcodes</i> (Lindl.) Chiron & V.P. Castro	Brasil	LBMBP 1074	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Bte25	<i>Bifrenaria tetragona</i> (Lindl.) Schltr.	Brasil	LBMBP 1247	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Btr44	<i>Bulbophyllum tripetalum</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 1181	Epidendroideae	-	Dendrobiinae
Btu29	<i>Brassavola tuberculata</i> Hook.	Brasil	LBMBP 1235	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Casp121	<i>Camaridium ochroleucum</i> Lindl.	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Cbi43	<i>Caularthon bicornutum</i> (Hook.) Raf.	Brasil	LBMBP 525	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Ccr48	<i>Gomesa crispa</i> (Lindl.) Klotzsch ex Rchb.f.	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Cde46	<i>Cirrhaea dependens</i> (Lodd.) Loudon	Brasil	LBMBP 268	Epidendroideae	Cymbidieae	Stanhopeinae
Ceu51	<i>Cyrtopodium eugenii</i> Rchb.f. & Warm.	Brasil	LBMBP 354	Epidendroideae	Cymbidieae	Catasetinae
Cfi35	<i>Catasetum fimbriatum</i> (E. Morren) Lindl. & Paxton	Brasil	LBMBP 304	Epidendroideae	Cymbidieae	Catasetinae
Cfl120	<i>Coelogyne flaccida</i> Lindl.	Nepal	LBMBP 70	Epidendroideae	Arethuseae	Coelogyninae
Cfo38	<i>Cattleya forbesii</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 255	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Cgi52	<i>Cyrtopodium gigas</i> Vell.	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Cymbidieae	Catasetinae
Cha42	<i>Cattleya harrisoniana</i> Bateman ex Lindl.	Brasil	LBMBP 419	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Cha50	<i>Cycnoches haagii</i> Barb.Rodr.	Brasil	LBMBP 927	Epidendroideae	Cymbidieae	Catasetinae

Cin39	<i>Cattleya intermedia</i> Graham	Brasil	LBMBP 270	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Cla124	<i>Cattleya labiata</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 367	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Clo45	<i>Cirrhaea longiracemosa</i> Hoehne	Brasil	LBMBP 219	Epidendroideae	Cymbidieae	Stanhopeinae
Clu40	<i>Cattleya lueddemanniana</i> Rchb.f.	Brasil	LBMBP 632	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Cma36	<i>Catasetum mattosianum</i> Bicalho	Brasil	LBMBP 305	Epidendroideae	Cymbidieae	Catasetinae
Cmi33	<i>Campylocentrum micranthum</i> (Lindl.) Rolfe	Brasil	LBMBP 460	Epidendroideae	Vandeae	Angraecinae
Cos131	<i>Catasetum osculatum</i> Lacerda & V.P.Castro	Brasil	LBMBP 920	Epidendroideae	Cymbidieae	Catasetinae
Csa47	<i>Cirrhaea saccata</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 182	Epidendroideae	Cymbidieae	Stanhopeinae
Cte41	<i>Cattleya tenuis</i> Campacci & Vedov.	Brasil	LBMBP 369	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Cva49	<i>Coppensia varicosa</i> (Lindl.) Campacci	Brasil	LBMBP 505	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Cvi37	<i>Cattleya violacea</i> (Kunth) Rolfe	Brasil	LBMBP 276	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Dco96	<i>Dendrochilum cobbianum</i> Rchb.f.	Filipinas	LBMBP 44	Epidendroideae	Arethuseae	Coelogyninae
Dfi53	<i>Dendrobium fimbriatum</i> Hook.	Himalaia	LBMBP 254	Epidendroideae	-	Dendrobiinae
Dki55	<i>Dendrobium kingianum</i> Bidwill ex Lindl.	Austrália	LBMBP 1225	Epidendroideae	-	Dendrobiinae
Dmo54	<i>Dendrobium moschatum</i> (Buch.-Ham.) Sw.	Tailândia	LBMBP 15	Epidendroideae	-	Dendrobiinae
Dsp56	<i>Dendrobium speciosum</i> Sm.	Austrália	LBMBP 308	Epidendroideae	-	Dendrobiinae
Eam119	<i>Elleanthus amethystinoides</i> Garay	Equador	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Sobralieae	-
Eav64	<i>Epidendrum avicula</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 344	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Ede59	<i>Epidendrum denticulatum</i> Barb. Rodr.	Brasil	LBMBP 580	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Ede60	<i>Epidendrum densiflorum</i> Hook.	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Eea31	<i>Eria hyacinthoides</i> (Blume) Lindl.	Malásia	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Podochileae	Eriinae
Eel103	<i>Eria elata</i> Hook.f.	Malásia	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Podochileae	Eriinae
Epu61	<i>Epidendrum puniceoluteum</i> F.Pinheiros & F.Barros	Brasil	LBMBP 596	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Eri62	<i>Epidendrum rigidum</i> Jacq.	Brasil	LBMBP 851	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Ese63	<i>Epidendrum secundum</i> Jacq.	Brasil	LBMBP 357	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Esp57	<i>Encyclia spiritussanctensis</i> L.C. Menezes	Brasil	LBMBP 322	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Eto58	<i>Encyclia tocantinenses</i> V.P.Castro & Campacci	Brasil	LBMBP 556	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae

Etr91	<i>Epidendrum tridactylum</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 340	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Gam71	<i>Grobya amherstiae</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 605	Epidendroideae	Cymbidieae	Catasetinae
Gbo129	<i>Guarianthe bowringiana</i> (O'Brien) Dressler & W. E. Higgins	Equador	LBMBP 233	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Gcr69	<i>Gomesa crispa</i> (Lindl.) Klotzsch ex Rchb.f.	Brasil	LBMBP 1208	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Gmo65	<i>Galeandra montana</i> Barb. Rodr.	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Cymbidieae	Catasetinae
Gqu70	<i>Gongora quinquenervis</i> Ruiz & Pav.	Brasil	LBMBP 176	Epidendroideae	Cymbidieae	Stanhopeinae
Hpa130	<i>Christensonella pachyphylla</i> . (Schltr. ex Hoehne) Szlach	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Hpu72	<i>Hadrolaelia purpurata</i> (Lindl. & Paxton) Chiron & V.P.Castro	Brasil	LBMBP 64	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Hsu73	<i>Heterotaxis superflua</i> (Rchb.f.) F.Barros	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Ili76	<i>Isochilus linearis</i> (Jacq.) R.Br.	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Epidendreae	Ponerinae
Ipu75	<i>Isabelia pulchella</i> (Kraenzl.) Senghas & Teusch.	Brasil	LBMBP 662	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Iut74	<i>Ionopsis utricularioides</i> (Sw.) Lindl.	Brasil	LBMBP 455	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Kgr105	<i>Koellensteinia graminea</i> (Lindl.) Rchb.f.	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Maxillarieae	Zygotepetalinae
Llu80	<i>Lockhartia lunifera</i> (Lindl.) Rchb.f.	Brasil	LBMBP 786	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Lne79	<i>Liparis nervosa</i> (Thunb.) Lindl.	Brasil	LBMBP 736	Epidendroideae	Malaxideae	-
Lpe77	<i>Laelia perrinii</i> (Lindl.) Bateman	Brasil	LBMBP 1064	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Lpo78	<i>Leptotes pohlitinocoi</i> V.P.Castro & Chiron	Brasil	LBMBP 672	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Mca68	<i>Miltonia candida</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 796	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Mde81	<i>Mediocalcar decoratum</i> Schuit.	Brasil	LBMBP 1145	Epidendroideae	Podochileae	-
Mfl67	<i>Miltonia flavescens</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 329	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Mle122	<i>Maxillaria leucaimata</i> Barb.Rodr.	Brasil	LBMBP 527	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillarinae
Mlu128	<i>Microlaelia lundii</i> (Rchb.f. & Warm.) Chiron & V.P.Castro	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Mva82	<i>Maxillaria valenzuelana</i> (A.Rich.) Nash.	Brasil	LBMBP	Epidendroideae	Cymbidieae	dendro
Nam113	<i>Notylia amesii</i> L.B. Sm. & S.K. Harris	Brasil	LBMBP	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Oal92	<i>Oncidium altissimum</i> (Jacq.) Sw.	Brasil	LBMBP 651	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Oam123	<i>Orleanesia amazonia</i> Barb.Rodr.	Brasil	LBMBP 1239	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Oce98	<i>Oncidium cebolleta</i> (Jacq.) Sw.	Brasil	LBMBP 638	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae

Oco94	<i>Ornithidium coccineum</i> (Jacq.) Salisb. ex R. Br.	Brasil	LBMBP 490	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Ocr114	<i>Octomeria crassifolia</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 273	Epidendroideae	Epidendreae	Pleurothallidinae
Oma111	<i>Oeceoclades maculata</i> (Lindl.) Lindl	Brasil	LBMBP 482	Epidendroideae	Cymbidieae	Eulophiinae
Omo95	<i>Oncidium montanum</i> Barb. Rodr.	Brasil	LBMBP 884	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Omy66	<i>Ornithocephalus myrticola</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 384	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Oon126	<i>Oncidium onustum</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 477	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Ora1	<i>Ornithophora radicans</i> (Rchb. f.) Garay & Pabst	Brasil	LBMBP 395	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Osp93	<i>Oncidium sphacelatum</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 618	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Pca88	<i>Pseudolaelia canaanensis</i> (Ruschi) F. Barros	Brasil	LBMBP 426	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Pde32	<i>Phymatidium delicatulum</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 746	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Pes101	<i>Polystachya estrellensis</i> Rchb.f.	Brasil	LBMBP 294	Epidendroideae	Vandeae	Polystachyineae
Pfr104	<i>Prosthechea fragrans</i> (Sw.) W.E.Higgins	Brasil	LBMBP 526	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Plu108	<i>Phalaenopsis lueddemanniana</i> Rchb.f.	Filipinas	LBMBP s.n.	Epidendroideae	Vandeae	Aeridinae
Pmi106	<i>Paradisanthus micranthus</i> (Barb.Rodr.) Schltr.	Brasil	LBMBP	Epidendroideae	Cymbidieae	Zygopetalinae
Psp115	<i>Pleurothallis</i> sp.	Brasil	LBMBP 1005	Epidendroideae	Epidendreae	Pleurothallidinae
Pta84	<i>Phaius tankervilleae</i> (L'Her.) Blume	Brasil	LBMBP s.n.	Epidendroideae	-	Collabinae
Rco110	<i>Renanthera coccinea</i> Lour.	Brasil	LBMBP 871	Epidendroideae	Vandeae	Aeridina
Rde90	<i>Rodriguezia decora</i> (Lem.) Rchb.f.	Brasil	LBMBP 779	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Rgi100	<i>Rhynchostylis gigantea</i> (Lindl.) Ridl.	Brasil	LBMBP 1131	Epidendroideae	Vandeae	Aeridinae
Rgl125	<i>Rhyncholaelia glauca</i> (Lindl.) Schltr.	Brasil	LBMBP 510	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Rgo112	<i>Rodrigueziella gomezoides</i> Berman	Brasil	LBMBP 448	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Rla118	<i>Rodriguezia lanceolata</i> Ruiz & Pav.	Brasil	LBMBP 443	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Rpi109	<i>Rudolfiella picta</i> (Schltr.) Hoehne	Brasil	LBMBP 621	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Scr85	<i>Schomburgkia crispa</i> Lindl.	Brasil	LBMBP	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Sin87	<i>Stanhopea insignis</i> Frost ex W. Hook.	Brasil	LBMBP 229	Epidendroideae	Cymbidieae	Stanhopeinae
Smo86	<i>Scaphyglottis modesta</i> (Rchb.f.) Schltr.	Brasil	LBMBP 1220	Epidendroideae	Epidendreae	Laeliinae
Sno116	<i>Scuticaria novaesi</i> Barros & Cath.	Brasil	LBMBP 1137	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae

Spl26	<i>Spathoglottis plicata</i> Blume	Filipinas	LBMBP 481	Epidendroideae	-	Collabinae
Ssp102	<i>Sobralia</i> sp.	Brasil	LBMBP 335	Epidendroideae	Sobralieae	-
Ssp21	<i>Stelis</i> sp.	Brasil	LBMBP 1072	Epidendroideae	Epidendreae	Pleurothallidiinae
Tfa117	<i>Trizeuxis falcata</i> Lindl.	Brasil	LBMBP 392	Epidendroideae	Cymbidieae	Oncidiinae
Vsa99	<i>Vanda sanderiana</i> (Rchb.f.) Rchb.f.	Filipinas	LBMBP 890	Epidendroideae	Vandeae	Aeridinae
Wwa107	<i>Warrea warreana</i> Lodd. ex Lindl.) C.Schweinf.	Brasil	LBMBP 1205	Epidendroideae	Cymbidieae	Zygopetalinae
Xsq83	<i>Xylobium squalens</i> (Lindl.) Lindl.	Brasil	LBMBP 256	Epidendroideae	Cymbidieae	Maxillariinae
Zcr89	<i>Zygotepetalum crinitum</i> Lodd.	Brasil	LBMBP 21	Epidendroideae	Cymbidieae	Zygopetalinae
Ahy3	<i>Aspidogyne hylibates</i> (Rchb.f.) Garay	Brasil	LBMBP	Orchidoideae	Cranichideae	Goodyerinae
Cca5	<i>Cranichis candida</i> (Barb.Rodr.) Cogn.	Brasil	LBMBP 732	Orchidoideae	Cranichideae	Cranichidinae
Cco6	<i>Cyclopogon congestus</i> (Vell.) Hoehne	Brasil	LBMBP 743	Orchidoideae	Cranichideae	Spiranthinae
Mari12	<i>Microchilus arietinus</i> (Rchb.f. & Warm.) Ormerod	Brasil	LBMBP s.n.	Orchidoideae	Cranichideae	Goodyerinae
Mcu7	<i>Mesadenella cuspidata</i> (Lindl.) Garay	Brasil	LBMBP 745	Orchidoideae	Cranichideae	Spiranthinae
Pbo8	<i>Pelexia bonariensis</i> (Lindl.) Schltr.	Brasil	LBMBP 730	Orchidoideae	Cranichideae	Spiranthinae
Pro10	<i>Pteroglossa EROeoalba</i> (Rchb.f.) Salazar & M.W. Chase	Brasil	LBMBP 699	Orchidoideae	Cranichideae	Spiranthinae
Pvi9	<i>Pelexia vinosa</i> A. C. Ferreira, M. I. S. Lima & Pansarin	Brasil	LBMBP 712	Orchidoideae	Cranichideae	Spiranthinae
Ssh11	<i>Sarcoglottis schwackei</i> (Cogn.) Schltr.	Brasil	LBMBP 739	Orchidoideae	Cranichideae	Spiranthinae
Vba13	<i>Vanilla bahiana</i> Hoehne	Brasil	LBMBP 689	Vanilloideae	Vanillieae	-
Vch14	<i>Vanilla chamissonis</i> Klotzsch	Brasil	LBMBP 685	Vanilloideae	Vanillieae	-
Vha127	<i>Vanilla hartii</i> Rolfe	Peru	LBMBP 684	Vanilloideae	Vanillieae	-
Vpa16	<i>Vanilla paulista</i> (sp. nova)	Brasil	LBMBP 693	Vanilloideae	Vanillieae	-
Vpal15	<i>Vanilla palmarium</i> (Salzm. ex Lindl.) Lindl.	Brasil	LBMBP 697	Vanilloideae	Vanillieae	-
Vpo17	<i>Vanilla pompona</i> Schiede	Brasil	LBMBP 1007	Vanilloideae	Vanillieae	-
Vri18	<i>Vanilla ribeiroi</i> Hoehne	Brasil	LBMBP 687	Vanilloideae	Vanillieae	-
Psch4	<i>Phragmipedium schroederae</i> (Lindl.) Rolfe	Brasil	LBMBP 239	Cypripedioideae	-	-
Pvi2	<i>Phragmipedium vittatum</i> (Vell.) Rolfe	Brasil	LBMBP 422	Cypripedioideae	-	-

Tabela 2. Compostos biomarcadores da propriedade antioxidante dos extratos analisados de Orchidaceae brasileiras, obtidos nas análise estatística multivariada supervisionada PLS-DA (*Parcial Least Square – Discriminant Analysis*) e anotados nas redes moleculares produzidas na plataforma GNPS.

Compostos	m/z	Tempo de Retenção	CF_Dparent	CF_subclass	CF_classe	CF_superclass
14-hydroxy-14-(hydroxymethyl)-5,9-dimethyltetracyclo[11.2.1.0,?0,?]hexadecane-5-carboxylic acid	335.2188	18.7931	Carboximidic acids	Carboximidic acids	Prenol lipids	Lipids and lipid-like molecules
3-Formyl-6-isopropylchromone	217.1116	30.6176	Chromones	O-methylated flavonoids	Flavonoids	Phenylpropanoids and polyketides
Ferulic acid ethyl ester	177.0572	8.7163	Coumaric acids and derivatives	Hydroxycinnamic acids and derivatives	Cinnamic acids and derivatives	Phenylpropanoids and polyketides
3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acid from NIST14	177.0572	12.4427	Coumaric acids and derivatives	nan	Benzene and substituted derivatives	Phenylpropanoids and polyketides
NCGC00385000-01_C15H18O8_beta-D-Glucopyranose, 1-O-[(2E)-3-(2-hydroxyphenyl)-1-oxo-2-propen-1-yl]-	309.0973	12.5725	Coumarin glycosides	Hydroxycinnamic acids and derivatives	Organooxygen compounds	Phenylpropanoids and polyketides
NCGC00385799-01_C28H36O10_2-Hydroxy-13,20-dimethoxy-4,7,17,22,22-pentamethyl-11-oxo-5,10,21,23-tetraoxahexacyclo[18.2.1.0~1,17~0~4,16~0~6,14~0~8,12~]tricos-6(14),7,12-trien-18-yl acetate	555.2387	8.4002	Coumarin glycosides	Hydroxycinnamic acids and derivatives	Organooxygen compounds	Phenylpropanoids and polyketides
NCGC00384905-01_C24H40O12_(2R,3E)-4-[(1S,6R)-1-Hydroxy-2,2,6-trimethyl-4-oxocyclohexyl]-3-buten-2-yl 6-O-beta-D-xylopyranosyl-beta-D-glucopyranoside	543.2397	8.661	Fatty acyl glycosides of mono- and disaccharides	Fatty acyl glycosides	Fatty Acyls	Lipids and lipid-like molecules
3',4',5,7-tetrahydroxyflavone	287.0546	10.4632	Flavonoid-7-O-glycosides	Flavonoid glycosides	Flavonoids	Phenylpropanoids and polyketides
5,9-dimethyltetracyclo[11.2.1.0,?0,?]hexadecane-5,14-dicarboxylic acid	333.2022	18.6159	Flavonoid-7-O-glycosides	Flavonoid glycosides	Flavonoids	Phenylpropanoids and polyketides
7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-6-[(2S,3R,4R)-3,4-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxymethyl]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxychromen-4-one	595.1657	11.1601	Flavonoid-7-O-glycosides	Flavonoid glycosides	Flavonoids	Phenylpropanoids and polyketides
Hexanoside of (iso)vitexin	595.1657	10.8359	Flavonoid-7-O-glycosides	Flavonoid glycosides	Flavonoids	Phenylpropanoids and polyketides
Spectral Match to Peonidin 3-galactoside cation from NIST14	463.1234	11.6488	Flavonoid-7-O-glycosides	Flavonoid glycosides	Flavonoids	Phenylpropanoids and polyketides

p-Coumaric acid	165.0555	7.7234	Hydroxycinna mic acids	Amino acids, peptides, and analogues	Carboxylic acids and derivatives	Organic acids and derivatives
N-(Phenylacetyl)-L-phenylalanine	166.0876	4.1519	Phenylalanine and derivatives	Amino acids, peptides, and analogues	Carboxylic acids and derivatives	Organic acids and derivatives
trans-2-Hydroxycinnamic acid	165.0555	8.7153	Phenylpyruvic acid derivatives	Phenylpyruvic acid derivatives	Benzene and substituted derivatives	
14-(hydroxymethyl)-5,9-dimethyl-15- oxapentacyclo[11.3.1.0,?0?,?0?,?]heptadecane-5-carboxylic acid	333.2022	19.0934	Sesquiterpenoi ds	Sesquiterpenoi ds	Prenol lipids	Lipids and lipid- like molecules
3',4'-Dihydroxy-.beta.-naphthoflavone	305.1577	16.3955	Sesquiterpenoi ds	nan	Prenol lipids	Lipids and lipid- like molecules
8,8-dimethyl-2-phenylpyrano[2,3-f]chromen-4-one	305.1577	18.1553	Sesquiterpenoi ds	nan	Prenol lipids	Lipids and lipid- like molecules
Euparin	217.116	31.4298	TRITERPENO	nan	nan	nan
NCGC00385936-01!4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)benzoic acid	207.1107	15.0979	Xanthenes	1-benzopyrans	Benzopyrans	Organoheterocycli c compounds
Tricin methyl ether	345.0965	14.5436	Xanthones	nan	Flavonoids	Organoheterocycli c compounds

Tabela 3. Compostos biomarcadores da propriedade moduladora da produção de ERO por neutrófilos humanos dos extratos analisados de Orchidaceae brasileiras, obtidos nas análise estatística multivariada supervisionada PLS-DA (*Parcial Least Square – Discriminant Analysis*) e anotados nas redes moleculares produzidas na plataforma GNPS.

Compound_Name	m/z	Tempo de Retenção	CF_Dparent	CF_class	CF_subclass	CF_superclass
Spectral Match to Alpinetin from NIST14	271.096	14.5528	2'-Hydroxychalcones	Linear 1,3-diarylpropanoids	Chalcones and dihydrochalcones	Phenylpropanoids and polyketides
Isobavachin - 10eV	323.109	5.7848	8-prenylated flavanones	Flavonoids	Flavans	Phenylpropanoids and polyketides
Isobavachin - 10eV	323.11	6.6818	8-prenylated flavanones	Flavonoids	Flavans	Phenylpropanoids and polyketides
Oleoyl 3-carbacyclic phosphatidic acid	439.317	31.9736	Cyclic peptides	Prenol lipids	nan	Lipids and lipid-like molecules
Microsporin B	537.303	20.1173	Cyclic peptides	Prenol lipids	nan	Lipids and lipid-like molecules
NCGC00179861-02_C15H26O2_1,8-Azulenediol, 1,2,3,3a,4,7,8,8a-octahydro-3a,6-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1R,3aR,8S,8aS)-	221.201	14.1294	Diterpenoids	Prenol lipids	nan	Lipids and lipid-like molecules
NCGC00168965-02_C21H32O11_beta-D-Glucopyranoside, 3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropyl 6-O-[(2S,3R,4R)-tetrahydro-3,4-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-2-furanyl]-	483.219	11.3401	Fatty acyl glycosides of mono- and disaccharides	Fatty Acyls	Fatty acyl glycosides	Lipids and lipid-like molecules
NCGC00381276-01_C22H34O14_Hexitol, 2,6-anhydro-, 5-[4-(beta-D-glucopyranosyloxy)-2-methylenebutanoate] 1-(4-hydroxy-2-methylenebutanoate)	545.199	13.6206	Fatty acyl glycosides of mono- and disaccharides	Fatty Acyls	Fatty acyl glycosides	Lipids and lipid-like molecules
NCGC00180129-02!5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]-7-(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxychromen-4-one	579.169	10.2665	Flavonoid-7-O-glycosides	Flavonoids	Flavonoid glycosides	Phenylpropanoids and polyketides
NCGC00170012-03!5-hydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxolan-2-yl]oxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxychromen-4-one	579.17	12.157	Flavonoid-7-O-glycosides	Flavonoids	Flavonoid glycosides	Phenylpropanoids and polyketides
BUDDLEOFLAVONOLOSIDE	593.186	12.528	Flavonoid-7-O-glycosides	Flavonoids	Flavonoid glycosides	Phenylpropanoids and polyketides

NCGC00169522-02_C27H34O11_4-[(3R,4R)-4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]methyl]-2-methoxyphenyl beta-D-glucopyranoside	557.256	9.1965	Lignan glycosides	Lignan glycosides	nan	Lignans, neolignans and related compounds
(+)-Fluprostenol	457.134	6.4837	no matches	no matches	no matches	no matches
1-(9Z-Octadecenoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine	522.353	22.615	no matches	no matches	no matches	no matches
5,9-dimethyltetracyclo[11.2.1.0,?.0?,?]hexadecane-5,14-dicarboxylic acid	333.202	21.1089	no matches	no matches	no matches	no matches
Strychnine	335.217	18.6441	no matches	no matches	no matches	no matches
14-hydroxy-14-(hydroxymethyl)-5,9-dimethyltetracyclo[11.2.1.0,?.0?,?]hexadecane-5-carboxylic acid	335.2173	20.4796	no matches	no matches	no matches	no matches
Cortodoxone	347.22	15.1967	no matches	no matches	no matches	no matches
Estrone sulfate	349.09	7.3922	no matches	no matches	no matches	no matches
Rosmarinic acid	359.131	2.408	no matches	no matches	no matches	no matches
4'-Benzoyloxy-5,7-dimethoxyflavone	389.175	7.247	no matches	no matches	no matches	no matches
MeO-Glu(NMe ₂)-Val-hexanoate	408.186	3.4575	no matches	no matches	no matches	no matches
Aminopterin	441.169	7.7807	no matches	no matches	no matches	no matches
Cyclohexylaminopropanesulfonic acid	443.156	15.7446	no matches	no matches	no matches	no matches
NCGC00385099-01_C19H28O11_beta-D-Glucopyranoside, 2-(4-hydroxyphenyl)ethyl 2-O-[(2S,3R,4R)-tetrahydro-3,4-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-2-furanyl]-	455.117	1.4929	no matches	no matches	no matches	no matches
15-formyl-16-hydroxy-1,2,14,17,17-pentamethyl-8-(prop-1-en-2-yl)pentacyclo[11.7.0.0,?.0?,?.0?,?]icosane-5-carboxylic acid	469.326	28.9328	no matches	no matches	no matches	no matches
Dexamethasone phosphate	471.145	6.2908	no matches	no matches	no matches	no matches
Steviolbioside	479.299	14.1011	no matches	no matches	no matches	no matches
NCGC00380271-01_C24H40O11_2-Cyclohexen-1-one, 3,5,5-trimethyl-4-[3-[(6-O-beta-D-xylopyranosyl-beta-D-glucopyranosyl)oxy]butyl]-	527.246	11.8942	no matches	no matches	no matches	no matches
NCGC00347731-02_C26H32O12_beta-D-Glucopyranoside, 2-methoxy-4-[(1S,3aS,4R,6aR)-	559.178	12.451	no matches	no matches	no matches	no matches

tetrahydro-3a-hydroxy-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-
1H,3H-furo[3,4-c]furan-1-yl]phenyl

Spectral Match to Neodiosmin from NIST14	609.181	11.9022	no matches	no matches	no matches	no matches
trans-2-Hydroxycinnamic acid	165.054	10.937	Phenylpyruvic acid derivatives	Benzene and substituted derivatives	Phenylpyruvic acid derivatives	Organoheterocyclic compounds
3-Quinolinecarboxamide, 1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-1-pentyl-N-tricyclo[3.3.1.13,7]dec-1-yl-	445.204	11.4503	Quinoline-3-carboxamides	Quinolines and derivatives	Quinoline carboxamides	Organoheterocyclic compounds
FARNESOL	261.219	18.3206	Sesquiterpenoids	Prenol lipids	nan	Lipids and lipid-like molecules
19(R)-Hydroxyprostaglandin F2.alpha.	393.286	28.4799	Sesquiterpenoids	Prenol lipids	nan	Lipids and lipid-like molecules



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. CEP/FCFRP nº. 007/2020
kms

Ribeirão Preto, 22 de maio de 2020.

À pesquisadora
Camila Capel Godinho
FCFRP/USP

Prezada Pesquisadora,

Informamos que o protocolo de pesquisa intitulado “**Estudos Metabolômicos de Espécies Brasileiras de Orchidaceae**” (CAAE: 31758720.3.0000.5403 – Protocolo CEP/FCFRP nº 542), foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCFRP em sua 196ª reunião ordinária realizada em 22/04/2020, conforme Parecer Consubstanciado nº 4.043.526.

Lembramos que, de acordo com a Resolução 466/2012, item IV.5, letra d, o TCLE deverá “ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local”.

Informamos que deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa em formulário próprio deste Comitê, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção do mesmo, tais como eventos adversos e eventuais modificações no protocolo ou nos membros da equipe, através da interposição de emenda na Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Elisa Maria de Sousa Russo
Vice-Coordenadora do CEP/FCFRP

Figura 1. Termo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FCFRP para utilização de células humanas (neutrófilos) neste estudo.

