



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**DIANAT-DB: UNA BASE DE DATOS DE AGENTES
ANTIDIABÉTICOS DE ORIGEN NATURAL. GENERACIÓN Y
ANÁLISIS DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y
ESTRUCTURALES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

P R E S E N T A:

KARLA OLIVIA NORIEGA COLIMA



Ciudad de México

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MEDINA FRANCO JOSÉ LUIS

VOCAL: Profesor: DEL VALLE PERÉZ PAULINA

SECRETARIO: Profesor: MARTÍNEZ MAYORGA KARINA

1er. SUPLENTE: Profesor: RIVERA CHAVEZ JOSÉ ALBERTO

2° SUPLENTE: Profesor: MADARIAGA MAZÓN ABRAHAM

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO DE QUÍMICA

DIRECCIÓN: CD. UNIVERSITARIA, CIRCUITO EXTERIOR C.P. 04510, CDMX

ASESOR DEL TEMA:

DRA. KARINA MARTÍNEZ MAYORGA

SUPERVISOR TÉCNICO:

DR. ABRAHAM MADARIAGA MAZÓN

SUSTENTANTE:

KARLA OLIVIA NORIEGA COLIMA

Partes de este trabajo fueron presentados en los siguientes congresos:

- ❑ “Generación y análisis de una base de datos antidiabéticos”. **Karla Olivia Noriega Colima**, María Fernanda Monje Flores, Abraham Madariaga-Mazón, Karina Martínez-Mayorga. (Cartel). Simposio interno del Instituto de Química 2018, UNAM, Ciudad de México, 13-15 de junio de 2018.
- ❑ “*Outlook on the development of antidiabetic compounds: Databases, scaffolds and current trends*”. Abraham Madariaga-Mazón, **Karla O. Noriega-Colima**, Karina Martínez-Mayorga. (Cartel). 256th American Chemical Society National Meeting and Exposition. Boston, MA, USA, 19-23 de agosto de 2018.
- ❑ “*Chemoinformatic analysis of DiaNat-DB: a database of antidiabetic compounds from natural products*”. Abraham Madariaga-Mazón, **Karla O. Noriega-Colima**, Karina Martínez-Mayorga. (Cartel). 22nd EuroQSAR: Translational and Health Informatics: Implications for drug discovery. Thessaloniki, Grecia, 16-20 de septiembre de 2018

Se colaboró en la publicación:

- ❑ Hernández-Alvarado, R.B.; Madariaga-Mazón, A. **Noriega-Colima, K. O.**, Monje- Flores, F. Osnaya-Hernández, A; Martínez-Mayorga, K. “Prediction of toxicity of secondary metabolites” DE GRUYTER Physical Sciences Reviews, 2019 en revisión.

Se participó como ponente en el curso “Relaciones cuantitativas estructura-actividad (Q)SAR: Fundamentos e interpretación.” Con duración de 20 horas. Octubre 22-24, 2018, Ciudad de México.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química, al Instituto de Química y a aquellos profesores que fueron una inspiración para esforzarme cada día más y que contribuyeron a mi formación como Química de Alimentos.

A mi asesora de tesis, la Dra. Karina Martínez Mayorga, por su conocimiento compartido conmigo, y por la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo. A mi supervisor técnico, el Dr. Abraham Madariaga Mazón, por ser una guía durante la realización de este trabajo y así enriquecerlo. A los integrantes del grupo QUIBIC, por la compañía brindada.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por la beca otorgada mediante el proyecto PAPIIT IN210518 y a Laboratorios Biosen.

A ChemBioDraw, ChemAxon, y OSIRIS Data Warrior por proporcionar licencias académicas o de acceso libre.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Introducción.....	7
2. Marco teórico.....	8
2.1 Diabetes Mellitus	8
2.2 Quimioinformática.....	14
3. Hipótesis	21
4. Objetivo general.....	21
5. Metodología.....	22
5.1 Búsqueda bibliográfica	22
5.2 Selección de datos	23
5.3 Preparación de las estructuras.....	23
5.4 Compilación de la base de datos	23
5.5 Análisis de la base de datos	24
6. Resultados y discusión.....	25
6.1 Colecta y selección de los datos.....	25
6.3 Análisis de la base de datos	27
7. Conclusiones.....	46
8. Perspectivas.....	47

9. Bibliografía.....	48
10. Anexo A.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Metodología general para la generación y análisis de la base de datos.	22
Figura 2. Información contenida en la base de datos DiaNat-DB.	26
Figura 3. Familias representativas de DiaNat-DB.....	28
Figura 4. Representación gráfica de la contribución del origen de las plantas con actividad antidiabética presentes en DiaNat-DB.	31
Figura 5. Número de violaciones a las Reglas de Lipinski en las bases de datos FDA, fármacos antidiabéticos y DiaNat-DB.....	33
Figura 6. Distribución de seis propiedades fisicoquímicas. Los rectángulos grises corresponden al primer y tercer cuartil de la distribución; las líneas negras y rojas representan: mediana y media, respectivamente; los puntos representan los valores atípicos. a) peso molecular (Da); b) aceptores de enlaces de hidrógeno; c) donadores de enlaces de hidrógeno; d) log P (o/w); e) número de enlaces rotables; f) números de átomos de carbono sp ³	34
Figura 7. Representación visual del espacio químico de las bases de datos. El PCA se calculó utilizando las propiedades fisicoquímicas de Lipinski; peso molecular, aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno, log P, enlaces rotables y número de átomos de carbono sp ³	36
Figura 8. Contribución del descriptor en el componente principal.....	37
Figura 9. Mapa de similitud basado en los <i>scaffolds</i> de las bases de datos de DiaNat-DB y FDA.	38

Figura 10. *Scaffolds* representativos en las bases de datos DiaNat-DB y FDA. El número debajo de cada estructura corresponde a su frecuencia en la correspondiente base de datos. Los colores de las estructuras (azul, verde y amarillo) indican similitud entre ellos, es decir, la estructura Sr3-DiaNat tiene similitud con la estructura Sr1-FDA, y así respectivamente. 39

Figura 13. Mapa de similitud con las estructuras químicas de las bases de datos de DiaNat-DB y DM-F..... 43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efectos adversos de los principales grupos de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (Cheng & Fantus, 2005), (Rendell & Kirchain, 2000)..... 10

Tabla 2. Compuestos naturales reportados con actividad hipoglucemiante..... 13

Tabla 3. Información disponible de productos naturales con actividad antidiabética..... 20

Tabla 4. Base de datos de fármacos actualmente empleados en el tratamiento de la diabetes (DM-F) (Wishart *et al.*, 2018). 26

Tabla 5. Ejemplo de plantas pertenecientes a las familias Fabaceae, Asteraceae, Myrtaceae, Rosaceae, Cucurbitaceae. 29

Tabla 6. *Scaffolds* de FDA similares a *scaffolds* representativos de DiaNat-DB. Con el uso terapéutico de los fármacos que contiene ese *scaffold* en su estructura química..... 40

Tabla 7. *Scaffolds* de DiaNat-DB similares a *scaffolds* representativos de FDA. Con el uso terapéutico de los fármacos que contiene ese *scaffold* en su estructura química. 41

Tabla 8. Moléculas de DM-F similares a DiaNat-DB..... 44

Tabla A9. Propiedades fisicoquímicas de las moléculas contenidas en DiaNat-DB..... 51

Tabla A10. Estructuras contenidas en DiaNat-DB.....55

1. Introducción.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica metabólica que se caracteriza por un estado fisiológico de hiperglucemia. De acuerdo con los datos de la federación Internacional de Diabetes, más de 415 millones de personas están afectadas por esta enfermedad en todo el mundo. México tiene la prevalencia más alta de diabetes de todos los países pertenecientes a la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) (Gothai *et al.*, 2016).

La modificación del estilo de vida en las personas que padecen esta enfermedad es indispensable, tanto para el tratamiento como la prevención de esta, sin embargo, en algunos casos la combinación de una buena alimentación y ejercicio regular no son suficientes. El tratamiento actual para reducir los niveles de glucosa en sangre incluye el uso de diversos tipos de fármacos con diferentes mecanismos de acción; estos agentes antidiabéticos administrados por vía oral se dividen en dos grupos: los hipoglucemiantes y los antihiperglucemiantes. Sin embargo, la mayoría de los medicamentos antidiabéticos tienen efectos secundarios como riesgo cardiovascular, aumento de peso, insuficiencia renal, hipoglucemias, enfermedades de la piel, etc. Esta problemática hace evidente la necesidad de descubrir nuevas moléculas que puedan tener mejores perfiles farmacológicos. Dentro de las alternativas más comunes, se encuentra el uso de productos naturales y sus derivados; representando un punto de partida en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos para prevenir y tratar enfermedades como la diabetes.

En el presente trabajo de investigación se generó una base de datos de compuestos de origen natural con actividad antidiabética, llamada DiaNat-DB. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda enfocada en moléculas aisladas de plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de la diabetes. Una vez generada la base de datos, se realizaron diferentes análisis quimioinformáticos, incluyendo la comparación con los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la diabetes. La generación de DiaNat-DB será de utilidad como herramienta de investigación en el descubrimiento de moléculas con actividad antidiabética.

2. Marco teórico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, a nivel mundial, la glucosa elevada en sangre es el tercer principal factor de riesgo para la mortalidad prematura, después de la presión arterial alta y el consumo de tabaco. Además, el crecimiento de la tasa de población con este padecimiento va en aumento, ya que, en el año 2014, 422 millones de adultos vivían con diabetes, en comparación con los 18 millones en 1980. Como consecuencia, la prevalencia global de la diabetes casi se ha duplicado, desde 1980. La mayoría de las personas con diabetes se ven afectados por la diabetes tipo 2. Esta solía presentarse casi por completo entre los adultos, pero ahora también ocurre en los niños (WHO, 2016).

2.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad sistemática, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, que se caracteriza por hiperglucemia crónica (aumento de la concentración de glucosa en la sangre) debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas (DOF, 2010). Existen dos principales tipos de diabetes. La diabetes mellitus tipo 1 (dependiente de insulina) es causada por una reacción autoinmune, en la que el sistema de defensa del cuerpo ataca las células β productoras de insulina en el páncreas. Como resultado, el cuerpo ya no puede producir la insulina que necesita. Las personas con este tipo de diabetes requieren la administración diaria de insulina para regular la cantidad de glucosa en la sangre. Los síntomas incluyen exceso de orina y sed, hambre constante, pérdida de peso, cambios en la visión y fatiga. La diabetes mellitus tipo 2 es el tipo más común, generalmente ocurre en adultos, pero se ve cada vez más en niños y adolescentes. En este tipo de diabetes el cuerpo es capaz de producir insulina, pero se vuelve resistente a ella, de modo que la insulina es ineficaz. Con el tiempo, los niveles de insulina pueden llegar a ser insuficientes. Tanto la

resistencia, como la deficiencia, pueden llevar a altos niveles de glucosa en sangre (Diabetes, 2015).

La diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones son multifactoriales en su fisiopatología. La genética, los mecanismos biológicos y factores ambientales probablemente interactúan en múltiples niveles. Como resultado, cuando la diabetes no está bien controlada, se desarrollan complicaciones que amenazan la salud y ponen en peligro la vida. Estas complicaciones se dividen en enfermedades microvasculares y macrovasculares. Las complicaciones microvasculares incluyen enfermedad ocular o retinopatía, enfermedad renal denominada nefropatía y daño neural o neuropatía. Las principales complicaciones macrovasculares incluyen enfermedad cardiovascular acelerada que resulta en infarto, y enfermedad cerebrovascular. Estas complicaciones se pueden prevenir o reducir mediante control glucémico, y los niveles de presión arterial y colesterol tan cerca de lo normal como sea posible (Forbes & Cooper, 2013; van Herpt *et al.*, 2017).

2.1.1 Tratamiento y efectos secundarios

El tratamiento común de la diabetes mellitus incluye dieta, ejercicio, agentes hipoglucemiantes orales y/o insulina, dependiendo del tipo de diabetes; esto con el objetivo de disminuir los niveles de glucosa en la sangre (Rendell & Kirchain, 2000). El tratamiento farmacológico para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se enfoca en controlar los niveles de glucosa plasmática en ayuno y postprandiales, además de contrarrestar las tres principales alteraciones metabólicas: disminución de la función de las células β pancreáticas, elevada producción de glucosa hepática y resistencia a la insulina (Cheng & Fantus, 2005).

Los fármacos que actualmente se utilizan para el tratamiento de la enfermedad incluyen diversos tipos de compuestos químicos y actúan mediante diferentes mecanismos de acción, entre los que se encuentran: **1**, las biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa hepática a través de la inhibición de la gluconeogénesis, además de que aumenta la sensibilidad a la insulina del hígado

y el músculo; **2**, las tiazolidinedionas, mejoran la sensibilidad a la insulina a través de la estimulación de PPAR- γ , particularmente en los tejidos periféricos; **3**, los inhibidores de α -glucosidasa, inhiben competitivamente las enzimas en el epitelio intestinal que son responsables de la hidrólisis de oligosacáridos y disacáridos en monosacáridos adecuados para la absorción; **4**, las sulfonilureas, actúan sobre los canales de potasio dependientes de ATP en las células β del páncreas estimulando así la secreción de insulina (Cheng & Fantus, 2005); **5**, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), aumenta los niveles de GLP-1 provocando la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la renovación de las células β (Kerru, Singh-Pillay, Awolade, & Singh, 2018); **6**, los inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa tipo 2 (SGLT-2), reducen la glucosa en sangre al aumentar la excreción urinaria de glucosa (Guisasola & Sánchez, 2018).

En cada uno de los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, se han identificado uno o más efectos adversos (Tabla 1), los cuales dependen de la dosis, y que pueden disminuir con el uso continuo o con una dosis baja al principio del tratamiento.

Tabla 1. Efectos adversos de los principales grupos de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (Cheng & Fantus, 2005), (Rendell & Kirchain, 2000).

Tipo	Efectos adversos
Sulfonilurea	Hipoglucemia, aumento de peso
Biguanida	Diarrea, malestar abdominal, náuseas, acidosis láctica
Tiazolidinedionas	Aumento de peso, adema pulmonar, insuficiencia cardíaca
Inhibidores de α -glucosidasa	Malestar abdominal, flatulencias, diarrea
Meglitinidas	Hipoglucemia

Aunque los fármacos para el tratamiento de la enfermedad ofrecen un amplio espectro de acciones metabólicas para reducir la hiperglucemia, su efectividad es limitada por tres razones principales: no suprimen la resistencia a la insulina y no favorecen la restauración de la función celular; no revierten el deterioro en el organismo ocasionado por la hiperglucemia y la hiperlipidemia; y no previenen la pérdida gradual de la masa y función de las células β .

2.1.2 Medicina tradicional

El uso de la medicina tradicional sigue estando muy extendido en los países en vías de desarrollo, mientras que el uso de la medicina complementaria y alternativa está aumentando rápidamente en los países desarrollados. La medicina tradicional es un término amplio utilizado para referirse a los sistemas de medicina tradicional china, el ayurveda hindú, la medicina *unani* árabe, y a las diversas formas de medicina indígena (OMS, 2002). La OMS define a las plantas medicinales como cualquier especie vegetal que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos o cuyos principios bioactivos pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos (Lorraine & Mendoza-Espinoza, 2010).

Por otro lado, la OMS participa en una estrategia de medicina tradicional que abarca el periodo de 2014-2023 y que tiene como objetivos, apoyar a los países en el aprovechamiento de la posible contribución de medicina tradicional y complementaria a la salud, y promover el uso seguro y eficaz mediante la regulación de productos y prácticas (WHO, 2013).

Se estima que aproximadamente el 80% de la población mundial utiliza la medicina tradicional como principal opción en materia de salud (Bankova, 2005). Muchas plantas hindú han sido investigadas por su uso en diferentes tipos de diabetes y se encuentran reportadas en numerosas revistas científicas (Mukherjee *et al.*, 2006). Por otro lado, en un estudio reportado en 2005 en México, se documentó que 306 especies pertenecientes a 235 géneros y 93 familias son usadas empíricamente para el control de la diabetes. Las familias *Asteraceae* y

Fabaceae son las más utilizadas (47 y 30 especies, respectivamente), seguido por *Cactaceae* (16), *Solanaceae*, *Euforbiaceae* (10) y *Lamiaceae* (9) (Andrade-Cetto & Heinrich, 2005).

Los compuestos aislados de diferentes especies de plantas actúan como principios activos para el tratamiento de diversas enfermedades. Algunos de estos principios activos provienen de plantas comestibles, que son ingeridos en la dieta diaria del ser humano. Por ejemplo, los compuestos fenólicos (ácidos fenólicos, xantonas, y flavonoides) y alcaloides, entre otros, han sido reportados como agentes con actividad hipoglucemiante (Tabla 2) (Mukherjee *et al.*, 2006).

En la actualidad se han creado estrategias para mejorar el control glucémico y reducir las complicaciones que tiene esta enfermedad con base en los alimentos funcionales con beneficio para la salud, muchos de ellos incluidos en la dieta diaria. Los alimentos funcionales, consumidos de manera regular, aportan un valor nutritivo, proveen de componentes bioactivos, dan un beneficio específico sobre la salud, y reducen el riesgo a desarrollar una enfermedad. La *American Diabetes Association* (ADA) apoya la investigación para definir los beneficios de salud de los alimentos funcionales y sus componentes bioactivos (Hasler & Brown, 2009).

Tabla 2. Compuestos naturales reportados con actividad hipoglucemiante.

Tipo de compuesto		Compuestos	Origen	
Compuestos fenólicos	Ácidos fenólicos	Ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido gálico.	<i>Xanthium strumarium</i> , <i>Malus domestica</i> , <i>Passiflora ligularis</i> .	
	Xantonas	Mangiferina.	<i>Mangifera indica</i> , <i>Salacia chinensis</i> .	
	Flavonoides	Flavonas	Acacetina, diosmetina, luteolina.	<i>Anoda cristata</i> , <i>Chamaemelum nobile</i> .
		Flavanoles	Catequina, galato de epigalocatequina (EGCG), (-)- epicatequina.	<i>Camellia sinensis</i> , <i>Astrocaryum aculeatum</i> .
		Flavonoles	Quercetina, rutina, kaempferol, kaempferitrin, myricetina.	<i>Dillenia indica</i> , <i>Morus alba</i> , <i>Pterogyne nitens</i> , <i>Abelmoschus moschatus</i> .
		Flavanonas	Naringenina, hesperidina.	<i>Citrus sinensis</i> , <i>Carissa carandas</i> .
		Isoflavonas	Genisteína, daidzeína.	<i>Glycine max</i> , <i>Pueraria lobata</i> .
Antocianidinas	Cianidina, cianidina-3-glucósido, pelargonidina.	<i>Aristotelia chilensis</i> , <i>Vaccinium oxycoccus</i> , <i>Ribes nigrum</i> , <i>Anagallis monellin</i> .		
Alcaloides		Ajmalina, berberina, palmatina, trigonelina.	<i>Rauwolfia serpentina</i> , <i>Coptis chinensis</i> , <i>Bauhinia candicans</i> .	
Terpenos	Monoterpenos	Linalool, limoneno.	<i>Pelargonium graveolens</i> , <i>Aegle marmelos</i> Correa.	
	Sesquiterpenos	Costunólido, ar-turmerona.	<i>Costus speciosus</i> , <i>Curcuma longa</i> .	

2.2 Quimioinformática

El estudio de grandes bases de datos moleculares proporciona información crucial en el descubrimiento de compuestos con actividad biológica importante. El análisis de los datos contenidos en repositorios digitales permite extraer nueva información a través de diferentes herramientas quimioinformáticas, de modelado molecular y de bioinformática.

El término de quimioinformática se introdujo en el año de 1998, en donde se definió como “El uso de la tecnología de la información y su gestión, ha resultado una parte fundamental del proceso de descubrimiento de medicamentos. La quimioinformática es la combinación de esos recursos de información para transformar datos en información e información en conocimiento, con el propósito de tomar mejores decisiones en el área de identificación de moléculas bioactivas” (W. L. Chen, 2006). Por lo tanto, la quimioinformática es una herramienta que permite el manejo, organización y análisis de miles de datos; con la finalidad de desarrollar técnicas para procesar información química.

Existen cuatro áreas principales de estudio dentro de la quimioinformática: sistemas expertos de elucidación de estructuras computacionales, sistemas expertos en diseño asistido por computadora, constructores de estructuras tridimensionales y sistemas de bases de datos químicos (W. L. Chen, 2006).

2.2.1 Generación, manejo y análisis de base de datos

El área más común de la quimioinformática es la que proporciona acceso a la información química en bases de datos. La inmensa cantidad de información de compuestos químicos, sus propiedades fisicoquímicas y biológicas llevan al desarrollo de bases de datos que permiten almacenar, clasificar y difundir de manera eficiente los datos en una colección. Las bases de datos se definen como un conjunto de datos relacionados que se encuentra de manera agrupada o estructurada. Las bases de datos se pueden clasificar de acuerdo con su tipo de contenido, las tres principales categorías son: literatura, factual y estructural. Las

bases de datos de literatura contienen datos bibliográficos o texto completo; las bases de datos factuales contienen principalmente datos numéricos de compuestos químicos como valores de propiedades fisicoquímicas como resultado del trabajo experimental; y por último las bases de datos estructurales contienen información sobre las estructuras químicas (Engel, 2006).

La descripción de compuestos químicos en bases de datos requiere métodos específicos para una correcta descripción y legibilidad. Un compuesto puede caracterizarse por su nombre, por su representación bidimensional o por un modelo molecular tridimensional. Las representaciones de las estructuras químicas en formato digital pueden ser notaciones lineales, gráficos bidimensionales o tridimensionales. Las notaciones lineales representan una secuencia de caracteres y números, como por ejemplo notación lineal Wiswesser, notación lineal SYBYL y los SMILES (por sus siglas en inglés, *Simplified Molecular Input Line Entry Specification*), que son la notación lineal más utilizada (Engel, 2006).

Las bases de datos de compuestos químicos forman parte muy importante del descubrimiento y desarrollo de fármacos. Estas bases de datos pueden contener información de hasta millones de estructuras, por lo que la minería de datos de estas colecciones requiere de métodos informáticos que permitan manejar grandes cantidades de información. Dentro de las herramientas disponibles en la quimioinformática para el manejo de bases de datos, se encuentran las destinadas al análisis de diversidad química, la visualización del espacio químico y la diversidad de núcleos base (*scaffolds*), entre otras (J. L. Medina-Franco *et al.*, 2015).

Existen diversas bases de datos públicas que contienen más de 1,828,820 compuestos y 69,861 publicaciones como ChEMBL, esta base de datos contiene moléculas bioactivas con propiedades similares a las de los medicamentos (Gaulton *et al.*, 2017). También esta PubMed, la cual contiene más de 29 millones de citas de literatura de Medline y libros en línea, esta base de datos brinda

acceso a otros sitios web relevantes (Lu, 2011). Recientemente se han analizado compuestos de productos naturales, los cuales están contenidos en bases de datos que se encuentran disponibles públicamente, como BIOFACQUIM que contiene compuestos provenientes de productos naturales aislados y caracterizados en México (Pilón-Jiménez *et al.*, 2019), y la base de datos creada por Chen-Ya y col. la cual es una compilación de 18 bases de datos virtuales, nueve bibliotecas físicas y el Banco de Datos de Proteínas (Y. Chen, Garcia de Lomana, Friedrich, & Kirchmair, 2018); en ambas bases de datos se analizaron las propiedades fisicoquímicas, la diversidad estructural y el espacio químico.

2.2.2 Espacio Químico

El espacio químico tiene diversas definiciones, pero ninguna en específico que describa por completo su significado. Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que es una forma de visualizar un conjunto de estructuras moleculares, representadas de manera gráfica con ciertas bases en propiedades y/o descriptores moleculares. El análisis visual del espacio químico es una herramienta útil para obtener información de grandes cantidades de datos químicos, el término visualización puede interpretarse como cualquier metodología que proyecta datos en el espacio de dimensiones inferiores, generalmente dos o tres dimensiones (J. Medina-Franco *et al.*, 2008).

Las visualizaciones del espacio químico requieren un conjunto de moléculas para ser representadas y el uso de descriptores para guiar la generación de coordenadas de puntos en el plano de visualización. El descriptor puede ser cualquier característica de la molécula (punto de fusión, punto de ebullición, densidad, etc.) o incluso actividad biológica. Estas representaciones requieren técnicas de reducción de dimensionalidad para su visualización e interpretación, algunas de ellas son: análisis de componentes principales, mapas autoorganizados (SOM), incrustación de proximidad estocástica (SPE), y mapeo topográfico generativo (GTM) (Osolodkin *et al.*, 2015).

El análisis de componentes principales (o PCA por sus siglas en Inglés) es un método estadístico utilizado para la reducción de dimensiones de un conjunto de datos cuando hay correlaciones significativas entre algunos o todos los descriptores, el objetivo es reducir el menor número de variables manteniendo la mayor cantidad de información. Los componentes principales son una combinación lineal de las variables originales, son ortogonales entre sí y se visualizan y analizan mejor de manera gráfica. El número máximo de componentes principales que se pueden generar es igual al número de variables (descriptores) en el conjunto de datos original. Por lo general, es necesario incluir todos los componentes principales para explicar toda la varianza en los datos. Sin embargo, para la visualización en un gráfico, se consideran dos o tres componentes principales que expliquen al menos el 70% de la varianza (Leach & Gillet, 2007).

Los mapas de autoorganización (SOM) son el resultado de un algoritmo de red neuronal no supervisada, que es capaz de agrupar, clasificar y organizar un conjunto de datos según su similitud. En comparación con un análisis de componentes principales (PCA), SOM también es una técnica que realiza reducción de dimensionalidad, pero se puede visualizar todo el conjunto de datos en términos de las variables originales y puede detectar una relación no lineal entre las variables.

El SOM toma y traduce valores de similitud exactos, mientras que la representación del gráfico de PCA usa dos o tres componentes principales solo para separar objetos y, por lo tanto, puede pasar por alto algunos criterios de distinción. La alta similitud compuesta se traduce bien en un vecindario topológico cercano en el SOM. Sin embargo, la proximidad en el SOM no implica necesariamente una similitud de objetos, ya que las neuronas cercanas pueden estar separadas por crestas y representar diferentes áreas del espacio químico, especialmente si el número de vectores de referencia es bajo (Matić, Kalinić, & Vilibić, 2018).

2.2.3 Similitud molecular

Las moléculas contenidas en una base de datos pueden ser comparadas entre sí, o bien con otras bases de datos con la finalidad de evaluar similitud o diversidad. El fundamento de la búsqueda de similitud molecular reside en el principio de similitud, el cual propone que las moléculas estructuralmente similares tienden a tener propiedades similares. En una búsqueda de similitud típica, una molécula con actividad biológica conocida y la cual es objeto de estudio, se utiliza como referencia con el objetivo de identificar otras moléculas que muestren la misma actividad. Típicamente, para cuantificar la similitud entre ambas moléculas, se calcula un conjunto de descriptores moleculares y se calcula un coeficiente de similitud (Leach & Gillet, 2007).

Una de las representaciones más sencillas y utilizadas se basa en huellas digitales moleculares (*fingerprints*); los cuales pueden ser de dos o más dimensiones y permiten codificar propiedades estructurales relevantes de moléculas en cadenas de bits. Los *fingerprints* más populares son: los *fingerprints* topológicos (Daylight); las claves estructurales, estos son una serie de dígitos binarios que representan la presencia (1) o ausencia (0) de un fragmento subestructural particular dentro de una molécula (MACCS, PubChem); los *fingerprints* circulares (ECFP); los *fingerprints* farmacofóricos, capaces de almacenar información 3D (CAT *descriptors*); los *fingerprints* híbridos, entre otros (Muegge & Mukherjee, 2016).

Uno de los índices de similitud más utilizados es el coeficiente de Tanimoto. Este coeficiente indica una medida del número de fragmentos en común entre las moléculas y toma valores entre cero a uno. Un valor de uno indica que las moléculas tienen representaciones idénticas con base en los *fingerprints* calculados, cabe resaltar que no significa necesariamente que se trate de la misma molécula; un valor de cero indica que no hay similitud (Leach & Gillet, 2007).

2.2.4 Información actual de productos naturales con actividad antidiabética

A lo largo de muchos años, las plantas medicinales han tenido un papel muy importante en la prevención y tratamiento de enfermedades, entre ellas la diabetes mellitus. Actualmente existe un gran interés por el uso de tratamientos tradicionales, que ofrezcan menos efectos secundarios y/o de bajo costo. Dado el creciente descubrimiento de moléculas de origen natural con actividad biológica importante, el desarrollo de nuevos medicamentos basados en productos naturales para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes mellitus requiere enfoques multidisciplinarios, incluyendo métodos quimioinformáticos.

Actualmente la información disponible sobre productos naturales con actividad antidiabética se reduce a artículos de revisión y algunas bases de datos centradas en las plantas medicinales, con poca información de las estructuras químicas de los metabolitos responsables de dicha actividad. Es por ello que se hace evidente la necesidad de generar una base de datos con información molecular integrada con el objetivo de facilitar el acceso al conocimiento, sirviendo como herramienta de investigación. (Tabla 3)

Tabla 3. Información disponible de productos naturales con actividad antidiabética.

Nombre	Descripción	Observaciones	Referencia
NeMedPlant	Contiene información sobre plantas medicinales del Noroeste de India, y sus componentes activos.	La información disponible es sobre plantas medicinales de otras enfermedades además de la diabetes mellitus como, por ejemplo, la tuberculosis, cáncer, etc.; por otro lado, no proporciona la estructura química de los componentes activos de las plantas.	(Meetei <i>et al.</i> , 2012)
DIA-DB	Servidor web para la predicción de medicamentos para la diabetes utilizando comparación por similitud o cribado virtual inverso de moléculas de entrada.	La base de datos disponible en este servidor es únicamente de los fármacos aprobados para el tratamiento de la DM, pero no contiene información de los compuestos activos de productos naturales.	(Sánchez-Pérez <i>et al.</i> , 2015)
ADNCD	Contiene información sobre compuestos naturales antidiabéticos clasificados con base en su modo de acción.	En algunos casos proporciona información de las propiedades fisicoquímicas y riesgos de toxicidad, sin embargo, la información está limitada a aproximadamente 150 estructuras, y la información estructural no es fácilmente accesible.	(Khatoon <i>et al.</i> , 2018)
<i>Database on Antidiabetic indigenous plant of Tamil Nadu, India</i>	Contiene información acerca de las plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones.	El origen de las plantas medicinales es únicamente de la India, además de que en algunos casos no menciona el compuesto bioactivo y que no se encuentra la estructura química y no es de libre acceso.	(Makheswari & Sudarsanam, 2012)

3. Hipótesis

La compilación y análisis de la información disponible acerca de plantas medicinales y sus metabolitos usadas en el tratamiento de la diabetes mellitus permitirá crear una plataforma útil en la investigación y descubrimiento de moléculas con actividad antidiabética.

4. Objetivo general

Generar y analizar una base de datos que contenga compuestos químicos con actividad antidiabética provenientes de plantas medicinales. Para la generación de la base de datos se realizará una búsqueda exhaustiva de la información reportada en la literatura, incluyendo información estructural y fitoquímica. Los análisis incluirán las reglas de Lipinski, similitud estructural de *scaffolds* y moléculas completas y el espacio químico.

5. Metodología.

Para la generación y análisis de la base de datos se siguieron los pasos descritos en la Figura 1.

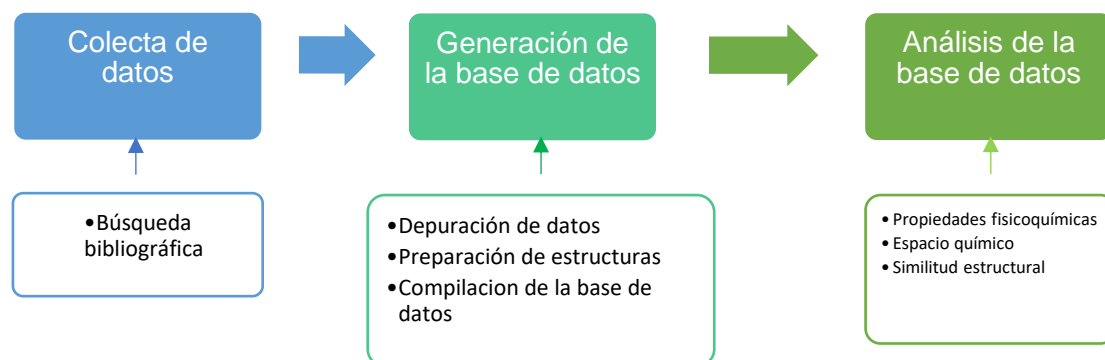


Figura 1. Metodología general para la generación y análisis de la base de datos.

5.1 Búsqueda bibliográfica

En la colecta de datos se realizó una búsqueda en la literatura a través de diversas bases de datos incluyendo SciFinder, Scopus, Atlas de la Medicina Tradicional y Pubmed. La búsqueda consistió en explorar artículos de revisión de plantas medicinales con compuestos bioactivos que tuvieran efecto antidiabético, y productos naturales utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave solas o en combinación: “*diabetes*”, “*hypoglycemic agents*”, “*hyperglycemia*”, “*medicinal plants*” y “*natural products*”. Esta búsqueda no se limitó a un periodo de tiempo y se enfocó a artículos de investigación y revisión, así como publicaciones en revistas de investigación indexadas en CAPLUS (*Chemical Abstracts Plus*). Además, se buscaron las referencias citadas en los artículos, con la finalidad de enriquecer la información disponible.

5.2 Selección de datos

Para la etapa de selección de los datos, se buscó que cada uno de los compuestos bioactivos encontrados tuvieran respaldo experimental que sustentara su efecto antidiabético; se buscaron en particular estudios *in vivo* en roedores y/o *in vitro*. El método que determinó la actividad antidiabética en los estudios *in vivo* seleccionados fue mediante la inducción de diabetes en roedores, y posteriormente el tratamiento con el compuesto activo, con su respectivo registro de glucosa en sangre. Los criterios para la exclusión de artículos consistieron en resúmenes y/o texto que no mencionaran el compuesto bioactivo de la planta, es decir sólo determinaban la actividad de extractos, fracciones o mezclas de compuestos sin analizar los compuestos aislados. Tampoco se incluyeron los artículos cuyos estudios *in vivo* utilizaron animales no diabéticos, y aquellos con ensayos *in vivo* con otra especie animal.

5.3 Preparación de las estructuras

La preparación de las estructuras de los compuestos bioactivos seleccionados en las etapas anteriores se realizó con el programa ChemBioDraw Versión 13.0.0.3015. En algunos casos, la estructura de la molécula no fue proporcionada por el artículo, por lo que la búsqueda se centró en el artículo correspondiente a su aislamiento o se buscó en la base de datos de PubChem. Una vez dibujadas las estructuras en 2D, se convirtieron a la notación lineal de codificación de estructura SMILES para su posterior análisis.

5.4 Compilación de la base de datos

Para esta etapa se utilizó el programa ChemAxon Marvin Suite v.17.9.0 para editar la información ya obtenida. En esta etapa se realizó el curado de los datos, el cual consistió en la eliminación de sales y el ajuste de los estados de protonación, a pH=7.2. Los tautómeros se mantuvieron en los estados más estables. Posteriormente, se realizó una reconstrucción 3D, y por último se realizó una

minimización de energía, utilizando el campo de fuerza MMFF94x. En cada paso se conservó la quiralidad existente de las moléculas.

Con el programa MOE se calcularon propiedades fisicoquímicas, incluyendo el peso molecular, coeficiente de partición octanol/ agua (Log P), número de átomos de aceptores de hidrógeno, número de átomos de donadores de hidrógeno, número de enlaces rotables y número de átomos sp^3 .

5.5 Análisis de la base de datos

Para el análisis de las bases de datos se realizó un estudio mediante las Reglas empíricas de Lipinski, utilizando gráficos de diagramas de caja para cada una de las propiedades y así observar su distribución.

Además, se utilizó el programa OSIRIS DataWarrior Versión 4.7.2 (Sander, Freyss, von Korff, & Rufener, 2015) para la representación del espacio químico de la base de datos generada a través del método de análisis de componentes principales (PCA) con base en las propiedades fisicoquímicas.

Para analizar la similitud estructural entre las bases de datos primero se realizó un análisis de los núcleos base (conocidos en inglés como *scaffolds*). A partir de los resultados obtenidos se realizó una comparación de la base de datos generada en este trabajo (DiaNat-DB) con fármacos aprobados por la FDA. Este análisis consistió en la creación de un mapa de similitud con todos los *scaffolds* y uno con las estructuras completas de DiaNat-DB y los fármacos empleados en la terapéutica de la diabetes.

6. Resultados y discusión.

6.1 Colecta y selección de los datos

Se analizaron cerca de 1930 títulos en Pubmed y 8057 en SciFinder, y se consideraron aquellos artículos con base en los términos de búsqueda. Utilizando los criterios de exclusión se seleccionaron 959 artículos según sus títulos y resúmenes, a partir de dichos artículos se filtraron alrededor de 200 documentos que contenían información acerca de las plantas medicinales para la diabetes mellitus. No se contemplaron aquellos artículos que contenían información acerca de un mismo compuesto bioactivo proveniente de diferente planta, en estos casos solo se consideró la información correspondiente a las plantas de origen.

Con la información descrita en los artículos empleados se logró clasificar los compuestos bioactivos con base en la actividad reportada como “hipoglucemiante” o “antihiperoglucemiante”. En algunos casos la información encontrada para el compuesto no contenía detalle acerca de la actividad, por lo que se clasificó de manera genérica como “antidiabético”.

6.2 Generación de la base de datos

La base de datos DiaNat-DB contiene 336 compuestos bioactivos, y se incluyó la siguiente información: estructura molecular, ID, nombre del compuesto, planta de donde fue aislado, el uso que tiene dicha planta, género y familia a la que pertenece, actividad reportada del compuesto, detalles del mecanismo de acción en algunos casos, y el país de origen de la planta (Figura 2).

ID	SMILE	Compuesto	Actividad	Planta	Familia	Género	Uso de la planta	País/Región	Referencia	
DiaNatDB-1	O=C(O)C1=O	Shikimic Acid	Hipoglucémica	Juniperus oxycedrus	Cupressaceae	Juniperus	Medicinal	España	Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 139 (1), 110-118	
DiaNatDB-2	COC1=C(C)N	Berberine	Hipoglucémica	Coptis chinensis	Ranunculaceae	Coptis	Medicinal	China	Journal of Natural Products, 2017, 55 (1), 510-515	
DiaNatDB-3	O=C1N2C(=O)C=CC1=O	Vasicinone	iones relacionadas con I.	Adhatoda vasica	Nees	Acanthaceae	Justicia	Medicinal	India	Diabetes in Developing Countries, 2014, 1 (34), 24-31
DiaNatDB-5	OC1C2=NC(=O)C=C2C1=O	Vasicine	iones relacionadas con I.	Adhatoda vasica	Nees	Acanthaceae	Justicia	Medicinal	India	Diabetes in Developing Countries, 2014, 1 (34), 24-31
DiaNatDB-6	O=C(C(C)=O)C=O	cin-8-O-methac	Hipoglucémica	Parmentiera edulis	Bignoniaceae	Parmentiera	Medicinal	Mexico	Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, 71 (3), 391-94	
DiaNatDB-7	OC1=CC=C(C=C1)O	Umbelliferone	Antidiabético	Aegle marmelos	Correaeae	Rutaceae	Aegle	Medicinal	Asia	Journal Reports: PR, 2007, 59 (3), 339-48
DiaNatDB-8	C1=CC=C(C=C1)O	Hydroxytyrosol	Hipoglucémica	Olea Europea	Oleaceae	Olea	consumo com	Tunez	Journal of Food Chemistry, 2009, 57 (19), 8798-8804	
DiaNatDB-9	C1=CC=C(C=C1)C=O	Cinnamaldehyde	Antihiperoglucémica	Cinnamomum cassia	Cinnamomum	Lauraceae	Cinnamomum	consumo com	Nepal	Journal of Natural Products, 2012, 11 (1), 95
DiaNatDB-10	O=C1C=CC(=O)N1	Lupeol	Hipoglucémica	Solanum xanthocarpum	Solanaceae	Solanum	Medicinal	Asia	Journal of Natural Products, 2012, 26 (12), 1125-29	
DiaNatDB-11	CC1=CC(=O)C=C1	Thymoquinone	Antihiperoglucémica	Nigella sativa	Ranunculaceae	Nigella	Medicinal	Iraq	Journal of Biological Interactions, 2018	
DiaNatDB-13	C1=CC=C(C=C1)O	Luteolin	Antihiperoglucémica	Chamaemelum nobile	Asteraceae	Chamaemelum	consumo com	Europa	Journal of Natural Products, 2013, 27 (11), 1678-84	
DiaNatDB-14	C/C=C/C1=CC=CC=C1	Oleuropein	Hipoglucémica	Olea Europea	Oleaceae	Olea	consumo com	Tunez	Journal of Food Chemistry, 2009, 57 (19), 8798-8804	
DiaNatDB-15	C=C(C)C(=O)O	Sweroside	Antidiabético	Veratrum californicum	Gentianaceae	Veratrum	Medicinal	China	Journal of Cell Biology, 2016, 94 (3), 270-78	
DiaNatDB-16	C=C(C)C(=O)O	Amaroswerin	Antidiabético	Swertia chirata	Gentianaceae	Swertia	Medicinal	India	Journal of Natural Products, 2009, 23 (7), 1036-38	
DiaNatDB-17	OC1C=CC(=O)N1	Amarogentin	Antidiabético	Swertia chirata	Gentianaceae	Swertia	Medicinal	India	Journal of Natural Products, 2009, 23 (7), 1036-38	

Figura 2. Información contenida en la base de datos DiaNat-DB.

Además, con fines de análisis y comparación, se compilaron aquellos compuestos que actualmente se emplean en el tratamiento de la diabetes mellitus, consistiendo en 23 compuestos agrupados en una base de datos denominada “DM-F”. El análisis y preparación se llevó a cabo siguiendo la metodología que DiaNat-DB. En la Tabla 4 se describe el mecanismo de acción de cada uno de los compuestos contenidos en la base de datos DM-F.

Tabla 4. Base de datos de fármacos actualmente empleados en el tratamiento de la diabetes (DM-F) (Wishart *et al.*, 2018).

Nombre	Mecanismo de acción
Acarbosa	Inhibidor de la alfa glucosidasa que retarda la digestión y la absorción de carbohidratos en el intestino delgado.
Alogliptina	Inhibidor de dipeptidil peptidasa 4
Canagliflozin	Inhibe la proteína de transporte de sodio-glucosa (SGLT2). Esta proteína de transporte se encuentra en el riñón y es responsable de reabsorber la glucosa que se ha filtrado.
Clorpropamida	Pertenece a la clase de sulfonilureas, que actúan estimulando las células β del páncreas para liberar insulina.
Dapagliflozin	Inhibe la proteína de transporte de sodio-glucosa (SGLT2)
Empagliflozin	Inhibe la proteína de transporte de sodio-glucosa (SGLT2)
Ertugliflozin	Inhibe la proteína de transporte de sodio-glucosa (SGLT2)
Glibenclamida	Estimula la secreción de insulina, reduce la producción hepática de glucosa y potencia la acción de la insulina en los tejidos periféricos

Gliclazida	Estimula las células β del páncreas para liberar insulina
Glimepirida	Estimula las células β del páncreas para liberar insulina
Glipizida	Estimula las células β del páncreas para liberar insulina
Linagliptina	Inhibidor de dipeptidil peptidasa 4
Metformina	Disminuye la absorción de glucosa hepática
Miglitol	Inhibidor de la alfa glucosidasa
Nateglinida	Estimula las células β del páncreas para liberar insulina
Pioglitazona	Promueve la sensibilidad a la insulina
Repaglinida	Estimula las células β del páncreas para liberar insulina
Rosiglitazona	Inhibidor de PPAR- γ
Saxagliptina	Inhibidor de dipeptidil peptidasa 4
Sitagliptina	Inhibidor de dipeptidil peptidasa 4
Tolazamida	Estimula las células β del páncreas para liberar insulina
Tolbutamida	Estimula las células β del páncreas para liberar insulina
Vildagliptina	Inhibidor de dipeptidil peptidasa 4

Por último, con fines comparativos, se compilaron los fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) con 1353 compuestos obtenida de la base de datos de Zinc. A esta base solo se le realizó el paso 5.4 de la metodología.

6.3 Análisis de la base de datos

La base de datos DiaNat-DB contiene alrededor de 208 plantas con actividad antidiabética. Estas plantas se encuentran distribuidas en 93 familias botánicas entre las que destacan *Fabaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae*, *Rosaceae*, *Cucurbitaceae*, con un mayor número de géneros en la base. En la Figura 3 se puede observar las cinco familias representativas de la base, de acuerdo con el número de géneros para cada familia.

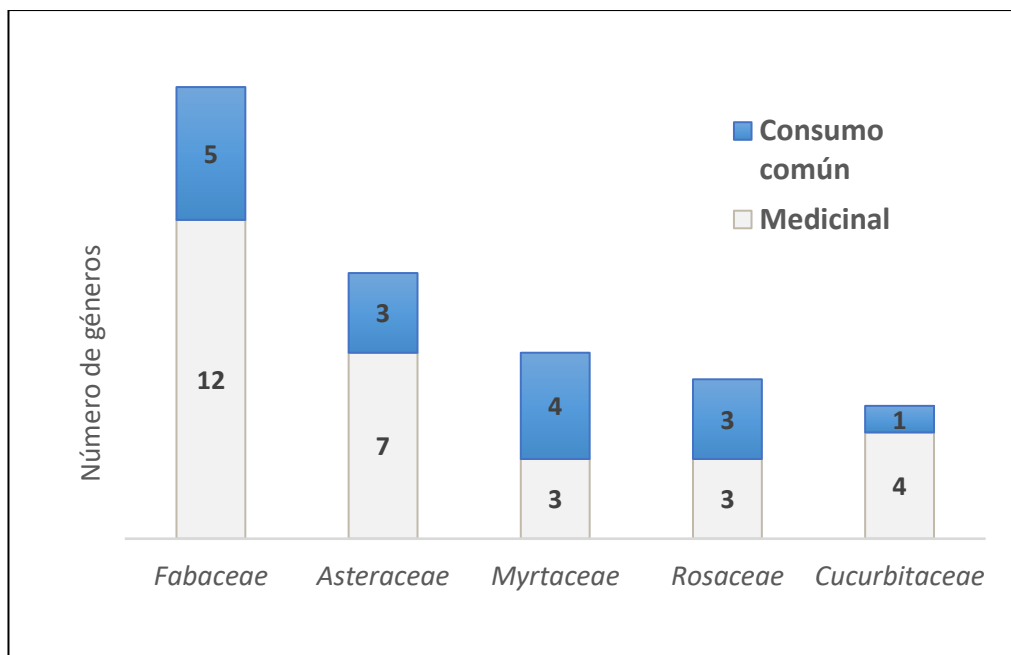


Figura 3. Familias representativas de DiaNat-DB.

En la Figura 3 se muestra que, para el caso de las *Fabaceae*, cinco especies son utilizadas en dieta habitual, y 12 especies se utilizan como plantas medicinales; en el caso de *Asteraceae*, de los diez géneros presentes en la base de datos, tres se emplean en la dieta habitual y siete como medicina tradicional; la familia *Myrtaceae* tiene siete géneros en la base, de los tres son utilizados como medicina tradicional. Para las familias restantes *Rosaceae* y *Cucurbitaceae* tiene tres y cuatro géneros respectivamente, utilizados en la medicina tradicional y el resto empleados en la dieta habitual como lo marca la figura. Algunos ejemplos de las plantas presentes en dicha base se encuentran en la Tabla 5.

Tabla 5. Ejemplo de plantas pertenecientes a las familias *Fabaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae*, *Rosaceae*, *Cucurbitaceae*.

<i>Fabaceae</i>			
	<i>Leucaena leucocephala</i>		<i>Otholobium pubescens</i>
	Género: <i>Leucaena</i>		Género: <i>Otholobium</i>
	Uso: Comestible		Uso: Medicinal
<p>Conocido como huaje, es originario de México, sobre todo en los estados del sur como Guerrero, Morelos, Oaxaca y Chiapas. En Michoacán se usa para curar la inflamación del estómago; en este caso las semillas se comen crudas (UNAM, 2009).</p>		<p>Es una planta medicinal originaria de Perú y Bolivia, que se usa para el tratamiento de la diabetes y otras enfermedades (Nimesia, Quispe, Hwang, Wang, & Lim, 2017).</p>	
<i>Asteraceae</i>			
	<i>Smallanthus sonchifolius</i>		<i>Psacalium peltatum</i>
	Género: <i>Smallanthus</i>		Género: <i>Psacalium</i>
	Uso: Comestible		Uso: Medicinal
<p>Es un tubérculo cultivado en zonas cálidas y templadas de la Cordillera de los Andes. Se consume típicamente como fruta debido a su sabor dulce y jugosidad (Castro, Vilaplana, & Nilsson, 2017).</p>		<p>Conocida como “maturique”, es originario de México, sobre todo de Sonora y Chihuahua. El aceite es utilizado para dolores reumáticos y contrarrestar los síntomas de la diabetes (UNAM, 2009).</p>	
<i>Myrtaceae</i>			
	<i>Campomanesia phaea</i>		<i>Embelia ribes</i>
	Género: <i>Campomanesia</i>		Género: <i>Embelia</i>
	Uso: Comestible		Uso: Medicinal
<p>Es un fruto que tiene la forma de ollas de barro indio, conocido como “cambuci”. Originario de Brasil, específicamente de Sao Paulo y Rio de Janeiro. Ampliamente utilizado en la preparación de jugos, helados y bebidas alcohólicas por la población local (Sanchez Azevedo, Silva, Jacomino, & Genovese, 2017).</p>		<p>Se distribuye por la India, en la medicina Ayurveda. Se utiliza para tratar diversas enfermedades como: tumores, ascitis, bronquitis, enfermedades mentales, enfermedades del corazón (Balachandran <i>et al.</i>, 2013).</p>	

<i>Rosaceae</i>			
	<i>Malus domestica</i>		<i>Sanguisorba officinalis</i>
	Género: <i>Malus</i>		Género: <i>Sanguisorba</i>
	Uso: Comestible		Uso: Medicinal
<p>El manzano es una de las frutas más consumidas en el mundo, debido a su dulzura y sabor. Es distribuida por Europa, Asia y Norteamérica (Pires <i>et al.</i>, 2018).</p>		<p>Se encuentra al norte de China. Sus raíces tienen propiedades hemostáticas, analgésicas y astringentes, y se han utilizado en la medicina tradicional china para el tratamiento de quemaduras, escaldaduras, inflamación y hemorragia interna (Zhang <i>et al.</i>, 2012).</p>	
<i>Cucurbitaceae</i>			
	<i>Cucurbita ficifolia</i>		<i>Gynostemma pentaphyllum</i>
	Género: <i>Cucurbita</i>		Género: <i>Gynostemma</i>
	Uso: Comestible		Uso: Medicinal
<p>Conocida como chilacayote, es una especie de calabaza. Es originaria de Centroamérica, En Hidalgo se aprovecha el fruto fresco para tratar el cuichi (producido por un gusano que corre por debajo de la piel, sobre la espina dorsal desde la nuca hasta el ano) (UNAM, 2009).</p>		<p>Es una planta medicinal nativa de China, Vietnam, Corea y Japón; usada en la medicina tradicional y actualmente por la fitoterapia (Razmovski-Naumovski <i>et al.</i>, 2005).</p>	

Esta representatividad también se ha observado, con algunas diferencias, durante otras investigaciones realizadas en la República del Congo (Tchicailat-Landou *et al.*, 2018), México (Andrade-Cetto & Heinrich, 2005), y Marruecos (Mrabti *et al.*, 2019); ya que dichas investigaciones coinciden en que familias como *Asteraceae*, *Fabaceae*, *Solanaceae*, *Apocynaceae*, *Euphorbiaceae*, *Poaceae*, *Lamiaceae* y *Myrtaceae*; contienen especies con actividad antidiabética. En el caso de la familia *Fabaceae* Andrade-Cetto encontró que existen 27 especies de esta familia

que se utilizan en México para el tratamiento de la diabetes, mientras que Mrabti y Tchicaillat-Landou encontraron 6 y 4 especies respectivamente, y en la base de datos de DiaNat-DB se encuentran reportadas 37 especies.

Reportes anteriores han estado enfocados primordialmente a plantas de origen asiático (India y China). En este trabajo se buscó extender la búsqueda a otras regiones del mundo. Esto dio como resultado que se extendiera el origen de las plantas reportadas en la base de datos de DiaNat-DB en comparación con lo anteriormente reportado.

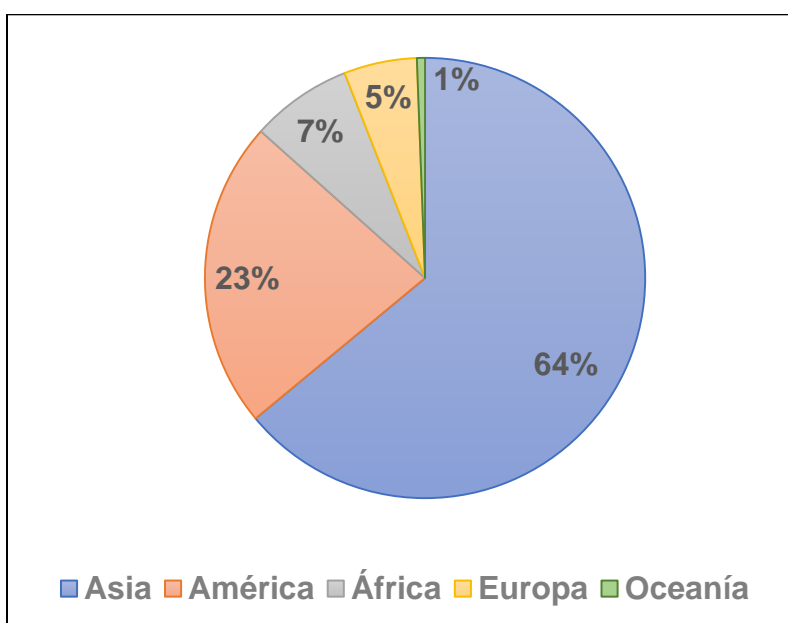


Figura 4. Representación gráfica de la contribución del origen de las plantas con actividad antidiabética presentes en DiaNat-DB.

Como se observa en la Figura 4, el continente asiático contribuye en un 64% con plantas con dicha actividad en la base de datos, seguido del continente americano con un 23%, posteriormente el continente africano y europeo con un 7% y un 5% respectivamente y por último Oceanía con 1%. En los países de India y China hay 62 y 55 plantas con actividad antidiabética en DiaNat-DB, y la búsqueda estuvo ligeramente influenciada hacia el continente americano, obteniendo 25 plantas de origen mexicano, 17 plantas con origen en Sudamérica y 5 de Centroamérica.

6.3.1 Análisis de propiedades fisicoquímicas

El análisis de las propiedades fisicoquímicas estuvo basado en las reglas de Lipinski. Estas reglas fueron creadas para analizar las propiedades que determinan la permeabilidad a través del epitelio intestinal en los medicamentos suministrados por vía oral; aunque se sabe que este modelo para predecir la biodisponibilidad oral de una nueva molécula presenta un poder de predicción del 70%. Lipinski formuló estas reglas basándose en la observación de que la mayoría de los fármacos utilizados en medicamentos eran moléculas pequeñas y lipofílicas (Lipinski *et al.*, 2001). Estos parámetros consisten en peso molecular menor o igual a 500 Da, coeficiente de reparto octanol-agua (Log P) menor o igual a 5, número de donadores de enlaces de hidrógeno menor o igual a 5, y número de aceptores de hidrógeno menor o igual a 10.

Para el análisis de DiaNat-DB basado en estas reglas se realizó una comparación contra los fármacos actualmente utilizados para el tratamiento de la DMT2, y los fármacos aprobados por la FDA (DM-F y FDA, respectivamente). Los resultados muestran que el 53.87% de la base de datos DiaNat-DB no infringe ninguna de las reglas empíricas de Lipinski (barra amarilla de la Figura 5); en comparación con la base de datos de la FDA y DM-F que cumplen con estas reglas un 73.76% y 87.50% respectivamente.

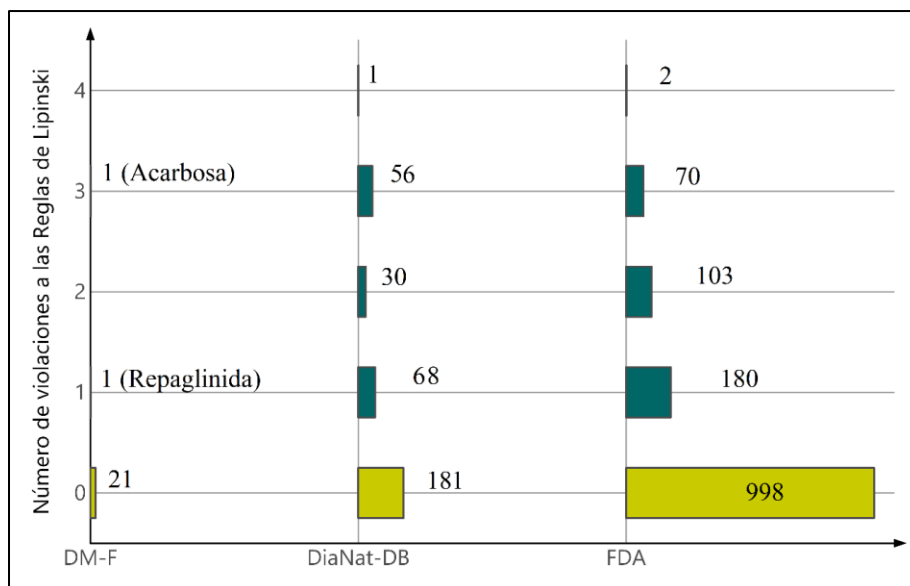


Figura 5. Número de violaciones a las Reglas de Lipinski en las bases de datos FDA, fármacos antidiabéticos y DiaNat-DB.

En esta figura se puede observar que existen dos fármacos utilizados para el tratamiento de la DM que infringen una regla para el caso de la repaglinida y tres reglas para el caso de acarbosa. La repaglinida es un fármaco de la familia de las meglitinidas, el cual estimula las células β del páncreas para producir más insulina y el caso de la acarbosa pertenece a los fármacos inhibidores de α -glucosidasa. Esto demuestra que la violación a las reglas de Lipinski no impide la obtención y aprobación de un fármaco. En el caso de la base de datos de la FDA, era de esperarse que no todos cumplieran con dichas reglas, ya que en esta base se encuentran todos los fármacos existentes en el mercado; por lo tanto, no solo están presentes los fármacos que se administran por vía oral.

El 53.87% de la base de DiaNat-DB (181 moléculas), representa la posibilidad de ser candidatos potenciales para estudios adicionales en el proceso de desarrollo de fármacos para ser administrados por vía oral.

Posteriormente, se comparó el peso molecular, el coeficiente de partición octanol-agua (Log P), el número de donadores y aceptores de hidrógeno, el número de enlaces rotables y el número de carbonos sp^3 de las tres bases de datos mediante diagramas de cajas (Anexo A).

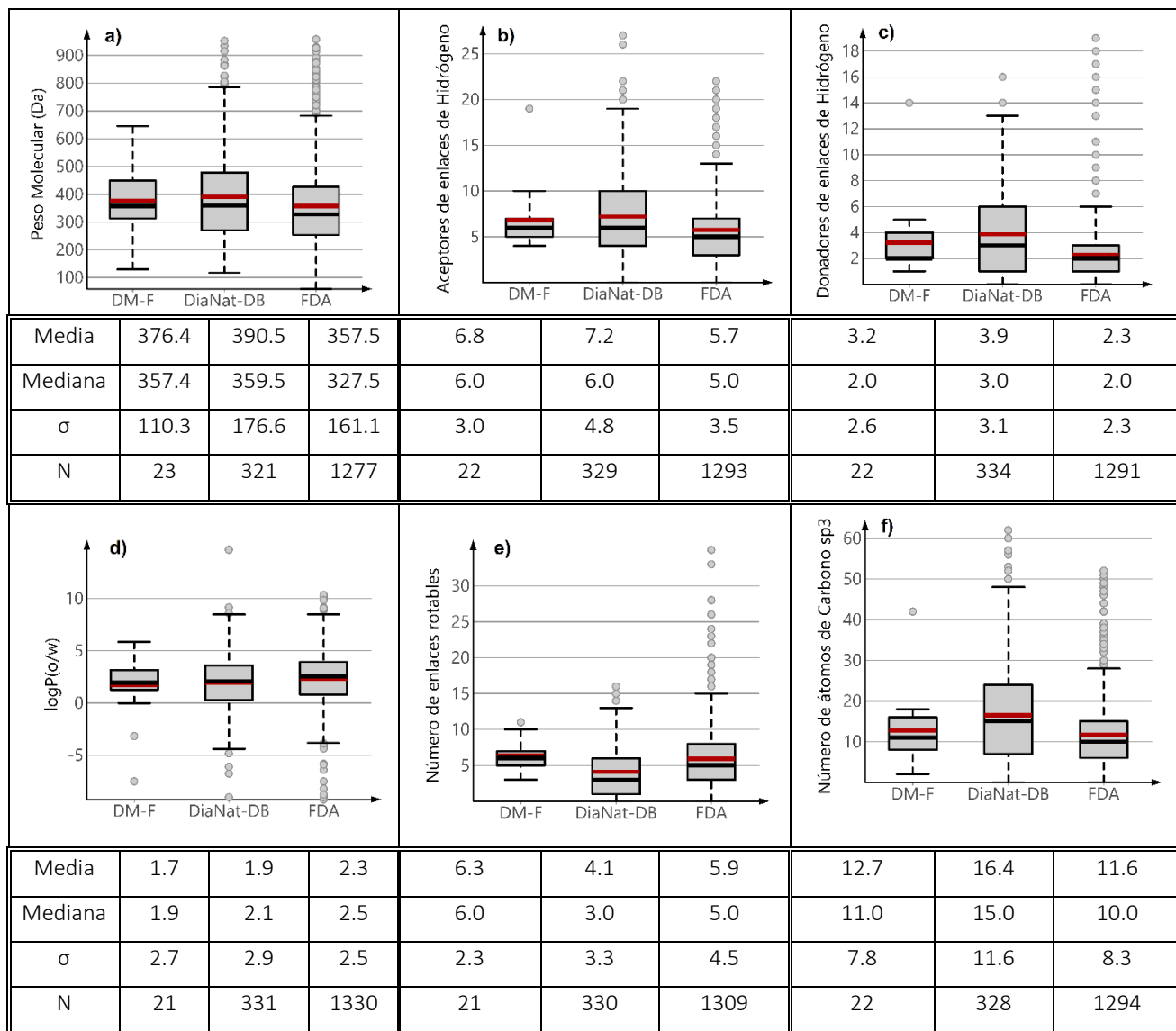


Figura 6. Distribución de seis propiedades fisicoquímicas. Los rectángulos grises corresponden al primer y tercer cuartil de la distribución; las líneas negras y rojas representan: mediana y media, respectivamente; los puntos representan los valores atípicos. a) peso molecular (Da); b) aceptores de enlaces de hidrógeno; c) donadores de enlaces de hidrógeno; d) $\log P$ (o/w); e) número de enlaces rotables; f) números de átomos de carbono sp^3 .

Las moléculas contenidas en la base de DiaNat-DB tienen en promedio un peso molecular mayor, que los fármacos antidiabéticos y los fármacos aprobados por la FDA, sin embargo las tres bases de datos comparadas se encuentran en promedio muy similares. Esta propiedad afecta de manera proporcional la permeabilidad a través de la barrera intestinal y vascular, además existe evidencia experimental que indica que las moléculas liposolubles y de peso molecular menor

de 600 Da son transferidas por unión de plasma en cantidades significativas. La lipofilidad se expresa como la relación entre la solubilidad en octanol y la solubilidad en agua, expresado como Log P. En este parámetro se puede observar que el promedio de FDA es mayor que las otras dos bases sin embargo el intervalo entre las tres bases no pasa de 0.6, observando que las bases FDA y DiaNat-DB presentan una distribución de los datos muy similar. Se sabe que las moléculas que presentan una gran cantidad de átomos aceptores o donadores de hidrógenos tienen menor difusión a través de las membranas lipídicas; por lo que se buscaría que el número de estos parámetros sea menor (Trujillo, 2011). En el caso de los aceptores de hidrógeno (Figura 6b) DiaNat-DB tiene un promedio de 7.2 el cual es mayor a FDA y DM-F, y se observa una mayor distribución. De la misma manera en los átomos donadores de hidrógeno (Figura 6c) DiaNat-DB tiene un promedio mayor en comparación con las otras dos bases. Un enlace rotatable (Figura 6e) se define como cualquier enlace simple, que no está en un anillo y tiene al menos dos vecinos pesados. Se sabe que un número de enlaces rotatables menor a diez es el ideal para tener una mejor probabilidad de lograr más del 20% de biodisponibilidad oral (Yusof & Segall, 2013) lo cual se cumple en las tres bases de datos, ya que el promedio más alto fue el de DM-F y aun así es menor a diez enlaces rotatables. Para el caso del contenido de carbonos sp^3 el promedio de DiaNat-DB es mayor con respecto a las otras dos bases, esta propiedad puede mejorar varios atributos moleculares que contribuyen al éxito clínico (Lovering *et al.*, 2009).

6.3.2 Espacio químico

Para realizar el estudio del espacio químico se utilizaron seis descriptores correspondientes a las propiedades fisicoquímicas contenidas en las reglas de Lipinski, además del número de átomos de carbono sp^3 y número de enlaces rotatables. Mediante el método de PCA se obtuvo la contribución porcentual de los dos primeros componentes, para pc1 un valor de 52.17% y para pc2 27.31%; que sumados dan un valor de 79.48% de covarianza. En la Figura 7 se puede observar la representación visual 2D del espacio químico de las bases de datos. En el

inciso (a) la base de datos de la FDA con los datos de la base de datos de DM-F, en el inciso (b) se observa la FDA con los datos de DiaNat-DB y, por último, DiaNat-DB con los datos de DM-F.

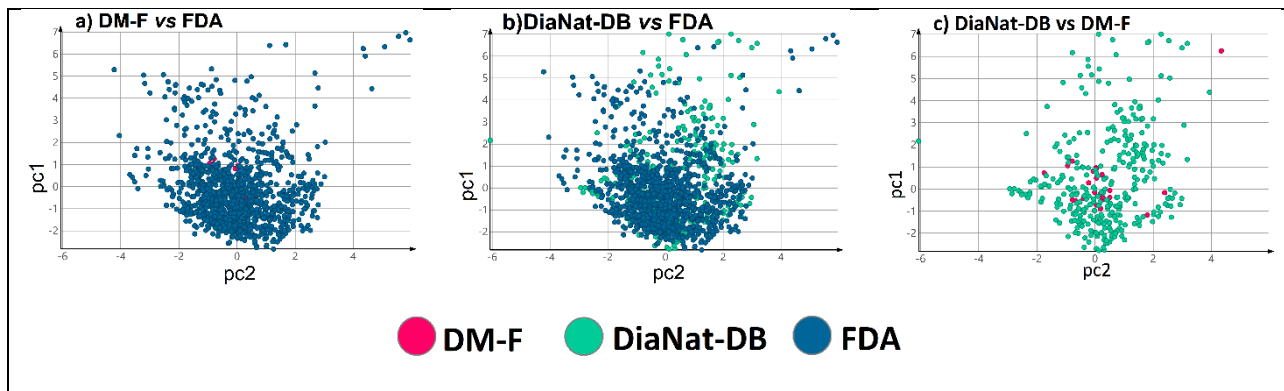


Figura 7. Representación visual del espacio químico de las bases de datos. El PCA se calculó utilizando las propiedades fisicoquímicas de Lipinski; peso molecular, aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno, log P, enlaces rotables y número de átomos de carbono sp^3 .

Debido a que en la visualización del espacio químico por PCA es una reducción de dimensiones, se espera que moléculas (representadas por puntos en la Figura 7) con coordenadas semejantes tengan un perfil de propiedades semejantes; es decir, en cuanto más cerca estén las moléculas, más similares son en cuanto a las propiedades utilizadas para generar el gráfico de PCA. En la Figura 7a se puede observar las moléculas de FDA más poblada al centro, y se observa como la mayoría de las moléculas de DM-F se encuentran en el mismo espacio químico, esto es de esperar, ya que son fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la diabetes. Para el caso de la Figura 7b, las moléculas de DiaNat-DB forman un subconjunto que está sobrepuesto sobre el espacio químico de FDA, además de cubrir áreas en donde no hay moléculas de dicha base de datos. Y, por último, en la Figura 7c compara a DiaNat-DB con los fármacos de referencia (DM-F), los cuales se encuentran en las mismas zonas. Por lo que, como se mencionó anteriormente, las moléculas más cercanas a DM-F pueden tener las características adecuadas para continuarse desarrollando como moléculas con potencial actividad biológica.

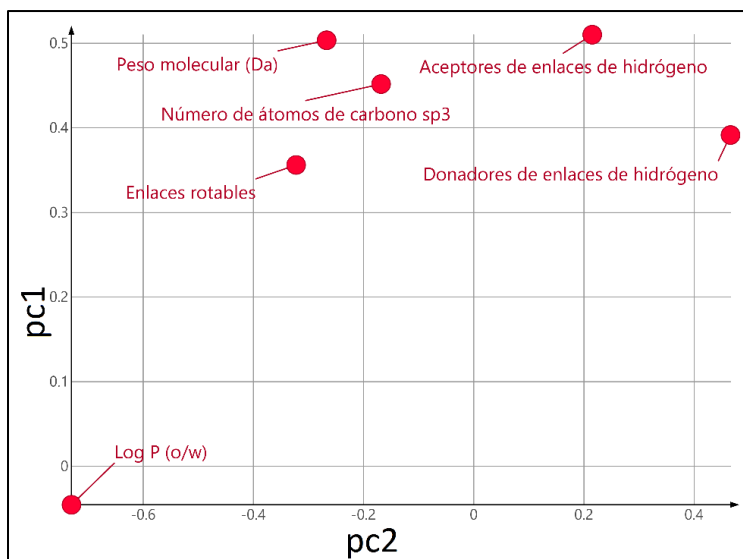


Figura 8. Contribución del descriptor en el componente principal

En la Figura 8 se encuentra la contribución de cada descriptor en el componente principal, observándose la influencia de cada propiedad. Por ejemplo, el peso molecular se encuentra en la parte superior, lo cual indica que las moléculas más pesadas se encuentran en esta posición en el espacio químico, lo que corresponde a las figuras 7a y 7b, ya que hay algunas moléculas con mayor peso molecular que el resto, esta propiedad se puede ver también en las Figuras 5 y 6a. Además, el número de átomos de carbono sp^3 se encuentra muy cercano al peso molecular, lo que quiere decir que tienen correlación, por lo tanto, tienden a aumentar juntas; lo cual también es visible en los diagramas de caja y bigote. En general, se puede decir que la región donde se cumplen las reglas de Lipinski es en el centro, y las moléculas que se encuentran alejadas son aquellas que no cumplen alguna de las reglas, es decir, si se encuentra en la parte inferior izquierda, probablemente la regla que este fallando sea la de log P, o si se encuentra en la región derecha los donadores de enlaces de hidrógeno sean los que no se estén cumpliendo.

6.3.3 Similitud estructural

Se obtuvieron 963 *scaffolds* entre las bases de DiaNat-DB y FDA, los cuales se encuentran representados en un mapa de similitud en la Figura 9; en esta figura se encuentran acomodados aleatoriamente pero con compuestos similares a su

alrededor, esta similitud se encuentra representada por medio de una línea de conexión entre dos compuestos. La base de datos DiaNat-DB se encuentra representada por círculos, mientras que la FDA con cuadrados.

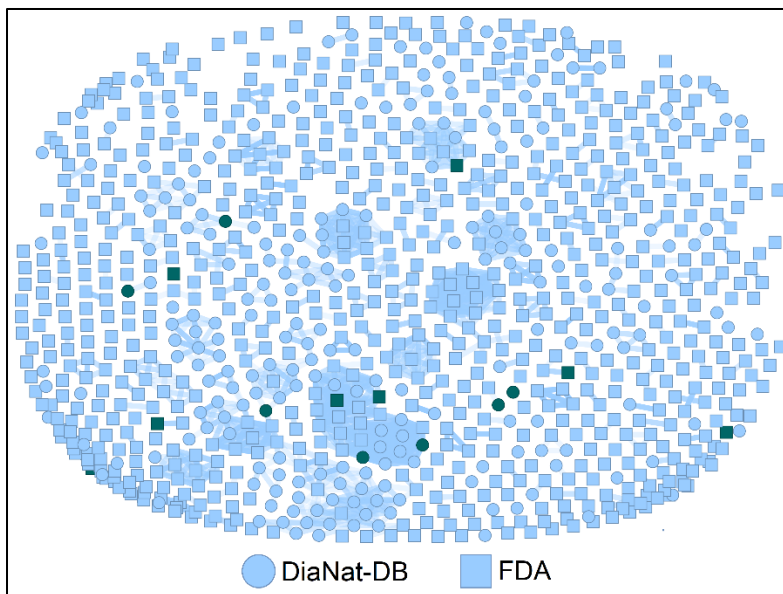
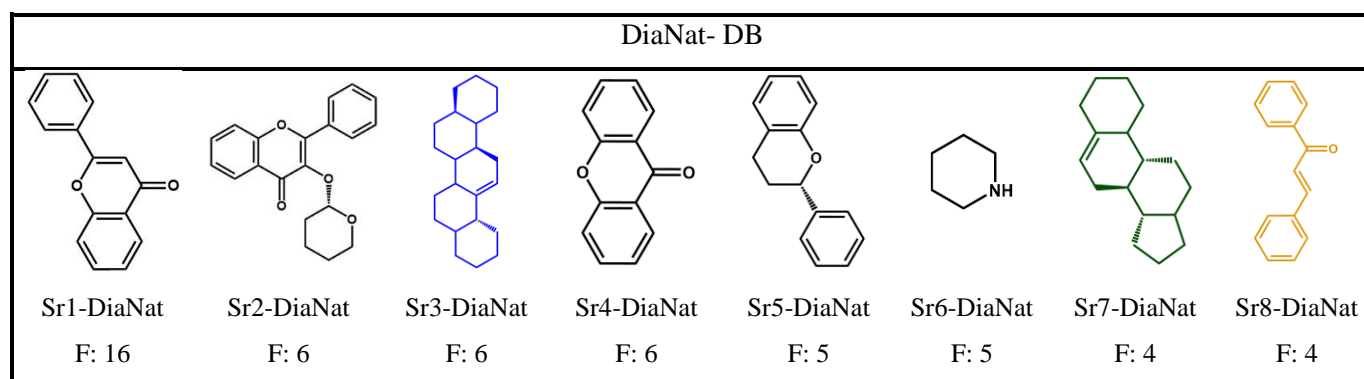


Figura 9. Mapa de similitud basado en los *scaffolds* de las bases de datos de DiaNat-DB y FDA.

Las figuras que se encuentran marcadas de color verde son los *scaffolds* representativos para cada base, es decir, son los que tienen una mayor frecuencia con respecto a los demás; esta frecuencia no es muy alta debido a la gran diversidad que existen entre ambas bases de datos. En la Figura 10 se observa los *scaffolds* que fueron marcados con verde en la Figura 9.



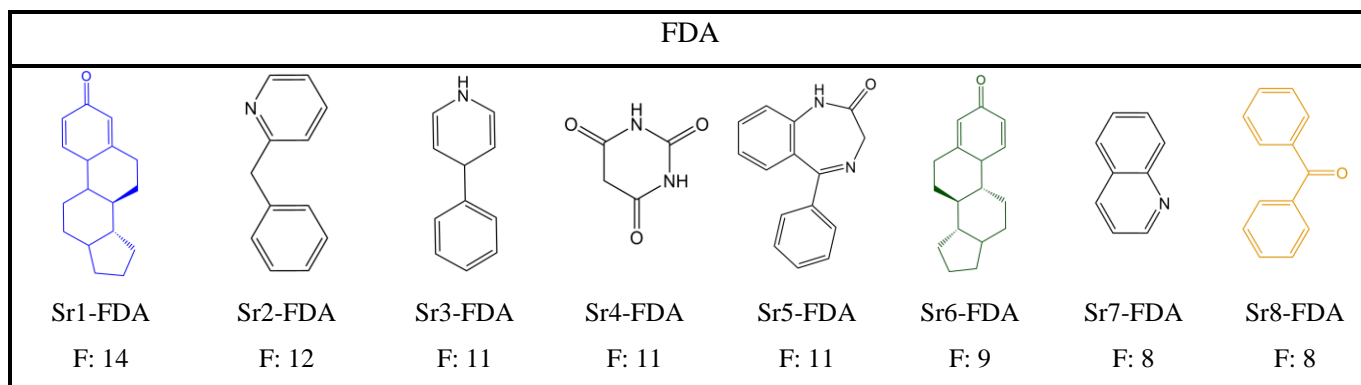
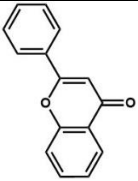
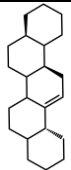
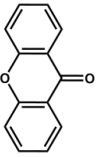
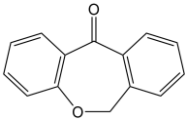
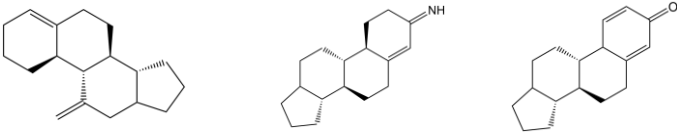
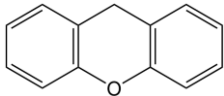

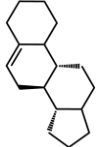
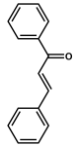
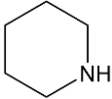
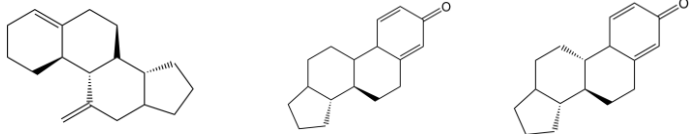
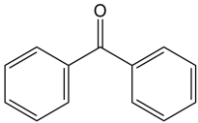


Figura 10. *Scaffolds* representativos en las bases de datos DiaNat-DB y FDA. El número debajo de cada estructura corresponde a su frecuencia en la correspondiente base de datos. Los colores de las estructuras (azul, verde y amarillo) indican similitud entre ellos, es decir, la estructura Sr3-DiaNat tiene similitud con la estructura Sr1-FDA, y así respectivamente.

En la Figura 10, se pueden observar los ocho *scaffolds* con mayor frecuencia de cada una de las bases de datos, cabe mencionar que para ambos casos el *scaffold* que más se repetía, fue el benceno (una frecuencia de 143 en FDA y 17 en DiaNat-DB) el cual no se consideró en el resto del análisis de similitud estructural. Con el mapa de similitud creado (Figura 9) se analizaron los 16 *scaffolds* entre sí, para ver si existía similitud estructural entre ellos, y el resultado obtenido se puede observar mediante el color del *scaffold* en la Figura 10, ya que los marcados con azul tienen un índice de similitud de 0.87 entre ellos, de la misma manera los marcados en verde y amarillo.

Con cada uno de los *scaffolds* representativos de DiaNat-DB (Figura 10), se buscó similitud estructural mayor a 0.70 en los *scaffolds* en FDA. Después de conocer los *scaffolds* con dicho criterio, se buscó en la base de datos FDA, qué fármaco contenía en su estructura química el *scaffold* correspondiente, para investigar el uso del fármaco, con la finalidad de encontrar alguno con actividad antidiabética. En la Tabla 6 se encuentran los resultados de esta búsqueda, y los *scaffolds* faltantes no tuvieron similitud estructural mayor al valor establecido.

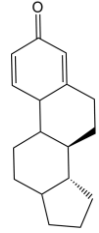
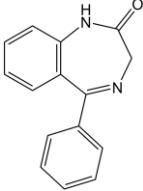
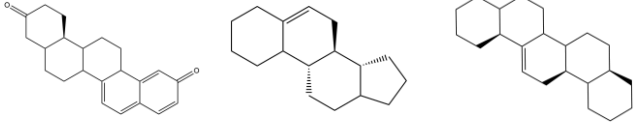
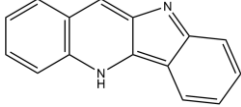
Tabla 6. *Scaffolds* de FDA similares a *scaffolds* representativos de DiaNat-DB. Con el uso terapéutico de los fármacos que contiene ese *scaffold* en su estructura química.

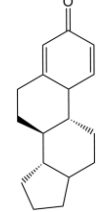
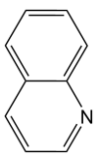
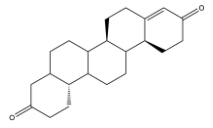
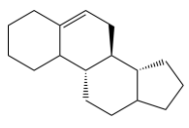
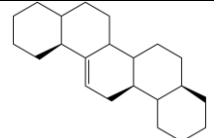
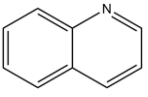
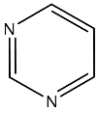
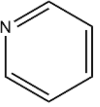
<p><i>Scaffold</i> representativo en DiaNat-DB</p>	 <p>Sr1-DiaNat</p>	 <p>Sr3-DiaNat</p>	 <p>Sr4-DiaNat</p>
<p><i>Scaffold</i> similar en FDA</p>	 <p>Similitud: 0.75</p> <p>Antidepresivos, antihistamínico.</p>	 <p>Similitud: 0.96 Similitud: 0.89 Similitud: 0.86</p> <p>Medicamentos de progestina, antidepresivos.</p>	 <p>Similitud: 0.76</p> <p>Para el tratamiento de la sudoración excesiva (hiperhidrosis), calambres o espasmos del estómago.</p>
<p><i>Scaffold</i> representativo en DiaNat-DB</p>	 <p>Sr6-DiaNat</p>	 <p>Sr7-DiaNat</p>	 <p>Sr8-DiaNat</p>
<p><i>Scaffold</i> similar en FDA</p>	 <p>Similitud: 1.0</p> <p>Miglitol: antidiabético</p>	 <p>Similitud: 0.97 Similitud: 0.87 Similitud: 0.87</p> <p>Medicamentos de progestina, antidepresivos, tratamiento de síndrome adrenogenital y la insuficiencia suprarrenal.</p>	 <p>Similitud: 0.76</p> <p>Analgésico, antiinflamatorio, disminuye riesgo de retinopatía diabética, enfermedad de Parkinson.</p>

En la Tabla 6 se puede observar que se encontró que Sr6-DiaNat tiene una similitud de 1.0 con respecto a un *scaffold* contenido en FDA, además de que dicho *scaffold* está contenido en la estructura química de un fármaco utilizado en el tratamiento de la diabetes. De acuerdo a la Figura 10, cinco compuestos de la base de datos de DiaNat-DB contiene el mismo *scaffold* que un fármaco antidiabético, pudiendo ser candidato a más pruebas para su desarrollo farmacéutico. También se encontró, que existen fármacos para el tratamiento de la disminución del riesgo de la retinopatía diabética con un *scaffold* similar a cuatro compuestos de la base de datos de DiaNat-DB. El resto de los *scaffolds*, aunque no tuvieron similitud con algún fármaco dirigido a la diabetes o sus complicaciones, indica una posible actividad diferente.

De igual forma, se analizó la similitud de los *scaffolds* representativos de FDA en comparación con DiaNat-DB (Figura 10). En donde se puede observar que la mitad de estos *scaffolds* o no tuvieron similitud mayor a 0.60 o definitivamente no existió similitud mayor a 0.40, por lo que no se consideraron en la Tabla 7.

Tabla 7. *Scaffolds* de DiaNat-DB similares a *scaffolds* representativos de FDA. Con el uso terapéutico de los fármacos que contiene ese *scaffold* en su estructura química.

<p><i>Scaffold</i> representativo en FDA</p>	 <p>Sr1-FDA</p> <p>Transtornos de la piel, dermatitis, actividad progestogénica, inflamación ocular, para tratar afecciones oculares como el edema macular diabético, artritis.</p>	 <p>Sr5-FDA</p> <p>Ansiedad, insomnio, ansiolítico, relajante muscular, anticonvulsivo.</p>
<p><i>Scaffold</i> similar en DiaNat-DB</p>	 <p>Similitud: 0.88 Similitud: 0.87 Similitud: 0.86</p>	 <p>Similitud: 0.75</p>

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Scaffold representativo en FDA</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Sr6-FDA</p> </div> <p style="text-align: center;">Tratamiento para inflamaciones del ojo, inflamaciones de la piel.</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Sr7-FDA</p> </div> <p style="text-align: center;">Prevención y tratamiento de ciertos tipos de malaria, infecciones por <i>Shigella</i>, antipalúdico, anestésico local.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Scaffold similar en DiaNat-DB</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>Similitud: 0.88</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Similitud: 0.87</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Similitud: 0.86</p> </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>Similitud: 1.0</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Similitud: 0.85</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Similitud: 0.85</p> </div> </div>

De la misma manera, se encontró similitud de 1.0 entre *scaffolds* de DiaNat-DB con Sr7-FDA, sin embargo, el fármaco que contiene en su estructura química el *scaffold* similar al de DiaNat-DB no tiene actividad antidiabética, ya que es usado para prevención y tratamiento para ciertos tipos de malaria, infecciones por *Shigella*, entre otras. Aunque como se mencionó anteriormente, las moléculas que presentan este *scaffold* podrían significar una nueva actividad y podrían estudiarse como antiparasitario. Algunos de los fármacos con el *scaffold* Sr1-FDA son utilizados para tratar afecciones oculares como el edema macular diabético y existieron *scaffolds* similares a este, por lo que representa una posibilidad de tener la misma actividad.

Por otro lado, se analizó en un mapa de similitud las moléculas contenidas en la base de datos de DiaNat-DB con las moléculas de los fármacos utilizados (DM-F) como referencia para encontrar alguna similitud entre ellas. En la Figura 13 la base de datos de DiaNat-DB se encuentra representada con círculos y con cuadrados la base de datos DM-F y de la misma manera que el mapa anterior, la similitud entre las bases de datos se puede observar por medio de una línea.

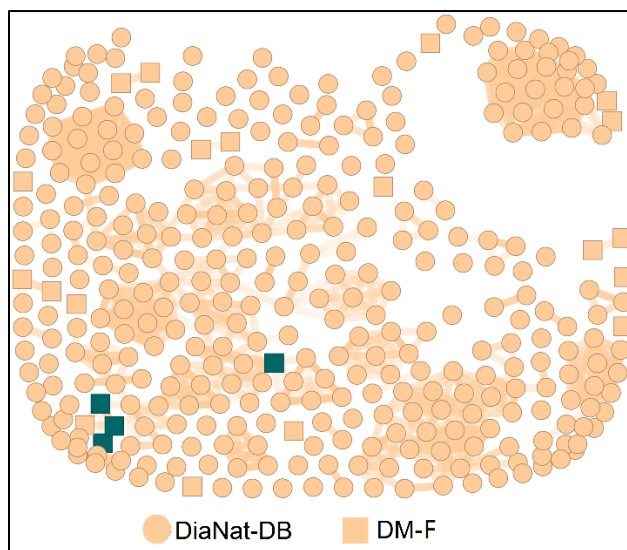
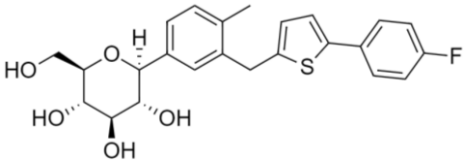
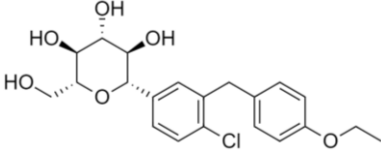
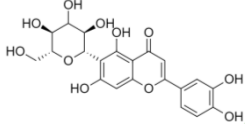
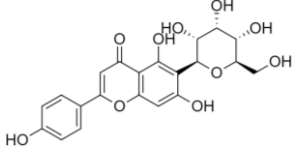
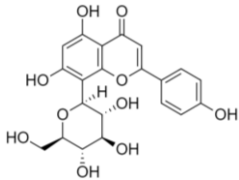
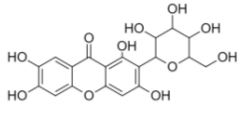
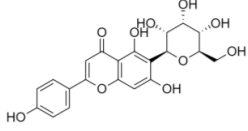
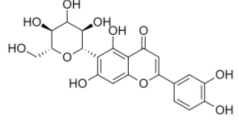
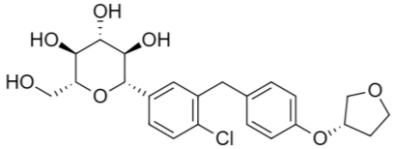
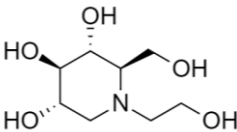
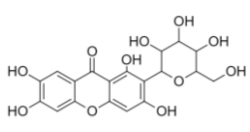
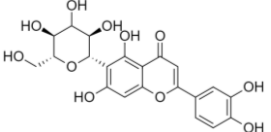
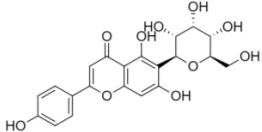
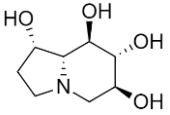
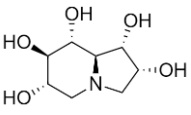
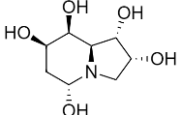


Figura 11. Mapa de similitud con las estructuras químicas de las bases de datos de DiaNat-DB y DM-F.

Los cuadrados seleccionados de verde (moléculas de DM-F) representan los fármacos que tuvieron índices mayores a 0.70 de similitud con moléculas pertenecientes a DiaNat-DB. Estas moléculas se encuentran la Tabla 8, en donde se presenta el compuesto en DM-F con sus similares en DiaNat-DB.

Tabla 8. Moléculas de DM-F similares a DiaNat-DB.

<p>Compuesto en DM-F</p>	 <p><u>Canagliflozin</u></p>			 <p><u>Dapagliflozin:</u></p>		
<p>Similar en DiaNat-DB</p>	 <p>DiaNatDB-22 Similitud: 0.80</p>	 <p>DiaNatDB-290 Similitud: 0.80</p>	 <p>DiaNatDB-20 Similitud: 0.79</p>	 <p>DiaNatDB-18 Similitud: 0.83</p>	 <p>DiaNatDB-290 Similitud: 0.80</p>	 <p>DiaNatDB-22 Similitud: 0.80</p>
<p>Compuesto en DM-F</p>	 <p><u>Empagliflozin</u></p>			 <p><u>Miglitol</u></p>		
<p>Similar en DiaNat-DB</p>	 <p>DiaNatDB-18 Similitud: 0.81</p>	 <p>DiaNatDB-22 Similitud: 0.78</p>	 <p>DiaNatDB-290 Similitud: 0.78</p>	 <p>DiaNatDB-120 Similitud: 0.94</p>	 <p>DiaNatDB-221 Similitud: 0.94</p>	 <p>DiaNatDB-222 Similitud: 0.92</p>

Los fármacos canagliflozin, dapagliflozin y empagliflozin tienen en común su mecanismo de acción, el cual es inhibir la proteína de transporte de sodio-glucosa (SGLT2), además de que las moléculas pertenecientes a DiaNat-DB son las mismas para cada fármaco (DiaNat-DB-22, DiaNat-DB-290, DiaNat-DB-20 y DiaNat-DB-18). Esto se debe a que los fármacos mencionados tienen en su estructura una molécula de azúcar, por lo que las moléculas de DiaNat-DB seleccionadas como similares también la tienen en su estructura química. En el caso del miglitol, las moléculas encontradas tuvieron índices de similitud muy cercanos a 1.0, esto debido a la similitud del anillo central que tiene este fármaco; como se demostró anteriormente en la Tabla 6, existen moléculas de DiaNat-DB que comparten el mismo *scaffold* que dicho fármaco, por lo que cabe la posibilidad que se trate de las mismas moléculas en ambos casos.

7. Conclusiones.

En el presente trabajo se generó la base de datos DiaNat-DB, la cual contiene información de 336 compuestos con actividad antidiabética proveniente de plantas medicinales. DiaNat-DB está disponible en el repositorio del Instituto de Química (<http://rdu.iquimica.unam.mx>).

El 53.87% de esta base de datos cumple con las reglas de Lipinski. Estas reglas son empíricas y representan una guía para la generación de compuestos potencialmente biodisponibles por vía oral. Otros factores que deben tomarse en cuenta en el desarrollo de medicamentos incluyen la potencia, la toxicidad, la propiedad intelectual, etc. En el análisis de componentes principales realizado, se observó una correlación entre el peso molecular y el número de átomos de carbono sp^3 , los cuales tienden a aumentar proporcionalmente. La presencia de átomos de carbono sp^3 son un indicativo de complejidad estructural.

Se encontraron diversas moléculas que comparten el mismo núcleo base con fármacos aprobados por la FDA, algunos de ellos utilizados para el tratamiento de afecciones oculares como el edema macular diabético y la disminución de retinopatía diabética. Los compuestos que comparten esta similitud en su núcleo base representan posibles candidatos a compartir la misma actividad. En el mismo análisis se encontró alta similitud (índice de Tanimoto de 1.0) entre compuestos de la FDA con respecto a DiaNat-DB, sin embargo, esta actividad no se relaciona con la diabetes, pero sí con la prevención y tratamiento de ciertos tipos de malaria, infecciones por *Shigella* y antipalúdico; estos compuestos podrían ser estudiados para dichas enfermedades.

En el análisis de similitud estructural entre DiaNat-DB y los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes, se encontraron cuatro compuestos con índice de Tanimoto cercano a 1.0, con fármacos inhibidores de la proteína de transporte de

sodio-glucosa (SGLT2). También se encontraron tres compuestos similares al miglitol, provenientes de plantas utilizadas en la dieta diaria.

La generación de la base de datos moleculares DiaNat-DB, así como su análisis quimioinformático descrito en el presente trabajo aporta información útil en la investigación para el descubrimiento y diseño de nuevos agentes antidiabéticos. Esta base de datos permite el fácil acceso a la información estructural, la actividad reportada, la planta de donde se aisló y el origen de estas plantas.

8. Perspectivas

La base de datos DiaNat-DB puede ser utilizada como punto de partida para análisis posteriores, por ejemplo:

- Generar modelos de clasificación de acuerdo a su actividad hipoglucemiante o antihiperoglucemiante, así como al blanco biológico al que van dirigidos.
- Enriquecer y comparar esta base de datos con compuestos con actividad antidiabética provenientes de otras fuentes naturales, como los hongos; de esta manera se podrá explorar la similitud estructural o en las propiedades fisicoquímicas de ambos grupos de datos.

9. Bibliografía

- Andrade-Cetto, A., & Heinrich, M. (2005). Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(3), 325–348.
- Balachandran, C., Duraipandiyan, V., Balakrishna, K., Sundaram, R. L., Vijayakumar, A., Ignacimuthu, S., & Al-Dhabi, N. A. (2013). Synthesis and medicinal properties of plant-derived vilangin. *Environmental Chemistry Letters*, 11(3), 303–308.
- Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1–2), 114–117.
- Castro, A., Vilaplana, F., & Nilsson, L. (2017). Characterization of a water soluble, hyperbranched arabinogalactan from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) roots. *Food Chemistry*, 223, 76–81.
- Chen, W. L. (2006). Chemoinformatics: Past, Present, and Future. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 46(6), 2230–2255.
- Chen, Y., Garcia de Lomana, M., Friedrich, N.-O., & Kirchmair, J. (2018). Characterization of the Chemical Space of Known and Readily Obtainable Natural Products. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 58(8), 1518–1532.
- Cheng, A. Y. Y., & Fantus, I. G. (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 172(2), 213–226.
- Diabetes, F. I. de la. (2015, July 11). Atlas de la Diabetes de la FID (7ª edición. Actualización de 2015).
- DOF. (2010, July 11). DOF - Diario Oficial de la Federación. *NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para La Prevención, Tratamiento y Control de La Diabetes Mellitus*.
- Engel, T. (2006). Basic Overview of Chemoinformatics. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 46(6), 2267–2277.
- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137–188.
- Gaulton, A., Hersey, A., Nowotka, M., Bento, A. P., Chambers, J., Mendez, D., Mutowo, P., Atkinson, F., Bellis, L. J., Cibrián-Uhalte, E., Davies, M., Dedman, N., Karlsson, A., Magariños, M. P., Overington, J. P., Papadatos, G., Smit, I., & Leach, A. R. (2017). The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D945–D954.
- Gothai, S., Ganesan, P., Park, S.-Y., Fakurazi, S., Choi, D.-K., & Arulselvan, P. (2016). Natural Phyto-Bioactive Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes: Inflammation as a Target. *Nutrients*, 8(8).
- Guisasola, F. Á., & Sánchez, J. J. A. (2018). Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. *Diabetes Práctica*, 09(Supl Extr 1), 15–23.
- Hasler, C. M., & Brown, A. C. (2009). Position of the American Diabetes Association: functional foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(4), 735–746.
- Kerru, N., Singh-Pillay, A., Awolade, P., & Singh, P. (2018). Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152, 436–488.
- Khatoun, A., Rashid, I., Shaikh, S., Rizvi, S. M. D., Shakil, S., Pathak, N., Mir, S. S., Ahmad, K., Hussain, T., & Srivastava, P. (2018). ADNCD: a compendious database on anti-diabetic natural compounds focusing on mechanism of action. *3 Biotech*, 8(8), 361.
- Leach, A. R., & Gillet, V. J. (2007). *An introduction to chemoinformatics* (Rev. ed). Dordrecht: Springer.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and

- computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3–26.
- Loraine, S., & Mendoza-Espinoza, J. (2010). Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41(4), 18–27.
 - Lovering, F., Bikker, J., & Humblet, C. (2009). Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(21), 6752–6756.
 - Lu, Z. (2011). PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. *Database : The Journal of Biological Databases and Curation*, 2011, baq036.
 - Makheswari, M. U., & Sudarsanam, D. (2012). Database on Antidiabetic indigenous plants of Tamil Nadhu, India, 3(2), 7.
 - Matić, F., Kalinić, H., & Vilibić, I. (2018). Interpreting Self-Organizing Map errors in the classification of ocean patterns. *Computers & Geosciences*, 119, 9–17.
 - Medina-Franco, J. L., Fernández-de Gortari, E., & Naveja, J. J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química*, 26(3), 180–186.
 - Medina-Franco, J., Martínez-Mayorga, K., Giulianotti, M., Houghten, R., & Pinilla, C. (2008). Visualization of the Chemical Space in Drug Discovery. *Current Computer - Aided Drug Design*, 4, 322–333.
 - Meetei, P. A., Singh, P., Nongdam, P., Prabhu, N. P., Rathore, R., & Vindal, V. (2012). NeMedPlant: a database of therapeutic applications and chemical constituents of medicinal plants from north-east region of India. *Bioinformation*, 8(4), 209–211.
 - Mrabti, H. N., Jaradat, N., Kachmar, M. R., Ed-Dra, A., Ouahbi, A., Cherrah, Y., & El Abbes Faouzi, M. (2019). Integrative herbal treatments of diabetes in Beni Mellal region of Morocco. *Journal of Integrative Medicine*.
 - Muegge, I., & Mukherjee, P. (2016). An overview of molecular fingerprint similarity search in virtual screening. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 11(2), 137–148.
 - Mukherjee, P. K., Maiti, K., Mukherjee, K., & Houghton, P. J. (2006). Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(1), 1–28.
 - Nimesia, Y., Quispe, G., Hwang, S. H., Wang, Z., & Lim, S. S. (2017). Screening of Peruvian Medicinal Plants for Tyrosinase Inhibitory Properties: Identification of Tyrosinase Inhibitors in *Hypericum laricifolium* Juss. *Molecules*, 22, 402.
 - OMS. (2002). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005.
 - Osolodkin, D. I., Radchenko, E. V., Orlov, A. A., Voronkov, A. E., Palyulin, V. A., & Zefirov, N. S. (2015). Progress in visual representations of chemical space. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 10(9), 959–973.
 - Pilón-Jiménez, B., Saldívar-González, F., Díaz-Eufracio, B., Medina-Franco, J., Pilón-Jiménez, B. A., Saldívar-González, F. I., Díaz-Eufracio, B. I., & Medina-Franco, J. L. (2019). BIOFACQUIM: A Mexican Compound Database of Natural Products. *Biomolecules*, 9(1), 31.
 - Pires, T. C. S. P., Dias, M. I., Barros, L., Alves, M. J., Oliveira, M. B. P. P., Santos-Buelga, C., & Ferreira, I. C. F. R. (2018). Antioxidant and antimicrobial properties of dried Portuguese apple variety (*Malus domestica* Borkh. cv Bravo de Esmolfe). *Food Chemistry*, 240, 701–706.
 - Razmovski-Naumovski, V., Hsun, T., Huang, W., Tran, V. H., Li, G. Q., Duke, C. C., & Roufogalis, B. D. (2005). Chemistry and pharmacology of *Gynostemma pentaphyllum*. *Phytochemistry Reviews*, 4, 197–219.
 - Rendell, M. S., & Kirchain, W. R. (2000). Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy*, 34(7–8), 878–895.

- Sanches Azevedo, M. C., Silva, R. R. E., Jacomino, A. P., & Genovese, M. I. (2017). Physicochemical variability of cambuci fruit (*Campomanesia phaea*) from the same orchard, from different locations and at different ripening stages. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(2), 526–535.
- Sánchez-Pérez, A., Muñoz, A., Peña-García, J., Den-Haan, H., Bekas, N., Katsikoudi, A., Tzakos, A. G., & Pérez-Sánchez, H. (2015). DIA-DB: A Web-Accessible Database for the Prediction of Diabetes Drugs. In F. Ortuño & I. Rojas (Eds.) (pp. 655–663). Springer International Publishing.
- Sander, T., Freyss, J., von Korff, M., & Rufener, C. (2015). DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(2), 460–473.
- Tchicailat-Landou, M., Petit, J., Gaiani, C., Miabangana, E. S., Kimbonguila, A., Nzikou, J.-M., Scher, J., & Matos, L. (2018). Ethnobotanical study of medicinal plants used by traditional healers for the treatment of oxidative stress-related diseases in the Congo Basin. *Journal of Herbal Medicine*, 13, 76–90.
- Trujillo, A. G. P. (2011). La quimioinformática, una herramienta eficiente para desarrollar los medicamentos del futuro. *Teoría y praxis investigativa*, 6(1), 77–86.
- UNAM. (2009). Biblioteca Digital de la medicina Tradicional Mexicana. Obtenido March 5, 2019, de: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/index.php>
- van Herpt, T. T. W., Lemmers, R. F. H., van Hoek, M., Langendonk, J. G., Erdtsieck, R. J., Bravenboer, B., Lucas, A., Mulder, M. T., Haak, H. R., Lieveerse, A. G., & Sijbrands, E. J. G. (2017). Introduction of the DiaGene study: clinical characteristics, pathophysiology and determinants of vascular complications of type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1).
- WHO. (2013). WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. *WHO*, 1–76.
- WHO. (2016). Global Report on Diabetes.
- Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., Maciejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, D., Pon, A., Knox, C., & Wilson, M. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D1074–D1082.
- Yusof, I., & Segall, M. D. (2013). Considering the impact drug-like properties have on the chance of success. *Drug Discovery Today*, 18(13–14), 659–666.
- Zhang, L., Koyyalamudi, S. R., Jeong, S. C., Reddy, N., Smith, P. T., Ananthan, R., & Longvah, T. (2012). Antioxidant and immunomodulatory activities of polysaccharides from the roots of *Sanguisorba officinalis*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(5), 1057–1062.

10. Anexo A

Tabla A9. Propiedades fisicoquímicas de las moléculas contenidas en DiaNat-DB

ID	Compuesto	MW	lip_acc	lip_don	Log P (o/w)	RB	C sp3	Referencia
DiaNatDB-1	Shikimic Acid	174.15	5	4	-1.63	1	8	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2012, 139 (1), 110-118.
DiaNatDB-2	Berberine	336.37	5	0	4.05	2	9	<i>Pharmaceutical biology</i> , 2017, 55 (1), 510-15.
DiaNatDB-3	Vasicinone	202.21	4	1	0.51	0	4	<i>International Journal of Diabetes in Developing Countries</i> , 2014, 1 (34), 24-31.
DiaNatDB-5	Vasicine	188.23	3	1	1.06	0	5	<i>International Journal of Diabetes in Developing Countries</i> , 2014, 1 (34), 24-31.
DiaNatDB-6	Lactucin-8-O-methacrylate	344.36	6	1	0.44	4	11	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2000, 71 (3), 391-94.
DiaNatDB-7	Umbelliferone	162.14	3	1	1.90	0	2	<i>Pharmacological Reports: PR</i> , 2007, 59 (3), 339-48.
DiaNatDB-8	Hydroxytyrosol	154.16	3	3	0.89	2	5	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2009, 57 (19), 8798-8804.
DiaNatDB-9	Cinnamaldehide	132.16	1	0	2.48	2	0	<i>Cardiovascular Diabetology</i> , 2012, 11 (1), 95.
DiaNatDB-10	Lupeol	426.73	1	1	8.12	1	29	<i>Natural Product Research</i> , 2012, 26 (12), 1125-29.
DiaNatDB-11	Thymoquinone	164.20	2	0	1.27	1	4	<i>Chemico-Biological Interactions</i> , 2018.
DiaNatDB-13	Luteolin	286.24	6	4	2.26	1	5	<i>Phytotherapy Research: PTR</i> , 2013, 27 (11), 1678-84.
DiaNatDB-14	Oleuropein	540.52	13	6	-0.86	11	24	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2009, 57 (19), 8798-8804.
DiaNatDB-15	Sweroside	358.34	9	4	-2.00	4	19	<i>Biochemistry and Cell Biology</i> , 2016, 94 (3), 270-78.
DiaNatDB-16	Amaroswerin	602.54	14	7	0.69	8	23	<i>Phytotherapy Research: PTR</i> , 2009, 23 (7), 1036-38.
DiaNatDB-17	Amarogentin	586.55	13	6	1.14	8	22	<i>Phytotherapy Research: PTR</i> , 2009, 23 (7), 1036-38.
DiaNatDB-18	Mangiferin	422.34	11	8	-0.90	2	16	<i>Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology</i> , 2001, 8 (2), 85-87.
DiaNatDB-19	Sweetiamarin	374.34	10	5	-2.45	4	20	<i>Phytotherapy Research: PTR</i> , 2009, 23 (7), 1036-38.
DiaNatDB-20	Vitexin	432.38	10	7	0.06	3	15	<i>BMC Complementary and Alternative Medicine</i> , 2017, 17, 290.
DiaNatDB-21	Sweetianin	274.23	6	3	1.76	1	6	<i>Phytomedicine</i> , 2014, 21 (11), 1237-48.
DiaNatDB-22	Isoorientin	448.38	11	8	-0.21	3	16	<i>Endocrinology</i> , 2012, 153 (11), 5222-30.
DiaNatDB-23	Betaine	117.15	3	0	-0.53	2	6	<i>Indian Journal of Experimental Biology</i> , 2003, 41 (6), 636-40.
DiaNatDB-24	Nepodin	216.24	3	2	2.69	1	4	<i>BioFactors (Oxford, England)</i> , 2014, 40 (4), 436-47.
DiaNatDB-25	Limonene	136.24	0	0	3.60	1	6	<i>J Pharm Pharmacol</i> , 2013, 65 (6), 884-94.
DiaNatDB-26	S-allylsysteine	161.23	3	3	-2.18	5	6	<i>Phytomedicine</i> , 2010, 17 (14), 1086-89.
DiaNatDB-27	Linalool	154.25	1	1	2.13	4	7	<i>Lipids in Health & Disease</i> , 2012, 11 (1), 81-90.
DiaNatDB-28	Terpineol	154.25	1	1	1.71	1	9	<i>Journal of Oleo Science</i> , 2017, 66 (1), 51-63.
DiaNatDB-29	Diallyl trisulfide	178.34	0	0	4.07	6	5	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2005, 516 (2), 165-73.
DiaNatDB-30	Ajeone	234.41	1	0	1.91	8	6	Hattori, Yamada, Nishikawa, Fukuda, & Fujino, 2005.
DiaNatDB-31	Quercetin	302.24	7	5	2.03	1	6	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2010, 58 (8), 4666-74.
DiaNatDB-32	Daidzein	254.24	4	2	2.19	1	3	<i>Current Topics in Nutraceutical Research</i> , 2014, 12, 85-90.
DiaNatDB-33	Genistein	270.24	5	3	1.92	1	4	<i>Molecular and Cellular Biochemistry</i> , 2015, 408 (1-2), 63-72.
DiaNatDB-34	Apigenin	270.24	5	3	2.53	1	4	<i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2017, 18 (4), 756.
DiaNatDB-35	Diosmin	608.55	15	8	-0.62	7	27	<i>Journal of Integrative Medicine</i> , 2014, 12 (1), 35-41.
DiaNatDB-36	Kaempferol	286.24	6	4	2.31	1	5	<i>Food & Function</i> , 2014, 5 (9), 2120-28.
DiaNatDB-37	Eriodictyol	288.26	6	4	2.11	1	7	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2012, 60 (31), 7652-58.
DiaNatDB-38	Naringenin	272.26	5	3	2.38	1	6	<i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> , 2012, 97 (1), 105-11.
DiaNatDB-39	1,2-dihydroxy-6-methoxyxanthone-8-O-beta-D xylopyranosyl	538.46	14	7	-1.27	5	24	<i>Phytomedicine</i> , 2014, 21 (11), 1237-48.
DiaNatDB-40	Hesperidin	610.57	15	8	-0.77	7	29	<i>Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition</i> , 2010, 46 (1), 87-92.
DiaNatDB-41	Baicalein	270.24	5	3	2.49	1	4	<i>Molecular and Cellular Endocrinology</i> , 2012, 362 (1-2), 128-38.
DiaNatDB-42	Chrysin	254.24	4	2	2.84	1	3	<i>Toxicology and Applied Pharmacology</i> , 2014, 279 (1), 1-7.
DiaNatDB-43	Catechin	290.27	6	5	1.98	1	9	<i>Free Radical Biology and Medicine</i> , 2012, 52 (9), 1648-57.
DiaNatDB-44	Morin	302.24	7	5	2.03	1	6	<i>Diabetology & Metabolic Syndrome</i> , 2013, 5 (1), 5.
DiaNatDB-45	Curcumin	368.38	6	2	3.72	8	7	<i>BioMed Research International</i> , 2014, 2014, 1-10.
DiaNatDB-46	Cotichine	399.44	7	1	2.21	6	12	<i>American Journal of Physiology. Renal Physiology</i> , 2009, 297 (1), F200-209.
DiaNatDB-47	Resveratrol	228.25	3	3	3.70	2	3	<i>Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology</i> , 2013, 386 (8), 705-10.
DiaNatDB-48	Emodin	270.24	5	3	2.48	0	4	<i>Journal of diabetes</i> , 2015, 7 (3), 360-68.
DiaNatDB-49	Procyanidin B2	578.53	12	10	3.66	3	18	<i>Food & Function</i> , 2015, 6 (9), 3065-71.
DiaNatDB-50	Gallic Acid	170.12	5	4	0.73	1	4	<i>Food Science and Human Wellness</i> , 2014, 3 (2), 56-64.
DiaNatDB-51	Rutin	610.52	16	10	-1.11	6	27	<i>Food Science and Human Wellness</i> , 2014, 3 (2), 56-64.
DiaNatDB-52	delphinidin 3- sambubioside-5-glucoside	758.64	21	13	-3.33	9	37	<i>Food Chemistry</i> , 2012, 131 (2), 387-96.
DiaNatDB-53	Mycaminose	191.23	5	3	-1.34	5	11	<i>Journal of Medicinal Plants Research</i> , 2008, 2, 246-49.
DiaNatDB-54	Ellagic acid	302.19	8	4	1.95	0	6	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2010, 58 (8), 4666-74.
DiaNatDB-55	Cyanidin	286.24	6	4	2.54	1	5	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2010, 58 (8), 4666-74.
DiaNatDB-56	Epicatechin	290.27	6	5	1.98	1	9	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2010, 58 (8), 4666-74.
DiaNatDB-57	Naringenin-7-O-rutinoside	576.59	12	8	0.63	6	27	<i>Food & Function</i> , 2014, 5 (9), 2120-28.
DiaNatDB-59	Phlorizin	436.41	10	7	0.17	7	17	<i>Molecular Nutrition & Food Research</i> , 2014, 58 (9), 1795-1808, 1.
DiaNatDB-60	Phloretin	274.27	5	4	2.43	4	6	<i>Molecular Nutrition & Food Research</i> , 2014, 58 (9), 1795-1808.
DiaNatDB-61	Isohammetin	316.26	7	4	2.30	2	7	<i>Molecular Nutrition & Food Research</i> , 2014, 58 (9), 1795-1808.
DiaNatDB-62	Chlorogenic acid	354.31	9	6	0.41	5	13	<i>Molecular Nutrition & Food Research</i> , 2014, 58 (9), 1795-1808.
DiaNatDB-63	Delphinidin-3-arabinoside	434.35	11	7	1.10	3	15	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2016, 64 (12), 2569-81.
DiaNatDB-64	Pelargonidin	270.24	5	3	2.81	1	4	<i>Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti</i> , 2015, 64 (1-2), 3-6.
DiaNatDB-65	Cyanidin 3-glucoside	448.38	11	7	0.80	4	16	<i>Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti</i> , 2015, 64 (1-2), 3-6.
DiaNatDB-66	7(Z)-octadecenoic acid	282.47	2	1	6.08	15	16	<i>Journal of Food Science</i> , 2011, 76 (9), H208-214.
DiaNatDB-67	7(Z),10(Z)- octadecadienoic acid	294.48	2	0	5.75	15	15	<i>Journal of Food Science</i> , 2011, 76 (9), H208-214.
DiaNatDB-68	6-Gingerol	294.39	4	2	3.29	10	13	<i>Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology</i> , 2014, 115 (2), 209-15.
DiaNatDB-69	(+)-Pinosresinol	358.39	6	2	3.18	4	14	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2012, 22 (16), 5215-17.
DiaNatDB-70	Demethoxycurcumin	338.36	5	2	3.73	7	5	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2005, 28 (5), 937-39.
DiaNatDB-71	Bisdemethoxycurcumin	308.33	4	2	3.74	6	3	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2005, 28 (5), 937-39.
DiaNatDB-72	Ar-turmerone	216.32	1	0	3.29	4	6	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2005, 28 (5), 937-39.
DiaNatDB-73	Moracin M-3'-O-glucopyranoside	404.37	9	6	1.01	4	14	<i>Chemical & Pharmaceutical Bulletin</i> , 1993, 41 (7), 1238-43.
DiaNatDB-74	Mulberrifuran U	648.71	9	7	6.67	7	15	<i>Chemical & Pharmaceutical Bulletin</i> , 1993, 41 (7), 1238-43.
DiaNatDB-75	Kaempferol-3-beta- D-glucopyranoside	448.38	11	7	0.04	4	16	<i>Chemical & Pharmaceutical Bulletin</i> , 1993, 41 (7), 1238-43.
DiaNatDB-76	Enhydrin	464.47	10	0	1.29	7	21	<i>Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)</i> , 2017, 72 (2), 156-60.
DiaNatDB-77	Kaempferitrin	578.52	14	8	-0.15	5	25	<i>Journal of Medicinal Plants Research</i> , 2010, 4 (9), 802.
DiaNatDB-78	Galgegin	127.19	3	4	0.42	3	3	<i>Journal of Medicinal Plants Research</i> , 2010, 4 (9), 802.
DiaNatDB-79	Betulin	442.73	2	2	6.91	2	30	<i>Biochemistry Research International</i> , 2015, 2015, 349261.
DiaNatDB-80	Kaempferol-3-O-sophoroside-4'-O-beta-D-glucoside	772.66	21	13	-4.39	10	38	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2000, 72 (1-2), 129-33.
DiaNatDB-81	3-O-Acetyloleanolic acid	498.75	4	1	7.06	3	30	<i>Journal of Natural Products</i> , 2006, 69 (12), 1687-91.
DiaNatDB-82	Subcorian	398.37	8	4	2.51	5	11	<i>Journal of the Mexican Chemical Society</i> , 2010, 54 (4), 240-44.
DiaNatDB-83	4-Hydroxy-phenyl acetic acid	152.15	3	2	1.36	2	3	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2011, 133 (2), 940-43.
DiaNatDB-84	beta-D- O-glucoside	406.39	9	4	1.01	6	15	<i>Journal of ethnopharmacology</i> , 2004, 90, 217-20.
DiaNatDB-85	beta-D-O-di (1-6) glucoside	568.53	14	7	-0.91	9	26	<i>Journal of ethnopharmacology</i> , 2004, 90, 217-20.
DiaNatDB-86	5-O- [beta-D-apiofuranosyl-(1->6)- beta-D-glucopyranosyl] -7-methoxy-3',4'-dihydroxy-4-phenylcoumarin	594.52	15	8	-0.64	8	26	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2014, 152 (2), 308-13.

DiaNatDB-87	Tecominine	179.26	2	0	0.44	0	9	<i>Il Farmaco</i> , 2003, 58 (9), 781-85.
DiaNatDB-88	2-hydroxy-destigloyl-6-deoxyswietenine acetate	528.60	9	1	2.21	6	23	<i>Phytochemistry</i> , 2015, 110, 111-19.
DiaNatDB-89	Humulin B	544.60	10	1	2.21	6	26	<i>Phytochemistry</i> , 2015, 110, 111-19.
DiaNatDB-90	Acacetin	284.27	5	2	2.80	2	5	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2015, 161, 36-45.
DiaNatDB-91	Diosmetin	300.27	6	3	2.53	2	6	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2015, 161, 36-45.
DiaNatDB-92	6,6',3"-trihydroxy-7,3',7"-O-trimethyloniflavone	642.57	13	4	4.70	8	15	<i>Journal of Natural Products</i> , 2017, 80 (5), 1584-93.
DiaNatDB-93	Amarisolide	492.57	9	4	1.12	6	26	<i>Journal of Natural Products</i> , 2017, 80 (5), 1584-93.
DiaNatDB-94	Pedalitin	316.26	7	4	2.18	2	7	<i>Journal of Natural Products</i> , 2017, 80 (5), 1584-93.
DiaNatDB-95	1,4-Dideoxy-1,4-Imino-D-Ribitol	133.15	4	4	-2.17	1	9	<i>European Journal of Biochemistry</i> , 2001, 268 (1), 35-41.
DiaNatDB-96	18beta-Glycyrrhetic Acid	470.69	4	2	5.59	1	28	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2009, 606 (1-3), 269-73.
DiaNatDB-97	1-Deoxymannojirimycin	163.17	5	5	-2.74	1	11	*
DiaNatDB-98	1-Deoxynojirimycin	163.17	5	5	-2.74	1	11	*
DiaNatDB-99	2,5-Dideoxy-2,5-Imino-D-Mannitol	163.17	5	5	-2.74	2	11	<i>Journal of Natural Products</i> , 1998, 61 (3), 397-400.
DiaNatDB-100	24-Methylene- Cycloartanol	440.76	1	1	8.59	5	30	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2006, 29 (7), 1418-22.
DiaNatDB-101	6-Methyl-4- Chromanone	162.19	2	0	1.66	0	4	*
DiaNatDB-102	Acetophenone	120.15	1	0	1.76	1	1	*
DiaNatDB-103	Achyrofurum	552.66	8	5	6.10	11	19	<i>Journal of Natural Products</i> , 2002, 65 (2), 203-5.
DiaNatDB-104	Ajmalicine	352.43	5	1	2.57	2	13	*
DiaNatDB-105	Ajmaline	326.44	4	2	1.89	1	18	*
DiaNatDB-106	Alliin	162.28	1	0	1.13	5	4	<i>Journal of the Science of Food and Agriculture</i> , 2017, 97 (4), 1359-66.
DiaNatDB-107	Alpha-Homonojirimycin	193.20	6	6	-3.32	2	13	*
DiaNatDB-108	Andrographolide	350.45	5	3	1.41	3	19	<i>Planta Medica</i> , 2003, 69 (12), 1075-79.
DiaNatDB-109	Arecoline	155.20	3	0	0.23	2	7	<i>Chinese Journal of Applied Physiology</i> , 2014, 3, 208-12.
DiaNatDB-110	Bakuchiol	256.39	1	1	5.37	6	7	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 1999, 22 (10), 1137-40.
DiaNatDB-111	Bassic Acid	486.69	5	4	2.95	2	29	*
DiaNatDB-112	Bellidifolin	274.23	6	3	1.76	1	6	<i>Phytomedicine</i> , 2010, 17 (7), 533-39.
DiaNatDB-113	Bergenin	328.27	9	5	-0.88	2	15	<i>Fitoterapia</i> , 2012, 83 (2), 395-401.
DiaNatDB-114	Beta Sitosterol	414.72	1	1	8.07	6	28	<i>BioMed Research International</i> , 2013, 2013, 1-7.
DiaNatDB-115	Betavulgarosides 2	792.92	15	6	4.86	8	46	<i>Chemical & Pharmaceutical Bulletin</i> , 1999, 47 (12), 1717-24.
DiaNatDB-116	Breviscapine	462.36	12	7	0.12	4	15	*
DiaNatDB-117	Caffeic Acid	180.16	4	3	1.65	2	3	<i>Medicinal Chemistry Research</i> , 2012, 21 (8), 1717-21.
DiaNatDB-118	Capsaicin	305.42	4	2	3.56	10	11	<i>Phytotherapy Research</i> , 2004, 18 (1), 95-96.
DiaNatDB-119	Carvone	150.22	1	0	1.01	1	5	*
DiaNatDB-120	Castanospermine	189.21	5	4	-2.27	0	13	<i>Journal of Natural Products</i> , 1998, 61 (3), 397-400.
DiaNatDB-121	Chamaemeloside	576.51	14	7	0.25	10	21	<i>American Journal of Pharmacology and Toxicology</i> , 2007, 2 (3), 116-22.
DiaNatDB-122	Chinchonain Ib	452.41	9	6	3.11	2	13	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2009, 124 (2), 224-27.
DiaNatDB-123	Coumarin	146.14	2	0	2.18	0	1	<i>Chemico-Biological Interactions</i> , 2009, 181 (3), 292-96.
DiaNatDB-124	Cryptolepine	232.29	2	0	3.48	0	1	<i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 1998, 41 (6), 894-901.
DiaNatDB-125	Cycloartanol	428.75	1	1	9.15	5	31	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2006, 29 (7), 1418-22.
DiaNatDB-126	D-Chiro-Inositol	180.16	6	6	-3.50	0	12	*
DiaNatDB-127	Desmanthin-1	616.48	16	10	1.68	6	20	<i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> , 1998, 46 (1), 113-19.
DiaNatDB-128	D-Pinitol (3-O-Methyl-Chiroinositol)	194.18	6	5	-2.89	1	13	*
DiaNatDB-129	Epigallocatechin	306.27	7	6	1.71	1	10	*
DiaNatDB-130	Epigallocatechin Gallate	458.38	11	8	3.10	4	13	<i>Molecules</i> , 11614-11623, 18 (9), 2013.
DiaNatDB-131	Eremanthin	230.31	2	0	1.43	0	9	<i>Chemico-Biological Interactions</i> , 2009, 182 (1), 67-72.
DiaNatDB-132	Eugenol	164.20	2	1	2.51	3	4	<i>Archives of Physiology and Biochemistry</i> , 2013, 119 (5), 225-33.
DiaNatDB-133	Fagomine	147.17	4	4	-1.73	1	10	<i>Journal of Natural Products</i> , 1998, 61 (3), 397-400.
DiaNatDB-134	Galactomannan	504.44	16	11	-6.76	7	34	<i>Biomedicine & Aging Pathology</i> , 2013, 3 (3), 145-51.
DiaNatDB-135	Galegine	127.19	3	4	0.08	2	3	<i>British Journal of Pharmacology</i> , 2008, 153 (8), 1669-77.
DiaNatDB-136	Geraniin	952.65	27	14	1.95	3	30	*
DiaNatDB-137	Ginsenosides	785.02	13	9	2.43	10	53	*
DiaNatDB-138	Girinimbine	263.34	2	1	5.32	0	5	*
DiaNatDB-139	Glycyrrin	382.41	6	2	4.32	5	10	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2003, 13 (24), 4267-72.
DiaNatDB-140	Glycyrrhizin	822.94	16	8	1.91	7	48	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2001, 24 (5), 484-87.
DiaNatDB-141	Gossypol	518.56	8	6	7.24	5	14	<i>Life Sciences</i> , 2016, 149, 58-64.
DiaNatDB-142	Guaijaverin	434.35	11	7	0.34	3	15	<i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> , 1998, 46 (1), 113-19.
DiaNatDB-143	Gymnemic Acid	806.99	14	7	2.55	10	47	<i>Journal of Asian Natural Products Research</i> , 2000, 2 (4), 321-27.
DiaNatDB-144	Harpagoside	494.49	11	6	-0.31	7	23	*
DiaNatDB-145	Harpagoside-B	508.52	11	5	0.31	8	24	*
DiaNatDB-146	Hederagenin	472.71	4	3	5.26	2	30	<i>Archives of Pharmacol Research</i> , 2013, 36 (3), 327-34.
DiaNatDB-147	Hydrocarpin	464.43	9	4	3.46	4	12	<i>Phytotherapy Research</i> , 2005, 19, 277-81.
DiaNatDB-148	Hydnoghtin	642.61	12	6	5.00	8	17	<i>Journal of Natural Products</i> , 1991, 54 (5), 1298-1302.
DiaNatDB-149	Hydroxyvernicolide	378.38	8	2	0.26	4	17	*
DiaNatDB-150	Hypoglycin A	141.17	3	3	-2.70	3	6	<i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , 1957, 121 (3), 272-85.
DiaNatDB-151	Hypoglycin B	270.29	7	5	-3.41	9	10	<i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , 1957, 121 (3), 272-85.
DiaNatDB-152	Hypophyllanthin	430.50	7	0	3.48	8	19	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> , 2016, 128, 302-12.
DiaNatDB-153	Indoleacetic Acid	175.19	3	2	2.04	2	2	*
DiaNatDB-154	Jatrorrhizine	338.38	5	1	4.02	3	9	<i>Molecular Medicine Reports</i> , 2016, 14 (4), 3277-84.
DiaNatDB-155	Kaurenic Acid	302.46	2	1	4.27	1	18	<i>Zeitschrift Für Naturforschung C</i> , 2004, 59 (3-4), 229-32.
DiaNatDB-156	Kolaviron	588.52	12	7	3.79	4	15	<i>African Health Sciences</i> , 2013, 12 (4).
DiaNatDB-157	Kotalanol	424.44	12	8	-6.12	10	24	<i>Pure and Applied Chemistry</i> , 2002, 74 (7), 1301-8.
DiaNatDB-158	Lathyrine	182.18	6	5	-4.24	3	4	1982 (Número de patente JP19800110031 19800811).
DiaNatDB-159	Lectin	581.80	7	0	4.39	6	14	*
DiaNatDB-160	L-Ephedrine	165.24	2	2	1.58	3	6	<i>The American Journal of Chinese Medicine</i> , 2001, 29 (03n04), 493-500.
DiaNatDB-161	Lepidine	143.19	1	0	2.57	0	1	<i>Research Journal of Medicinal Plant</i> , 2012, 6 (8), 587-96.
DiaNatDB-162	Leucodelphinidin	322.27	8	7	1.05	1	11	*
DiaNatDB-163	Leucopelargonidin	290.27	6	5	1.59	1	9	<i>Indian Journal of Biochemistry & Biophysics</i> , 1992, 29 (4), 380-82.
DiaNatDB-164	Lithosperman C	718.62	16	9	4.91	14	18	<i>Planta Medica</i> , 1985 (2), 157-58.
DiaNatDB-165	Lupanine	248.37	3	0	1.64	0	15	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2004, 504 (1-2), 139-42.
DiaNatDB-166	Masoprocol	302.37	4	4	4.48	5	10	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 1998, 346 (1), 77-79.
DiaNatDB-167	Mearnstrin	478.41	12	7	0.79	4	18	*
DiaNatDB-168	Methylbellidifolin (Swerchirin)	288.26	6	2	2.03	2	7	*
DiaNatDB-169	Methylenecyclopropyl Glycine	127.14	3	2	0.84	3	5	<i>Biochemical Journal</i> , 1989, 259 (3), 921-24.
DiaNatDB-170	Methylswertianin	288.26	6	2	2.03	2	7	<i>Phytomedicine</i> , 2010, 17 (7), 533-39.
DiaNatDB-171	Mimosine	198.18	6	4	-3.95	3	5	<i>Agriculture and Natural Resources</i> , 2016, 50 (5), 357-61.
DiaNatDB-172	Momordin-A	764.95	13	7	3.41	6	48	<i>Biological and Pharmaceutical Bulletin</i> , 1997, 20 (6), 717-19.
DiaNatDB-173	Moracin M	242.23	4	3	3.28	1	3	<i>Fitoterapia</i> , 2009, 80 (8), 475-77.
DiaNatDB-174	Myricitrin I	478.45	11	7	0.36	4	20	<i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> , 1998, 46 (1), 113-1.
DiaNatDB-175	Myricitrin II	492.48	11	6	0.62	5	21	*
DiaNatDB-176	Myricaphenone B	482.39	13	8	0.04	7	18	<i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> , 1998, 46 (1), 113-19.
DiaNatDB-177	Myricetin	318.24	8	6	1.76	1	7	<i>Planta Medica</i> , 2007, 73 (10), 1054-60.
DiaNatDB-178	Myricitrin	464.38	12	8	0.53	3	17	<i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> , 1998, 46 (1), 113-19.
DiaNatDB-179	Myristicin	192.21	3	0	2.52	3	6	*
DiaNatDB-180	Myrtillin	464.38	12	8	0.53	4	17	<i>Food & Function</i> , 2018, 9 (3), 426-39.
DiaNatDB-181	Neohydrocarpin	464.43	9	6	2.77	3	12	<i>Journal of Natural Products</i> , 1991, 54 (5), 1298-1302.
DiaNatDB-182	Nuciferine	295.38	3	0	3.54	2	10	*
DiaNatDB-183	Nymphalol	358.61	1	1	6.47	4	24	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 2009, 17 (7), 2864-70.
DiaNatDB-184	Oleandrin	576.73	9	2	4.26	6	35	*

DiaNatDB-185	Oleanolic Acid	456.71	3	2	6.47	1	29	
DiaNatDB-186	Paeoniflorin	480.47	11	5	0.03	7	26	<i>PLoS ONE</i> , 2013, 8 (11), e81632.
DiaNatDB-187	Palmitate	352.41	5	0	4.04	4	10	<i>Physiology & Behavior</i> , 2017, 174, 162-69.
DiaNatDB-188	Pectin	194.14	7	5	-2.73	1	11	<i>Phytomedicine</i> , 2013, 20 (3-4), 246-48.
DiaNatDB-189	Pedunculagin	784.54	22	13	2.48	0	24	*
DiaNatDB-190	Phanoside	915.12	17	10	1.55	9	62	<i>Molecular Vision</i> , 2004, 10, 148-54.
DiaNatDB-191	Phyllanthin	418.53	6	0	3.85	13	18	<i>Journal of Biological Chemistry</i> , 2004, 279 (40), 41361-67.
DiaNatDB-192	Proanthocyanidin	592.55	12	9	3.92	4	19	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> , 2016, 128, 302-12.
DiaNatDB-193	Purpureaside C	786.73	20	12	-1.76	14	39	<i>Food Research International</i> , 2016, 85, 10-18.
DiaNatDB-194	Quercitrin	448.38	11	7	0.80	3	16	*
DiaNatDB-195	Quercitrin	448.38	11	7	0.80	3	16	<i>Revista Brasileira de Farmacognosia</i> , 2015, 25 (3), 258-63.
DiaNatDB-196	Regeol A	440.62	4	3	5.67	0	24	<i>Pure and Applied Chemistry</i> , 2002, 74 (7), 1301-8.
DiaNatDB-197	Roseoside	386.44	8	5	-0.54	5	21	<i>Journal of Natural Products</i> , 2003, 66 (9), 1191-96.
DiaNatDB-198	Rosmarinic Acid	360.32	8	5	2.83	7	8	<i>Planta Medica</i> , 2010, 76 (10), 995-97.
DiaNatDB-199	Salacinol	334.37	9	5	-4.40	7	18	*
DiaNatDB-200	Salasol A	532.59	10	1	3.38	10	24	<i>Pure and Applied Chemistry</i> , 2002, 74 (7), 1301-8.
DiaNatDB-201	Saldroside	300.31	7	5	-0.75	5	15	*
DiaNatDB-202	S-Allyl Cysteine Sulphoxide (SACS)	177.22	4	3	-4.17	5	6	*
DiaNatDB-203	Sanguinarine	332.33	5	0	4.84	0	7	*
DiaNatDB-204	Sarpagine	310.40	4	3	2.12	1	12	*
DiaNatDB-205	Scropolioside-D	722.69	17	5	-1.40	14	35	*
DiaNatDB-206	Serpentine	349.41	5	1	3.59	2	9	*
DiaNatDB-207	Sesquiterpene	310.30	7	2	-0.44	1	18	*
DiaNatDB-208	Skimmianine	259.26	5	0	2.20	3	6	*
DiaNatDB-209	Skimmin	324.29	8	4	-0.36	3	13	<i>Journal of Food Science</i> , 2016, 81 (5), C1080-90.
DiaNatDB-210	S-Methyl Cysteine Sulfoxide (SMCS)	151.19	4	3	-4.83	3	6	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2012, 692 (1-3), 78-83.
DiaNatDB-211	Solasonine	884.07	17	10	0.41	8	60	<i>Indian Journal of Experimental Biology</i> , 2002, 40, 1005-9.
DiaNatDB-212	Sparteine	234.39	2	0	2.55	0	17	*
DiaNatDB-213	Stevioside	804.88	18	11	-2.53	10	52	<i>Biochemical Pharmacology</i> , 1985, 34 (13), 2355-61.
DiaNatDB-214	Stigmasterol	412.70	1	1	7.15	5	26	<i>Planta Medica</i> , 2005, 71 (2), 108-13.
DiaNatDB-215	Hydrangenol	256.26	4	2	3.04	1	5	<i>BioMed Research International</i> , 2013, 2013, 1-7.
DiaNatDB-216	Tingenone	420.59	3	1	5.52	0	19	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2007, 17 (17), 4972-76.
DiaNatDB-217	Tormentric Acid	488.71	5	4	4.45	1	31	<i>Journal of Natural Products</i> , 2003, 66 (9), 1191-96.
DiaNatDB-218	Trans-Dehydrocrotonin	314.38	4	0	2.22	1	12	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2014, 62 (44), 10717-26.
DiaNatDB-219	Trigonelline	137.14	3	0	1.36	1	2	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2001, 3 (6), 452-56.
DiaNatDB-220	Triptocalline A	442.64	4	2	4.13	0	26	<i>Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry</i> , 2009, 73 (5), 1033-41.
DiaNatDB-221	Uniflorine A	205.21	6	5	-3.28	0	14	<i>Journal of Natural Products</i> , 2003, 66 (9), 1191-96.
DiaNatDB-222	Uniflorine B	205.21	6	5	-2.76	0	14	*
DiaNatDB-223	Ursolic Acid	456.71	3	2	6.43	1	29	*
DiaNatDB-224	Vernodalin	360.36	7	1	0.61	5	12	<i>Therapy</i> , 2008, 5 (5), 697-705.
DiaNatDB-225	Vernolide	362.38	7	1	1.08	3	16	*
DiaNatDB-226	Yohimbine	354.45	5	2	2.65	2	15	*
DiaNatDB-227	Ginnalin B	316.26	9	6	-1.04	4	14	<i>Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry</i> , 2011, 26 (2), 176-80.
DiaNatDB-228	Ginnalin C	316.26	9	6	-1.04	4	14	<i>Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry</i> , 2011, 26 (2), 176-80.
DiaNatDB-229	Komposinol A	452.46	8	5	3.89	4	15	<i>Phytochemistry</i> , 2008, 69 (5), 1173-78.
DiaNatDB-230	3,3',4,5,5'-pentahydroxy-trans-stilbene	260.25	5	5	3.15	2	5	<i>Phytochemistry</i> , 2008, 69 (5), 1173-78.
DiaNatDB-231	alpha-mangostin	410.47	6	3	3.90	5	12	<i>Phytochemistry</i> , 2011, 72 (17), 2148-54.
DiaNatDB-232	gamma-mangostin	396.44	6	4	3.64	4	11	<i>Phytochemistry</i> , 2011, 72 (17), 2148-54.
DiaNatDB-233	3-hydroxypterolactone	248.28	4	2	3.15	1	10	<i>Phytochemistry</i> , 2011, 72 (17), 2148-54.
DiaNatDB-234	Formononetin	268.27	4	1	2.45	2	4	<i>Fitoterapia</i> , 2011, 82 (7), 1081-85.
DiaNatDB-235	Magnoflorine	342.41	5	2	2.85	2	13	<i>Experimental Biology and Medicine</i> , 2012, 242 (2), 223-30.
DiaNatDB-236	Diphloretho-hydroxycarmalol	512.38	13	9	3.05	4	13	<i>Journal of Functional Foods</i> , 2012, 4 (1), 79-86.
DiaNatDB-237	(+)-Lyoniresinol 3 alpha-O-beta-D-glucopyranoside	582.60	13	7	0.30	10	29	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2009, 615 (1-3), 252-56.
DiaNatDB-238	Bacosine	456.71	3	2	6.73	2	29	<i>PLoS ONE</i> , 2013, 8 (12), e81772.
DiaNatDB-239	Z-2-(D-glucopyranosyloxy)-3-phenylpropenoic acid	326.30	8	5	-0.27	5	13	<i>Planta Medica</i> , 2011, 77 (08), 804-8.
DiaNatDB-240	3 beta,19 alpha-dihydroxursyl-20(21)-diene-28-oi acid	470.69	4	3	4.55	1	28	<i>Molecular Nutrition & Food Research</i> , 2013, 57 (12), 2216-22.
DiaNatDB-241	Apigenin-6-C-(2"-O- alpha-L-rhamnopyranosyl)-beta-L-fucopyranoside	546.52	12	7	0.56	4	23	<i>Journal of Natural Medicines</i> , 2009, 63 (4), 393-401.
DiaNatDB-242	Azorellanol	348.53	3	1	5.10	3	23	<i>Chemico-Biological Interactions</i> , 2009, 179 (2-3), 407-12.
DiaNatDB-243	Mulinolic acid	320.47	3	2	4.18	2	19	<i>Phytotherapy Research</i> , 2005, 19 (8), 713-16.
DiaNatDB-244	Bruceine E	412.44	9	6	-2.29	0	25	<i>Phytotherapy Research</i> , 2005, 19 (8), 713-16.
DiaNatDB-245	Bruceine D	410.42	9	5	-2.16	0	23	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2009, 124 (3), 586-91.
DiaNatDB-246	3,6,7,4',5'-Pentamethoxy-5,3'-dihydroxyflavone	406.39	9	2	1.58	6	15	<i>Chemico-Biological Interactions</i> , 2015, 237, 18-24.
DiaNatDB-248	6,8-dimethyl-5,7- dihydroxy 4'-methoxy flavone	312.32	5	2	3.31	2	7	<i>Fitoterapia</i> , 2012, 83 (8), 1623-27.
DiaNatDB-249	5-hydroxy-8-(2-hydroxypropan-2-yl) -7-methoxy-6- methyl-4'- methoxy flavone	370.40	6	2	3.63	4	11	<i>Fitoterapia</i> , 2012, 83 (8), 1623-27.
DiaNatDB-250	3-hydroxymethyl xylitol	182.17	6	6	-3.44	5	12	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2008, 590 (1-3), 437-43.
DiaNatDB-251	Pectolinarigenin	314.29	6	2	2.71	3	7	*
DiaNatDB-252	Pectolinarin	622.58	15	7	-0.68	8	28	<i>Archives of Pharmacology Research</i> , 2010, 33 (3), 353-62.
DiaNatDB-253	Mollic acid glucoside	704.99	9	6	6.11	8	46	<i>Journal of Natural Medicines</i> , 2009, 63 (2), 117-23.
DiaNatDB-254	Guggulsterone-E	312.45	2	0	2.74	0	15	<i>Food and Chemical Toxicology</i> , 2009, 47 (10), 2631-39.
DiaNatDB-255	Guggulsterone-Z	312.45	2	0	2.74	0	15	<i>Food and Chemical Toxicology</i> , 2009, 47 (10), 2631-39.
DiaNatDB-256	7-O-galloyl-D-sedoheptulose	362.29	11	8	-2.44	9	15	<i>Fitoterapia</i> , 2013, 89, 131-42.
DiaNatDB-257	Costunolide	232.32	2	0	2.08	0	9	<i>Chemico-Biological Interactions</i> , 2009, 179 (2-3), 329-34.
DiaNatDB-258	Nicotinic acid	123.11	3	1	0.35	1	1	<i>Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry</i> , 2009, 73 (5), 1033-41.
DiaNatDB-259	Xanthorrhizol	218.34	1	1	3.91	4	8	<i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i> , 2014, 2014, 1-10.
DiaNatDB-260	Embelin	294.39	4	2	4.44	10	13	<i>Biomedicine & Preventive Nutrition</i> , 2011, 1 (1), 25-31.
DiaNatDB-261	2 beta-hydroxybetulinic acid 3 beta- caprylate	600.88	6	4	7.26	10	39	<i>Journal of Food Science and Technology</i> , 2015, 52 (9), 5427-41.
DiaNatDB-262	Globularin	492.48	11	5	-1.28	8	23	<i>Journal of Applied Pharmaceutical Science</i> , 2013, 7.
DiaNatDB-263	Isoliquiritigenin	256.26	4	3	3.18	3	3	<i>Phytomedicine</i> , 2014, 21 (4), 415-22.
DiaNatDB-264	2', 4'-Dimethoxy-4-hydroxychalcone	284.31	4	1	3.70	5	5	<i>Phytomedicine</i> , 2014, 21 (4), 415-22.
DiaNatDB-265	Liquiritigenin-7,4'-dibenzoate	464.47	6	0	6.46	7	5	<i>Phytomedicine</i> , 2014, 21 (4), 415-22.
DiaNatDB-266	Dihydroxy gymnemic triacetate	462.50	9	2	2.84	6	20	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2009, 126 (2), 339-44.
DiaNatDB-267	Beta-amyryn palmitate	665.14	2	0	14.67	16	44	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2014, 734, 77-82.
DiaNatDB-268	Rhamnoside	452.37	12	8	-0.39	3	18	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2014, 734, 77-82.
DiaNatDB-269	Butyl isobutyl phthalate	278.35	4	0	4.50	9	10	<i>Biochimie</i> , 2015, 111, 70-81.
DiaNatDB-270	Marrubini	332.44	4	1	3.61	3	17	<i>Phytotherapy Research</i> , 2010, 24, 1588-91.
DiaNatDB-271	(2)-6,6',7,3' alpha-diligustilide	380.48	4	0	4.88	4	16	<i>Phytotherapy Research</i> , 2012, 19 (6), 488-93.
DiaNatDB-272	(2)-ligustilide	190.24	2	0	2.59	2	6	<i>Journal of Natural Products</i> , 2011, 74 (3), 314-20.
DiaNatDB-273	(2)-3-butylidenephthalide	188.23	2	0	3.47	2	4	<i>Journal of Natural Products</i> , 2011, 74 (3), 314-20.
DiaNatDB-274	Gama-sitosterol	414.72	1	1	8.07	6	28	<i>Journal of Natural Products</i> , 2011, 74 (3), 314-20.
DiaNatDB-275	Magnolol	266.34	2	2	5.16	5	4	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2011, 667 (1-3), 410-18.
DiaNatDB-276	Coagulin C	452.59	5	1	4.06	1	23	<i>Life Sciences</i> , 2007, 80 (5), 468-75.
DiaNatDB-277	17 beta-hydroxywithanolide-K	470.61	6	3	3.11	2	24	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2008, 18 (24), 6534-37.
DiaNatDB-278	Withanolide F	470.61	6	3	3.11	2	24	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2008, 18 (24), 6534-37.
DiaNatDB-279	(17S,20S,22R)-14 alpha,15 alpha, 17 beta, 20 beta-tetrahydroxy- 1-oxowitha-2,5,24-trienolide	486.60	7	4	2.09	2	25	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2008, 18 (24), 6534-37.
DiaNatDB-280	Coagulin L	650.76	12	7	0.06	5	38	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2008, 18 (24), 6534-37.
DiaNatDB-281	Eupatilin	344.32	7	2	2.46	4	9	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2008, 18 (24), 6534-37.
								<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2014, 155 (1), 416-25.

DiaNatDB-282	Arglanin	264.28	5	1	0.13	0	11	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2014, 155 (1), 416-25.
DiaNatDB-283	24-Ethyl-lophenol	428.75	1	1	8.49	6	29	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2006, 29 (7), 1418-22.
DiaNatDB-284	24-Methyl-lophenol	414.72	1	1	8.04	5	28	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2006, 29 (7), 1418-22.
DiaNatDB-285	Lophenol	400.69	1	1	7.69	5	27	<i>Biological & Pharmaceutical Bulletin</i> , 2006, 29 (7), 1418-22.
DiaNatDB-286	Tectone	258.27	4	2	1.36	0	7	<i>Natural Product communications</i> , 2010, 5 (3), 427-30.
DiaNatDB-287	Betulinic acid	456.71	3	2	6.73	2	29	<i>Natural Product communications</i> , 2010, 5 (3), 427-30.
DiaNatDB-288	Verbascoside	608.59	14	8	1.17	11	27	<i>Natural Product communications</i> , 2010, 5 (3), 427-30.
DiaNatDB-289	Tiliroside	594.52	13	7	2.63	8	17	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2015, 63 (37), 8162-69.
DiaNatDB-290	Isovitexin	432.38	10	7	0.06	3	15	<i>Fitoterapia</i> , 2010, 81 (8), 1180-87.
DiaNatDB-291	Swertisin	446.41	10	6	0.32	4	16	<i>Fitoterapia</i> , 2010, 81 (8), 1180-87.
DiaNatDB-292	Diosmetin 7-O-beta-L-arabinofuranosyl (1→2) beta-D-apiofuranoside	564.50	14	7	-0.81	8	24	<i>Phytotherapy Research</i> , 2013, 27 (5), 699-704.
DiaNatDB-293	Diosmetin 7-O-beta-D-apiofuranoside	432.38	10	5	0.78	5	15	<i>Phytotherapy Research</i> , 2013, 27 (5), 699-704.
DiaNatDB-294	Ponamol	294.31	4	1	4.06	4	3	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2008, 118 (3), 435-39.
DiaNatDB-295	Karanjin	292.29	4	0	3.69	2	3	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2008, 118 (3), 435-39.
DiaNatDB-296	Petalosa	298.24	10	8	-3.80	2	20	<i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> , 2005, 53 (11), 1408-10.
DiaNatDB-297	Methyl caffeate	194.19	4	2	1.91	3	4	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2011, 670 (2-3), 623-31.
DiaNatDB-298	alpha myrrin acetate	454.74	2	0	8.01	2	29	<i>Pharmaceutical Bulletin</i> , 2013, 51 (3), 369-75.
DiaNatDB-299	Damnacanthol-3-O-beta-D-primeveroside	578.52	14	7	-1.49	7	25	<i>Biological and Pharmaceutical Bulletin</i> , 2008, 31 (5), 935-38.
DiaNatDB-300	Lucidin 3-O-beta-D-primeveroside	564.50	14	8	-1.75	6	24	<i>Biological and Pharmaceutical Bulletin</i> , 2008, 31 (5), 935-38.
DiaNatDB-301	Maslinic acid	472.71	4	3	5.45	1	30	<i>PLoS ONE</i> , 2013, 8 (11), e81632.
DiaNatDB-302	Aegeline	297.35	4	2	3.02	7	5	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2007, 17 (6), 1808-11.
DiaNatDB-303	Deoxyandrographolide	334.46	4	2	2.43	4	18	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2015, 768, 207-16.
DiaNatDB-304	Decursin	328.36	5	0	3.68	3	10	<i>Phytotherapy Research</i> , 2012, 26 (5), 633-38.
DiaNatDB-305	Chikusetsu saponin IVa	794.98	14	8	2.49	7	50	<i>Journal of Pharmacy and Pharmacology</i> , 2015, 67 (7), 997-1007.
DiaNatDB-306	Isostragaloside I	869.05	16	7	2.63	11	57	<i>Endocrinology</i> , 2009, 150 (2), 625-33.
DiaNatDB-307	Astragaloside II	827.02	15	8	2.04	9	56	<i>Endocrinology</i> , 2009, 150 (2), 625-33.
DiaNatDB-308	Bergenicin	698.58	19	10	-2.80	6	33	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2014, 152 (3), 561-67.
DiaNatDB-309	Bergelin	346.55	2	0	7.63	13	18	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2014, 152 (3), 561-67.
DiaNatDB-310	Dodegranoside A	434.40	10	6	1.34	7	15	<i>Phytochemistry</i> , 2009, 70 (11-12), 1448-55.
DiaNatDB-311	Dodegranoside C	862.75	20	11	2.24	12	30	<i>Phytochemistry</i> , 2009, 70 (11-12), 1448-55.
DiaNatDB-312	Dodegranoside D	704.63	17	10	0.41	12	28	<i>Phytochemistry</i> , 2009, 70 (11-12), 1448-55.
DiaNatDB-313	Licochalcone E	338.40	4	2	4.81	6	7	<i>The Journal of Nutritional Biochemistry</i> , 2012, 23 (7), 759-67.
DiaNatDB-314	Borapetol B	378.42	7	2	0.29	3	19	<i>Evidence-based Complementary and Alternative Medicine</i> , 2013, 2013.
DiaNatDB-315	Borapetoside A	538.55	12	5	-0.34	4	29	<i>Phytomedicine</i> , 2013, 20, 667-75.
DiaNatDB-316	Borapetoside C	536.57	11	4	0.22	6	27	<i>Journal of Natural Products</i> , 2012, 75 (2), 153-59.
DiaNatDB-317	2',4'-Dihydroxy-3',5'-dimethyl-6'-methoxychalcone	298.34	4	2	3.99	4	6	<i>Phytotherapy Research</i> , 2005, 19 (3), 246-51.
DiaNatDB-318	Methyl-2-hydroxy-3-beta-tigloyloxy-1-oxomeliac-8(30)-enate	568.66	9	1	2.90	7	24	<i>Phytochemistry</i> , 2015, 110, 111-19.
DiaNatDB-319	Swietenine	568.66	9	1	2.69	7	24	<i>Fitoterapia</i> , 2009, 80 (4), 249-51.
DiaNatDB-320	Cinnamic acid	148.16	2	1	2.23	2	1	<i>Food and Chemical Toxicology</i> , 2012, 50 (5), 1425-31.
DiaNatDB-321	Vesicalagin	934.63	26	16	3.22	0	27	<i>Food Chemistry</i> , 2013, 136 (2), 858-63.
DiaNatDB-322	Methyl-3beta-hydroxyflavosta-9,24-dien-21-oate	470.74	3	1	6.06	6	28	<i>Molecules</i> , 2015, 20 (7), 13374-83.
DiaNatDB-323	Multiflorin A	636.56	16	8	-0.25	8	27	<i>Biological and Pharmaceutical Bulletin</i> , 2012, 35 (8), 1264-68.
DiaNatDB-324	Valoneic acid dilactone	470.30	13	7	2.65	3	10	<i>Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM</i> , 2012, 2012.
DiaNatDB-325	Catalpol	362.33	10	6	-3.85	4	23	<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i> , 2011, 59 (8), 3747-53.
DiaNatDB-326	Rhaponticin	420.41	9	6	1.42	6	16	<i>Planta Medica</i> , 2009, 75 (05), 472-77.
DiaNatDB-327	Ziyuglycoside I	766.97	13	8	1.85	6	50	<i>Nutrients</i> , 2015, 7 (7), 5469-83.
DiaNatDB-328	Ziyuglycoside II methyl ester	618.85	8	4	4.38	4	40	<i>Nutrients</i> , 2015, 7 (7), 5469-83.
DiaNatDB-329	Scoparic acid D	282.38	4	3	1.48	3	16	<i>Natural Product Research</i> , 2009, 23 (16), 1528-40.
DiaNatDB-330	Polymatin A	390.43	7	1	1.33	5	14	<i>Chemico-Biological Interactions</i> , 2014, 209, 35-47.
DiaNatDB-331	4-Hydroxypiperolic acid	145.16	4	3	-0.52	1	8	<i>Human & Experimental Toxicology</i> , 2012, 31 (1), 57-65.
DiaNatDB-332	Morolic acid	456.71	3	2	7.47	1	29	<i>Phytomedicine</i> , 2013, 20 (7), 571-76.
DiaNatDB-333	Plumbagin	188.18	3	1	1.38	0	2	<i>Food and Chemical Toxicology</i> , 2012, 50 (12), 4356-63.
DiaNatDB-334	Cycloart-23-ene-3beta,25-diol	442.73	2	2	7.50	5	30	<i>European Journal of Pharmacology</i> , 2010, 632 (1-3), 103-9.
DiaNatDB-335	Pongamiaflavonyl-flavonol	642.57	13	7	5.53	6	15	<i>International Journal of Pharmacology</i> , 2012, 8 (4), 265-70.
DiaNatDB-336	Trans-tiliroside	594.52	13	7	2.63	8	17	<i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 2011, 135 (2), 515-21.
DiaNatDB-337	Mahanine	347.46	3	2	6.06	3	9	<i>International Journal of Phytomedicine</i> , 2010, 2 (1).
DiaNatDB-338	Mahanimbine	331.46	2	1	6.33	3	8	<i>International Journal of Phytomedicine</i> , 2010, 2 (1).
DiaNatDB-339	Syringin	372.37	9	5	-1.06	7	18	<i>Biomedicine & Preventive Nutrition</i> , 2014, 4 (2), 105-11.
DiaNatDB-340	5-O-beta-D-glucopyranosyl-7,3',4'-trihydroxy-4-phenylcoumarin	450.40	11	7	-0.24	4	18	<i>Phytochemistry</i> , 2007, 68 (15), 2087-95.

* Bioinformation, 2013, 9 (18), 941-943.

MW: Peso molecular (Da)

lip_acc: Aceptores de enlace de hidrógeno

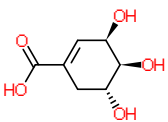
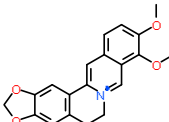
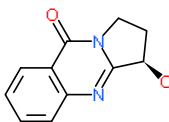
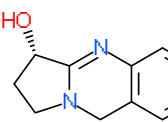
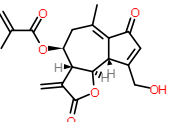
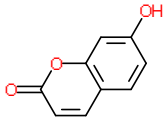
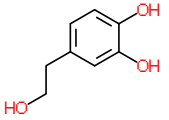
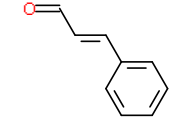
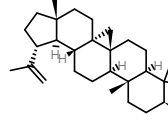
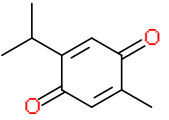
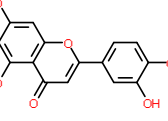
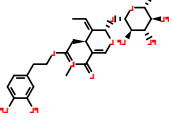
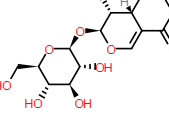
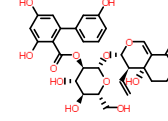
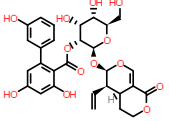
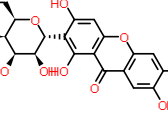
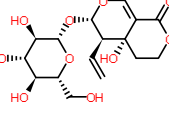
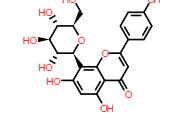
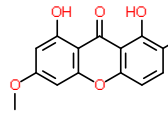
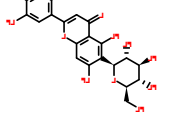
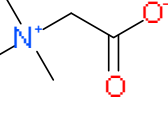
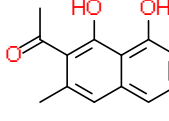
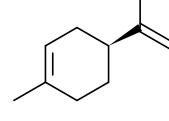
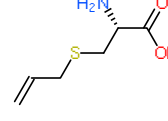
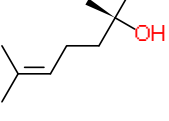
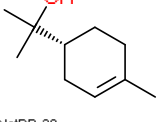
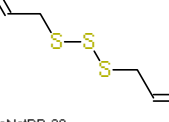
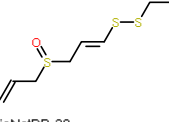
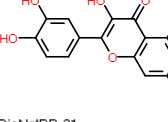
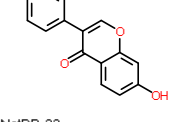
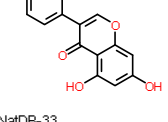
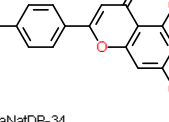
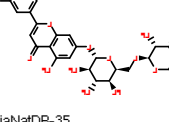
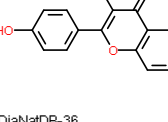
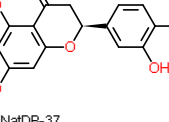
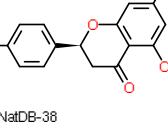
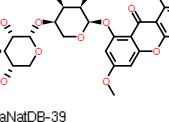
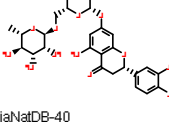
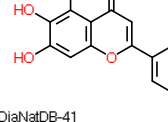
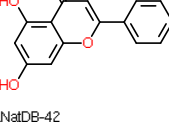
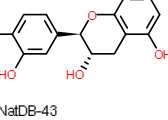
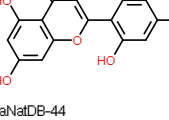
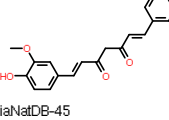
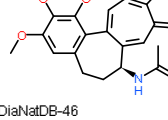
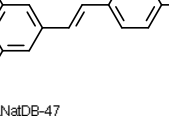
lip_don: Donadores de enlace de hidrógeno

Log P (o/w)

RB: Número de enlaces de hidrógeno

C sp3: Número de átomos de carbono sp³

Tabla A10. Estructuras contenidas en DiaNat-DB

				
ID DiaNatDB-1	ID DiaNatDB-2	ID DiaNatDB-3	ID DiaNatDB-5	ID DiaNatDB-6
				
ID DiaNatDB-7	ID DiaNatDB-8	ID DiaNatDB-9	ID DiaNatDB-10	ID DiaNatDB-11
				
ID DiaNatDB-13	ID DiaNatDB-14	ID DiaNatDB-15	ID DiaNatDB-16	ID DiaNatDB-17
				
ID DiaNatDB-18	ID DiaNatDB-19	ID DiaNatDB-20	ID DiaNatDB-21	ID DiaNatDB-22
				
ID DiaNatDB-23	ID DiaNatDB-24	ID DiaNatDB-25	ID DiaNatDB-26	ID DiaNatDB-27
				
ID DiaNatDB-28	ID DiaNatDB-29	ID DiaNatDB-30	ID DiaNatDB-31	ID DiaNatDB-32
				
ID DiaNatDB-33	ID DiaNatDB-34	ID DiaNatDB-35	ID DiaNatDB-36	ID DiaNatDB-37
				
ID DiaNatDB-38	ID DiaNatDB-39	ID DiaNatDB-40	ID DiaNatDB-41	ID DiaNatDB-42
				
ID DiaNatDB-43	ID DiaNatDB-44	ID DiaNatDB-45	ID DiaNatDB-46	ID DiaNatDB-47

