

Ancoragem molecular para avaliar o potencial anticaspas de metabólitos secundários do Pinhão Roxo

Crismeire Santana Santos Filadelfo, Manuela Oliveira de Souza, Francielly Carvalho de Oliveira, Ilneide Braz Santos de Jesus, Simone Alves Silva, Ciro Ribeiro Filadelfo

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas, s/no, nº, 44380-000, Cruz das Almas, BA, Brasil. E-mails: crismeirefiladelfo@gmail.com, manuelasouza@ufrb.edu.br, francielly-carvalho@outlook.com, ilneidebraz@hotmail.com, sas@ufrb.edu.br, ciro@ufrb.edu.br

Resumo: O objetivo do estudo foi investigar os metabólitos secundários com potencial medicinal da *Jatropha gossypifolia* L., vitexina e jatrofona, por meio do acoplamento molecular *in silico* com uma lipase mutante (SMG1), fundamental na sobrevivência de uma espécie causadora de caspa (*Malassezia globosa*). Para a obtenção das estruturas, da proteína e dos ligantes, foi utilizado o PDB (Protein Data Bank) e PubChem, respectivamente. Para a análise de toxicidade das moléculas ligantes foi usado o ADMET 2.0. As ancoragens moleculares foram realizadas pelo AutoDock Vina e visualizadas no Pymol, e o Discovery Studio para obtenção das imagens 2D e 3D. Os resultados do acoplamento molecular da SMG1 com seus potenciais inibidores, revelam que a jatrofona apresenta alta afinidade em relação aos outros ligantes, no entanto, a vitexina pode apresentar um efeito nocivo menor. Tais achados justificam futuras investigações *in vitro* e *in vivo*, explorando ainda mais os potenciais biotecnológicos dessa planta, facilitando sua integração ao sistema de saúde e enriquecendo a lista de fitoterápicos do país, por meio da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais [RENAME].

Palavras chave: Docking, *Jatropha gossypifolia*, Vitexina.

Molecular docking to evaluate antidandruff potential of Bellyache Bush secondary metabolites

Abstract: The objective of study was to investigate secondary metabolites with medicinal potential from *Jatropha gossypifolia* L., vitexin and jatrophone, through *in silico* molecular docking with a mutant lipase (SMG1), fundamental in survival of a dandruff-causing species (*Malassezia globosa*). To obtain the structures, proteins and ligands, the PDB (Protein Data Bank) and PubChem were used, respectively. For the toxicity analysis of the binding molecules, ADMET 2.0 was used. Molecular dockings were performed by AutoDock Vina and visualized in Pymol, and Discovery Studio to obtain 2D and 3D images. The results of molecular coupling of SMG1 with its potential inhibitors reveal that jatrophone has high affinity in relation to other ligands, however, vitexin may have a lesser harmful effect. Such findings justify future *in vitro* and *in vivo* investigations, further exploring the biotechnological potential this plant, facilitating its integration into health system and enriching the country's list of herbal medicines, through National List of Essential Medicines [RENAME].

Keywords: Docking, *Jatropha gossypifolia*, Vitexin.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde [OMS], desde 2002 incentiva o reconhecimento de dados sobre plantas usadas na prevenção e tratamento de doenças por comunidades tradicionais (OMS, 2002). No Brasil, políticas como a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde [SUS] e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos [PNPMF], implementadas em 2006, proporcionam alternativas inovadoras, desenvolvimento sustentável, ampliação do acesso a práticas seguras e eficazes, bem como melhorias na qualidade de vida da população (Brasil, 2006, Ribeiro, et al., 2014).

Em 2009, o Ministério da Saúde divulgou uma lista de 71 espécies com potencial genético para uso no SUS, visando pesquisas que garantam segurança no uso racional. O gênero *Jatropha* L. faz parte dessa lista, mas não está presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais [RENAME], que inclui apenas 12 fitoterápicos oferecidos pela saúde pública (Antônio et al., 2014, Araújo et al., 2014 & Varela et al., 2014).

O gênero *Jatropha* L. pertence à família Euphorbiaceae e inclui 175 espécies tropicais e subtropicais. As espécies mais estudadas são *Jatropha curcas* L. e *Jatropha gossypifolia* L. Popularmente conhecida como pinhão-roxo, a *J. gossypifolia* L., é um arbusto perene, que pode atingir até 4 m de altura. Suas folhas são alternadas e revestidas com cera, suas flores são pequenas de coloração vermelha e amarela, seguidas por vagens escuras em cachos, que são altamente tóxicas (Sabandar et al., 2013 & Félix-Silva et al., 2014). Apesar disso, suas folhas, caules e raízes são utilizados em diversas formas de preparação, como infusões e decocções, devido aos seus metabólitos com propósitos terapêuticos (Hussain et al., 2015).

Os metabólitos secundários, originados de diversas vias metabólicas primárias, são produzidos em resposta a estímulos bióticos ou abióticos, visando proteção e defesa celular. A síntese desses compostos varia quantitativamente entre espécies, apesar de compartilharem pontos de origem comuns, como as vias do acetato-malonato, acetato-mevalonato, metileritritol fosfato e ácido chiquímico. Essa síntese contribui para a formação de substâncias bioativas de interesse da indústria farmacêutica, como terpenoides, alcaloides, compostos

nitrogenados, fenólicos, flavonoides e ligninas (Nwokeji et al., 2016, Pacheco & Amorim 2020).

Os terpenos são derivados da condensação da Acetil-CoA no metabolismo primário, incorporados na rota do ácido mevalônico para formar isopentenil difosfato. No Pinhão-Roxo, os principais terpenos isolados são Jatrofona e Jatrofolona, estudados por suas propriedades antineoplásicas por indução de apoptose (Zhang et al., 2009, Povichit et al., 2010 & Devappa et al., 2011).

Os compostos fenólicos são sintetizados via ácido chiquímico, a partir de eritrose-4-fosfato e ácido fosfoenolpirúvico, que resulta em fenilalanina catalisada pela enzima fenilalanina amonialiase (PAL). Esses compostos incluem ligninas e flavonoides, dentre eles a vitexina, conhecidos por suas propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, antifúngicas, antibacterianas e hipoglicemiantes (Devappa et al., 2011 & Granados et al., 2015).

A patogenicidade da *M. globosa* está relacionada à lipase de mono e diacilglicerol, responsável pela regulação fisiológica devido a hidrólise lipídica e liberação de ácidos graxos de cadeia longa do fungo, promovendo efeito inflamatório e causando a produção de caspa e dermatite seborreica. Ao inibir essa enzima, ocorre um processo de desestruturação de membrana e apoptose celular no patógeno (Deangelis et al., 2007, Dawson et al., 2007 & Xu et al., 2012).

O objetivo deste estudo foi investigar os metabólitos secundários com potencial medicinal da *J. gossypifolia* L., incluindo vitexina e jatrofona, por meio do acoplamento molecular *in silico* com uma lipase mutante (SMG1). Essa lipase desempenha um papel fundamental na sobrevivência de uma espécie causadora de caspa (*M. globosa*).

Material e métodos

Escolha e obtenção da proteína alvo e ligantes

Como proteína alvo foi usada a lipase mutante (SMG1) (*M. globosa*). A escolha dessa proteína mutante foi devido a seu sítio ativo, que não apresenta dois resíduos de aminoácidos (fenilalanina e asparagina, nas posições 102 e 278 da sequência de aminoácidos da estrutura primária da enzima, respectivamente), os quais formam uma ponte que dificulta algumas ancoragens moleculares (Guo et al., 2015b).

A estrutura tridimensional desta proteína foi obtida pelo PDB.RCSB - Protein Data Bank (Berman et al., 2000), com código PDB 4ZRD (Xu et al., 2015).

Os ligantes utilizados foram: o ácido caprílico (Xu et al., 2012), Vitexina (Cavalcante et al., 2020), Jatrofona (Wu et al., 2019) e RHC 80267 (Guo et al., 2015a) todos adquiridos nas bases de dados PubChem (Kim et al., 2023), com seus respectivos códigos (CID PubChem 379, CID PubChem 5280441, CID PubChem 5281373 e CID PubChem 5063), bem como baixados no formado sdf a estrutura 3D. O ácido caprílico e o RHC 80267 foram usados como ligantes padrão, visto que já existem estudos de ambos como potenciais inibidores (Xu et al., 2012 & Guo et al., 2015a).

Toxicidade e ancoragem molecular

Para a seleção da vitexina e jatrofona, um pré-requisito foi considerado, antes de iniciar o docking molecular, foi analisada a toxicidade em diferentes aspectos com o uso do ADMETlab 2.0 (Xiong et al., 2021), bem como em artigos sobre a toxicidade dos ligantes usados.

Em seguida, foi realizado o acoplamento molecular para avaliar a afinidade da proteína com os ligantes, a fim de menores valores de energia livre (kCal/mol) do ligante ao interagirem com a enzima em questão. Os resíduos de aminoácidos do sítio ativo da lipase foram selecionados com base no trabalho de Xu et al. (2012): Ser171, Asp228 e His281.

Os solventes e ligantes foram removidos do arquivo da estrutura tridimensional obtida da enzima, antes de iniciar o procedimento do *docking*, excluindo os termos "HETATM" e "CONNECT" do arquivo 4ZRD da enzima no WordPad.

O AutoDockTools 1.5.6 (Sanner et al., 1996) foi utilizado para preparar as moléculas de ligantes e o receptor, convertidas para o formato

".pdbqt", e do arquivo de configuração (conf) com as coordenadas da *grid box* (*center x* = 27.835, *center y* = 16.307, *center z* = 6.869, *size x* = 14, *size y* = 22, *size z* = 26), ajustado ao sítio ativo.

O AutoDock Vina (Trott & Olson, 2010) foi utilizado para docking e obtenção dos valores de energia de afinidade (kCal/Mol) para cada conformação de cada ligante em seu respectivo complexo.

O programa *PyMol Molecular Graphics System* versão 2.3.3, (Schrödinger, LLC.) foi usado para avaliar os resultados de docking, como verificar qual ligante apresenta a melhor energia de afinidade de docking, além disso, para salvar o complexo proteína-ligante. Em seguida, foi usado o *Discovery Studio v 20.1.0.19295* (Biovia, 2019) para gerar as ancoragens em imagens 2D e 3D, posteriormente salvas.

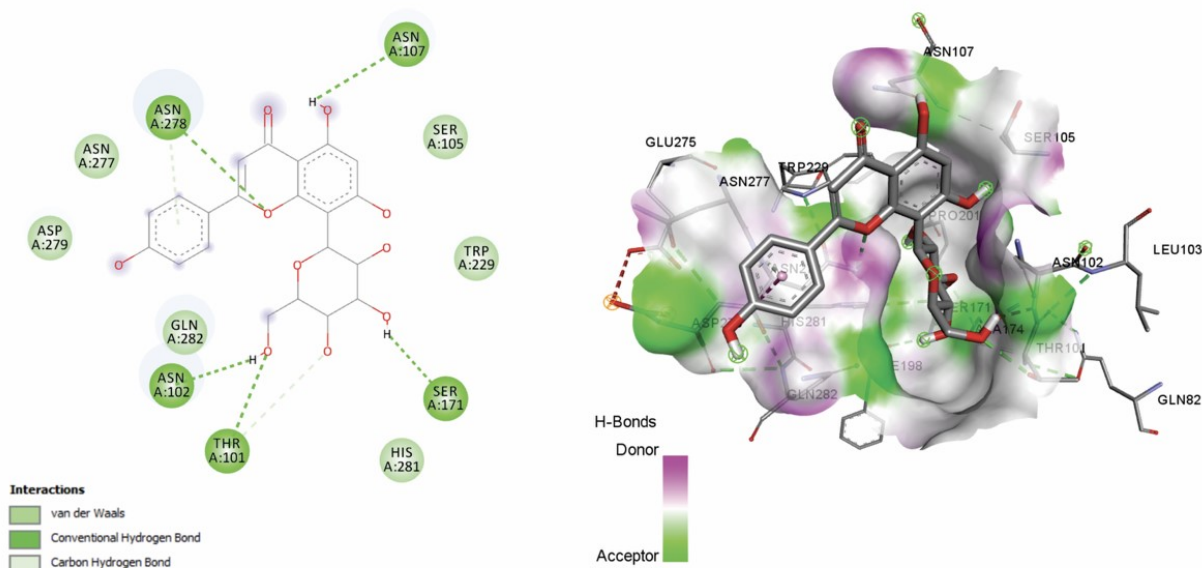
Resultados e discussão

Foi realizado o acoplamento molecular entre a estrutura alvo e diferentes ligantes, incluindo o ácido caprílico (ligante-padrão). Dentre esses, a vitexina apresentou a maior afinidade (-5,9 kcal/mol) com o sítio ativo da enzima de estudo (Tabela 1.). Esse resultado é reflexo da formação de ligações intermoleculares com intensidades altas (2 a 10 kcal/mol), características de hidrogênio, devido a presença de elementos químicos com elevada eletronegatividade (oxigênio, do ligante, dos aminoácidos ou dos nitrogênio desses monômeros no sítio catalítico da lipase SMG1). Essas ligações são flexíveis e dinâmicas, que ocorreram principalmente entre asparaginas (ASN 102, 107 e 278), assim como entre um dos aminoácidos selecionados para gerar o *grid box* (SER 171) e as hidroxilas ou éter cíclico do flavonoide (Figura 1.) (Fokoue et al., 2020).

Tabela 1 - Resultado das melhores posições de interação entre a estrutura cristalina da Lipase SMG1 (PDB 4ZRD) com os ligantes abaixo. Ácido caprílico (CID PubChem 379), Vitexina (CID PubChem 5280441), Jatrofona (CID PubChem 5281373) e RHC 80267 (CID PubChem 5063).

LIGANTE	AFINIDADE (Kcal/mol)
Ácido caprílico (Ligante padrão)	-4,5 kcal/mol
RHC 80267 (Droga)	-5,7 kcal/mol
Vitexina (Flavonoide)	-5,9 kcal/mol
Jatrofona (Terpenoide)	-5,0 kcal/mol

Figura 1 - Imagens 2D e 3D da interação entre a estrutura cristalina da Lipase SMG1 (PDB 4ZRD) e vitexina (CID PubChem 5280441), e a nuvem eletrostática da interação receptor/ligante.

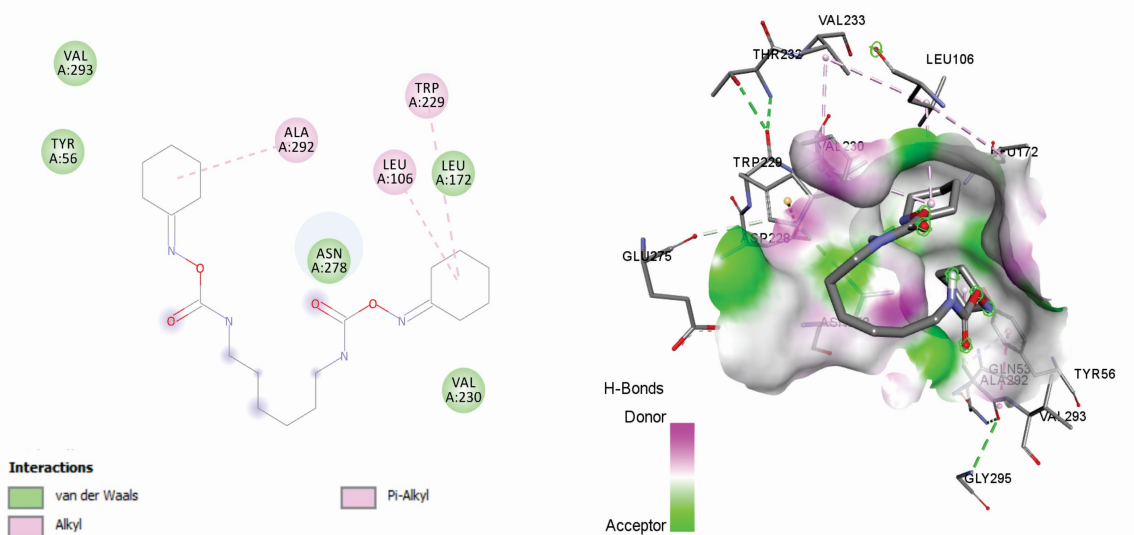


Além disso, a avaliação da toxicidade da vitexina pelo Admet 2.0 sinaliza apenas um efeito hepatotóxico, o que contradiz estudos *in vivo*, nos quais essa substância demonstrou efeito hepatoprotetor (Noor et al., 2022, Duan et al., 2020 & Zhang et al., 2022).

O RHC 80267 foi o ligante com a segunda maior afinidade (-5,7 kcal/mol) (Tabela 1.), ao apresentar interações intermoleculares do tipo Forças de Van Der Waals (TYR 56, LEU 172, VAL 230/293 e ASN 278), além de ligações alquila

e π -alquila (LEU 106, TRP 229 e ALA 292) (Figura 2.). Esta última ligação é responsável pela transferência de carga que intermedia ligante no sítio catalítico enzimático, resultando em uma maior estabilidade do complexo (Arthur et al., 2019). Além disso, o RHC 80267 é a única das quatro substâncias que foi testada *in vitro* contra a *M. globosa* apresentando IC₅₀ de 75,25 μ M, o que o torna um ligante promissor na inibição da diacilglicerol lipase (Guo et al., 2015a)

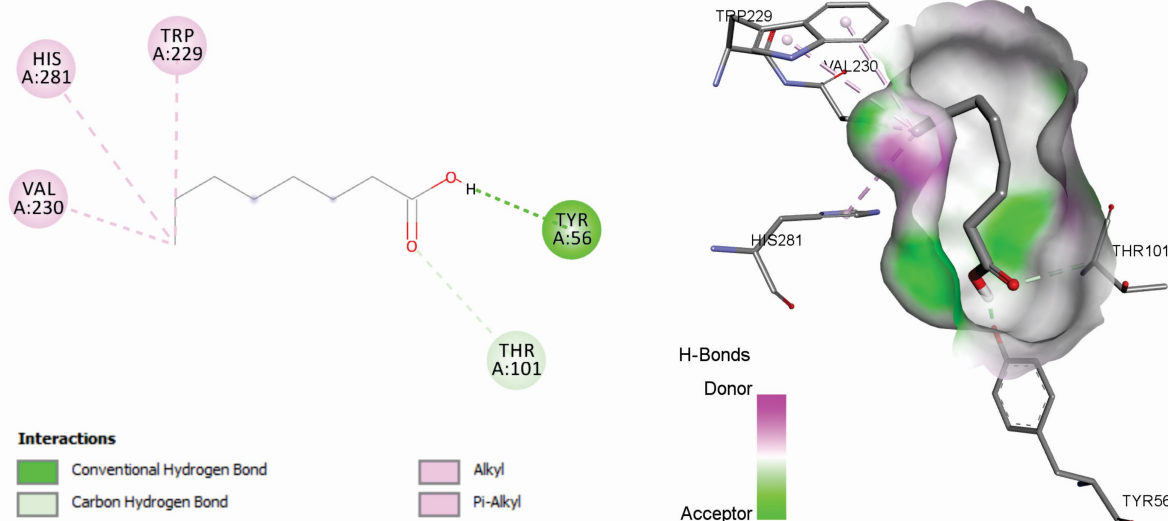
Figura 2 - Imagens 2D e 3D da interação entre a estrutura cristalina da Lipase SMG1 (PDB 4ZRD) e RHC80267 (CID PubChem 5063), e a nuvem eletrostática da interação receptor/ligante.



Apesar do ligante padrão (ácido caprílico) apresentar a menor afinidade referente aos demais avaliados (Tabela 1.), as interações intermoleculares que contribuem na interação ligante/proteína foram dipolo-dipolo induzido (Alquila e π -Alquila), com uma energia corresponde a 0,5-1,0 kcal/mol, e uma única ligação de hidrogênio (Figura 3.) (Fokoue et al., 2020). Os primeiros tipos de ligações ocorreram entre o triptofano 229, valina 230 e histidina 281 (um dos aminoácidos selecionados para gerar o *grid box* - anel imidazólico) com a região apolar

do ácido caprílico, e tirosina 56 interagindo com o ácido carboxílico da substância por ligação de hidrogênio (Figura 3.). Um ponto comum entre esse ácido e a jatrofona consiste na presença desses tipos de interações (Alquila e de hidrogênio) desses ligantes com o sítio da enzima alvo (Figuras 3 e 4.). É importante salientar que não foram considerados os dados de toxicidade do ácido caprílico, por ser um ácido graxo de oito carbonos, ou seja, é um metabólito primário da espécie em questão (Brandl et al., 2001, Fokoue et al., 2020 & Nishio et al., 2014).

Figura 3 - Imagens 2D e 3D da interação entre a estrutura cristalina da Lipase SMG1 (PDB 4ZRD) e ácido caprílico (CID PubChem 379), e a nuvem eletrostática da interação receptor/ligante.

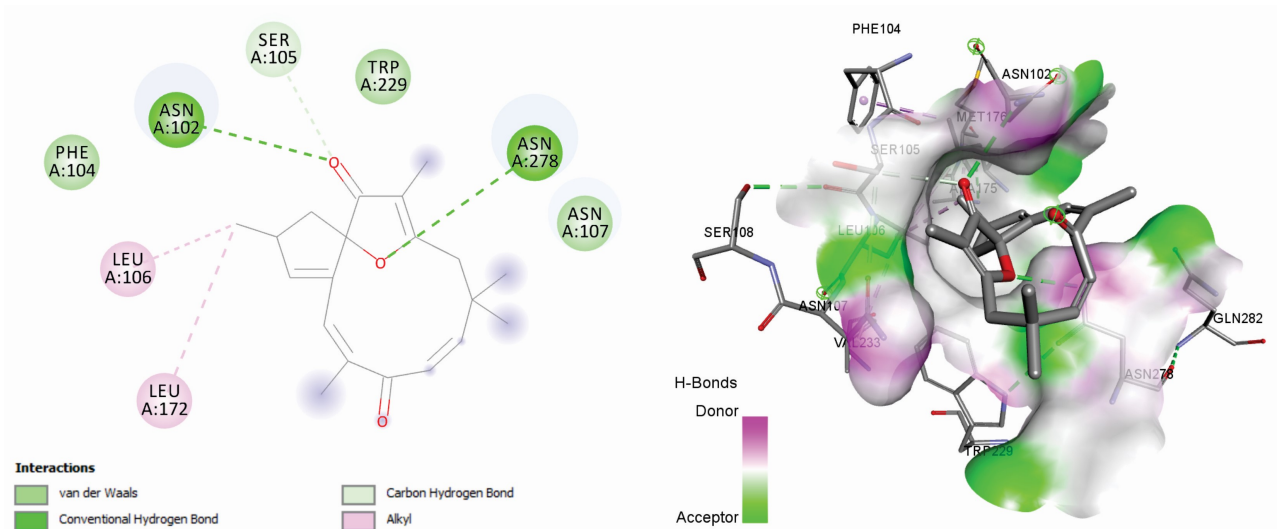


De acordo com os resultados do docking molecular, a jatrofona apresentou uma afinidade menor entre os ligantes (-5,0 kcal/mol), exceto quando comparada com o do ligante-padrão (Tabela 1.). Essa interação é justificada pelo fato deste terpenoide possuir regiões hidrofílicas e hidrofóbicas, que impactam na energia livre, reduzindo a interferência de solventes polares, como a água, entre o ligante e o sítio catalítico da enzima, devido aos aminoácidos com características químicas correspondentes (Noor

et al., 2022, Fokoue et al., 2020, Oakley et al., 2010 & Nishio et al., 2014), e possivelmente pela presença de uma ligação adicional de hidrogênio (duas no caso, ASN 102 e 278), quando comparada entre o ácido caprílico e a proteína alvo (Figura 4.). Outro aspecto importante a considerar é que essa menor afinidade em relação aos outros ligantes pode estar associada à perda parcial de entropia translacional e/ou rotacional do ligante, bem como

ao ganho entrópico do solvente (Fokoue et al., 2020).

Figura 4 - Imagens 2D e 3D da interação entre a estrutura cristalina da Lipase SMG1 (PDB 4ZRD) e Jatrofona (CID PubChem 5281373), e a nuvem eletrostática da interação receptor/ligante.



Em suma, quando comparada com a jatrofona e o RHC, a vitexina apresenta efeito nocivo menor ao hospedeiro e maior afinidade com o alvo quimioterápico do patógeno, tornando-se uma droga promissora para novos estudos *in vitro* e *in vivo*.

Conclusão

Os resultados do docking molecular revelam que a vitexina apresenta alta afinidade em relação aos outros ligantes. A vitexina e o RHC 80267 também demonstram interações significativas, apesar de diferenças em suas ligações moleculares. Em conjunto, esses resultados apontam a vitexina, principalmente, a jatrofona e o RHC 80267 como candidatos promissores para novas terapias contra a *M. globosa*, justificando futuras investigações *in vitro* e *in vivo*.

A constituição e variedade química da *J. gossypifolia* L. resultam em diversas propriedades biológicas, com potencial para gerar produtos biotecnológicos. Portanto, é essencial explorar estudos sobre metabólitos secundários em conjunto com pesquisas de bioprospecção,

fitoquímica e bioinformática. Essas abordagens podem refinar as substâncias de valor medicinal da planta e, assim, sua incorporação ao sistema de saúde e ampliação da lista de fitoterápicos do país por meio do RENAME.

Referências

- Antônio, G. D., Tesser, C. D., & Moretti-Pires, R. O. (2014). Phytotherapy in primary health care. *Revista de Saude Pública*, 48 (3), 541-553. Doi: 10.1590/S00348910.2014048004985.
- Araújo W. R. M., et al. (2014). Inserção da fitoterapia em unidades de saúde da família de São Luís, Maranhão: realidade, desafios e estratégias. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 9 (32), 258-263. Doi: 10.5712/rbmfc9(32)789.
- Arthur, D. E., & Uzairu, A. (2019). Molecular docking studies on the interaction of NCI anticancer analogues with human Phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit. *Journal of King Saud University-Science*, 31 (4), 1151-1166. Doi: 10.1016/j.jksus.2019.01.011.

- Biovia Discovery Studio Visualizer. (2019). *Comprehensive Modeling and Simulation for Life Sciences Research* [Software Design de fármacos] (Versão 20.1.0.19295). San Diego: Dassault Systèmes. Recuperado de: <https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio>
- Berman, H. M. et al. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* 28 (1), 235-242. Doi: 10.1093/nar/28.1.235.
- Brandl, M., et al. (2001). CH π -interactions in proteins. *Journal of molecular biology*, 16;307 (1),357-77. Doi: 10.1006/jmbi.2000.4473.
- Brasil.Presidência da República. (2006). *Decreto Presidencial nº 5.813, de 22 de junho de 2006*. Aprova a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Brasília,DF: Diário Oficial da União. Recuperado de: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/decreto/d5813.htm.
- Cavalcante, N. B., Santos, A. D. C., & Almeida, J. R. G. S. (2020). The genus *Jatropha* (Euphorbiaceae): a review on secondary chemical metabolites and biological aspects. *Chemico-biological interactions*, 25:318:108976. Doi: 10.1016/j.cbi.2020.108976.
- Dawson, T. L. (2007). *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 12, (2), 15-9. Doi: 10.1038/sj.jidsymp.5650049.
- Deangelis, Y. M., et al. (2007). Isolation and expression of a *Malassezia globosa* lipase gene, LIP1. *Journal of Investigative Dermatology*, 127 (9), 2138-2146. Doi: 10.1038/sj.jid.5700844.
- Devappa, R. K., Makkar, H. P., & Becker, K. (2011). *Jatropha diterpenes*: a review. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 88 (3), 301–322. Doi: 10.1007/s11746-010-1720-9.
- Duan, S., et al. (2020). Effect of vitexin on alleviating liver inflammation in a dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis model, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121 (109683). Doi: 10.1016/j.biopha.2019.109683.
- Félix-Silva, J., et al. (2014). *Jatropha gossypifolia* L. (Euphorbiaceae): a review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of this medicinal plant. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–32. Doi: 10.1155/2014/369204.
- Fokoue, H. H., et al. (2020). Há Algo Novo No Reconhecimento Molecular Aplicado à Química Medicinal? *Química Nova*, 43 (1), 78-89. Doi: 10.21577/0100-4042.20170474.
- Granados, S., et al. (2015). Evaluation of the hypoglycemic effects of flavonoids and extracts from *Jatropha gossypifolia* L. *Molecules*, 20 (4), 6181–6193. Doi: 10.3390/molecules20046181.
- Guo, S., et al. (2015a). Novel inhibitor against *Malassezia globosa* LIP1 (SMG1), a potential anti-dandruff target. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25 (17), 3464-3467. Doi 10.1016/j.bmcl.2015.07.005.
- Guo, S., et al. (2015b). Structure of product - bound SMG 1 lipase: active site gating implications. *The FEBS Journal*, 282 (23), 4538-4547. Doi:10.1111/febs.13513.
- Hussain, M., Raza, S. M., & Majeed, A. (2015). Folkloric uses of *Jatropha gossypifolia* in emesis and gut motility disorders: pharmacological validation. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 10 (4), 864–869. Doi: 10.3329/bjpv.v10i4.23898
- Kim, S., et al. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51 (1), 1373–D1380. Doi: 10.1093/nar/gkac956.
- Nishio, M., et al. (2014). CH– π hydrogen bonds in biological macromolecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25, 12648-12683. Doi 10.1039/c4cp00099d.
- Noor, K. K., et al. (2022). Hepatoprotective role of vitexin against cadmium-induced liver damage in male rats: A biochemical, inflammatory, apoptotic and histopathological investigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 12934. Doi: 10.1016/j.biopha.2022.112934
- Nwokeji, P. A., et al. (2016). The Chemistry of Natural Product: Plant Secondary Metabolites. *International Journal of Technology Enhancements and Emerging Engineering Research*, 4,

(8), 1-8. Recuperado de: <https://www.researchgate.net/publication/320685300>.

Oakley, A. J., et al. (2010). Structural and functional basis of resistance to neuraminidase inhibitors of influenza B viruses. *Journal of medicinal chemistry*, 53 (17), 6421-31. Doi: 10.1021/jm100621s.

Organização Mundial de Saúde. (2002). Medicina tradicional: necessidades crescentes y potencial. Policy perspectives on medicines, *Genebra*, (2), 1-6. Recuperado de: <https://iris.who.int/handle/10665/67296>.

Pacheco, B. L. & Amorim, A. V. (2020). Metabólitos secundários de plantas. *Revista Agrotecnologia*, 11 (1), 54-67. Recuperado de: <https://www.revista.ueg.br/index.php/agrotecnologia/article/view/9705>

Povichit, N., et al. (2010). Phenolic content and in vitro inhibitory effects on oxidation and protein glycation of some Thai medicinal plants. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23 (4), 403–408. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/47156126_Phenolic_content_and_in_vitro_inhibitory_effects_on_oxidation_and_protein_glycation_of_some_Thai_medicinal_plants.

Ribeiro, D. A., et al. (2014). Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira De Plantas Mediciniais*, 16 (4), 912–930. Doi: 10.1590/1983-084X/13_059.

Sabandar, C. W., et al. (2013). Medicinal property, phytochemistry and pharmacology of several *Jatropha* species (Euphorbiaceae): a review. *Phytochemistry*, 85, 7–29. Doi: 10.1016/j.phytochem.2012.10.009.

Sanner, M. F., Olson, A. J. & Spohner, J. C. (1996). Reduced surface: an efficient way to compute molecular surfaces. *Biopolymers*, 38 (3), 305-320. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0282(199603)38:3%3C305::AID-BIP4%3E3.0.CO;2-Y.

Trott, O. & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and

multithreading. *Journal Computational Chemistry*, 31 (2), 455-461. Doi: 10.1002/jcc.21334.

Varela, D. S. S. & Azevedo, D. M. (2014). Saberes e práticas fitoterápicas de médicos na estratégia saúde da família. *Trabalho Educação e Saúde*, 12 (2), 273-290. Doi: 10.1590/S1981-77462014000200004.

Wu, Q., Patocka, J., Nepovimova, E. & Kuca, K. (2019). *Jatropha gossypifolia* L. and its biologically active metabolites: A mini review. *Journal of ethnopharmacology*, 234, 197-203. Doi: 10.1016/j.jep.2019.01.022.

Xiong, G, et al. (2021) ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 49 (1), 5-14. Doi: 10.1093/nar/gkab255.

Xu, T., et al. (2012). Crystal structure of a mono- and diacylglycerol lipase from *Malassezia globosa* reveals a novel lid conformation and insights into the substrate specificity. *Journal of Structural Biology*, 178 (3), 363-369. Doi: 10.1016/j.jsb.2012.03.006.

Xu, J., et al. (2015). Crystal structure of SMG1 F278N mutante. Doi: 10.2210/pdb4zrd/pdb.

Zhang, L. et al. (2022). Vitexin attenuates autoimmune hepatitis in mouse induced by syngeneic liver cytosolic proteins via activation of AMPK/AKT/GSK-3 β /Nrf2 pathway, *European Journal of Pharmacology*, 917 (174720). Doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174720

Zhang, X., et al. (2009) Chemical Constituents of the Plants from Genus *Jatropha*. *Chemistry & biodiversity*, 6 (12), 2166-2183. Doi: 10.1002/cbdv.200700461.

Aceito em: 30/06/2024
Publicado em: 08/07/2024