



Avaliação *in silico* de peptídeos antimicrobianos em plantas medicinais: uma abordagem por bioinformática

Priscila Barbosa de Souza*; Swiany Silveira Lima*; Patrícia Dias Games*.

*Universidade do Estado de Minas Gerais- UEMG, Ibitiré, SP, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: patricia.games@uemg.br

Palavras-chave

Bioinformática
Biotecnologia
Peptídeos antimicrobianos
Plantas medicinais
Produtos naturais

Keywords

Bioinformatics
Biotechnology
Antimicrobial peptides
Medicinal plants
Natural products

Resumo: Os peptídeos antimicrobianos são encontrados em uma grande diversidade de organismos vivos, incluindo as plantas medicinais. São moléculas naturais e com atividade contra bactérias patogênicas e fitopatogênicas. Com a crescente resistência microbiana rumo à era pós antibiótica, a exploração desses peptídeos por metodologias alternativas utilizando ferramentas de bioinformática se tornou promissora. O objetivo do trabalho foi prospectar peptídeos antimicrobianos de plantas medicinais utilizando ferramentas de bioinformática para aplicações biotecnológicas. Para a verificação do estado da arte foram realizadas buscas por artigos científicos em periódicos acadêmicos entre 2018 e 2022. Análises de bioinformática foram conduzidas em bancos de dados de proteínas e peptídeos, NCBI, Uniprot/Swiss-Prot, CAMP e APD3 com os termos das dez famílias de peptídeos antimicrobianos. As predições das características físico-químicas e toxicidade foram realizadas nos softwares ExPASy e ToxinPred, respectivamente. Muitos artigos científicos foram obtidos com a temática da pesquisa, demonstrando grande relevância da área. Os peptídeos que apresentaram maior número de depósitos nos bancos de dados em plantas medicinais foram as defensinas, as heveínas e as knotinas. Uma heveína apresentou destaque quanto à estabilidade em sua estrutura e não apresentou toxicidade às células de mamíferos. O estudo desses peptídeos pode ser útil no design de moléculas sintéticas que possam ser exploradas para aplicações biotecnológicas.

In silico evaluation of antimicrobial peptides in medicinal plants: a bioinformatics approach

Abstract: Antimicrobial peptides are found in a wide variety of living organisms, including medicinal plants. These are natural molecules and with activity against pathogenic and phytopathogenic bacteria. With growing microbial resistance heading into the post-antibiotic era, the exploration of these peptides by alternative methodologies using bioinformatics tools has become promising. The objective of this work was to prospect antimicrobial peptides from medicinal plants using bioinformatics tools for biotechnological applications. To verify the state of the art, searches were carried out for scientific articles in academic journals from 2018 to 2022. Bioinformatics analyzes were conducted in protein and peptide databases, NCBI, Uniprot/Swiss-Prot, CAMP and APD3 with the terms of the ten families of antimicrobial peptides. Predictions of physical-chemical and toxicity characteristics were performed using ExPASy and ToxinPred software, respectively. Many scientific articles were obtained with the research theme, demonstrating the great relevance of the area. The peptides with the highest number of deposits in the databases of medicinal plants were defensins, heveins and knotins. One hevein stood out for its stability in its structure and did not show toxicity to mammalian cells. The study of these peptides can be useful in the design of synthetic molecules that can be exploited for biotechnological applications.

Recebido em: 09/04/2023

Aprovação final em: 20/06/2023



Introdução

As plantas possuem uma maquinaria complexa de defesa contra diversos tipos de estresses. Apresentam defesa constitutiva com estruturas e compostos pré-formados, membros do metabolismo normal das plantas, e defesa induzida com compostos sintetizados ou ativados após a percepção de agressões. Os compostos químicos pré-formados incluem componentes antimicrobianos, que podem ser do metabolismo primário das plantas, como as proteínas e os peptídeos, e do metabolismo secundário, como os compostos fenólicos e as fitoalexinas. Na defesa induzida, proteínas nomeadas como “relacionados à patogênese” (PR) que incluem os peptídeos antimicrobianos (AMPs) têm os níveis de expressão alterados frente aos estresses. As plantas correspondem assim a fontes de peptídeos de defesa, que podem inibir o crescimento e o desenvolvimento de fungos, bactérias e vírus encapsulados, e podem atuar como inibidores de enzimas hidrolíticas presentes em insetos (SELS *et al.*, 2008).

Os AMPs possuem um grande potencial para uso biotecnológico, têm sido nomeados como antibióticos naturais, pois apresentam uma vasta atividade antimicrobiana, com resposta rápida, altamente eficiente e aplicável a uma ampla gama de organismos. Eles apresentam estabilidade em sua estrutura e baixa toxicidade às células de mamíferos (MARSHALL; ARENAS, 2003). Estudar produtos naturais, como os AMPs é uma alternativa viável frente a grande demanda por compostos com mecanismos moleculares de ação diferentes dos antimicrobianos convencionais. O uso indiscriminado dos antibióticos apresentou um aumento na disseminação da resistência microbiana e já demonstra que serão menos eficazes nas próximas décadas. Os AMPs são naturais, apresentam amplo espectro de ação antimicrobiana e uma característica marcante é sua alta seletividade para células bacterianas frente às células hospedeiras. Porém mesmo com características benéficas em seu uso como um agente natural, ainda é desafiador a aplicação dos peptídeos de forma clínica, principalmente em se tratando de efeitos colaterais, custos de produção e biodisponibilidade (MAKHLYNETS; CAPUTO, 2021).

As plantas medicinais são boas candidatas ao estudo de compostos naturais, visto que suas funções terapêuticas são abordadas em inúmeras pesquisas. Diversos compostos do metabolismo secundário das plantas medicinais apresentaram atividades antimicrobianas, como os flavonoides e outros compostos fenólicos. Porém, se comparado ao estudo de atividades antimicrobianas das proteínas e peptídeos, esse ainda é explorado em pouca extensão, podendo ser um alvo de investigação (RÍOS; RECIO, 2005; TUNGMUNNITHUM *et al.*, 2018). As plantas medicinais são empregadas desde a antiguidade e atualmente a sua aceitação e demanda têm aumentado continuamente. Os seus produtos naturais são a base para o tratamento de diversas doenças em humanos e mais de 50.000 espécies são utilizadas em produtos farmacêuticos e cosméticos. (JAMSHIDI-KIA; LORIGOOINI; AMINI-KHOEI, 2018).

A pesquisa com peptídeos antimicrobianos vem avançando ao longo dos anos, envolvendo especialmente a temática de multirresistência aos antibióticos convencionais, uma questão de saúde pública em todo o mundo. Dessa forma há uma grande necessidade de buscas por novos compostos com modos de ação diferentes para que não induzam resistência nos organismos (WIMLEY; HRISTOVA, 2011). O estudo com os AMPs pode envolver abordagens clássicas, como a seleção das plantas a serem utilizadas, as análises experimentais que abrangem a extração proteica, purificação, caracterização e atividades funcionais dessas moléculas. A abordagem experimental engloba diversos desafios, como alto custo, demanda maior por tempo e equipamentos laboratoriais sofisticados. Porém, o uso de uma abordagem por bioinformática, também conhecida como análise *in silico*, pode complementar e contornar alguns desafios da abordagem clássica, sendo capaz de ser aplicada no estudo dos AMPs (UDENIGWE, 2014).

Os peptídeos são explorados quanto às suas características químicas, estrutura aminoacídica, estruturas tridimensionais, modificações químicas, funcionalidade, entre outras, e todas essas informações são depositadas em bancos de dados que em sua grande maioria é de livre acesso. Essas informações podem ser reunidas e exploradas *in silico*, otimizando o tempo de análise e o custo, permitindo a avaliação de novos peptídeos com atividades biológicas desejáveis. Há



disponível na literatura bancos de dados para peptídeos e proteínas que podem ser utilizados nessas pesquisas, eles exploram propriedades físico-químicas relevantes, grau de toxicidade, redes de interação, estrutura 3D, entre outros parâmetros (PIRTSKHALAVA *et al.*, 2021).

Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi prospectar peptídeos antimicrobianos de plantas medicinais utilizando ferramentas de bioinformática para aplicações biotecnológicas.

Material e Métodos

Para a verificação do estado da arte das pesquisas com peptídeos antimicrobianos em plantas medicinais foi realizada uma busca na literatura em que os seguintes termos foram empregados: plantas medicinais, biomoléculas ativas e peptídeos antimicrobianos. As pesquisas foram realizadas em sites de busca do google acadêmico (<https://scholar.google.com.br>), do portal de periódicos da CAPES (<https://www.periodicos.capes.gov.br>), do Science.gov (<https://www.science.gov/>), e do PubMed.gov (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Para a investigação dos peptídeos antimicrobianos de plantas medicinais foi utilizado bancos de dados disponíveis online de forma gratuita e pública, do *National Center for Biotechnology Information (NCBI-Protein)* (GOLDSTEIN, 2010) e do *UniProtKb/Swiss-Prot* (BATEMAN *et al.*, 2021). Os buscadores empregados foram as dez famílias de peptídeos antimicrobianos, defensinas, tioninas, proteínas de transferência de lipídeos (LTPs), snakinas, heveínas, knotinas, sheferdinas, MBP-1, Ib-AMPs, e peptídeos macrocíclicos (GARCÍA-OLMEDO *et al.*, 2001). Os bancos de dados específicos para peptídeos utilizados foram *Antimicrobial Peptide Database (APD3)* (<https://aps.unmc.edu/>) (WANG; LI; WANG, 2016) e *Collection of Anti-Microbial Peptides (CAMP3)* (<http://www.camp.bicnirrh.res.in/>) (THOMAS *et al.*, 2009).

Foram realizadas as análises físico-químicas no *software ExPASy* (<https://www.expasy.org/>) (DUVAUD *et al.*, 2021), para obtenção do ponto isoelétrico, massa molecular, índice de hidropatia média e índice de instabilidade. A predição de toxicidade dos peptídeos encontrados nos bancos de dados foi avaliada no *software ToxinPred* (<https://webs.iitd.edu.in/raghava/toxinpred/>) (GUPTA *et al.*, 2013).

Resultados e Discussão

Utilizando os termos plantas medicinais, biomoléculas ativas e peptídeos antimicrobianos (todos em inglês) em quatro plataformas de busca foi possível verificar uma grande quantidade de artigos científicos nessas temáticas entre 2018 e 2022 (Tabela 1), evidenciando a importância dessa área de pesquisa. As buscas na literatura partem de um problema de pesquisa científica, de uma pergunta sobre um determinado tema, mas é um ir e vir de buscas, pois muitas vezes há a necessidade de refazer as pesquisas de acordo com os resultados obtidos (AZOUBEL, 2020). AZOUBEL, 2020 ainda descreve o quão importante é o crescimento da produção acadêmica, porém relata também que o enorme número de informações se torna difícil de acompanhá-las. Essa busca e o refinamento dos dados, são essenciais para uma boa condução da pesquisa científica.

Para a busca no banco de dados NCBI-Protein para as dez famílias de peptídeos antimicrobianos descritas na literatura, foram encontradas 65 espécies de plantas medicinais com os peptídeos descritos, sendo que 56,7% pertencentes à família das defensinas, e 28,4% das heveínas. LTPs, knotinas, snakinas, peptídeos macrocíclicos e tioninas apresentaram um total de 14,9%, as sheferdinas e os Ib-AMPs não foram detectados em nenhuma espécie nessa pesquisa (Figura 1A). Para a busca no banco de dados UniProtKB/Swiss-Prot, foram encontradas 53 espécies de plantas medicinais, sendo que os peptídeos que apresentaram um número maior de espécies de plantas foram as defensinas com 62,3%, em seguida as knotinas com 11,4% e as heveínas com 9,8%. LTPs, snakinas, tioninas, MBP-1 e os peptídeos macrocíclicos exibiram um total de 16,5%, e as sheferdinas não apresentaram depósitos nas plantas medicinais nessa pesquisa (Figura 1B).

Em ambos os bancos de dados, as defensinas estão em destaque quanto ao número de depósitos nessa pesquisa. São peptídeos ubíquos no reino vegetal, são os mais bem caracterizados entre os AMPs e com amplo espectro de atividade antimicrobiana (SATHOFF; SAMAC, 2019). As heveínas também foram encontradas em evidência nessas buscas e apesar de pertencer a uma família



pequena, é atualmente muito estudada (SLAVOKHOTOVA *et al.*, 2017). As knotinas aparecem em relevância no banco de dados UniProtKB/Swiss-Prot, e além de possuir atividade antimicrobiana, podem inibir enzimas como as proteases (TAM *et al.*, 2015).

Tabela 1 - Número de artigos científicos disponíveis de acordo com os sites de busca e os descritores entre 2018 e 2022.

Sites de busca	Artigos científicos*
Google Acadêmico	
plantas medicinais	16.300
biomoléculas ativas	4.090
peptídeos antimicrobianos	5.770
portal de periódicos da CAPES	
plantas medicinais	69.258
biomoléculas ativas	3.590
peptídeos antimicrobianos	23.709
Science.gov	
plantas medicinais	234
biomoléculas ativas	114
peptídeos antimicrobianos	211
PudMed.gov	
plantas medicinais	16.933
biomoléculas ativas	7.676
peptídeos antimicrobianos	12.677

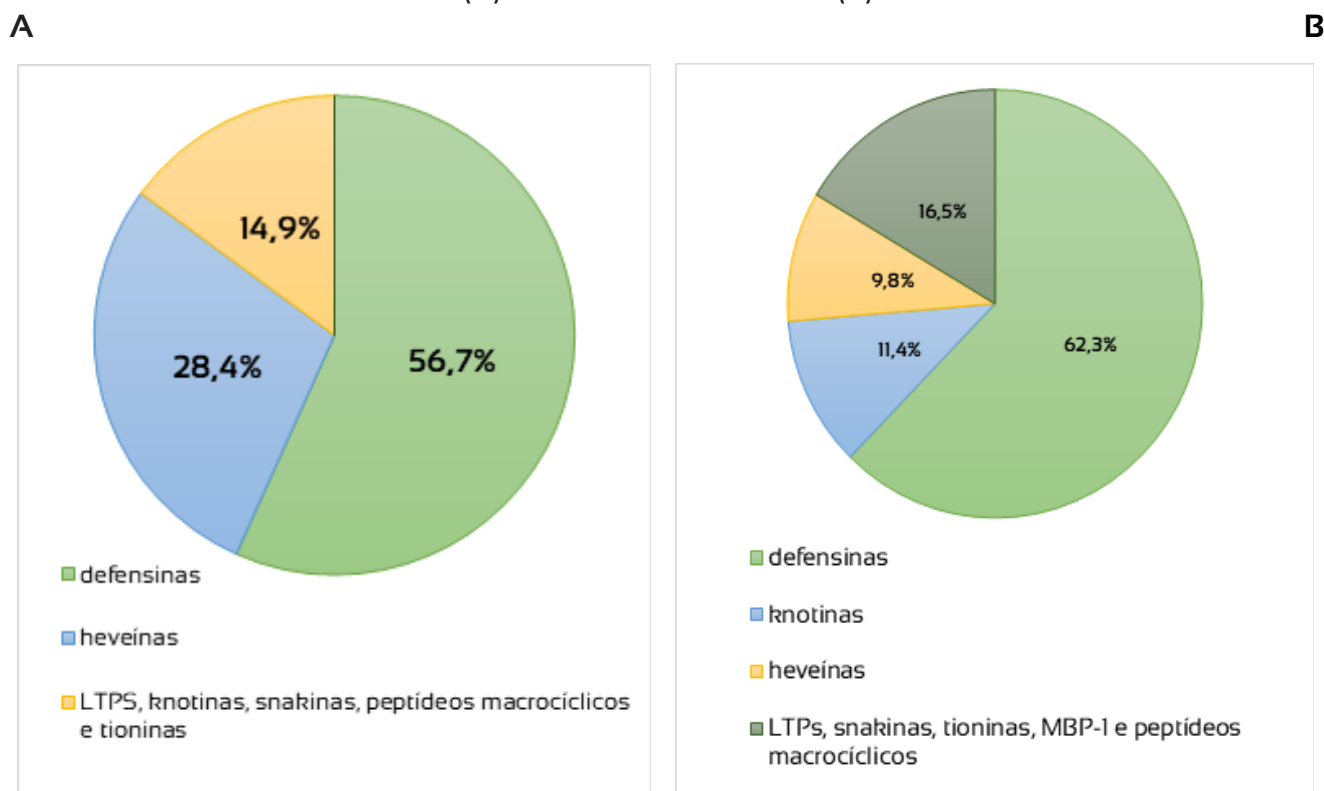
Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Nos bancos de dados específicos para peptídeos foram realizadas buscas para encontrar espécies de plantas medicinais com os peptídeos antimicrobianos depositados. Nesses bancos assim como nos outros não há o filtro de busca automático específico para plantas medicinais, a exploração dos dados foi realizada manualmente. Foram encontradas 14 espécies de plantas medicinais tendo algum representante das 10 famílias de peptídeos, sendo 5 espécies no banco de dados CAMP3 e 9 espécies no APD3 (Tabela 2).

Muitas sequências de peptídeos depositadas em bancos amplos são anotadas automaticamente e muitas vezes sem avaliação funcional, e na era pós genômica um número muito grande de dados está disponível, havendo necessidade de uma ampla análise, em especial em bancos de dados específicos para peptídeos. O APD3 empregado nesse estudo além de fornecer informações valiosas sobre os peptídeos, promove a formação do aluno, pois apresenta várias informações desde glossário (definição de termos e abreviaturas), linha do tempo (peptídeos descobertos anualmente), nomenclatura (métodos para nomear os peptídeos), e a classificação (principais métodos para classificar os peptídeos) (WANG *et al.*, 2022).



Figura 1 – Busca das dez famílias de AMPs em plantas medicinais no banco de dados *NCBI-Protein* (A) e *UniProtKB/Swiss-Prot* (B).



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Nos bancos de dados específicos para peptídeos foram realizadas buscas para encontrar espécies de plantas medicinais com os peptídeos antimicrobianos depositados. Nesses bancos assim como nos outros não há o filtro de busca automático específico para plantas medicinais, a exploração dos dados foi realizada manualmente. Foram encontradas 14 espécies de plantas medicinais tendo algum representante das 10 famílias de peptídeos, sendo 5 espécies no banco de dados CAMP3 e 9 espécies no APD3 (Tabela 2).

Muitas sequências de peptídeos depositadas em bancos amplos são anotadas automaticamente e muitas vezes sem avaliação funcional, e na era pós genômica um número muito grande de dados está disponível, havendo necessidade de uma ampla análise, em especial em bancos de dados específicos para peptídeos. O APD3 empregado nesse estudo além de fornecer informações valiosas sobre os peptídeos, promove a formação do aluno, pois apresenta várias informações desde glossário (definição de termos e abreviaturas), linha do tempo (peptídeos descobertos anualmente), nomenclatura (métodos para nomear os peptídeos), e a classificação (principais métodos para classificar os peptídeos) (WANG *et al.*, 2022).

Foram realizadas as análises físico-químicas com as sequências primárias dos peptídeos das 10 espécies de plantas medicinais selecionadas (espécies com poucos estudos dos AMPs na literatura e espécies com possibilidade de cultivo no local desse estudo para análises *in vitro*), onde foi possível obter o ponto isoelétrico, a massa molecular, o índice de hidropatia média e o índice de instabilidade (Tabela 3). Essas características são importantes para a caracterização de um peptídeo e sua exploração a nível de síntese para aplicação biotecnológica.

**Tabela 2** - Busca de espécies de plantas medicinais em bancos de dados específicos de peptídeos.

Banco de dados: CAMP3				
<i>Espécie</i>	Nome popular	Função medicinal da planta/ tratamento	Peptídeo	Função do peptídeo
<i>Amaranthus caudatus</i>	Amor-mentira-sangrando	Antidiarreica	AC-AMPI	Ligação à quitina
<i>Phytolacca americana</i>	Fitolaca/ Uva-de-rato/ Tintureira	Antiinflamatória, distúrbios gastrointestinais e erupções cutâneas	PAFP-S	Antifúngico
<i>Eucommia ulmoides</i>	Árvore da Borracha Hardy	Redução da pressão arterial	EAFP2	Antifúngico
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Castanha-da-índia	Antiinflamatória anti-hemorroidal e vasoconstritora	Defensina	Antimicro-biano
<i>Macadamia integrifolia</i>	Noz de macadâmia	Prevenção do diabetes e doenças cardiovasculares	MiAMPI	Antimicro-biano
Banco de dados: APD3				
<i>Espécie</i>	Nome popular	Função medicinal da planta/ tratamento	Peptídeo	Função
<i>Clitoria ternatea</i>	Ervilha borboleta	Antioxidante	Ct-AMPI	Antifúngico
<i>Amaranthus caudatus</i>	Amor-mentira-sangrando	Antidiarreica	Ac-AMP2	Antifúngico
<i>Ginkgo biloba</i>	Nogueira-do-japão/ Árvore-avenca	Antioxidante e vasodilatação	Ginkbilobin	Antiviral e Antifúngico
<i>Capsella bursa-pastoris</i>	Bolsa-de-pasto	Adstringente e hemostático	Shepherin I	Antifúngico
<i>Viscum álbum</i>	Visco-branco	Anticancerígeno	Viscotoxina A3	Antifúngico, Hemolítico, Anticancerígeno
<i>Nigella sativa</i>	Cominho preto	Antioxidante	Ns-DI	Antifúngico
<i>Macadâmia integrifolia</i>	Amor-mentira-sangrando	Antidiarreica	MiAMPI	Antimicro-biano
<i>Persea americana var. drymifolia</i>	Louro-abacate/ Pera abacate	Antianêmica	PaSn	Antimicro-biano
<i>Zizyphus jujuba</i>	Jujuba.	Antioxidante	Snakin-Z	Antimicro-biano

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

A predição de toxicidade foi realizada com a sequência dos 37 peptídeos. Entre eles, 12 apresentaram sequências com ausência de toxicidade (Tabela 3). A predição de toxicidade auxilia em avaliar qual parte da sequência aminoacídica poderia ser utilizada para síntese do peptídeo com atividade funcional e sem apresentar danos ao organismo humano. Dentre os peptídeos encontrados, é possível dar ênfase a uma defensina em *Cannabis sativa*, *Mucuna pruriens*, a uma heveína em *Trifolium pratense* e ao MBP-1 em *Ricinus communis*. Todos esses peptídeos podem ter um potencial uso biotecnológico, em especial por não apresentarem regiões com toxicidade às células de mamíferos. Além do mais, as ferramentas de bioinformática permitem acelerar a descoberta de novos peptídeos bioativos, e podem ser utilizadas para realizar clivagens enzimáticas *in silico*, possibilitando descobertas de sequências criptografadas dentro da sequência do peptídeo (SENADHEERA *et al.*, 2022).

**Tabela 3 - Características físico-químicas dos peptídeos e predição de toxicidade.**

Espécie	Código	Toxicidade	pI	Média de Hidropatia*	Índice de Instabilidade
<i>Cannabis sativa</i>	XP_030508532.1 defensina Ec-AMP-D2	Ausente	9,54	-0,051	40,61 Instável
	KAF4388996.1 proteína hipotética F8388_026725	Presente	8,14	0,195	42,87 Instável
	KAF4377060.1 proteína hipotética G4B88_023846	Ausente	9,77	0,01	41,22 Instável
	KAF4375039.1 proteína hipotética G4B88_004790	Presente	8,49	-0,132	67,45 Instável
	KAF4361306.1 proteína hipotética F8388_001195	Ausente	9,77	0,01	41,22 Instável
	KAF4361305.1 proteína hipotética F8388_001194	Presente	9,14	0,246	48,07 Instável
	KAF4359108.1 proteína hipotética F8388_005217	Presente	9,41	0,289	68,80 Instável
	KAF4359107.1 proteína hipotética F8388_005216	Ausente	8,89	-0,067	64,46 Instável
	KAF4349099.1 proteína hipotética G4B88_029068	Presente	8,49	-0,132	67,45 Instável
	<i>Mucuna pruriens</i>	RDX97528.1 proteína hipotética CR513_19694, parcial	Presente	6,26	-0,057
RDY09218.1 Proteína 2 semelhante a defensina		Ausente	9,16	0,078	41,54 Instável
RDX85091.1 Proteína semelhante a defensina 183, parcial		Presente	7,33	-0,378	39,71 Estável
RDX71796.1 proteína hipotética CR513_48801		Presente	6,68	-0,108	31,99 Estável
RDX69513.1 proteína hipotética CR513_51365, parcial		Ausente	9,78	0,145	55,16 Instável
RDX65018.1 proteína hipotética CR513_56358, parcial		Presente	8,88	0,465	36,85 Estável
RDX65017.1 Proteína semelhante a defensina 4, parcial		Presente	9,24	-0,095	42,24 Instável
RDX63214.1 proteína hipotética CR513_58384		Presente	8,93	0,108	35,12 Estável
<i>Artemisia vulgaris</i>	AAO24900.1 principal alérgeno de pólen Art v I precursor	Presente	7,49	-0,454	78,11 Instável
	pdb 2KPY A Cadeia A, Arte do alérgeno principal de pólen v	Presente	8,17	-0,943	93,59 Instável
<i>Trifolium pratense</i>	PNY07089.1 precursor semelhante à endoquitinase a2	Presente	6,28	-0,222	41,02 Instável
	PNY14627.1 peptídeo antimicrobiano relacionado à MBP-1 (LEM1)	Presente	7,51	0,401	44,42 Instável
	PNY04686.1 quitinase/Hevein/PR-4/Wheatwin2	Presente	5,85	-0,287	25,65 Instável



**Tabela 3 - Características físico-químicas dos peptídeos e predição de toxicidade (cont.).**

	PNX63633.1 quitinase/Hevein/PR-4/Wheatwin2	Ausente	4,07	-0,187	-0,63 Estável
	PNX61800.1 quitinase/Hevein/PR-4/Wheatwin2	Ausente	3,99	0,089	29,43 Estável
<i>Ricinus communis</i>	XP_002525743.1 endoquitinase	Presente	6,28	-0,239	43,83 Estável
	XP_015579647.1 NPC transportador de colesterol intracelular 1 isoforma X2	Ausente	5,13	0,32	41,92 Instável
	XP_002527152.2 NPC transportador de colesterol intracelular 1 isoforma XI	Presente	5,13	0,324	41,63 Instável
	EEF36642.1 classe I quitinase, putativa	Presente	6,28	-0,239	43,83 Instável
	EEF35234.1 proteína hipotética conservada	Ausente	5,52	0,49	43,93 Instável
<i>Mucuna pruriens</i>	RDX77230.1 proteína hipotética CR513_42679, parcial	Presente	8,49	-0,356	43,70 Instável
	RDY12671.1 Endoquitinase PR4, parcial	Presente	4,36	-0,349	24,78 Estável
	RDX85451.1 Pro-heveína, parcial	Presente	5,13	-0,209	28,64 Estável
<i>Prunus dulcis</i>	XP_034222603.1 endoquitinase EP3-like	Presente	5,13	-0,257	28,29 Estável
<i>Panax nototinseng</i>	QBZ28549.1 classe I quitinase	Presente	6,41	-0,37	58,95 Estável
	KAF1778673.1 Domínio tipo lisozima	Ausente	6,57	-0,022	41,05 Instável
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	pdb 5G5F A Cadeia A, roseltida rT1	Presente	7,78	1,348	24,31 Estável
<i>Ricinus communis</i>	EEF49237.1 mbp-1 interagindo proteína-2a, putativo	Ausente	5,81	0,219	26,97 Estável

*Uma escala combinando hidrofobicidade e hidrofiliabilidade de grupos R. Os valores refletem a energia livre (ΔG) de transferência da cadeia lateral do aminoácido de um solvente hidrofóbico para a água. Esta transferência é favorável ($\Delta G < 0$; valor negativo no índice) para cadeias laterais de aminoácidos carregadas ou polares, e desfavorável ($\Delta G > 0$; valor positivo no índice) para aminoácidos com cadeias laterais apolares ou mais hidrofóbicas (NELSON; COX, 2014).

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Conclusão

Foi possível verificar avanços nos estudos de moléculas do metabolismo primário em plantas medicinais, os peptídeos antimicrobianos. Muitos já estão depositados nos bancos de dados, porém não há um filtro de busca específico para essas plantas. Foi necessário realizar uma busca manual e com isso a obtenção de um compilado de peptídeos estudados até o presente momento.

Um número maior de depósitos dos peptídeos defensina, heveína e knotina, foi encontrado, nos quais podem ser destinados à exploração *in vitro* em espécies de plantas medicinais.

Alguns peptídeos foram preditos sem toxicidade às células de mamíferos e apresentaram como característica físico-química estabilidade em sua estrutura, a saber uma heveína presente em



Trifolium pratense. Esses peptídeos apresentaram grande destaque para a exploração biotecnológica.

Agradecimentos

À Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG) pelo apoio na execução desse trabalho, e por fomentar a bolsa de produtividade da última autora e à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento da bolsa de iniciação científica da primeira autora.

Referências

- AZOUBEL, M. S. Como Planejar e Executar buscas na Literatura Científica? **Perspectivas em Análise do Comportamento**, v. 10, n. 02 p. 256-266, 2020. Disponível em: <https://www.revistaperspectivas.org/perspectivas/article/view/627>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.
- BATEMAN, A.; MARTIN, M. J.; ORCHARD, S.; MAGRANE, M.; AGIVETOVA, R.; AHMAD, S.; ALPI, E.; BOWLER-BARNETT, E. H.; BRITTO, R.; BURSTEINAS, B.; BYE-A-JEE, H.; COETZEE, R.; CUKURA, A.; DA SILVA, A.; DENNY, P.; DOGAN, T.; EBENEZER, T. G.; FAN, J.; CASTRO, L. G.; ... TEODORO, D. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. **Nucleic Acids Research**, V. 49, n. 01, p. 480-489, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778908/>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.
- DUVAUD, S.; GABELLA, C.; LISACEK, F.; STOCKINGER, H.; IOANNIDIS, V.; DURINX, C. ExPasy, the Swiss Bioinformatics Resource Portal, as designed by its users. **Nucleic Acids Research**, v. 49, N. 1, p. 216-227, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8265094/>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.
- GARCÍA-OLMEDO, F.; RODRÍGUEZ-PALENZUELA, P.; MOLINA, A.; ALAMILLO, J. M.; LÓPEZ-SOLANILLA, E.; BERROCAL-LOBO, M.; POZA-CARRIÓN, C. Antibiotic activities of peptides, hydrogen peroxide and peroxyxynitrite in plant defence. **FEBS Letters**, v. 498, n. 2-3 p. 210-222, 2001. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0014-5793%2801%2902456-5>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.
- GOLDSTEIN, A. M. The NCBI Databases: An Evolutionist's Perspective. **Evolution: Education and Outreach**, v. 3, p. 451-455, 2010. Disponível em: <https://evolution-outreach.biomedcentral.com/articles/10.1007/s12052-010-0258-5#citeas>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.
- GUPTA, S.; KAPOOR, P.; CHAUDHARY, K.; GAUTAM, A.; KUMAR, R.; RAGHAVA, G. P. S. In Silico Approach for Predicting Toxicity of Peptides and Proteins. **PLoS ONE**, v. 8, no. 9, p. 1-10, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073957>. Acesso em: 08 de mar. de 2023.
- JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal of HerbMed Pharmacology**, v. 7, p 1-7. 2018. Disponível em: <http://herbmedpharmacol.com/Article/jhp-1198>. Acesso em: 08 de mar. de 2023.
- MAKHLYNETS, O. V.; CAPUTO, G. A. Characteristics and therapeutic applications of antimicrobial peptides. **Biophysics Reviews**, v. 2, n. 1, 011301, 2021. Disponível em: <https://aip.scitation.org/doi/full/10.1063/5.0035731>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.
- MARSHALL, S. H.; ARENAS, G. Antimicrobial peptides: A natural alternative to chemical antibiotics and a potential for applied biotechnology. **Electronic Journal of Biotechnology**, v. 6, n. 3, p. 271-284, 2003. Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-34582003000300011. Acesso em: 08 de mar. de 2023.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6. ed, Porto Alegre: Artmed, 2014. 1250 páginas.



PIRTSKHALAVA, M.; AMSTRONG, A. A.; GRIGOLAVA, M.; CHUBINIDZE, M.; ALIMBARASHVILI, E.; VISHNEPOLSKY, B.; GABRIELIAN, A.; ROSENTHAL, A.; HURT, D. E.; TARTAKOVSKY, M. DBAASP v3: Database of antimicrobial/cytotoxic activity and structure of peptides as a resource for development of new therapeutics. **Nucleic Acids Research**, v.49, n.1, p.288-297, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/49/D1/D288/5957160>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.

RÍOS, J. L.; RECIO, M.C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 100, n. 1–2, p. 80–4, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874105003247?via%3Dihub>. Acesso em: 08 de mar. de 2023.

SATHOFF, A. E.; SAMAC, D. A. Antibacterial activity of plant defensins. **Molecular Plant-Microbe Interactions**, v. 32, n. 5, p. 507-514, 2019. Disponível em: <https://apsjournals.apsnet.org/doi/full/10.1094/MPMI-08-18-0229-CR>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.

SELS, J.; MATHYS, J.; DE CONINCK, B. M. A.; CAMMUE, B. P. A.; DE BOLLE, M. F. C. Plant pathogenesis-related (PR) proteins: A focus on PR peptides. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 46, n. 11, p. 941–50, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0981942808001137?via%3Dihub>. Acesso em: 08 de mar. de 2023.

SENADHEERA, T. R. L.; HOSSAIN, A.; DAVE, D.; SHAHIDI, F. In Silico Analysis of Bioactive Peptides Produced from Underutilized Sea Cucumber By-Products—A Bioinformatics Approach. **Marine Drugs**, v. 20, n. 610, p. 2-16, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md20100610>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.

SLAVOKHOTOVA, A.A.; SHELENKOV, A.A.; ANDREEV, Y.A.; ODINTSOVA, T.I. Hevein-like antimicrobial peptides of plants. **Biochemistry (Moscow)**, v. 82, n. 13 p. 1659-174, 2017. Disponível em: <http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v82/full/82130209.html>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.

TAM, J. P.; WANG, S.; WONG, K. H.; TAN, W. L. Antimicrobial peptides from plants. **Pharmaceuticals**, v. 8, n. 4, p. 711–57, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4695807/>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.

THOMAS, S.; KARNIK, S.; BARAI, R. S.; JAYARAMAN, V. K.; IDICULA-THOMAS, S. CAMP: A useful resource for research on antimicrobial peptides. **Nucleic Acids Research**, v. 38, n. 1, p. 774–80, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808926/>. Acesso em: 08 de mar. de 2023.

TUNGMUNNITHUM, D.; THONGBOONYOU, A.; PHOLBOON, A.; YANGSABAI, A. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. **Medicines**, v. 5, n. 3, p. 93 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165118/>. Acesso em: 08 de mar. de 2023.

UDENIGWE, C.C. Bioinformatics approaches, prospects and challenges of food bioactive peptide research. **Trends in Food Science and Technology**, v.3, N.2, p. 13-143. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224414000284>. Acesso em: 08 de mar. de 2023.

WANG, G.; LI, X.; WANG, Z. APD3: The antimicrobial peptide database as a tool for research and education. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. 1, p. 1087–93, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702905/>. Acesso em: 07 de mar. de 2023.

WANG, G.; ZIETZ, C. M.; MUDGAPALLI, A.; WANG, S.; WANG, Z. The evolution of the antimicrobial peptide database over 18 years: Milestones and new features. **Protein Science**, v. 1, n. 31, p. 92–106,



2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8740828/> . Acesso em: 07 de mar. de 2023.

WIMLEY, W. C.; HRISTOVA, K. Antimicrobial peptides: Successes, challenges and unanswered questions. **Journal of Membrane Biology**, v. 239, n.1–2, p. 27-34. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3166253/>. Acesso em: 08 de mar. de 2023.